Inne
Med

Ein Lehrbuch für Studie

Begründet von Ludwig

3. neubearbeitete Aufla

Hans Adolf Kühn

2

Verdauungsor
Stoffwechsel
Physikalische
Vegetative St

Innere Medizin
Ein Lehrbuch für Studierende der Medizin und Ärzte 2

Innere Medizin

Ein Lehrbuch für Studierende der Medizin und Ärzte

Begründet von Ludwig Heilmeyer

Dritte, neubearbeitete Auflage
herausgegeben von Hans Adolf Kühn

---

2 *Verdauungsorgane · Nieren · Harnwege*
Endokrinologie · Stoffwechsel · Immunopathologie · Physikalische Einwirkungen
Vergiftungen · Vegetative Störungen

Bearbeitet von K. Beck J. Beyer W. Böhm G. Clauser
H. J. Dengler H. Ditschuneit W. Ewald G. Fuhrmann
A. H. Gaca H.-J. Holtmeier H. Jesserer H. Kasper
L. Kerp F. Köchel W. F. Körner K. Krentz H. A. Kühn
F. A. Marongiu D. P. Mertz K.-H. Meyer zum Büschenfelde
P. A. Miescher R. Petzoldt H. H. Renemann K. Retiene
J. Schirmeister K. Schöffling L. Weisbecker R. Ziegler

Mit 205 Abbildungen, davon 8 farbige

Springer-Verlag Berlin · Heidelberg · New York 1971

Hans Adolf Kühn, Professor Dr., Direktor der Medizinischen Universitäts-Klinik,
D-8700 Würzburg, Luitpoldkrankenhaus

ISBN-13: 978-3-642-65283-7 e-ISBN-13: 978-3-642-65282-0
DOI: 10.1007/978-3-642-65282-0

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdruckes, der Entnahme von Abbildungen, der Funksendung, der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Wege und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Bei Vervielfältigungen für gewerbliche Zwecke ist gemäß § 54 UrhG eine Vergütung an den Verlag zu zahlen, deren Höhe mit dem Verlag zu vereinbaren ist. © by Springer-Verlag Berlin . Heidelberg 1955, 1961, 1971.
Library of Congress Catalog Card Number 72-170093.
Gesamtherstellung: Universitätsdruckerei H. Stürtz AG, Würzburg

Softcover reprint of the hardcover 3rd edition 1971

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Vorwort zur dritten Auflage

10 Jahre nach dem Erscheinen der 2. Auflage kann nunmehr die 3. Auflage des „Lehrbuches der inneren Medizin" vorgelegt werden. Bereits 1964 hatte sein Begründer, Prof. Dr. Dr. h. c. Ludwig Heilmeyer eine Neuauflage vorgesehen, doch konnte er den Plan infolge seiner Berufung zum Gründungsrektor der Universität Ulm zunächst nicht weiter verfolgen. Erst 1967 griff er, dem Drängen seiner Freunde und Schüler folgend, das Vorhaben wieder auf und entwickelte einen Plan, der zwar die Grundkonzeption der 1. und 2. Auflage beibehielt, aber, der fortschreitenden Spezialisierung der inneren Medizin Rechnung tragend, eine weitere Unterteilung des Stoffes vorsah. Dementsprechend wurde auch die Zahl der Mitarbeiter durch Heranziehung weiterer Kollegen aus anderen Kliniken vergrößert. Durch den plötzlichen Tod von Prof. Heilmeyer im September 1969 gerieten die Arbeiten vorerst ins Stocken. Als der Unterzeichnete sich entschloß, die Herausgabe zu übernehmen, lagen erst knapp zwei Drittel der Manuskripte vor. Neue Probleme ergaben sich durch den Rücktritt einiger, anfänglich für die Mitarbeit vorgesehener Autoren. Nur die rasche Bereitschaft neu gewonnener Mitarbeiter ermöglichte die Weiterführung des Werkes.

So mancher wird sich, wenn er ein Lehrbuch zur Hand nimmt, das das gesamte Gebiet der inneren Medizin beinhaltet, die Frage vorlegen, ob in der heutigen Zeit der immer rascher fortschreitenden Spezialisierung eine solche Gesamtdarstellung des Faches überhaupt noch sinnvoll ist. Auch der Unterzeichnete hat sich, als der Verlag nach dem Tode von Prof. Heilmeyer an ihn herantrat, mit diesem Problem auseinandergesetzt und es im Kreise seiner Freunde und Mitarbeiter immer wieder zur Diskussion gestellt. Letztlich sind wir aber zu der Einsicht gelangt, daß die Überlegungen, die den Begründer dieses Lehrbuches vor 16 Jahren dazu veranlaßten, ein Lehrbuch der inneren Medizin zusammen mit seinen Freiburger Mitarbeitern zu schreiben, und die er in seinem einleitenden, auch in dieser Auflage übernommenen Kapitel „Grundlagen der Heilkunde" dargelegt hat, auch heute noch Gültigkeit besitzen. So unumgänglich notwendig die Spezialisierung für den wissenschaftlichen Fortschritt der Heilkunde ist — so notwendig ist es doch andererseits für die praktische Ausübung der inneren Medizin, das Gesamtfach als solches zu erhalten. Diese Einstellung kommt auch in den jüngsten offiziellen Verlautbarungen der deutschen Gesellschaft für innere Medizin und des Berufsverbandes deutscher Internisten zum Ausdruck.

Die 3. Auflage unterscheidet sich von der 1. und 2. vor allem durch den Verzicht auf die Einbeziehung der Erkrankungen des Nervensystems. Dies geschah aus der Überlegung heraus, daß die Neurologie sich seit langem zu einem so selbstständigen Fach entwickelt hat, daß zu ihrer Erlernung auf das Studium spezieller neurologischer Fachbücher nicht verzichtet werden kann. Trotz dieser Beschränkung ist der Umfang des Werkes durch die Hereinnahme einiger neuer Kapitel (internistische Untersuchung, Sarkoidose, Thrombose und Embolie, Angiologie, Immunopathologie, gegenseitige Beeinflussung von Arzneimitteln), bzw. die stärkere Untergliederung anderer Kapitel (z. B. Nieren, ableitende Harnwege, Elektrolyt- und Wasserhaushalt, Krankheiten des endokrinen Systems und des Stoffwechsels) so angewachsen, daß die Unterbringung des Stoffes in einem Bande nicht mehr möglich war. Das wird von manchen Lesern bedauert werden, war aber aus den genannten Gründen nicht zu umgehen.

Wenn die 3. Auflage des „Heilmeyer" nach Überwindung so vieler Schwierigkeiten nun zu einem Abschluß gekommen ist, so ist das nicht zuletzt dem Umstand zu verdanken, daß der Herausgeber immer wieder von seinen Freunden ermutigt und zur Weiterarbeit ermuntert wurde. Ihnen sei dafür gedankt, so besonders Herrn Prof. von Brunn, Basel, Herrn Prof. Begemann, München, Herrn Prof. Klepzig, Königstein, und nicht zuletzt den Herren des Springer-Verlages Herrn Dr. Götze und Herrn Bergstedt. Sein Dank gilt ferner allen alten und neu hinzugekommenen Autoren, darunter vor allem Herrn Prof. Schöffling, Frankfurt und seinen Mitarbeitern, die ohne Zögern einsprangen, als es galt, das Kapitel „Krankheiten des endokrinen Systems und des Stoffwechsels" neu zu bearbeiten. Für die mühevolle Arbeit am Sachverzeichnis danke ich Herrn Dr. Ulrich Gunzer und Frau Jutta Gunzer, für die Hilfe beim Lesen der Korrekturen Frau Ruth Gorn. So ist zu hoffen, daß der „Heilmeyer" auch in seiner 3. Auflage den Erwartungen entspricht, die an ein modernes Lehrbuch der inneren Medizin gestellt werden müssen, und sowohl den Studierenden der Medizin für die Vertiefung ihrer im Hörsaal und am Krankenbett erworbenen Kenntnisse als auch dem praktizierenden Arzt als Informationsquelle von Nutzen ist. Möge das Buch zudem die Erinnerung an seinen Begründer wachhalten, dem der Unterzeichnete als seinem langjährigen verständnisvollen klinischen Lehrer immer zu Dank verpflichtet bleiben wird.

Würzburg, Juli 1971 Hans Adolf Kühn

Vorwort zur ersten Auflage

Die innere Medizin hat im Laufe der letzten 20 Jahre einen Umfang des Wissens erreicht, der in vielen Ländern der Welt dazu geführt hat, das Gesamtfach in zahlreiche Teilfächer aufzulösen, weil es einem einzelnen nicht mehr möglich ist, das Gesamtwissen völlig zu beherrschen. Vorteile und Nachteile einer solchen weitgehenden Spezialisierung liegen klar auf der Hand: Vorteile für die Forschung, höheres Wissen im klar erkannten Einzelfall sprechen für die Spezialisierung, Mangel an Gesamtüberblick und viele Möglichkeiten des Irrtums am Krankenbett, die ein zu enges Sehen mit sich bringt, sprechen dagegen. Dieses große Problem eines breiten Gesamtüberblicks und gleichzeitiger bestmöglicher Beherrschung des Einzelwissens ist eines der brennendsten Probleme der Gegenwartsmedizin, was sich auch auf die Gestaltung unserer Lehrbücher auswirkt. Im vorliegenden Lehrbuch der inneren Medizin ist erstmals auf Anregung von Herrn Dr. Ferdinand Springer ein neuer Versuch unternommen: Das Buch ist weder von einem einzigen Autor noch von völlig getrennten Spezialisten geschrieben, sondern von einer einheitlichen Klinik der inneren Medizin, wie sie in Deutschland, vielleicht zum Vorteil unserer Entwicklung, heute noch besteht.

Dadurch schien uns die einheitliche Linie trotz bestmöglicher Beherrschung des Einzelwissens gewahrt. Ob dieses Ziel erreicht wurde, mag der Leser entscheiden.

In der Planung des Buches sind wir von der üblichen Einteilung nach den Sedes Morborum in manchen Punkten abgewichen und haben das zugrunde liegende Krankheitsgeschehen in den Mittelpunkt der Betrachtung gestellt. So sind die Kapitel über Tuberkulose, Rheumatismus und allergische Krankheiten entstanden.

Auch erschien es uns unmöglich, ein modernes Lehrbuch der inneren Medizin zu schreiben, ohne den Fragen der psychischen Genese und der Psychotherapie einen breiteren Raum zu geben. Dies ist im Kapitel der vegetativen Störungen durch den Psychotherapeuten meiner Klinik geschehen. Ein kurzer Abriß der Neurologie am Schlusse des Buches sollte den Inneren Mediziner an die zahlreichen Verbindungen mit dieser bereits auch in Deutschland zum Sonderfach gewordenen Disziplin erinnern.

Die Verteilung der Kapitel auf die einzelnen Mitarbeiter erfolgte allein unter dem Gesichtspunkt des besonderen Interesses jedes einzelnen Bearbeiters. Die Mehrzahl der Kapitel-Autoren sind auf dem von ihnen bearbeiteten Gebiet längst wissenschaftlich hervorgetreten und als Abteilungsleiter für dieses Gebiet an meiner Klinik lehrend und praktisch wirkend tätig. So darf ich nach Abschluß des Werkes allen meinen Mitarbeitern, die mit Freude und Fleiß diese schwierige Arbeit unternommen haben, meinen Dank aussprechen, ebenso dem Verlag, der sich besonders bemüht hat, trotz bester Ausstattung den Preis auch für Studierende erschwinglich zu gestalten. So hoffen wir, daß der Nutzen, den die Studierenden der Medizin und vielleicht auch die praktischen Ärzte, die ihr Wissen auf dem laufenden zu halten sich bemühen, daraus zu ziehen vermögen, der aufgewandten Mühe der Darsteller entspricht.

Freiburg, i.Br., Oktober 1955

Ludwig Heilmeyer

Inhalt

Krankheiten der Verdauungsorgane. Von K. Beck, H. Kasper, K. Krentz und H. A. Kühn. Mit 58 Abbildungen, davon 3 farbige 1

A. Krankheiten der Mundhöhle. Von H. Kasper 1

I. Entzündliche Erkrankungen der Mundschleimhaut 1

II. Tumoren der Mundhöhle 2

III. Krankhafte Veränderungen der Zunge 2

IV. Krankheiten der Speicheldrüsen 2

B. Krankheiten des Oesophagus. Von K. Krentz. Mit 9 Abbildungen 5

I. Anatomische und physiologische Vorbemerkungen 5

II. Untersuchungsmethoden 6

1. Die Sondierung der Speiseröhre 6

2. Die Röntgenuntersuchung 7

3. Die Oesophagoskopie 7

III. Allgemeine Symptomatologie 8

IV. Angeborene Anomalien 8

V. Lageveränderungen des Oesophagus 9

VI. Motilitätsstörungen 9

a) Oesophaguskrampf (Oesophagospasmus, Oesophagismus) 9

b) Die idiopathische Oesophagusdilatation (Megaoesophagus, Achalasie, Kardiospasmus) 10

VII. Lokale, nicht tumoröse Wandveränderungen (Divertikel) 13

VIII. Entzündungen und Ulcerationen des Oesophagus 15

IX. Traumatische Verletzungen des Oesophagus 18

1. Perforationen 18

2. Verätzungen 19

X. Störungen der venösen Blutzirkulation im Oesophagus (Oesophagusvaricen) 20

XI. Tumoren des Oesophagus 22

a) Gutartige Tumoren 22

b) Bösartige Geschwülste 22

α) Oesophagus-Carcinom 22

β) Sarkom 24

C. Krankheiten des Magens und des Zwölffingerdarmes. Von K. Krentz. Mit 17 Abbildungen, davon 3 farbige 25

I. Anatomische und physiologische Vorbemerkungen 25

II. Untersuchungsmethoden 26

1. Sekretorische Funktionsanalyse der Magenschleimhaut 27

2. Röntgenuntersuchung 29

3. Gastroskopie 30

4. Cytologische Untersuchungsverfahren 30

5. Saugbiopsie 30

III. Allgemeine Symptomatologie der Magenkrankheiten 31

IV. Lage- und Formveränderungen des Magens 32
1. Hiatushernie 32
2. Der Kaskadenmagen 34
3. Gastroptose 34
4. Magenvolvulus 34
V. Gastritis 34
VI. Das gastro-duodenale Ulcus 39
1. Ulcus ventriculi 41
2. Das Ulcus duodeni 45
3. Das Zollinger-Ellison-Syndrom 46
VII. Magentumoren 46
1. Gutartige Tumoren 46
2. Maligne Tumoren 47
3. Das Magensarkom 51
VIII. Funktionelle Gastropathien (sog. Magenneurosen, nervöser Reizmagen) . 51
IX. Seltene Magenerkrankungen 52
X. Der operierte Magen 53
XI. Erkrankungen des Duodenum 57

D. Krankheiten des Dünndarmes. Von H. Kasper. Mit 12 Abbildungen . . . 59
I. Anatomische Vorbemerkungen 59
II. Vorbemerkungen zur Physiologie und Pathophysiologie des Dünndarmes 59
III. Untersuchungsmethoden 60
1. Methoden zur Prüfung der Dünndarmresorption 60
2. Bestimmung des Verlustes von Plasmaproteinen ins Darmlumen 61
3. Bakteriologische und serologische Untersuchungen 61
4. Mikroskopische Untersuchung bioptisch gewonnener Dünndarmschleimhaut 61
5. Röntgenologische Dünndarmuntersuchungen 62
IV. Klinik der Dünndarmerkrankungen 62
1. Störungen der Darmwegsamkeit und der Darmdurchblutung 62
a) Dünn- und Dickdarmstenosen 62
b) Angina abdominalis 64
2. Entzündliche Erkrankungen des Dünndarmes 64
a) Akute Enteritis (Darmkatarrh) 64
b) Chronische Enteritis 65
c) Dünndarmtuberkulose 65
d) Syphilis 65
e) Aktinomykose 65
f) Infektion mit Pasteurella pseudotuberculosis 65
g) Enteritis necroticans (Darmbrand) 66
h) Enteritis regionalis (Morbus Crohn) 66
3. Tumoren und Divertikel des Dünndarmes 67
a) Carcinoid 67
b) Gutartige Dünndarmtumoren 67
c) Dünndarmdivertikel 68
4. Mit Resorptionsstörungen einhergehende Dünndarmerkrankungen . . . 68
a) Einheimische Sprue (nicht tropische Sprue, Erwachsenen-Cöliakie, gluteninduzierte Enteropathie, idiopathische Steatorrhoe) 69
b) Tropische Sprue 70
c) Sekundäre oder symptomatische Sprue 70
d) Lactasemangelsyndrom (Lactose-Malabsorption, Milchzuckerunverträglichkeit) 71
e) Morbus Whipple (Lipodystrophia intestinalis) 72
f) Enterales Eiweißverlustsyndrom (Exsudative (Gastro-) Enteropathie, eiweißverlierende Enteropathie, Eiweißdiarrhoe, idiopathische Hypoproteinämie) 73

5. Die diätetische Behandlung von Dünndarmerkrankungen 74
6. Darmparasiten 75
a) Bandwürmer (Cestoden) 76
b) Nematoden 78

E. Krankheiten des Dickdarmes. Von H. A. Kühn. Mit 3 Abbildungen . . . 81
1. Anatomische und physiologische Vorbemerkungen 81
2. Untersuchungsmethoden 81
3. Form- und Lageanomalien des Dickdarmes und umschriebene Wandveränderungen 82
a) Enteroptose (Glénardsche Krankheit) 82
b) Megacolon (Hirschsprungsche Krankheit) 82
c) Dickdarmdivertikel 83
4. Entzündliche Erkrankungen des Dickdarms (einschl. Appendicitis) . . . 83
a) Unspezifische Entzündungen 83
α) Colitis ulcerosa (Colitis gravis) 83
β) Auf das Rectum beschränkte Entzündungen (Proctitis) 87
γ) Appendicitis (Wurmfortsatzentzündung, Blinddarmentzündung) 87
b) Spezifische Entzündungen im Bereich des Dickdarmes 89
α) Tuberkulose 89
β) Syphilis 89
γ) Aktinomykose 89
5. Allergische und nervöse Dickdarmkrankheiten 89
a) Colica mucosa 89
b) Habituelle Obstipation 90
6. Haemorrhoiden 92
7. Tumoren des Dickdarmes 93
a) Gutartige Tumoren 93
b) Bösartige Tumoren (Colon- und Rectumcarcinom) 93

F. Krankheiten der Leber. Von H. A. Kühn. Mit 13 Abbildungen 95
I. Anatomische und physiologische Vorbemerkungen 95
II. Allgemeine Symptomatologie der Leberkrankheiten 101
III. Ikterus (Pathogenese und klinische Syndrome) 102
IV. Durch kongenitale Bilirubinstoffwechsel- bzw. Ausscheidungsstörungen bedingte Ikterusformen 103
1. Icterus juvenilis intermittens (Meulengracht), Cholémie simple familial (Gilbert) 103
2. Die sog. primäre Shunt-Hyperbilirubinämie 103
3. Crigler-Najjar-Syndrom 103
4. Dubin-Johnson (Sprinz-Nelson)-Syndrom und Rotor-Syndrom 103
Coma hepaticum (Leberkoma) 104
V. Virushepatitis [Hepatitis epidemica und hämatogene (Serum-) Hepatitis] . 105
1. Besondere Verlaufsformen und Komplikationen 108
2. Folgezustände der Virushepatitis 109
3. Ohne morphologisches Substrat einhergehende Funktionsstörungen (Posthepatitis-Syndrom und posthepatitische Hyperbilirubinämie) 109
VI. Chronische Hepatitis 111
VII. Granulomatöse Hepatitis 112
VIII. Akute und subakute Leberdystrophie 113
IX. Lebercirrhose 114
X. Umschriebene entzündliche Erkrankungen der Leber 119
XI. Spezifische Entzündungen der Leber 119
1. Lebersyphilis 119

2. Lebertuberkulose 119
XII. Toxische Leberschäden 120
XIII. Alkoholschädigung der Leber 120
XIV. Fettleber 120
XV. Leber und Schwangerschaft 121
XVI. Leberschäden bei Erkrankungen des Kreislaufs und der Gefäße 122
XVII. Portale Hypertension und Pfortaderthrombose 122
XVIII. Leberveränderungen bei Speicherkrankheiten 124
1. Primäre idiopathische Eisenspeicherkrankheit (Hämochromatose, Siderophilie) 124
2. Sekundäre Siderosen 125
3. Weitere Speicherkrankheiten mit Leberbeteiligung 125
XIX. Hepatische Porphyrien 125
1. Akute hepatische Porphyrie 125
2. Porphyria cutanea tarda 126
Porphyria variegata 126
Tumoren der Leber 127
Parasiten der Leber 127
G. Krankheiten der Gallenwege. Von H.A.Kühn. Mit 2 Abbildungen . . . 129
1. Anatomische und physiologische Vorbemerkungen 129
2. Untersuchungsmethoden 129
3. Die Cholelithiasis (Gallensteinleiden) 131
4. Cholecystitis und Cholangitis 133
5. Die Dyskinesien der Gallenwege 134
6. Therapie der Cholecystopathien 134
7. Tumoren der Gallenwege 135
H. Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse. Von K. Beck. Mit 2 Abbildungen . 137
I. Entwicklung und Anatomie des Pankreas, Anomalien; Physiologie . . . 137
II. Allgemeine diagnostische Methoden 138
III. Die exokrine Pankreasinsuffizienz, Zustand nach Pankreatektomie . . . 141
IV. Pankreatitis 141
1. Akute Pankreatitis 142
2. Chronische Pankreatitis 145
V. Mucoviscidose (Cystische Pankreasfibrose) 146
VI. Tumoren des Pankreas 146
1. Benigne Pankreastumoren, Pankreascysten 146
2. Pankreascarcinome 147
3. Inselzelltumoren 148
a) Insulinproduzierende Tumoren (Hyperinsulinismus, Spontanhypoglykämie) 148
b) Gastrinproduzierende Tumoren (Zollinger-Ellison-Syndrom; multiple endokrine Adenomatose) 149
c) Inselzelltumoren mit profuser Diarrhoe und Hypokaliämie (Verner-Morrison-Syndrom) 149
J. Krankheiten des Bauchfells (einschließlich Netz und Mesenterium). Von H.A. Kühn 151
1. Anatomische und physiologische Vorbemerkungen 151
2. Untersuchungsmethoden 151
3. Pathogenese, Differentialdiagnose und Therapie des Ascites 151
4. Entzündliche Erkrankungen des Peritonaeums 152
a) Akute und chronische (unspezifische) Peritonitis 152
b) Umschriebene Peritonitisformen 153
c) Chronische Peritonitis 153
d) Peritonitis tuberculosa 154
5. Carcinose des Bauchfells 155
6. Mesenterialdrüsentuberkulose 155

Elektrolyt- und Wasserhaushalt. Von H.-J. Holtmeier und F. A. Marongiu. Mit 7 Abbildungen 157

1. Wasserverteilung 157
2. Osmotische Verhältnisse 160
3. Wasseraufnahme und -abgabe 162
4. Maßeinheiten und Begriffe 163
5. Mineralvorkommen in verschiedenen Körperorganen 163
6. Regulationsmechanismen 164
   Der Natrium- und Wasserhaushalt 164
7. Störungen im Wasserhaushalt 165
8. Störungen im Magnesiumstoffwechsel 166
9. Störungen im Kaliumhaushalt 171
   Nebenwirkungen der Diuretika 173
10. Störungen im Natrium- und Chloridhaushalt 173
11. Störungen im Calciumstoffwechsel 175
12. Säure-Basenhaushalt 175
    Wäßerige Lösungen — Elektrolytlösungen zur parenteralen Infusionstherapie 180

Krankheiten der Niere. Von J. Schirmeister. Mit 47 Abbildungen 183
Die Abschnitte XII—XVII wurden von Professor A. H. Gaca verfaßt

I. Anatomie und Physiologie 183

II. Untersuchungsmethoden 184
1. Anamnese 184
2. Körperliche Untersuchung 185
3. Harnuntersuchung 185
4. Röntgen-Radium-Untersuchungen 187
5. Nierenbiopsie 188
6. Blutuntersuchungen 189
7. Nierenfunktionsprüfungen 191

III. Die pathologischen Harnbefunde 196
1. Harnmengenänderungen 196
2. Proteinurie 198
3. Glucosurie 199
4. Hämaturie 200
5. Leukurie 201
6. Cylindrurie 201
7. Chylurie 202

IV. Das akute Nierenversagen (ANV) 202
1. Ursachen 202
2. Pathophysiologie der Oligo-Anurie 203
3. Klinischer Verlauf 204
4. Differentialdiagnose 206
5. Therapie 207

V. Die chronische Niereninsuffizienz und Urämie 211
1. Definition 211
2. Ursachen 211
3. Pathophysiologie 212
4. Die chronische Urämie 213
5. Therapie 215
6. Dialyseverfahren und Transplantation 216

VI. Das nephrotische Syndrom 217
1. Pathologie 218
2. Pathophysiologie und Klinik 219
3. Diagnose, Therapie und Prognose 223

VII. Immunreaktive Nephropathien 226
1. Einteilung 226
2. Die akute Glomerulonephritis 227
3. Chronische Glomerulonephritis 233
4. Kollagenosen 235
a) Lupus erythematodes disseminatus 235
b) Purpura Schoenlein-Henoch 236
c) Periarteriitis nodosa 236
d) Goodpasture-Syndrom 236
e) Thrombotisch-thrombocytopenische Purpura (Moschcowitz) 237
f) Sklerodermie 237
VIII. Pyelonephritis 237
1. Bakteriologie 238
2. Infektionswege und prädisponierende Faktoren 239
3. Akute Pyelonephritis 241
4. Die chronische Pyelonephritis 243
5. Die chronische interstitielle Nephritis (IN) 247
IX. Die renale Hypertonie 248
1. Pathophysiologie 249
2. Diagnostik 251
3. Therapie 253
X. Tubulopathien 254
1. Vorwiegend proximale Störungen 254
2. Vorwiegend distale Störungen 255
XI. Die Schwangerschaftsnephropathie 255
Therapie 256
XII. Tumoren der Nieren und ableitenden Harnwege 257
Die Abschnitte XII—XVII wurden von A. H. Gaca verfaßt
1. Das Adeno-Sarkom der Niere, sog. Wilms-Tumor 257
2. Die gut- und bösartigen Nierenparenchymtumoren 257
3. Tumoren des Nierenbeckens, der ableitenden Harnwege und der Blase . 258
XIII. Die Paranephritis, der paranephritische Absceß 259
XIV. Kongenitale Anomalien des Urogenitalsystems 259
XV. Lageänderungen der Niere (Senkniere, Wanderniere, Ren mobilis) . . . 260
XVI. Die Uro-Genital-Tuberkulose 261
XVII. Steinerkrankungen 263

Klinik der männlichen Geschlechtsorgane. Von A. H. Gaca. Mit 4 Abbildungen . 269
1. Erkrankungen der Harnröhre 269
2. Erkrankungen der Prostata und Samenblasen 270
3. Der Priapismus 271
4. Erkrankungen des Hodens und Nebenhodens 271
5. Tumoren der Prostata 273
6. Der Prostatakrebs 274
7. Venerische Infektionen 275
a) Die Gonorrhoe (der Tripper) 275
b) Der luetische Primäraffekt 275
c) Das Ulcus Molle (der weiche Schanker) 276
d) Das Lymphogranuloma venereum inguinale 276
e) Balanitis erosiva et gangraenosa 276

Krankheiten des endokrinen Systems und des Stoffwechsels. Von J. Beyer, W. Böhm, H. Ditschuneit, W. Ewald, G. Fuhrmann, H. Jesserer, H. Kasper, W. F. Körner, D. P. Mertz, R. Petzoldt, K. Retiene, K. Schöffling, L. Weisbecker und R. Ziegler. Mit 42 Abbildungen, davon 4 farbige . . 277

A. Grundzüge der endokrinen Regulation. Von K. Schöffling. Mit 2 Abbildungen 277

B. Das Hypothalamus-Hypophysen-System. Von K. Retiene. Mit 9 Abbildungen . . . 279
I. Anatomie, Physiologie, Regelmechanismen . . . 279
II. Krankheiten des Hypothalamus-Hypophysen-Systems . . . 281
1. Krankheiten des Hypothalamus . . . 281
2. Der Diabetes insipidus (Wasserharnruhr) . . . 282
3. Krankheiten des Hypophysenvorderlappens . . . 283
a) Die komplette Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz . . . 283
b) Die partielle HVL-Insuffizienz (hypophysärer Zwergwuchs) . . . 285
c) Akromegalie und Gigantismus . . . 286
d) Der Morbus Cushing . . . 288

C. Krankheiten der Schilddrüse. Von L. Weisbecker. Mit 1 farbigen Abbildung 290
1. Kropf — Struma . . . 292
2. Hypothyreose, Myxoedem . . . 293
3. Kretinismus . . . 295
4. Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreosen, Basedowsche Krankheit, Graves Disease, toxisches Adenom) . . . 295
5. Die endokrine Ophthalmopathie . . . 299
6. Entzündungen . . . 300
7. Bösartige Schilddrüsentumoren (Struma maligna) . . . 301

D. Krankheiten der Nebenschilddrüsen (einschließlich der ultimobranchialen Zellen). Von R. Ziegler . . . 301
1. Anatomische und physiologische Vorbemerkungen . . . 301
2. Pathologie der Nebenschilddrüsen . . . 302
a) Die Nebenschilddrüseninsuffizienz (Epithelkörperchenunterfunktion, Hypoparathyreoidismus) . . . 302
b) Hyperparathyreoidismus (Epithelkörperchenüberfunktion . . . 306
α) Primärer Hyperparathyreoidismus . . . 306
β) Sekundärer Hyperparathyreoidismus . . . 309
3. Pathologie der C-Zellen . . . 310
a) Hypocalcitonismus . . . 310
b) Hypercalcitonismus . . . 310

E. Erkrankungen der Nebennierenrinde. Von W. Ewald und K. Retiene. Mit 3 Abbildungen . . . 311
I. Anatomie und Physiologie der Nebennierenrinde . . . 311
II. Untersuchungsmethoden . . . 313
III. Erkrankungen der Nebennierenrinde . . . 314
1. Morbus Addison . . . 314
2. Cushing-Syndrom . . . 315
3. Adrenogenitales Syndrom (AGS) . . . 316
4. Tumoren der Nebennierenrinde . . . 317
5. Primärer Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom) . . . 318
6. Sekundärer Hyperaldosteronismus . . . 318

F. Krankheiten des Nebennierenmarkes. Von W. Böhm. Mit 1 Abbildung . . 319
I. Anatomie des Nebennierenmarkes . . . 319
II. Physiologie des Nebennierenmarkes . . . 319
III. Klinik des Nebennierenmarkes . . . 319
Das Phaeochromocytom . . . 319
a) Anfallsartige Blutdruckkrisen . . . 319
b) Dauerhochdruck . . . 320

1. Diagnostik 320
a) Klinische Untersuchungen 320
b) Chemische Untersuchungen 320
c) Pharmakologische Untersuchungen 320
α) Provokationsteste 320
β) Adrenolyse-Teste 321
d) Röntgenologische Untersuchungen 321
2. Differentialdiagnose 321
3. Therapie 321

G. Krankheiten der Gonaden. Von K. Schöffling und R. Petzoldt. Mit 3 Abbildungen 322
I. Anatomie und Physiologie der Gonaden 322
II. Untersuchung der Gonadenfunktion 323
III. Erkrankungen der Gonaden 323
1. Erkrankungen der Hoden 323
a) Keimdrüseninsuffizienz 324
α) Primärer Hypogonadismus 324
β) Sekundärer Hypogonadismus 326
b) Hypergonadismus 327
2. Erkrankungen der Ovarien 327
a) Keimdrüseninsuffizienz 327
b) Hypergonadismus 329

H. Krankheiten der Pankreasinseln und andere Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels 329
I.1. Der Diabetes mellitus. Von K. Schöffling und R. Petzoldt. Mit 9 Abbildungen 329
a) Der Kohlenhydratstoffwechsel 330
b) Die diabetische Stoffwechselstörung 331
c) Ätiologie, Morbidität und Einteilung des Diabetes mellitus 332
d) Diagnose des Diabetes mellitus 333
α) Diagnostik zur Erkennung und Kontrolle eines manifesten Diabetes mellitus 333
β) Diagnostik zur Erkennung des asymptomatischen und latenten Diabetes mellitus 334
e) Klinik des Diabetes mellitus 334
f) Komplikationen und Spätsyndrom 335
g) Therapie des Diabetes mellitus 337
α) Allgemeine Grundlagen der Therapie 337
β) Behandlung mit Diät 337
γ) Behandlung mit oralen Antidiabetica 339
δ) Behandlung mit Insulin 340
ε) Therapieüberwachung 341
ζ) Komplikationen der Therapie 341
h) Diabetes in Sondersituationen 342
i) Die soziale Problematik des Diabetes mellitus 343
j) Prophylaxe und Prognose des Diabetes mellitus 344
2. Das Coma diabeticum. Von H. Ditschuneit. Mit 3 Abbildungen 344
II. Die spontanen Hypoglykämien. Von J. Beyer. Mit 1 Abbildung 348
1. Ursachen von Hypoglykämien 348
2. Klinik 348
a) Klinik des hypoglykämischen Anfalls 348
b) Hypoglykämien durch Hyperinsulinismus 349
Differentialdiagnose 350
Therapie 351
III. Die Glykogenspeicherkrankheiten. Von J. Beyer 351
IV. Die renalen Glucosurien. Von J. Beyer 352

V. Die nichtglucosurischen Melliturien. Von J. Beyer 353
1. Pentosurie 353
2. Fructosurie 353
3. Galaktosurie 353
4. Lactosurie 354
5. Saccharoseintoleranz 354

I. Krankheiten des Eiweiß- und Aminosäurestoffwechsels. Von R. Petzoldt und K. Schöffling 354
I. Krankheiten bei gestörter Aminosäureresorption 355
1. Cystinurie 355
2. Hartnup-Syndrom 355
3. Andere Störungen der Aminosäureresorption 355
II. Krankheiten bei gestörtem Aminosäureabbau 355
1. Störungen im Stoffwechsel von Phenylalanin und Tyrosin 355
a) Phenylketonurie 356
b) Oxyphenylurie (Tyrosinose) 356
c) Alkaptonurie 356
d) Albinismus 356
2. Störungen im Stoffwechsel schwefelhaltiger Aminosäuren 357
a) Cystathionurie 357
b) Homocystinurie 357
c) Cystinose (Cystinspeicherkrankheit) 357
3. Ahornsirupkrankheit (Leucinose) 357
4. Histidinämie 358
III. Andere Störungen des Eiweiß- und Aminosäurestoffwechsels 358

J. Krankheiten des Lipoid- und Fettstoffwechsels (Lipoidosen). Von H. Ditschuneit 358
I. Einteilung der Lipoidosen 359
II. Lipoidspeicherkrankheiten 359
1. Gangliosidosen 359
2. Niemann-Picksche Krankheit 360
3. Gauchersche Krankheit 360
4. Metachromatische Leukodystrophie 360
5. Angioceratoma corporis diffusum universale 360
6. Heredopathia atactia polyneuritiformis 361
III. Primäre Hypolipoproteinämien 361
1. A-β-Lipoproteinämie 361
2. An-α-Lipoproteinämie 361
IV. Primäre Hyperlipoproteinämien 362
1. Fettinduzierbare Hypertriglyceridämie (exogene Hyperlipämie (Hyperlipoproteinämie Typ I nach Fredrickson und Lees) 362
2. Kohlenhydratinduzierbare Hypertriglyceridämie (endogene Hyperlipämie, Hyperlipoproteinämie Typ IV nach Fredrickson und Lees) 362
3. Calorieninduzierbare Hypertriglyceridämie (Hyperlipoproteinämie Typ V nach Fredrickson und Lees) 362
4. Hypercholesterinämie (Hyperlipoproteinämie Typ II nach Fredrickson und Lees) 362
5. Hypercholesterinämie mit Hypertriglyceridämie (Hyperlipoproteinämie Typ III nach Fredrickson and Lees) 363
V. Sekundäre Hyperlipoproteinämien (symptomatische Hyperlipidämien) . 363

K. Magersucht und Fettsucht. Von H. Kasper. Mit 2 Abbildungen 364
1. Nährstoff- und Energiebedarf 364
2. Körpergewicht 364
3. Fettsucht (Adipositas) 364
4. Unterernährung und Magersucht 366

L. Knochenkrankheiten. Von H. Jesserer. Mit 6 Abbildungen 369
I. Dysplastische Osteopathien 369
Knochenchondromatose 370
Osteodysplasia exostotica (multiple kartilaginäre Exostosen) 370
Osteopetrose (Marmorknochenkrankheit, Albers-Schönbergsche Krankheit) 370
Osteogenesis imperfecta 370
Fibröse Knochendysplasie (Jaffé-Lichtenstein) 372
II. Metabolische und hormonell bedingte Osteopathien 372
Osteoporose 372
Rachitis, Spätrachitis und Osteomalacie 375
Hyperparathyreotische Osteopathie (Morbus Recklinghausen und renale Osteodystrophie) 377
a) Osteodystrophia fibrosa generalisata (Recklinghausensche Krankheit) . . 377
b) Renale Osteodystrophie 378
Skeletveränderungen bei Morbus Cushing und bei iatrogenem Hypercortizismus 380
III. Infektiöse Osteopathien 381
Die sog. unspezifische Osteomyelitis 381
Knocheneiterungen nach Typhus, Paratyphus und Morbus Bang 381
Knochentuberkulose 381
Knochenlues 382
IV. Zirkulatorisch bedingte Osteopathien 383
Knocheninfarkt 383
Cryptogenetische aseptische Knochennekrosen 383
Sudeck-Syndrom 383
Ostitis pubis 384
V. Neoplastische Osteopathien 384
Primäre Knochengeschwülste 384
Metastatische Knochengeschwülste 387
Parostale Knochengeschwülste 387
Knochenveränderungen bei primären Knochenmarkerkrankungen . . . 387
VI. Cryptogenetische Osteopathien 388
Osteodystrophia deformans (Morbus Paget) 388
Cryptogenetische progressive Osteolyse 390
Eosinophiles Knochengranulom 390
M. Gaucher (Cerebrosidlipoidose) 390
Hand-Schüller-Christiansche Krankheit 390
Abt-Letterer-Siwesche Krankheit 391

M. Die Gicht. Von D. P. Mertz 391

N. Vitamine und Vitaminmangelkrankheiten. Von G. Fuhrmann und W. F. Körner. Mit 2 Abbildungen 395
1. Einleitung 395
2. Vitaminbedarf 395
3. Vitaminmangel 396
4. Vitamin A (Retinol, Axerophtol) 399
5. Vitamin D (Calciferol) 401
6. Vitamin E (Tocopherol) 403
7. Vitamin K_1 (Phytomenadion) 403
8. Vitamine der B-Gruppe 404
8.1. Vitamin B_1 (Thiamin, Aneurin) 404
8.2. Vitamin B_2 (Riboflavin, Lactoflavin) 405
8.3. Nicotinamid und Nicotinsäure 406
8.4. Vitamin B_6 (Pyridoxin-Gruppe) 407
8.5. Pantothensäure 407
8.6. Folsäure (Pteroylglutaminsäure) 408

8.7. Vitamin B_{12} (Cyanocobalamin) 408
8.8. Biotin (Vitamin H) 408
9. Vitamin C (Ascorbinsäure) 409
10. Iatrogene Hypovitaminosen 410

Allergie und allergische Reaktionen. Von L. Kerp. Mit 22 Abbildungen 411

I. Einleitung: Begründer der Allergie-Lehre 411
II. Begriffe der Allergie-Lehre 411
III. Pathophysiologische Grundlagen 412
1. Antigen 412
2. Antikörper 414
3. Antigen-Antikörperreaktion (AAR) 417
4. Freisetzung von Mediatorstoffen als Folge der AAR bei allergischen Reaktionen vom Soforttyp 418
IV. Reaktionstypen der Allergie 419
1. Allergische Reaktionen vom Soforttyp 419
a) Reaktionen vom anaphylaktischen Typ (Typ I) 419
b) Reaktionen vom cytotoxischen Typ (Typ II) 420
c) Reaktionen vom Arthustyp (Typ III) 421
2. Allergische Reaktionen vom Spättyp 422
V. Diagnostik allergischer Reaktionen 424
1. Diagnostik allergischer Reaktionen vom Soforttyp 424
a) Untersuchungen am Patienten 424
b) In vitro-Untersuchungen 425
2. Diagnostik allergischer Reaktionen vom Spättyp 426
a) Untersuchungen am Patienten 426
b) In vitro-Untersuchungen 426
VI. Klinik der allergischen Reaktionen 427
1. Allergische Reaktionen vom Soforttyp 427
a) Anaphylaktischer Schock 427
b) Serumallergie 427
c) Arzneimittelallergien 429
d) Insektenstichallergien 433
e) Organmanifestationen 434
α) Respirationstrakt (vgl. auch I, S. 573ff.) 434
β) Verdauungstrakt (vgl. auch S. 1ff.) 438
γ) Herz und Gefäßsystem 439
δ) Blut 440
ε) Allergische Sofortreaktionen der Haut 441
ζ) Nervensystem 442
η) Nieren und ableitende Harnwege 443
ϑ) Gelenke 443
2. Allergische Reaktionen vom Spättyp 444
a) Infektionsallergie 444
b) Kontaktallergie 445

Immunopathologie. Von P. A. Miescher und K. H. Meyer zum Büschenfelde. Mit 1 Abbildung 447

I. Einleitung 447
II. Entwicklung des lymphatischen Gewebes 447
III. Mechanismus der Immunisierung 448
IV. Pathogene Immunreaktionen 450
1. Humorale Immunoreaktionen 450
a) Direkte cytotoxische und histotoxische Immunoreaktionen 450
b) Indirekte cytotoxische und histotoxische Immunreaktion 450
c) Passive cytotoxische und histotoxische Immunreaktion 451

2. Celluläre Immunreaktionen 451
a) Direkte cytotoxische und histotoxische Immunreaktionen 452
b) Indirekte cyto- und histotoxische Immunreaktionen 453
c) Passive cytotoxische und histotoxische Immunreaktionen 453
3. Therapie 453
a) Bestrahlung 454
b) Hormontherapie 454
c) Chemotherapie 454
d) Antikörpertherapie 457
e) Klinische Beispiele 457
α) Behandlung von Patienten mit Immunovasculitis 457
β) Aktive, chronische Hepatitis 458

Durch physikalische Einwirkung bedingte Störungen und innere Erkrankungen. Von H. H. Renemann. Mit 8 Abbildungen 461

I. Schädigungen und Erkrankungen durch Störungen des Wärmehaushaltes sowie durch lokale Kälte- und Wärmeeinwirkung 461
1. Unterkühlung 461
2. Örtliche Kälteschäden 461
3. Überwärmung (Hitzschlag, Hyperpyrexie, exogene Hyperthermie) . . . 462
4. Hitzeerschöpfung („Sonnenstich" oder Hitzekollaps) 463
5. Hitzekrämpfe 463

II. Durch elektromagnetische Felder und durch energiereiche Strahlen verursachte Störungen, Schäden und innere Erkrankungen 463
1. Kurzwellen 463
2. Ultrahochfrequenz-Dezimeterwellen 463
3. Mikro-Dezimeterwellen (Radarwellen) 463
4. Wärmestrahlen 464
5. Lichtstrahlen 464
6. Ultraviolett-Strahlen 464
7. Energiereiche Strahlen (Röntgen- und Gammastrahlen) 464
a) Physikalische und biologische Strahlenmeßgrößen 464
b) Natürliche Strahlenbelastung und Strahlenschutzvorschriften 465
c) Akute Strahlenkrankheit durch einmalige Ganzkörperbestrahlung . . . 465
α) Symptomatik nach Ganzkörper-Einfalldosen von 300—600 rad 465
β) Symptomatik nach Ganzkörper-Einfalldosen von 800—3000 rad 466
γ) Symptomatik nach Ganzkörper-Einfalldosen über 3000 rad 466
d) Behandlung der akuten Strahlenkrankheit 466
e) Strahlenschädigung nach Teilkörperbestrahlung 466
α) Hautschädigung durch energiereiche Strahlen 466
β) Strahlenschäden des Knochenmarks nach örtlicher Bestrahlung 467
γ) Strahlenschäden der Lungen nach örtlicher Bestrahlung 467
δ) Strahlenschäden der Augen 467
ε) Allgemeinreaktion nach hochdosierter örtlicher Bestrahlung mit ionisierenden Strahlen 467

III. Störungen und innere Erkrankungen durch elektrischen Strom 467
1. Starkstromunfälle 467
a) Niederspannungsunfälle (Wechselströme bis 1000 V), Letalität 3% . . . 468
b) Hochspannungsunfälle (Wechselströme über 1000 V), Letalität 20% . . 468
2. Blitzschlagverletzungen 468
3. Erste Hilfe bei Starkstromunfällen 468
4. Störungen bei elektrischer Defibrillation 469
5. Störungen bei Verwendung elektrischer Schrittmacher 469
6. Schäden bei cerebraler Elektroschockbehandlung 470

IV. Abriß der Tauchmedizin: Störungen und Schäden bei Sport- und Berufstauchern sowie Druckluftarbeitern 470

1. Störungen und Schäden durch Erhöhung des Umgebungsdruckes 471
a) Wirkung des Druckanstieges auf den Gesamtorganismus 471
b) Störungen und Schäden durch relativen Unterdruck auf Teile des Organismus (Unterdruck-Barotrauma) 471
α) Unterdruck-Barotrauma der Lungen 471
β) Unterdruck-Barotrauma des Mittelohres 471
γ) Unterdruck-Barotrauma der Nasennebenhöhlen 472
δ) Unterdruck-Barotrauma des Gesichtes und „Blaukommen" bei Helmtauchern 472
ε) Weitere Störungen und Schäden durch Unterdruck-Barotrauma bei Sport- und Berufstauchern 472
c) Toxisch bedingte Störungen und Schäden durch erhöhten Umgebungsdruck 472
α) Oxydose (Sauerstoffvergiftung) 472
β) Tiefenrausch (Stickstoffnarkose) 473
γ) Hyperkapnie (Kohlendioxydvergiftung) 473
2. Störungen und innere Erkrankungen durch Druckfall 474
a) Bewußtlosigkeit beim Auftauchen von Apnoe-Tauchern 474
b) Caissonkrankheit 474
α) Ätiologie der Caissonkrankheit 474
β) Symptomatik der Caissonkrankheit 475
γ) Prophylaxe der Caissonkrankheit 475
δ) Therapie der Caissonkrankheit 475
c) Störungen und Schäden durch relativen Überdruck innerhalb des Organismus (Überdruck-Barotrauma) 475
α) Überdruck-Barotrauma der Lungen 475
β) Dekompressions-Barotrauma im Kopfbereich 476
3. Wiederbelebung Ertrinkender und Bewußtloser bei Atemstillstand . . . 476
a) Mund-zu-Nase-Beatmung 477
b) Mund-zu-Mund-Beatmung 477
c) Externe Herzmassage 477
d) Wiederbelebung bei Kindern 477
4. Hyperbare Therapie 477

V. Abriß der Flugmedizin: Störungen und innere Erkrankungen bei Luftfahrtpersonal und Flugpassagieren 477
1. Störungen und Schäden durch Erniedrigung des atmosphärischen Drucks 477
a) Physikalisch bedingte Schäden durch Druckerniedrigung 477
α) Schäden des Gesamtorganismus durch Druckfall 477
β) Störungen und Schäden durch Barotrauma beim Aufstieg 478
b) Störungen und Schäden durch akut erniedrigten Sauerstoffpartialdruck . 478
α) Hypoxie 478
β) Hypoxämie 478
γ) Hypoxydose 478
δ) Symptome der akuten Hypoxydose 479
2. Rekompressions-Barotrauma im Flugzeug 480
3. Kranke Flugpassagiere — Reisefähigkeit 480

VI. Bergkrankheit und Höhenanpassung im Gebirge 481
1. Akute Bergkrankheit 481
a) Störungen der Respiration bei akuter Bergkrankheit 482
b) Störungen der vegetativen Regulation bei akuter Bergkrankheit 482
c) Störungen des ZNS bei akuter Bergkrankheit 482
d) Gefahr der Exacerbation von Erkrankungen im Hochgebirge 482
e) Akutes Höhen-Lungenödem 482
2. Subakute Bergkrankheit 482
3. Behandlung der Bergkrankheit 482
4. Höhenanpassung im Gebirge 482

VII. Kinetosen und Störungen durch stärkere Beschleunigung 483
1. Kinetosen 483
2. Behandlung der Nausea 483
3. Störungen durch stärkere Beschleunigungen 483
a) Transversalbeschleunigungen 483
b) Vertikalbeschleunigungen 484
c) Lateralbeschleunigungen 484
d) Angulare Beschleunigungen 484
VIII. Katastrophenmedizinische Aspekte: Schäden durch Schlagwetterexplosion, starke Detonation und durch explosives Freiwerden von Kernenergie 484
1. Schäden durch Schlagwetterexplosion 484
2. Schäden durch starke Detonationen 484
a) Reine Druckstoßschädigung 484
b) Behandlung der Druckstoßschädigung 485
3. Schäden durch explosives Freiwerden von Kernenergie 485
a) Druckstoßschädigung durch nucleare Sprengkörper 485
b) Thermische Schäden durch Explosion von nuclearem Sprengmaterial . . 485
c) Strahlenmedizinische Aspekte im Wirkungsbereich von nuclearem Sprengmaterial 486
α) Gefahren durch ionisierende Anfangsstrahlung, neutroneninduzierte Strahlung und radioaktiven Niederschlag 486
β) Kombinationsschäden nach Strahlenexposition 487
IX. Störungen und Schäden durch Lärm, Schall und Vibration 487
1. Physikalische Meßgröße des Lärms 487
2. Störungen und Schäden durch Lärm, Schall und Ultraschall 487
3. Lärmschutz 487
4. Störungen und Schäden durch lokale Ultraschalleinwirkung 488
5. Störungen durch starke Vibration 488
6. Störungen und Erkrankungen durch lokale Vibrationseinwirkung (Preßluftwerkzeuge) 488

Akute Vergiftungen. Von H. J. Dengler. Mit 3 Abbildungen, davon 1 farbige . . 489

1. Allgemeine Therapie der Vergiftungen 491
a) Entfernung noch nicht resorbierter Giftanteile 491
b) Verhinderung der Resorption nicht entfernbarer Giftmengen 491
c) Beschleunigung der Elimination 492
d) Apparative Methoden zur Elimination von Giften 492
2. Spezielle Vergiftungslehre 493
a) Schlafmittel 493
b) Äthylalkohol 496
c) Methylalkohol 497
d) Psychopharmaka 497
e) Rauschgifte 498
f) Aliphatische Chlorkohlenwasserstoffe 499
g) Benzin 500
h) Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel 500
i) Wasch-, Reinigungs- und Spülmittel 502
j) Säuren und Laugen 502
k) Vergiftungen durch Pilze 502
l) Kohlenmonoxyd 503
m) Cyanwasserstoff (Blausäure und Cyanide) 505

Vegetative Störungen und klinische Psychotherapie. Von G. Clauser. Mit 7 Abbildungen 507
I. Die Organisation des vegetativen Nervensystems 507
Anatomisch-physiologische Vorbemerkungen und klinische Grundbegriffe 507
II. Häufigkeit, Vorkommen und Verteilung vegetativer Störungen 514

III. Das klinische Bild vegetativer Störungen 516
1. Die biographische Anamnese 516
2. Die körperliche Untersuchung 518
3. Der vegetative Status 519
a) Allgemeine Beschwerden 519
b) Störungen der vegetativen Afferenz 520
c) Störungen der vegetativen Efferenz 523
d) Mißbildungen des Nervensystems 527
e) Reifungsstörungen 527
f) Der psychische Befund 528
g) Röntgenuntersuchung 528
h) Die Laboruntersuchungen 528
4. Die speziellen Organfunktionsstörungen 528
a) Funktionelle Kreislaufstörungen („Herzneurosen“) 529
b) Funktionelle Atemstörungen („Atemneurosen“) 531
c) Funktionelle Verdauungsstörungen („Magen- und Darmneurosen“) . . . 532
d) Funktionelle Störungen des Wasserhaushalts 534
e) Funktionelle Blasenstörungen 535
f) Funktionelle Störungen der Sexualorgane 535
g) Der vegetative Anfall 536
h) Pseudoendokrinopathien 537
i) Vegetative Störungen bei der organischen Hirnleistungsschwäche 537
k) Die angrenzenden Fachgebiete 541
5. Der Verlauf 541
6. Die Komplikationen 541
7. Die Prognose 541
8. Die Prophylaxe 542
IV. Ätiologie und Pathogenese vegetativer Störungen 542
1. Vorwiegend somatogene Ursachen 542
2. Vorwiegend psychogene Ursachen 544
3. Die Symptomgestaltung bei den Neurosen 548
V. Diagnose und Differentialdiagnose vegetativer Störungen 551
VI. Therapie vegetativer Störungen 556
1. Die auf die Ätiologie ausgerichtete Therapie 557
2. Die symptomatisch ausgerichtete Therapie 562
3. Die organspezifisch ausgerichtete Therapie 564
Anhang. Die Indikation und Kontraindikation der psychotherapeutischen Fachbehandlung 564

Ernährung des gesunden und alternden Menschen. Von H.-J. Holtmeier. Mit 6 Abbildungen 567
I. Allgemeines 567
II. Wandel von Krankheiten und Todesursachen 567
III. Wandel im Energieumsatz (Änderung der körperlichen Bewegung) . . . 571
IV. Zum Wandel der Ernährungsgewohnheiten 571
V. Richtlinien der gesunden Ernährung 573
VI. Richtlinien für die Ernährung des alternden Menschen 577
VII. Praktische Hinweise 578

Unverträglichkeiten bei Anwendung mehrerer Arzneimittel. Von F. Köchel . . . 581

Sachverzeichnis 591

Mitarbeiterverzeichnis

Professor Dr. Kurt Beck
Deutsche Klinik für Diagnostik, Sektion Gastroenterologie und Stoffwechsel, D-6200 Wiesbaden, Aukammallee 33

Privatdozent Dr. Jürgen Beyer
Zentrum der Inneren Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Abteilung für Endokrinologie, D-6000 Frankfurt, Ludwig-Rehn-Straße 14

Dr. W. Böhm
Zentrum für Innere Medizin und Kinderheilkunde der Universität, D-7900 Ulm, Steinhövelstraße 9

Dozent Dr. Günter Clauser
D-7800 Freiburg-Lehen, Bundschuhstraße 20a

Professor Dr. Hans J. Dengler
Medizinische Kliniken und Polikliniken der Justus Liebig-Universität, D-6300 Gießen, Friedrichstraße 27

Professor Dr. H. Ditschuneit
Zentrum für Innere Medizin und Kinderheilkunde der Universität, D-7900 Ulm, Steinhövelstraße 9

Privatdozent Dr. Wolfgang Ewald
Zentrum der Inneren Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Abteilung für Endokrinologie, D-6000 Frankfurt, Ludwig-Rehn-Straße 14

Dr. Gerhard Fuhrmann
Klinisch-Chemische Abteilung des Tropeninstituts, D-2000 Hamburg 4, Bernhard-Nocht-Straße 74

Professor Dr. Adalbert Hans Gaca
Deutsche Klinik für Diagnostik, Sektion Urologie-Nephrologie, D-6200 Wiesbaden, Aukammallee 33

Privatdozent Dr. Hans-Jürgen Holtmeier
Universität Hohenheim, D-7000 Stuttgart 70, Garbenstraße 9, Postfach 106

Professor Dr. Hans Jesserer
II. Medizinische Abteilung des Kaiser-Franz-Joseph-Spitales, A-1100 Wien, Kundratstraße 3

Privatdozent Dr. Heinrich Kasper
Medizinische Universitätsklinik, Luitpoldkrankenhaus, D-8700 Würzburg

Professor Dr. Lothar Kerp
Medizinische Universitätsklinik, D-7800 Freiburg, Hugstetterstraße 55

Dr. Fritz Köchel
Apotheke der klinischen Universitäts-Anstalten, D-8700 Würzburg, Josef-Schneider-Straße 2

Dr. Wilhelm F. Körner
Abteilung für Vitamin- und Ernährungsforschung, Hoffmann-La Roche & Co. AG, CH-4000 Basel

Professor Dr. Klaus Krentz
Luisenhospital Aachen, Innere Abteilung, D-5100 Aachen, Boxgraben 99

Professor Dr. Hans Adolf Kühn
Medizinische Universitätsklinik, Luitpoldkrankenhaus, D-8700 Würzburg

Dr. Frederico A. Marongiu
Medizinische Universitätsklinik, Canning 2444 (6b), Buenos Aires (Argentinien)

Professor Dr. Dieter Paul Mertz
Medizinische Poliklinik der Universität, D-7800 Freiburg, Hermann-Herder-Straße 6

Professor Dr. Dr. K.-H. Meyer zum Büschenfelde
II. Medizinische Universitäts-Klinik, D-6500 Mainz

Professor Dr. P. A. Miescher
Chemin des Pléiades, CH-1206 Genf 10

Dr. R. Petzoldt
Zentrum der Inneren Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Abteilung für Endokrinologie, D-6000 Frankfurt, Ludwig-Rehn-Straße 14

Dr. Horst H. Renemann
Fliegerärztlicher Dienst, Deutsche Lufthansa AG, D-6000 Frankfurt 75, Flughafen

Professor Dr. Klaus Retiene
Zentrum der Inneren Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Abteilung für Endokrinologie, D-6000 Frankfurt, Ludwig-Rehn-Straße 14

Professor Dr. Joachim Schirmeister
I. Medizinische Klinik der Städtischen Krankenanstalten, D-7500 Karlsruhe, Moltkestr. 14

Professor Dr. Karl Schöffling
Zentrum der Inneren Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Abteilung für Endokrinologie, D-6000 Frankfurt, Ludwig-Rehn-Straße 14

Professor Dr. Ludwig Weisbecker
II. Medizinische Klinik und Poliklinik der Universität, D-2300 Kiel, Metzstraße 53—57

Dr. Reinhard Ziegler
Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Zentrum für Innere Medizin und Kinderheilkunde der Universität, D-7900 Ulm, Steinhövelstraße 75

Inhaltsübersicht über Teil 1

Grundlagen der Heilkunde. L. Heilmeyer

Allgemeine Grundregeln des ärztlichen Verhaltens am Krankenbett. G. Clauser

Internistische Untersuchung. F. Anschütz

Infektionskrankheiten. G. Mössner, R. Thomssen und K. Wurm

Die Tuberkulose. W. Schaich

Sarkoidose (Morbus Boeck). K. Wurm

Die rheumatischen Erkrankungen. W. Müller und R. Boos

Klinische Cancerologie. P. Obrecht

Blut und Blutkrankheiten. H. Begemann, L. Heilmeyer und H. G. Lasch
A. Das erythrocytäre System. L. Heilmeyer
B. Das leukocytäre System. H. Begemann
C. Hämorrhagische Diathesen. H. G. Lasch

Thrombose und Embolie. G. Winckelmann

Krankheiten des Herzens und des Kreislaufs. H. Reindell, H. Klepzig und H. Roskamm

Angiologie. W. Schoop

Krankheiten der Atmungsorgane. W. T. Ulmer

Innere Medizin Zweiter Teil

Krankheiten der Verdauungsorgane

K. Beck, H. Kasper, K. Krentz und H. A. Kühn

Mit 58 Abbildungen, davon 3 farbige

A. Krankheiten der Mundhöhle

H. Kasper

I. Entzündliche Erkrankungen der Mundschleimhaut

Stomatitis catarrhalis. Hierbei handelt es sich um eine bakteriell bedingte Entzündung der Mundschleimhaut, die mit einer schmerzhaften Schleimhautschwellung, belegter Zunge und Foetor ex ore einhergeht. Häufig tritt die Stomatitis catarrhalis während einer fieberhaften Infektionskrankheit auf. Die bei den Kranken infolge der Inappetenz nur geringe mechanische Reinigung der Mundhöhle durch Nahrung und Speichelfluß dürfte an der Entstehung der Schleimhautentzündung maßgeblich beteiligt sein.

Therapie. Unter der Behandlung des Grundleidens bildet sich die Stomatitis catarrhalis zurück. Der brennende Schmerz kann durch Spülen der Mundhöhle mit Kamillen- und Salbeitee, Pinseln mit Myrrhentinktur und Lutschen von Pastillen, die ein Lokalanaestheticum enthalten (z. B. Anästhesin-Dragees, Pantocain-Tabletten) gelindert werden. Bei schweren Verlaufsformen empfiehlt sich eine antibiotische Behandlung.

Stomatitis ulcerosa (Stomacae, Mundfäule). Bei der vorwiegend im Kindesalter vorkommenden, mit Ulcerationen einhergehenden Mundschleimhautentzündung ist vorwiegend das Zahnfleisch befallen. Die Erreger sind häufig wie bei der Angina Plaut Vincenti (vgl. I, S. 130) fusiforme Bacillen und Spirochäten (Stomatitis Plaut Vincenti). Weiterhin kann sich eine ulceröse Stomatitis bei der Leukämie, der Agranulocytose und Vergiftungen mit Blei, Wismut, Quecksilber und Arsen entwickeln.

Therapie. Die Stomatitis Plaut Vincenti wird wie die von den gleichen Erregern hervorgerufene Angina lokal mit einer 2%igen Lösung von Neosalvarsan in Glycerin, in schweren Fällen mit parenteralen Gaben von Neosalvarsan und Penicillin behandelt. — Die Therapie der übrigen Formen einer ulcerösen Stomatitis richtet sich nach der auslösenden Ursache.

Stomatitis gangraenosa (Noma, Wangenbrand, Wasserkrebs). Diese seltene, besonders bei kachektischen Säuglingen vorkommende Krankheit geht mit riesigen Ulcerationen und Gangrän der Wange einher. Bakteriologisch findet sich eine Plaut-Vincenti-Flora.

Therapie. Excision der Ulcera, Neosalvarsan, Breitbandantibiotica.

Stomatitis aphthosa (Stomatitis aphthosa recidivans, habituelle Aphthen). Bei dieser Form der Mundschleimhautentzündung entwickeln sich graugelbe, flache, erhabene Herde, die nach Abstoßen der Epithelschicht in flache sehr schmerzhafte Erosionen übergehen. Ähnliche Efflorescenzen können bei Kindern gleichzeitig im Gesicht und an den Händen auftreten. Die Ätiologie der Stomatitis aphthosa ist unbekannt. Bei Kindern werden Viren, bei Erwachsenen Stoffwechselstörungen und Allergien als auslösende Ursache diskutiert. — Eine Infektion mit dem Maul- und Klauenseuchevirus kann zu ähnlichen Schleimhautläsionen führen.

Therapie. Lokale Behandlung wie bei der Stomatitis catarrhalis. Betupfen mit Menthol-, Thymol- und Pantocainlösung. Bewährt hat sich Prednisolon lokal.

Mundwinkelstomatitis (Cheilosis). Hierbei handelt es sich um Mundwinkelrhagaden, die besonders bei kachektischen Patienten, bei Mangelernährung und mit hochgradigen Resorptionsstörungen einhergehenden Darmerkrankungen auftreten. Einem Mangel an Vitamin B_2 und Eisen kommt offensichtlich eine besondere Bedeutung zu. — Die *Therapie* richtet sich nach der Grundkrankheit.

Erysipel der Mundhöhle. Die Schleimhaut ist hochrot, schmerzhaft, es kommt zu Temperaturanstieg, Leukocytose und Schwellung der regionären Lymphknoten (vgl. Kap. Infektionskrankheiten).

Therapie. Penicillin.

Mundbodenphlegmone (Angina Ludovici). Die oft von einer Zahnwurzelentzündung oder Angina fortgeleitete Entzündung geht mit Fieber, Leukocytose, Lymphknotenschwellung, Kieferklemme, Schluckbeschwerden und Druckschmerzhaftigkeit des Mundbodens einher.

Therapie. Antibiotica und operative Behandlung.

Soor. Der Soorpilz (Oidium albicans) kann sich bei schwachen Säuglingen, kachektischen Er-

wachsenen und während der Therapie mit Antibiotica auf der Mundschleimhaut ansiedeln und sich auf Rachen und Oesophagus ausbreiten. Die Pilzrasen bilden anfangs charakteristische weiße Stippchen, die sich später zu einem weißen oder gelb-braunen Belag vereinigen.

Therapie. Nystatin, ein antimykotisch wirkendes Antibioticum lokal (Moronal).

Syphilis. Die Syphilis kommt in der Mundhöhle in Form des Primärinfektes vor, eines schmerzlosen Ulcus mit derbem Grund, ferner als Manifestation der sekundären Lues in Form von papulösen, grauweißlichen Efflorescenzen (Plaques muqueuses). Erscheinungen der tertiären Syphilis in der Mundhöhle (Gummen) sind heute selten. Sie sitzen bevorzugt am harten Gaumen und können dort zu Perforationen führen.

Aktinomykose. Die Strahlenpilzinfektion in der Mundhöhle geht meist vom Processus alveolaris des Unterkiefers aus und von da auf den Mundboden über. Dort entwickeln sich derbe Infiltrate mit Fisteln, aus denen sich dünnflüssiger Eiter entleert, in denen die typischen Actinomycesdrusen mikroskopisch nachgewiesen werden können. (Therapie s. Kap. Infektionskrankheiten.)

II. Tumoren der Mundhöhle

Die *bösartigen Tumoren* der Mundhöhle (meist Plattenepithelcarcinome) sind fast ausschließlich an Zunge und Lippe lokalisiert (Pfeifenraucher!). Sie werden durch Röntgenbestrahlung bzw. operativ behandelt. Folgende *gutartige Tumoren* können in der Mundhöhle beobachtet werden: Fibrome, Papillome, Hämangiome und Lipome.

III. Krankhafte Veränderungen der Zunge

Zungenbelag. Die sog. „belegte Zunge" beruht auf einem übermäßigen Wachstum der sog. Sekundärpapillen, zwischen denen sich abgeschilferte Epithelien, Leukocyten, Nahrungsreste und Mikroorganismen ansammeln. Beim Kauakt werden die Sekundärpapillen abgerieben, so daß sich bei ausreichendem Verzehr fester Nahrung kein Belag bilden kann, während er sich unter flüssiger bzw. breiiger Kost und bei Inappetenz entwickelt. Ob bei Magenerkrankungen (Ulcus, Carcinom) unabhängig von der verminderten mechanischen Reinigung der Zungenoberfläche vermehrt Belag der Zunge entsteht, ist nicht sicher.

Atrophie der Zungenschleimhaut. Sie findet sich bei der Achylia gastrica und gelegentlich beim Magencarcinom, oft aber auch bei gesunden alten Menschen sowie unter dem Einfluß von Vitamin-(B_2)- und Eisenmangel. Die Zungenoberfläche ist glatt und glänzend und läßt bei genauer Betrachtung kaum Papillen erkennen. Bei der perniciösen Anämie entwickelt sich häufig eine erosive Entzündung im Bereich der Zungenspitze und am Zungenrand bei im übrigen atrophischer Zungenschleimhaut (vgl. Kap. Blutkrankheiten). Ähnliche Veränderungen werden auch bei der Bothriocephalusanämie, Sprue und Pellagra beobachtet. Eine auffallend dunkelrote, manchmal himbeerrote, glatte Zunge findet sich, gelegentlich in Verbindung mit eigentümlich glatten, wie gelackt aussehenden Lippen bei dekompensierten Lebercirrhosen.

Besonderheiten der Zungenoberfläche. *Lingua geographica:* Hierbei findet sich eine unregelmäßig umschriebene Verdickung des Epithels, die durch dunkelrote Furchen voneinander getrennt werden, so daß ein buntes, „landkartenartiges" Bild entsteht. Es handelt sich um eine harmlose Anomalie, die nur selten leichte Beschwerden in Form von Zungenbrennen verursacht und keiner besonderen Behandlung bedarf. *Lingua dissecata* oder *scrotalis:* Die Zungenoberfläche weist tiefe Furchen auf, die klinisch keine Bedeutung haben. *Schwarze Haarzunge* (Nigrities linguae, Lingua villosa nigra): Es kommt zu einem übermäßigen Wachstum der verhornten Sekundärpapillen. Die Ursache der Schwarzfärbung ist nicht sicher bekannt. Diskutiert werden ein besonderer Pilz (Mucor niger) und ein abnormer Pigmentreichtum der Papillen. Eine Therapie ist nicht erforderlich. — *Leukoplakien:* Bei den weißen, glatten, etwas erhabenen Schleimhautflecken handelt es sich histologisch um Verdickungen der Epithelschicht. Da es sich bei dieser besonders bei starken Rauchern beobachteten Schleimhautveränderung möglicherweise um eine Präcancerose handelt, ist eine Überwachung angezeigt.

IV. Krankheiten der Speicheldrüsen

Funktionelle Störungen. Vermehrter Speichelfluß (Sialorrhoe) findet sich als Symptom bei Stomatitis, Quecksilber-, Arsen- und Bleivergiftung, in der Gravidität, bei Magen-, Pankreas- und Oesophaguserkrankungen und bei verschiedenen neurologischen Krankheiten.

Die *Therapie* richtet sich nach den Grundleiden. In hartnäckigen Fällen Röntgenbestrahlung der Speicheldrüsen.

Verminderung der Speichelsekretion kommt symptomatisch beim Diabetes mellitus, Nieren-

erkrankungen, fieberhaften Infektionskrankheiten, neurologischen Erkrankungen, Diabetes insipidus, beim Mikuliczschen Syndrom, organischen Erkrankungen der Speicheldrüsen und dem Sjögren-Syndrom vor.

Entzündliche Erkrankungen der Speicheldrüsen. Entzündungen der Speicheldrüsen entstehen ascendierend, besonders bei mangelhafter Kautätigkeit, z. B. bei Schwerkranken, Operierten, ferner metastatisch oder als Begleitkrankheit bei manchen Infektionskrankheiten (Typhus, Fleckfieber, Sepsis, Encephalitis epidemica) und fortgeleitet von entzündlichen Prozessen der Nachbarschaft. Bevorzugt befallen wird die Parotis (über Parotitis epidemica s. Kap. Infektionskrankheiten).

Therapie. Antibiotica, bei Abscedierung Incision.

Nicht entzündliche Erkrankungen der Speicheldrüsen. *Mikuliczscher Symptomenkomplex:* Hierunter versteht man eine symptomatische Schwellung der Speichel- und Tränendrüsen. Pathogenetisch liegt ihr eine Hypertrophie des normalerweise in den Drüsen vorkommenden lymphatischen Gewebes zugrunde. Die Ätiologie ist unbekannt. Nicht selten beschränkt sich der Prozeß auf die Parotis. — Daneben gibt es einen „symptomatischen" Mikuliczsch, d. h. Speicheldrüsenschwellungen bei lymphatischer Leukämie, Lymphogranulomatose und Tuberkulose. Klinisch äußert sich die Erkrankung in einer symmetrischen Schwellung der Parotis, manchmal auch der Sublingualis. Die Kranken erhalten dadurch ein charakteristisches Aussehen (Hamstergesicht). Die Miterkrankung der Tränendrüsen kann das Heben des Oberlides unmöglich machen. Speichel- und Tränensekretion können ganz erlöschen. Der Verlauf ist langsam, die Prognose quoad vitam gut. Spontanheilungen sind selten.

Die *Therapie* mit Arsen, Jod-Kali oder Röntgenbestrahlung ist wenig erfolgreich.

Weitere nicht entzündliche Schwellungen der Speicheldrüsen, besonders der Parotis, werden bei Fettsucht, Alkoholismus, Lues, Lebercirrhose und Unterernährung beobachtet. — *Speichelsteine:* Die aus Calciumsalzen bestehenden Steine bilden sich in den Ausführungsgängen der Speicheldrüsen. Ein Sekretstau mit schmerzhafter Schwellung der Drüse kann die Folge sein. Die *Diagnose* wird röntgenologisch gesichert.

Therapie. Operative Entfernung des Steines.

Tumoren der Speicheldrüse. Praktische Bedeutung haben die gelegentlich maligne entartenden Mischtumoren der Parotis, die Speicheldrüsencarcinome und durch Gangverlegung entstehende Speichelcysten.

Die *Therapie* ist in allen Fällen eine operative.

B. Krankheiten des Oesophagus

KLAUS KRENTZ

Mit 9 Abbildungen

I. Anatomische und physiologische Vorbemerkungen

Die Speiseröhre stellt die Verbindung zwischen der Mundhöhle und der ersten Speicherstation des Verdauungstraktes dar. Ihre Schleimhaut zeigt den für den gesamten Digestionstrakt typischen Aufbau von 3 verschiedenen Gewebsschichten.

Nach außen stellt die relativ dicke Submucosa die Verbindung zu den Nachbargeweben her und sorgt für eine feste, bindegewebige Verankerung der Speiseröhre. Neben zahlreichen großlumigen Gefäßen, die der Ernährung der Oesophagusschleimhaut dienen, findet sich auch Fett- und lockeres Bindegewebe, das eine gewisse Verschiebung und Ausdehnung der mittleren, muskulären Schicht ermöglicht.

Diese besteht im oberen Anteil aus quergestreifter Muskulatur, während die beiden unteren Drittel der Speiseröhre in ihrer Muscularisschicht nur glatte Muskelbündel enthalten. Der Übergang dieser beiden verschiedenen Muskelarten erfolgt ganz allmählich in einer Höhe von etwa 3—4 cm unterhalb des Kehlkopfes. Bis zur Mitte der Speiseröhre lassen sich noch quergestreifte Muskelzüge nachweisen. Entsprechend ihrer Funktion sind sie in einer äußeren Längs- und einer inneren Ringschicht angeordnet. Von der medialen Leiste des hinteren Ringknorpels ausgehend, verlaufen die Längsmuskelfasern strangförmig zu beiden Seiten der Speiseröhre und verteilen sich erst in ihrem weiteren Verlauf zur Medianlinie, wobei sie an der Hinterwand des Oesophagus eine dreieckförmige Aussparung freilassen, die aufgrund dieser „physiologischen Wandschwäche" Anlaß zur Bildung von Pulsionsdivertikeln gibt. Im Kardiabereich breiten sich die Längsfasern strahlenförmig über die Magenwand aus und lassen sich bis zum Pylorus nachweisen.

Die Ringmuskelschicht beginnt gleichfalls am unteren Rande des Ringknorpels und setzt sich bis in die Magenwand fort, wobei die einzelnen Muskelzüge eine elliptische und im unteren Oesophagusdrittel sogar eine schraubenförmige Verlaufsrichtung besitzen. Diese Anordnung ermöglicht eine Längenverkürzung sowie eine Verengung des Oesophaguslumens. Bei Entspannung kommt es zu einer Dehnung und Erweiterung der Speiseröhre. Auf diese Weise sind die Voraussetzungen für eine gewisse Motilität geschaffen, die für die normale Transportfunktion der Speiseröhre unbedingt erforderlich ist.

Auf die zirkuläre Muskelschicht folgt in Richtung auf das Lumen noch eine rudimentäre, nur in dem mittleren Drittel der Speiseröhre nachweisbare, innere Längsmuskelschicht.

Die Oesophagusschleimhaut besteht aus einem mehrschichtigen Pflasterepithel, das sich durch eine starke Widerstandsfähigkeit gegenüber mechanischen und thermischen Reizen auszeichnet.

Im kardianahen Abschnitt finden sich inselförmig angeordnete Drüsen, die sog. Kardiadrüsen; diese ähneln in ihrem Aufbau den Magenschleimhautdrüsen sehr. Weitere tubulo-acinöse Schleimdrüsen finden sich über den gesamten Oesophagusverlauf verstreut in der Submucosa. Ihre schleimigen Sekrete schützen die Schleimhaut vor mechanischen Läsionen.

Die *Gefäßversorgung* erfolgt im oberen Abschnitt über die A. thyreoidea caudalis, die von der A. subclavia abgeht. Die mittleren Bereiche des Oesophagus werden von den Aa. oesophago-tracheales anteriores et posteriores sowie von den Aa. oesophagae propriae anteriores et posteriores versorgt. Die Blutverteilung in der Pars abdominalis geschieht über die A. gastrica sinistra und über die A. phrenica caudalis sinistra.

Der venöse Abfluß läuft in den oberen Anteilen über die Vena azygos (V. thoracica longitudinalis dextra) und über die V. thyreoidea caudalis, während im unteren Oesophagusabschnitt über die V. coronaria ventriculi Verbindungen zum Pfortaderkreislauf bestehen. Diese können sich bei portaler Hypertension varicös erweitern und zu den sog. Oesophagusvaricen ausbilden. Bei Einrissen kommt es zu gefährlichen Blutungen.

Topographische Beziehungen

Anatomisch unterscheidet man am Oesophagus eine *Pars thoracalis* und eine *Pars abdominalis*.

Die Pars thoracalis zeigt in ihrem Verlauf 3 physiologische Engen:

1. am Oesophaguseingang (Ringknorpel),
2. in der Höhe der Bifurkation der Trachea und
3. am Durchtritt durch das Zwerchfell beim Übergang der Pars thoracalis in die Pars abdominalis (Hiatus oesophagicus).

Diese Engen liegen 15, 25 und 38—40 cm von der oberen Zahnreihe entfernt.

Die *Länge des Oesophagus* erstreckt sich vom 6. Halswirbel bis zum 11. Brustwirbel. Im Halsbereich verläuft er hinter der Luftröhre und unmittelbar vor der Wirbelsäule, im thorakalen Bereich dagegen linksseitig von der Trachea. In der Brusthöhle kreuzt er den Aortenbogen sowie den linken Hauptbronchus und liegt im hinteren Mediastinum verlaufend, zwischen der Aorta descendens und dem Bogen der V. azygos (V. thoracica longitudinalis dextra). Etwa in Höhe des 8. Brustwirbels ändert der Oesophagus seine bisherige Verlaufsrichtung, er zieht nach links vorn vor die Aorta und durchbohrt das Zwerchfell im Hiatus oesophagicus in schräger Richtung, um so in die Bauchhöhle einzutreten. Während seines Verlaufes im hinteren Mediastinum bestehen enge Beziehungen zu beiden Pleuren sowie zu dem linken Lungenhilus. Der Hiatus oesophagicus liegt etwa in der Höhe des 10. Brustwirbels. Die Durchtrittsstelle durch das Zwerchfell trennt die Pars thoracalis von der Pars abdominalis. Letztere ist nur ca. 2—3 cm lang und wird vom Peritoneum überzogen. Die Einmündung in den Magen erfolgt an der Vorderwand in einer fast rechtwinkligen Abbiegung.

Die Gesamtlänge vom Oesophaguseingang bis zur Kardia beträgt etwa 25 cm, dabei entfallen auf die Länge des Halsteiles ca. 5 cm, auf den Brustabschnitt 18 cm, während die Pars abdominalis 2—3 cm von der Gesamtlänge einnimmt.

Die *Weite des Oesophagus* nimmt von cranial nach caudal zu. Sie beträgt im Durchschnitt 12—14 mm, max. 2 cm.

Im *Ruhezustand* liegen die Schleimhautwände einander dicht an, es existiert nur ein spaltförmiges, capillares Lumen. Der Oesophagus ist an seinem Eingang (Oesophagusmund) und an seinem Übertritt in den Magen (Kardia) in der Ruhephase geschlossen. Der Verschluß am Oesophaguseingang wird durch den M. cricopharyngicus, der sich in einem ständigen tonischen Kontraktionszustand befindet, bewirkt. Während sich unterhalb des Oesophaguseinganges die Schleimhautwände dicht aneinanderlegen und nur ein spaltförmiges Lumen freilassen, findet sich in dem thorakalen Bereich ein Klaffen der Schleimhautwandungen. Dieser Zustand wird durch Übertragung des negativen intrathorakalen Druckes hervorgerufen, der sich in der Inspirationsphase verstärkt, aber bei der Exspiration nicht völlig ausgleicht. Im Bereiche des Hiatus oesophagicus findet sich ein dem Pylorus entsprechendes, sternförmiges oder rosettenartiges Faltenbild, das zu einem im Ruhezustand physiologischen Verschluß des Oesophagus führt. Entsprechend dem physiologischen Verlauf des Oesophagus zeigt das spaltartig verengte Lumen eine von rechts hinten nach links vorn verlaufende Richtung.

Während man mit dem Röntgenverfahren wenig Aufschluß über die rhythmisch ablaufenden Bewegungsvorgänge erhalten kann, eignen sich dünnkalibrige Fiberinstrumente sehr gut zur endoskopischen Beurteilung dieser kinetischen Vorgänge. Mit großkalibrigen starren Oesophagoskopen wird dagegen das Lumen der Speiseröhre so stark gedehnt, daß man diese physiologischen, bei vorsichtiger Luftaufblähung oder beim Transport einzelner Speisebrocken auftretenden peristaltischen Kontraktionen der einzelnen Oesophagussegmente nicht beobachten kann.

Die *Aufgabe des Oesophagus* liegt in dem Transport der im Munde zerkleinerten Bissen in den Magen. Der in der Mundhöhle vorbereitete schluckfertige Bissen wird mit Hilfe der Zunge gegen die hintere und seitliche Rachenwand sowie gegen den Zungengrund gedrückt. Durch die Dehnung des Hypopharynx wird der buccopharyngeale Schluckmechanismus ausgelöst. Hierbei kommt es zu einer Kontraktion der Schlundmuskulatur (M. mylohyoideus und M. hypoglossus), wobei gleichzeitig der Zungengrund hochgedrängt wird. Auf diese Weise wird der Bissen in den Oesophagus hineingedrückt. Durch Dehnung der Pharynxwand wird ein peristaltischer Vorgang ausgelöst, der in einer rhythmisch ablaufenden segmentalen Kontraktion der einzelnen Muskelpartien besteht, durch die der Bissen aktiv zur Kardia befördert wird. Die Geschwindigkeit dieses Vorganges ist abhängig von der Größe und Konsistenz sowie von der Gleitfähigkeit des in die Speiseröhre gelangten Bissens. Widerwillen und Ekel können die Peristaltik negativ beeinflussen, so daß abgesehen von dem autonomen Ablauf der intramuralen Reflexe auch eine zentrale Regulation über den Vaguskern möglich ist, deren Ausmaß sich aus dem Zusammenspiel von N. vagus und N. sympathicus ergibt. Erreicht der Bissen den Kardiabereich, so weitet sich die sternförmige Faltenstruktur auf und der eigentliche Magenmund umfängt den in die Kardia eintretenden Bissen mit seinen peristaltischen Kontraktionen. Nach Passage des Speisebreies schließt sich die Kardia erneut, wobei wiederum ein sternförmiges oder rosettenartiges Faltenverschlußbild entsteht. Abgesehen von diesem physiologischen Vorgang führt auch eine isolierte Vagusreizung zu einer Tonussteigerung der Schlund- und Oesophagusmuskulatur bei gleichzeitiger Öffnung der Kardia.

Die zwischen dem Eintritt des Bissens in den Oesophagus und der Öffnung des Kardiaverschlusses liegende Zeit beträgt durchschnittlich etwa 2 sec.

Nach den Untersuchungen von Zimmermann ist die *Sensibilität der Speiseröhre* in ihrem unteren und oberen Abschnitt sehr verschieden. Mechanische Berührung und elektrische Reize werden im unteren Abschnitt nicht wahrgenommen. Hinsichtlich Druck- und Temperaturveränderungen besteht eine Sensibilität im gesamten Oesophagusverlauf. Für das Krankheitsbild der Hiatushernie mit begleitender Refluxoesophagitis ist es bedeutsam, daß eine nicht geschädigte, unverletzte Schleimhaut im unteren Abschnitt der Speiseröhre auch gegen 1%ige Salzsäurelösung unempfindlich ist, während konzentrierte Alkoholica Schmerzempfindungen und Reflexmechanismen von der gesamten Länge der Speiseröhre auslösen können. Während Polland und Bloomfield mit Hilfe einer im Oesophagus liegenden, aufblasbaren Ballonsonde keine genaue Schmerzlokalisation feststellen konnten, sind Extrasystolen und Erregungsrückbildungsstörungen mit dem klinischen Bild eines Angina pectoris-Anfalles oder eines retrosternalen Schmerzes bei Anwendung von Oesophagus-Kompressionssonden in der Behandlung blutender Oesophagusvaricen beobachtet worden. Offenbar löst Dehnung der unteren Oesophaguswand reflektorisch die beschriebenen Veränderungen aus.

Während eine nennenswerte *Resorptionsfähigkeit der Oesophagusschleimhaut* nicht besteht, sind von Schinkele im oberen Drittel der Speiseröhre an der Hinterwand Geschmacksknospen nachgewiesen worden, so daß Geschmacksempfindungen auch von diesem Bereiche noch wahrgenommen werden können.

II. Untersuchungsmethoden

Erkrankungen der Speiseröhre gehen meist mit einer gleichzeitigen Funktionsstörung einher. Das bedeutet, daß auf dem Transportwege der Speisen von der Mundhöhle zum Magen Passageschwierigkeiten auftreten. Infolgedessen wird das führende Symptom meist eine *Dysphagie* sein. In leichteren Fällen wird sich die Schluckstörung darin äußern, daß zunächst feste Nahrungsbestandteile an den physiologischen Engen liegenbleiben. Die Kranken können die Lage des Hindernisses oft recht genau angeben und empfinden das Hängenbleiben der Nahrung als einen dumpfen Druck in dem betreffenden Oesophagussegment. Bei schwereren Graden einer Passagestörung stauen sich auch Flüssigkeiten auf, führen zu einer Überdehnung der Oesophaguswand und werden regurgitiert, d. h. ohne Brechreiz und Übelkeit herausgewürgt.

Vom Nachweis der Oesophagusvaricen abgesehen, stellen alle Untersuchungsverfahren der Speiseröhre Methoden dar, deren Ziel die direkte oder indirekte Erfassung der Schleimhautfunktion ist.

Die Diagnostik von Erkrankungen des Oesophagus stützt sich somit in erster Linie auf eine charakteristische *Anamnese*, deren Hauptsymptom die Dysphagie ist.

Objektive Untersuchungsbefunde liefern die modifizierten *Oesophagussondierungen* zur Gewinnung von cytologischem Material, ferner die *Röntgenmethode*, die *Oesophagoskopie* und die *gezielte Biopsie*.

1. Die Sondierung der Speiseröhre

Die Sondierung der Speiseröhre zum Nachweis einer Passagestörung ist nach Entwicklung und Verfeinerung der Röntgendiagnostik eine völlig obsolete Methode geworden. Sie hat heute nur noch medizin-historische Bedeutung.

Spezialsonden zur Registrierung von Peristaltikabläufen der Oesophagusmuskulatur (Ballon-Kymographie) ebenso wie die Verwendung von Thermosonden (König) haben trotz interessanter wissenschaftlicher Meßergebnisse keine klinisch-praktische Bedeutung erlangen können.

Größere Bedeutung hat dagegen die Henningsche-Zelltupfsonde für die cytologische Diagnostik des Oesophagus-Carcinoms. Bei dieser wird ein kleiner Schaumgummitupfer innerhalb eines Schlauches an die suspekte Stelle herangebracht. Durch intensives Hin- und Herbewegen erfolgt eine

direkte Beladung des Tupfers mit Schleim und abgeschilferten Zellen für die cytologische Untersuchung. Das am Tupfer haftende Material wird in physiologischer Kochsalzlösung ausgespült, zentrifugiert und im Phasenkontrastmikroskop untersucht. Anschließend wird eine Feuchtfixierung vorgenommen und das Präparat nach Papanicolaou gefärbt.

Im Phasenkontrast lassen sich an den nativen unfixierten Zellen viele Einzelheiten erkennen, die im gefärbten und fixierten Präparat nicht mehr nachweisbar sind. Beide cytologischen Untersuchungsverfahren ergänzen sich und führen oft zu einer Bestätigung der bereits klinisch vermuteten Tumordiagnose.

2. Die Röntgenuntersuchung

Die souveräne Methode der Oesophagusdiagnostik ist die *Röntgenuntersuchung*. Der Oesophagusdarstellung hat wegen der engen nachbarlichen Beziehungen stets eine orientierende Thoraxdurchleuchtung vorauszugehen. Da die Speiseröhre normalerweise im Rö.-Bild keinen eigenen Schatten gibt, ist für ihre Darstellung die Anwendung eines schattengebenden Kontrastmittels notwendig. Dieses wird meist eine Bariumaufschwemmung sein, deren Konsistenz brei- oder pastenartig sein soll. Durch Zusatz einer 1%igen Lösung von Carboxy-Methyl-Cellulose wird eine größere Oberflächenadhäsion des Kontrastmittels an der Oesophagusschleimhaut erreicht. Eine Schleimhautdarstellung läßt sich am besten mit einem dünnen Kontrastbrei erreichen, während Passagestörungen eine festere Konsistenz der Bariumaufschwemmung erfordern. Die Untersuchung erfolgt im allgemeinen am stehenden Patienten, am besten im schrägen Durchmesser, wobei der Oesophagus aus dem Schatten der Wirbelsäule herausgedreht werden muß. Bei Drehung in den ersten schrägen Durchmesser (rechte Schulter nach vorn) läßt sich der Verlauf des gesamten Oesophagus am besten übersehen, insbesondere auch der hinter dem Herzen gelegene Abschnitt, der besonders bei Vergrößerungen des Vorhofes (Mitralvitien) zu einer Einengung der Speiseröhre führen kann. Die Beobachtung der Speiseröhre soll darüber hinaus in sog. „fließender Rotation" erfolgen, um alle randbildenden Schleimhautabschnitte eindeutig beurteilen zu können. Das normale Schleimhautrelief zeigt 3—4 zarte, meist parallel verlaufende Längsfalten. Abweichungen dieses charakteristischen Verlaufes bieten einem erfahrenen Röntgenologen bereits erste Hinweise auf eine möglicherweise vorliegende organische Wandveränderung. Die Kardiaregion erfordert eine ganz besonders sorgfältige Beurteilung. Hier bieten Störungen des physiologischen Bewegungsablaufes die ersten Hinweise für ein Frühstadium eines Kardia-Carcinoms.

Retrosternale und vom Epigastrium ausgehende Schmerzen werden häufig durch mehr oder weniger große Hiatushernien hervorgerufen. Diese entgehen bisweilen der Röntgendiagnostik, wenn nicht besondere, im Kapitel der Hiatushernie näher angegebene röntgentechnische Bedingungen erfüllt werden.

Bei Zusatz von Brausepulver zum Kontrastmittel ergeben sich oft sehr eindrucksvolle Darstellungen der Oesophagusschleimhaut mittels der sog. *Doppelkontrastmethode*. Technisch geht man hierbei so vor, daß man nach dem Schlucken des Kontrastmittels einen Teelöffel Brausepulver nachschlucken läßt und wenige Sekunden darauf gezielte Aufnahmen der Speiseröhre durchführt. Durch die hierbei freiwerdende Kohlensäure kommt es zu einer Blähung und Dehnung der Oesophaguswand, wobei auch geringfügige Konturunregelmäßigkeiten röntgenologisch erfaßt werden können.

Ist es für die Untersuchung erforderlich, die Oesophaguspassage zu verlangsamen, so kann man 30 min vor der Untersuchung 1 mg Atropin oder ein synthetisches Spasmolyticum i.m. injizieren. Auf diese Weise wird die Peristaltik

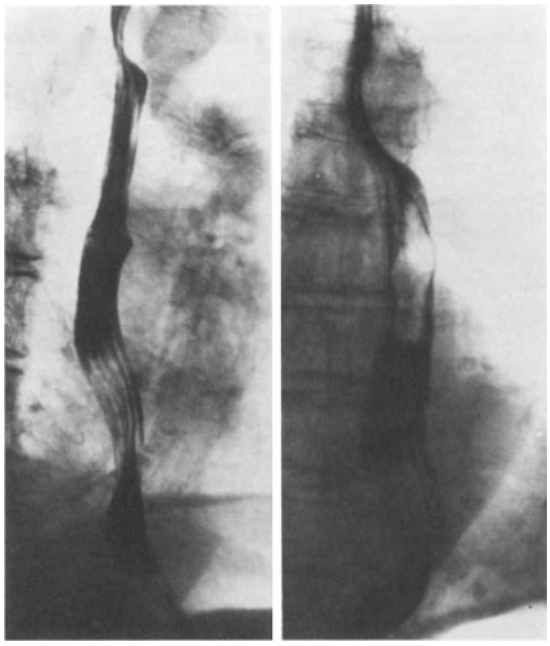


Abb. 1. Röntgendarstellung des Oesophagus, links Schleimhautdarstellung, rechts Prallfüllung. Zartes, parallelstreifiges Faltenbild

Die Abb. 1, 2, 5—9 verdanke ich der Liebenswürdigkeit von Herrn Privatdozent Dr. med. Haug, Oberarzt am Strahleninstitut des Universitäts-Krankenhauses Hamburg-Eppendorf, sowie der Liebenswürdigkeit von Herrn Chefarzt Dr. Mitteldorf, Luisenhospital Aachen.

weitgehend aufgehoben oder extrem verlangsamt, so daß das Kontrastmittel oft längere Zeit im Oesophagus verbleibt. Gleichzeitig wird durch die Trockenheit der Schleimhaut auch die Haftfähigkeit des Kontrastmittels vergrößert, so daß bei Anwendung des Doppelkontrastverfahrens auch nach der Entleerung des Kontrastmittels in den Magen noch ein feiner Wandbeschlag verbleibt, der das Feinrelief der Oesophagusschleimhaut noch für längere Zeit scharf nachzeichnet.

Einen weiteren Fortschritt in der Erfassung und Fixierung des funktionellen Bewegungsablaufes an der Oesophagusschleimhaut stellt die *Radiokinematographie* dar. Mit Hilfe dieses Verfahrens sind feinste Störungen im Ablauf der physiologischen Bewegungen erkennbar und durch spätere Kontrolluntersuchungen zu vergleichen.

Stärke und Häufigkeit der peristaltischen Kontraktionen nehmen im Alter ab. Physiologischerweise kann es zu einer Erweiterung des Lumens der Speiseröhre kommen und gelegentlich können sog. tertiäre Kontraktionen auftreten. Die Kenntnis dieser normalen Variationen ist für die richtige Deutung und Beurteilung bestehender Funktionsstörungen wichtig.

3. Die Oesophagoskopie

Die *Oesophagoskopie* stellt eine notwendige Ergänzung der Röntgenuntersuchung dar. Sie hat in den letzten Jahren durch die Konstruktion vollflexibler Oesophagoskope einen großen diagnostischen Aufschwung erfahren. Bei Anwendung der älteren starren Modelle, der sog. Operations-Oesophagoskope, war die Anwendung keineswegs gefahrlos. Paradoxerweise wurde die Untersuchung meist von Vertre-

tern des HNO-Faches durchgeführt, während die Beurteilung der tieferen Abschnitte des oberen Verdauungstraktes, die Gastroskopie, den Internisten vorbehalten blieb. Dies hat sich durch die Entwicklung von Fiber-Oesophagoskopen vollständig geändert. Die modernen Instrumente von LoPresti (ACMI) sowie das Fiber-Oesophagoskop von Olympus stellen wahre Wunderwerke der Technik dar. Sie sind vollflexibel, bestehen aus mehreren hunderttausend feinsten Glasfibern, die unabhängig voneinander eine gleichzeitige Bild- und Lichtleitung übermitteln. Raffinierte Spüleinrichtungen ermöglichen ein Fortwaschen störender Schleim- oder Fibrinansammlungen, erlauben durch Aspiration die Gewinnung von cytologischem Material und ermöglichen darüber hinaus durch Einführung einer dünnen, vollelastischen Probeexcisionszange die Entnahme von Schleimhautpartikeln unter optischer Kontrolle. Bei Anwendung des sog. „Kaltlichtverfahrens" wird das Licht außerhalb des Gerätes erzeugt und über ein Fiberbündel in den Oesophagus geworfen. Durch den Fortfall einer sonst üblichen Beleuchtungslampe kann der Kopf des Instrumentes kurz gehalten werden, was die Einführung des Oesophagoskopes ungemein erleichtert. Da die Bild- und Lichtleitung nur über die Glasfasern erfolgt, also keine lichtkostenden Linsensysteme zwischengeschaltet sind, sind die Bilder außerordentlich lichtstark und hell. Eine Geradeausoptik ermöglicht eine leichte Instrumentführung innerhalb des durch Luftzufuhr aufblähbaren Speiseröhrenlumens, so daß alle erforderlichen Manipulationen unter direkter optischer Kontrolle erfolgen können. Bei dem kürzlich entwickelten Fiber-Oesophagoskop von Olympus ist darüber hinaus auch die Spitze des Instrumentes abwinkelbar, so daß man das Instrument noch leichter dirigieren kann.

Die Einführung der vollflexiblen Oesophagoskope bis in den Hypopharynx geschieht wie ein dicker Magenschlauch, meist bei sitzendem Patienten. Infolge der geringfügigen Belästigung durch die Untersuchung ist die Anwendung von speziellen Operationstischen ebensowenig erforderlich, wie die Durchführung der Untersuchung in Narkose. Ein großer Vorteil dieses Vorgehens liegt darin, daß man bei der Untersuchung nicht auf bestimmte räumliche Voraussetzungen angewiesen ist, sondern daß diese Untersuchung in Notfallsituationen auch direkt am Krankenbett durchgeführt werden kann. Die geringe Belästigung der Kranken gestattet auch die Möglichkeit von Kontrollspiegelungen.

Die Hauptaufgabe der Oesophagoskopie stellt die Frühdiagnose des Oesophagus-Carcinoms dar. Auch bei der Klärung der Frage nach einer benignen oder malignen Stenose vermag diese Untersuchungsmethode oft einen entscheidenden Beitrag zu liefern. In jedem Falle stellt sie eine Ergänzung der Röntgenmethode dar und ist neben dieser zugleich die leistungsfähigste diagnostische Methode. Bei der Beurteilung von pathologischen Befunden ist Sitz und Tiefe der Veränderungen unbedingt festzulegen. Sie kann aus der Entfernung der unterschiedlich tief eingeführten Instrumentspitze von der oberen Zahnreihe, die an den meisten Fiber-Oesophagoskopen direkt ablesbar ist, genau angegeben werden.

Ob es endoskopisch gelingt, die röntgenologisch nicht feststellbare Oesophagitis festzustellen, scheint nach den vergleichenden Befunden bei der Gastroskopie und der gezielten Biopsie am Magen sehr fragwürdig zu sein. Unterschiedliche Farbnuancen der Schleimhaut können bei verschiedenem Abstand von der Lichtquelle eintreten. Aus diesen Veränderungen Rückschlüsse auf eine vorliegende entzündliche Veränderung zu ziehen, ist daher höchst problematisch.

Bei Anwendung vollflexibler Fiber-Oesophagoskope bedeutet die leichte Durchführbarkeit von *gezielten Probeexcisionen* eine weitere, manchmal sehr entscheidende Verbesserung der Tumordiagnostik. Auch hier gelten wie überall bei der gezielten Probeexcision bestimmte Kriterien. Eine Biopsie soll stets am Rande der pathologischen Veränderung durchgeführt werden, bei Polypen am besten an der Basis. Bei ulcerösen Prozessen führt eine Gewebsentnahme aus dem nekrotischen Zentrum meist nicht weiter. Besondere Vorsicht ist bei Gewebsentnahmen aus dem unteren Oesophagusbereich geboten, um nicht in eine vorspringende Varice zu biopsieren. Diese kann gelegentlich durch ödematöse Veränderungen der umgebenden Schleimhaut maskiert sein und einen andersartigen pathologischen Gewebsbefund vortäuschen.

Durch eine *Spülung* während der endoskopischen Untersuchung läßt sich *cytologisches Material* auch unter optischer Kontrolle gewinnen.

Jedes hier geschilderte Untersuchungsverfahren hat sein besonderes Indikationsgebiet, doch zeigt es sich, daß die einzelnen Methoden sich mit ihren speziellen Befunden sinnvoll ergänzen und somit dazu beitragen können, eine möglichst umfassende Diagnostik der vorliegenden Schleimhautveränderungen zu ermöglichen.

III. Allgemeine Symptomatologie

Wie bereits im vorhergehenden Abschnitt ausgeführt, gehört die *Dysphagie* zu den Hauptbeschwerden bei Erkrankungen der Speiseröhre. Der Grad der dysphagischen Störung kann dabei sehr unterschiedlich sein, vom leichten Gefühl des Steckenbleibens der Speisen bis zum umschriebenen krampfartigen retrosternalen Schmerz. Entwickelt sich im Verlaufe der Erkrankung eine Stenose, so tritt als weiteres Symptom das schmerzlose Erbrechen ohne Übelkeit, das sog. *Regurgitieren*, hinzu. Die erbrochenen Speisen zeigen keinerlei Verdauungserscheinungen, da sie infolge der Stenose nicht in den Magen gelangt sind und somit nicht in Kontakt mit der Salzsäure und den proteolytischen Fermenten kommen konnten.

IV. Angeborene Anomalien

Kongenitale Anomalien des Oesophagus kommen nicht selten vor. Klinisch bedeutungsvoll sind jedoch nur leichtere Mißbildungen, da die Träger schwerer Veränderungen meist kurze Zeiz nach der Geburt sterben.

Eine Agenesie des Oesophagus, bei der Mund und Kardia blind verschlossen sind, kommt nur bei allgemein schwersten Mißbildungen vor, die meist nicht lebensfähig sind. Seltenere schwere Mißbildungen sind die angeborenen Atresien und eine vollständige oder teilweise Verdoppelung des Oesophagus, die sog. Dioesophagie. Häufiger finden sich Oesophagooesophageal-Fisteln, z.T. kombiniert mit Anomalien des Magens. Auch isolierte Oesophago-tracheal-Fisteln kommen gelegentlich vor und führen infolge der offenen Verbindung zwischen Speiseröhre und Trachea zur Aspiration von Speisen mit ihren konsekutiven entzündlichen Komplikationen.

Die Folge einer Hemmungsmißbildung, eine unvollkommene Trennung zwischen Oesophagus und Trachea, kann durch Abschnürung einzelner Schleimhautinseln zur Ausbildung von Cysten, meist im Bereiche der Bifurkation an der Vorder- oder Hinterwand des Oesophagus führen. Diese Cysten sind z.T. mit Flimmerepithel ausgekleidet und enthalten im Inneren eine schleimige Masse aus eingedicktem, gallertigem Sekret und desquamierten zylindrischen Epithelzellen. Auffällig werden solche Cysten erst bei einer gewissen Größenausdehnung, wobei sie Einengungen des Oesophageallumens hervorrufen können. Angeborene Verengungen pflegen meist klinische Erscheinungen auszulösen, wenn die Kinder feste Nahrung zu sich nehmen. Oft brauchen diese partiellen Verengungen keine lebensbedrohlichen Symptome hervorzurufen, sondern führen lediglich zeitweise oder dauernd zu mehr oder weniger stark ausgeprägten Schluckstörungen.

Therapeutisch ist eine Bougierung (dosierte, sich allmählich steigernde Aufweitung der Speiseröhre durch Spezialsonden) anzuraten; bisweilen kommt es unter diesen therapeutischen Maßnahmen zu einer Besserung der Beschwerden.

Eine besondere, anlagebedingte Anomalie liegt beim *Brachyoesophagus* vor. Hier führt das beim Säugling häufige Erbrechen oft zur Fehldiagnose eines Pylorospasmus. Röntgenologisch ergibt sich eine leichte Verwechselungsmöglichkeit mit der Hiatushernie; nur die eingehende Betrachtung des Schleimhautbildes schützt vor dieser Verkennung. Die Prognose ist nicht schlecht, wenn es gelingt, die Probleme der erschwerten Ernährung zu lösen. Gelegentlich findet sich bei dieser Anomalie ein peptisches *Ulcus oesophagi*. In diesen Fällen liegt meist ein sog. *Endobrachyoesophagus* vor. Hier handelt es sich um einen nicht seltenen angeborenen Zustand, bei dem die unteren Abschnitte des Oesophagus statt des sonst hier vorkommenden Plattenepithels von Zylinderepithel ausgekleidet sind. In diesen, mit Zylinderepithel ausgestatteten Schleimhautbereichen können sich trotz des Fehlens von salzsäurebildenden Belegzellen gelegentlich peptische Ulcera ausbilden, die klinisch Schmerzen bei der Nahrungsaufnahme sowie Erscheinungen einer Refluxoesophagitis mit Sodbrennen auslösen können.

V. Lageveränderungen des Oesophagus

Abweichungen vom normalen Verlauf des Oesophagus können durch starke kyphoskoliotische Wirbelsäulenveränderungen sowie durch Aortenaneurysmen, Vergrößerungen des Herzens, besonders bei Erweiterungen des linken Vorhofes, z. B. bei Mitralvitien, vorkommen. Weitere Ursachen für eine Lageveränderung sind ausgedehnte retrosternale Strumen, Mediastinaltumoren und tuberkulöse Senkungsabscesse. Auch ausgedehnte Verwachsungen und cirrhotisch-schrumpfende Lungenprozesse sowie postoperative Folgen nach Pneumektomie, Pneumothorax oder Ölplombenbehandlung können durch äußeren Zug eine Dislokation des Oesophagus hervorrufen. In unterschiedlicher Stärke sind auch hier Störungen des normalen Funktionsablaufes mit dysphagischen Beschwerden die Folge. Dabei sind die subjektiven Beschwerdeangaben sehr unterschiedlich. Druckgefühl, Spannung, Schluckstörungen, Würgreiz und Regurgitieren stellen die Symptome eines weiten Beschwerdespektrums dar. Ein führendes Leitsymptom fehlt; je nach der vorliegenden Ursache treten die einzelnen subjektiven Beschwerden unterschiedlich stark in den Vordergrund.

VI. Motilitätsstörungen

a) Oesophaguskrampf (Oesophagospasmus, Oesophagismus)

Den hier aufgeführten Motilitätsstörungen liegt häufig eine krampfartige Kontraktion der Oesophagusmuskulatur zugrunde. Hierbei kommt es zu intermittierenden Verengerungen, den sog. Oesophagusspasmen. Diese betreffen meist nur Teilgebiete des Oesophagus. Am häufigsten bevorzugt ist der Bereich des Oesophagusmundes und die Cardia. Während im Oesophaguseingang kurzdauernde akute Spasmenbildungen vorherrschen, findet sich im Cardiabereich meist ein länger andauernder tonischer Kontraktionszustand der Oesophagusmuskulatur.

Frauen, besonders im jugendlichen Alter, mit Zeichen auch sonstiger vegetativer Labilität werden bevorzugt befallen.

Das **klinische Bild** ist durch ein plötzlich auftretendes krampfartiges Gefühl beim Schlucken großer Nahrungsbissen gekennzeichnet. Dieser krampfartige Schmerz wird in den Halsbereich oder retrosternal lokalisiert. Gleichzeitig besteht ein oft beträchtliches Angstgefühl, ersticken zu müssen. Es kommt zu kräftigen, offenbar kompensatorisch gedachten Atembewegungen. Löst sich der Spasmus nicht innerhalb kurzer Zeit, so kommt es zu quälendem Husten und Würgen bei zunehmender Cyanose oder Rotfärbung der Gesichtshaut. Schließlich wird der eingeklemmte Speisebrocken mehr oder weniger vehement aus dem oberen Oesophagus herausgewürgt.

Beim Auftreten von Spasmen im Kardiabereich werden Schmerzen im epigastrischen Winkel, z. T. mit Ausstrahlungen in die Flanken und in den Rücken angegeben. Sie sind weniger krampfartig als bohrend oder schneidend und führen gleichfalls oft zu einer verstärkten Atmungstätigkeit, wobei durch das unterschiedliche Hochtreten des Zwerchfells sowie durch Anspannung der äußeren Bauchwandmuskeln versucht wird, den eingeklemmten Speisebrokken durch den Hiatus oesophagicus in den Magen zu befördern. Das gelegentliche Auftreten dieser Oesophagusspasmen ist zwar recht unangenehm, aber im allgemeinen weniger gefährlich, zumal leichtere Spasmen des unteren Oesophagusabschnittes sich nach einiger Zeit spontan zu lösen pflegen. Die schmerzhafte Spannung und der quälende Druck verschwinden, wenn der Bissen in den Magen eintritt. Bei chronischen Spasmen im Bereiche der Kardia können erhebliche Ernährungsstörungen auftreten. Es bestehen enge Beziehungen zwischen dem sog. chronischen *Kardiospasmus* und der *idiopathischen Oesophagusdilatation*.

Ausgelöst werden können Oesophagusspasmen durch Schlucken eines sehr großen, oftmals trockenen Bissens, aber auch andererseits durch Aufregung, Schreck, Widerwillen und Ekelgefühl. Bisweilen bestehen bei den Kranken ausgesprochene psychische Veränderungen.

Die **Diagnose** des Oesophagospasmus ergibt sich aus der charakteristischen *Anamnese*. Das dominierende Leitsymptom ist das plötzliche Einsetzen der Schluckstörungen.

Objektive Befunde ergibt das *Röntgenverfahren*. Hier findet sich häufig ein segmentaler Spasmus oder eine ganze Reihe von tonisch-spastischen Muskelkontraktionen, die dem Oesophagus das Aussehen eines Korkenziehers verleihen.

In anderen Fällen finden sich Störungen der normalen Peristaltik, besonders im unteren Oesophagusabschnitt. Druckmessungen ergeben hier erhöhte Werte.

Differentialdiagnostisch muß in jedem Fall an ein beginnendes Früh-Carcinom des Oesophagus gedacht werden, in zweiter Linie an die sog. idiopatische Oesophagusdilatation (Megaoesophagus, Kardiospasmus) sowie an ein Plummer-Winson-Syndrom. Seltener sind organische Erkrankungen des Zentralnervensystems (Epilepsie, Tetanie, Lyssa, Meningitis) oder Vergiftungen mit sog. Krampfgiften (Strychnin, Botulismus). Hierbei kann es zu ausgesprochenen Schlingkrämpfen kommen.

Letztlich sei auch an die Möglichkeit von reflektorisch ausgelösten Krämpfen bei primären Erkrankungen im Bereiche des Abdomens (Magen, Gallenblase) gedacht.

Die **Prognose** ist abhängig vom Grundleiden. Bei unkompliziertem Oesophagospasmus ist sie günstig zu stellen. Leichtere dysphagische Beschwerden bei passagerem Oesophagospasmus können auch bei gesunden Personen durch den Genuß von trockener Kost hervorgerufen werden. Sofortiges Nachtrinken von Flüssigkeit schafft schnelle Erleicherung.

Infolge der unterschiedlichen kausalen Faktoren für das Zustandekommen eines Oesophagospasmus muß auch die **Therapie** sich in erster Linie nach dem vorliegenden Grundleiden richten. Beim Vorhandensein einer neuropathischen Konstitution ist die Behandlung äußerst schwierig und erfordert bisweilen den Einsatz moderner psychotherapeutischer Maßnahmen. Medikamentös können Gaben von Valium, Librium, Barbituraten bei parenteraler Applikation zusätzliche Hilfen sein. Auch die i. m. Verabfolgung von Spasmolytica, Atropin und anderen synthetischen Anticholinergica kann empfohlen werden.

Bei primären Abdominalerkrankungen wird die Ausschaltung der Reflexquellen notwendig sein.

Anticholinergica, Sedativa und Antacida stellen die wichtigsten Faktoren einer symptomatischen Therapie dar.

Die Verabfolgung einer weniger konsistenten Kost, flüssig-breiige Speisen und die Anwendung einer Sondenbehandlung sind für die hartnäckigeren Fälle vorbehalten. Bei der Sondenbehandlung kann die Ernährung durch einen dünnen, transnasal eingeführten Plastikschlauch über Wochen mit einer flüssigen oder dünnbreiigen Sondennahrung durchgeführt werden. In anderen Fällen wird eine möglichst dicke Sonde unmittelbar vor den Mahlzeiten eingeführt und nach der Fütterung noch einige Zeit nach Überwindung des Spasmus belassen. Die häufige Anwendung dieser möglichst dicken Sonde soll ähnlich wie die Bougierung eine schonende Dehnung des Kardiabereiches bewirken.

Sprengungen der oft im Kardiabereich stark hypertrophierten Muskulatur sind bei unkompliziertem Oesophagospasmus im allgemeinen ebenso wie eine extramuköse Kardiomyotomie nicht angezeigt.

b) Die idiopatische Oesophagusdilatation (Megaoesophagus, Achalasie, Kardiospasmus)

Unter der idiopatischen Oesophagusdilatation versteht man eine Motilitätsstörung der Speiseröhre, bei der eine hochgradige Atonie mit diffuser Dilatation der Oesophaguswand bei spastischem Kardiaverschluß besteht. Es handelt sich somit um eine morphologische Veränderung, deren Ursachen sehr unterschiedlich sein können. So entwickelt sich eine Stenose im Bereiche der Kardia bei organischen Veränderungen, z. B. durch Tumor, nach Verätzung und bei Narbenschrumpfung, z. B. nach abgeheiltem Ulcus oesophagi. Von diesen *organischen Veränderungen*, die zur Ausbildung eines Megaoesophagus führen, ist der *funktionelle Megaoesophagus* abzugrenzen. Dieser hat meist eine neurologische Ursache. So kann das Zentralnervensystem Sitz von Infektionen neurotroper Viren sein, die zu einer Virusencephalitis oder Encophalomeningitis führen oder aber es kann auch eine zentrale Schädigung des Nervensystems nach schwerem Schädeltrauma auftreten. Weitere Ursachen für die Entstehung eines vorwiegend funktionellen Megaoesophagus sind ein chronischer Morphinabusus sowie zentralnervöse Veränderungen bei Hypothyreose.

Auch Infektionen mit Protozoen können durch Zerstörung der intramuralen Plexus in der Oesophaguswand zu schweren funktionellen Störungen führen, wie beispielsweise in Südamerika in Form der Chagasschen Krankheit, die durch Infektion mit Trypanosoma cruzi zustande kommen. Bei dieser können neben der Zerstörung der Nervenplexus in der Oesophaguswand auch gleichzeitig Veränderungen am Dickdarm in Form eines Megacolon sowie schwere Myokarditiden und ödematöse Schwellungen der Speicheldrüsen beobachtet werden.

Weitere Ursachen liegen in kongenitalen Anomalien mit angeborener Schwäche der Oesophagusmuskulatur. Bei Schädigungen des N. vagus kann es zu einem Ausbleiben des Öffnungsreflexes der Kardia bei gleichzeitiger Abnahme des Tonus der übrigen Oesophagusmuskulatur kommen. Schließlich werden auch noch Erkrankungen der in der Oesophagusschleimhaut liegenden intramuralen Nervengeflechte (Auerbachscher Plexus) für das Zustandekommen dieser Motilitätsstörungen angeschuldigt.

Zur näheren Differenzierung und Abgrenzung der verschiedenen Formen der Motilitätsstörungen wird zwischen der *Achalasie* und dem *Kardiospasmus* unterschieden.

Die *Achalasie* stellt die häufigste Form des funktionellen Megaoesophagus dar. Durch hochgradige Herabsetzung des Tonus der Oesophagusmuskulatur kommt es zu einer rein funktionellen Abflußbehinderung, ohne daß diese sekundär durch eine Stenose im Kardiabereich verursacht wird. Der Tonus der Kardia ist bei der Achalasie nicht gesteigert, es unterbleibt jedoch die normale Öffnung beim Schluckakt.

Röntgenologisch fehlen an der Schleimhaut des Oesophagus die primären und sekundären peristaltischen Kontraktionen. Es kommt zu einer Stagnation vor der verschlossenen Kardia mit konsekutiver Erweiterung und Aufstauung der genossenen Speisen bzw. des verabreichten Kontrastbreies.

Charakteristisch für die Achalasie sind schwere *degenerative Veränderungen der intramuralen Ganglienzellen des Auerbachschen Plexus*, die irreversibel sind. Da bei diesen Personen offenbar ein Enzymdefekt (Fehlen der Cholinesterase) besteht, tritt eine unverhältnismäßig starke Wirkung bei Gabe von Cholinergica auf.

Auslösend für die Achalasie sind schwere psychische Traumen, starke Erregungen oder ein hochgradiger Angstzustand. Alnor konnte 1959 auch durch lokale Unterkühlung oder Störungen der Zirkulation entsprechende Störungen auslösen.

Neben dem funktionellen Verhalten ist auch das klinische Bild bei der Achalasie gegenüber dem Kardiospasmus sehr unterschiedlich. Während bei der Achalasie die schlaffe Dilatation des größten Teiles der Speiseröhre vorherrscht und ein völliges Fehlen der Peristaltik bei hochgradig atrophischer Muskulatur zu beobachten ist, weist der Oesophagus beim Kardiospasmus zumindest in seinem unteren Drittel eine röntgenologisch erkennbare Hypertonie auf. Bei unregelmäßig ablaufenden, meist gesteigerten peristaltischen Kontraktionen zeigt sich die Speiseröhre nur wenig erweitert.

Das Leitsymptom der Achalasie ist die Dysphagie mit dem Gefühl des Steckenbleibens der Nahrung im unteren Oesophagus. Gleichzeitig besteht ein retrosternales Druckgefühl. Bei einem Nahrungs- und Flüssigkeitsstau kommt es zu einem schmerzlosen Regurgitieren der Speisen. Schmerzen gehören nicht zum klinischen Bild der Achalasie.

Beim *Kardiospasmus* dagegen steht der krampfartige, oft auch unabhängig vom Schluckvorgang bestehende Schmerz ganz im Vordergrund der subjektiven Beschwerden. Die Dysphagie tritt neben den oft quälenden retrosternalen Schmerzen mehr in den Hintergrund. Vegetative Reaktionen im Sinne eines viscerokardialen Reflexes führen zu Herzklopfen, Atemnot sowie zu heftigen Schweißausbrüchen. Die Kranken befinden sich während des Kardiospasmus in einem Zustand hochgradiger ängstlicher Erregung. Begleitende Bronchialspasmen können ähnlich wie bei der eingeklemmten Hiatushernie zu starkem Hustenreiz führen. Gelegentliche Aspirationen von aufgestauten Nahrungspartikeln können zum Ausgangspunkt entzündlicher Lungenkomplikationen werden.

Die **Diagnose** läßt sich nach den subjektiven Angaben der Kranken oft bereits aus der Anamnese stellen. Bei einer Sondierung lassen sich in ca. 20—40 cm Tiefe unverdaute, meist flüssige Speisereste gewinnen.

Bei der **Röntgenuntersuchung** findet sich bei der Achalasie bisweilen auch bereits ohne Kontrastmittelgabe eine Verbreiterung des Mediastinalschattens durch die stark erweiterte, flüssigkeitsgefüllte Speiseröhre, deren Lumen in extremen Fällen Armdicke erreichen kann. Noch deutlicher wird die Wandatonie und die Dilatation des Oesophagus bei Anwendung von Kontrastmitteln. In extremen Fällen kann das Fassungsvermögen der Speiseröhre (normal 50—150 ml) 500 ml—3 l erreichen. Die Kardia erscheint strichförmig verengt. Dahinter befindet sich die glattwandig begrenzte Auftreibung des oberhalb des oesophago-gastrischen Sphinctermuskels gelegenen Oesophagusabschnittes. Bei einer im Stehen durchgeführten Röntgenuntersuchung kommt es nach längerem Zuwarten zu einer allmählichen Erschlaffung des Kardiamuskels, so daß der Kontrastmittelbrei in kleinsten Schüben in den Magen übertreten kann.

Beim Kardiospasmus ist das Röntgenbild beherrscht von den Zeichen einer muskulären Hypertrophie und Kontraktion des unteren Oesophagusbereiches, wobei ungeregelte, jedoch kräftig gesteigerte Peristaltikwellen ablaufen können. Die Dilatationserscheinungen treten gegenüber der Achalasie in den Hintergrund.

Endoskopisch findet man nach vorheriger gründlicher Spülung eine vermehrt gerötete, ödematös geschwollene, oft Fibrinbeläge aufweisende Schleimhaut, die außerordentlich vulnerabel ist und bei geringster Berührung mit der Instrumentspitze bluten kann. Die Kardia läßt sich nach Absaugen und Spülung oft gut darstellen, ihre Schleimhaut zeigt ähnlich wie beim Pylorus einen radiären Faltenverschluß mit wulstigen, relativ groben Faltenkämmen. Nirgends besteht gegenüber der umgebenden Schleimhaut eine Farbveränderung oder Unregelmäßigkeit der Faltenstruktur, so daß ein Oesophagus-Carcinom differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden kann, wenn es gelingt, den gesamten Kardiabereich zu überblicken. Bisweilen können auch nach stärkerer Luftauffüllung des unteren Oesophagus peristaltische Kontraktionen ausgelöst werden, wobei ringförmig peristaltische Wellen in rhythmischer Folge ablaufen und entweder zu einer Öffnung des radiären Faltensternes an der Kardia führen oder aber unmittelbar vor diesem bei geschlossener Kardia liegenbleiben. Ein solches Verhalten der Peristaltik läßt sich jedoch nur in denjenigen Fällen beobachten, in denen die Dilatation der Oesophaguswand

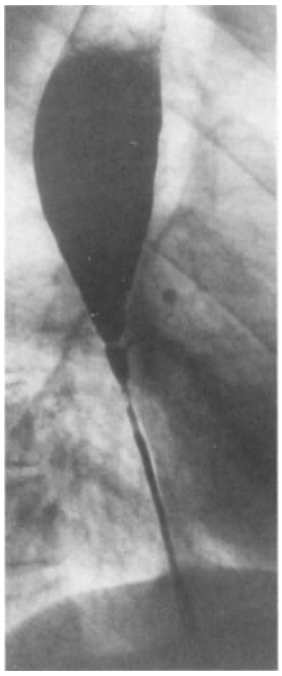


Abb. 2. Röntgenveränderungen bei Achalasie, zarte, parallelstreifige Schleimhaut im Bereiche der Stenose, davor Aufstauung von Schleim und Röntgenkontrastbrei im dilatierten Oesophagus

noch keine zu starken Ausmaße angenommen hat.

Die **Differentialdiagnose** richtet sich vor allem gegen jede Art von organischer Kardiastenose, in erster Linie gegen das Oesophagus-Carcinom. Bei diesem sind die Wandbegrenzungen der Schleimhaut im oesophago-gastralen Abschnitt oft unregelmäßiger und starrer. Im endoskopischen Bild finden sich unregelmäßige Vorwölbungen von Schleimhautbereichen mit mehr oder weniger fein- bzw. grobgehöckerter Oberfläche und deutlicher Farbveränderung gegenüber der umgebenden Schleimhaut. Eine verstärkte Blutungstendenz kann dagegen auch beim Kardiospasmus durch die begleitende Oesophagitis hervorgerufen werden.

Weitere Differenzierungsmöglichkeiten ergeben sich aus dem Alter, in dem die Erkrankung beobachtet wird. Der Megaoesophagus kann in jedem Alter auftreten, ist aber am häufigsten im 3. Lebensjahrzehnt. Mit zunehmendem Alter nimmt die Häufigkeit seiner Erstmanifestation ab, während das Oesophagus-Carcinom männliche Individuen bevorzugt befällt und seine größte Häufigkeit im 6. Lebensjahrzehnt aufweist.

Von differentialdiagnostischer Bedeutung ist auch der sog. Mecholyltest. Bei der Achalasie fehlt häufig die Cholinesterase und somit kommt es bei Gabe von Cholinergica, z. B. von 1,5 mg Mecholyl, zu einer schmerzhaften tonischen Kontraktion der Oesophagusmuskulatur, besonders im unteren Abschnitt. Diese fehlt beim Oesophagus-Carcinom oder bei narbiger Stenose nach abgeheiltem Ulcus pepticum oesophagi.

Der **Verlauf** ist ausgesprochen chronisch. Neben Perioden einer völlig unbehinderten Nahrungspassage finden sich intermittierend immer wieder dysphagische Beschwerden und besonders beim Kardiospasmus krampfartige Schmerzen mit den entsprechenden vegetativen Reaktionen.

Bei längere Zeit anhaltenden Störungen kann es zu den Erscheinungen einer Inanition und eines Elektrolytmangels kommen, obwohl gerade dieser Personenkreis dadurch gekennzeichnet ist, daß die Kranken es immer wieder verstehen, sich durch Abwandlung ihrer Eßgewohnheiten den bestehenden Passageschwierigkeiten anzupassen, so daß ein stärkerer Gewichtsverlust vermieden wird.

Die **medikamentöse Therapie** besteht in einer Beseitigung der begleitenden Oesophagitis durch Spülungen und Anwendung von 1—2%iger Argentum nitricum- oder 1—2%iger Targesinlösung. Nitroglycerin und organische Nitritverbindungen vermögen die Kardia vorübergehend zu öffnen. Anticholinergica führen ebenso wie Morphin zu einer Verstärkung des Kardiaverschlusses. Cholinergica verursachen eine Verstärkung der Schmerzen, ohne indessen eine Verbesserung der Passage herbeizuführen. Letztlich ist also jede medikamentöse Therapie ohne erkennbaren Daueреffekt.

Eine wirksame Behandlung stellt dagegen die mechanische Sprengung des Kardiaringes durch einen Metalldilatator dar. Dieser wird in nicht entfaltetem Zustand durch den Oesophagus bis in den Magen eingeführt und vorsichtig zurückgezogen. Die richtige Lage des Instrumentkopfes läßt sich beim Zurückziehen am plötzlich auftretenden Widerstand beim Erreichen der Kardia feststellen. Liegt der Kopf des Dilatators in der Höhe der Kardia, wird durch ein plötzliches Auseinanderspreizen der harten Metallbranchen eine Zerreißung des kontrahierten Kardiamuskels an verschiedenen Stellen herbeigeführt. Dieser Vorgang ist für den Patienten mit einem kurzen, heftigen Schmerz verbunden und von einer geringfügigen lokalen Blutung begleitet. Durch die auf diesen Eingriff folgende Schlußunfähigkeit des Kardiamuskels ist in der unmittelbaren Folge die Passagestörung beseitigt. Eine anschließende, über ein halbes Jahr durchzuführende Bougierung mit immer dickeren Sonden hat die Aufgabe, eine stärkere Narbenschrumpfung in dem gesprengten Bereich zu verhindern. Im Anschluß an die Sprengung kommt es zu lokalen entzündlichen Reaktionen von seiten des Stromas mit Emigration von polymorphkernigen Leukocyten, Lymphocyten und Plasmazellen sowie zu einer Einwanderung von Fibrocyten mit konsekutiver Bindegewebsentwicklung, so daß in der Folge ein festes, schrumpfendes Narbengewebe entsteht, das somit Anlaß zur Entstehung einer nunmehr organischen Stenose geben kann.

Die Auffassungen über die mit diesem Vorgehen erreichten Heilerfolge sind unterschiedlich. Während Hafter in über 80% der Fälle eine Besserung der Schluckbeschwerden sah, hat sich diese Methode in England und in Amerika nicht durchsetzen können.

Gute Resultate werden auch von einer operativen Behandlung mit der sog. extramukösen Kardiomyotomie nach Heller berichtet. Bei diesem Vorgehen wird eine Myotomie durch Längsincision des unteren Oesophagusabschnittes

vorgenommen und durch Fixierung der Pars abdominalis des Oesophagus an die Fornix des Magens der physiologisch so wichtige Hissche Winkel wieder hergestellt. Auf diese Weise gelingt es, einen gastralen Reflux in den Oesophagus zu verhindern und somit eine Ursache weiterer Andauungsmöglichkeiten sowie eine Refluxoesophagitis zu vermeiden.

Nissen empfahl die Kombination einer Myotomie mit der Fundoplicatio. Die alleinige Myotomie bzw. Kardioplastik begünstigt einen gastralen Reflux und wird somit für die Patienten eine Quelle weiterer Beschwerden.

VII. Lokale, nicht tumoröse Wandveränderungen (Divertikel)

Divertikel sind einzeln oder in der Mehrzahl vorkommende lokale, sackartige Ausstülpungen der Oesophaguswand.

Man unterscheidet nach ihrer Entstehung **1. Pulsions- und Traktionsdivertikel** sowie kombinierte Formen. Auch nach der Lokalisation der Divertikel kann eine Einteilung vorgenommen werden:

1. im Cervicalbereich liegende pharyngo-oesophageale (Zenkersche) Divertikel,
2. in das im Thorakalabschnitt gelegene epibronchiale Divertikel (in Höhe der Bifurkation) und
3. in das im unteren Abschnitt der Speiseröhre vorkommende epiphrenische Divertikel.

Das pharyngo-oesophageale Divertikel entwickelt sich auf dem Boden einer Muskellücke zwischen der Pars obliqua und der Pars horizontalis des M. crico-pharyngicus. Es ist ein echtes Pulsionsdivertikel, das beim Schluckakt durch Kontraktion der umgebenden Muskelzüge die Schleimhaut an der Grenze zwischen Pharynx und Oesophagus nach dorsal in das retropharyngeale Gewebe vorstülpt und zu einer sackartigen, mehr oder weniger tiefen Ausbuchtung führt. Durch Hineintreten von Speisen wird die anfangs nur kleine Ausbuchtung immer weiter vertieft, bis sie schließlich als großer Blindsack den gesamten Raum zwischen Oesophagus und Brustwirbelsäule ausfüllen kann.

Pulsionsdivertikel finden sich bei Männern wesentlich häufiger als bei Frauen. Sie entwickeln sich meist erst im höheren Alter bei zunehmender Erschlaffung des gesamten Bindegewebes.

Für die Entstehung der Pulsionsdivertikel kommen außer den konstitutionellen Faktoren auch lokale Schädigungen der Pharynxwand durch Traumen, Fremdkörper und umschriebene Muskelausfälle bei Nervenlähmungen, z. B. nach Diphtherie, in Betracht.

Das **klinische Bild** ist gekennzeichnet durch Beschwerden, die sich schleichend entwickeln. Meist beginnen sie mit einem Fremdkörpergefühl im Hals. Trockenheit, Kratzen im Hals, Räuspern und Reizhusten mit schleimigem Auswurf sowie dysphagische Beschwerden entwikkeln und verstärken sich allmählich, so daß der Kranke wegen dieses lästigen Zustandes häufig verschiedene Ärzte aufsucht, ohne daß ihm entscheidend geholfen werden kann. Die Symptome werden meist als Pharyngitis oder Raucherkatarrh fehlgedeutet.

Im weiteren Verlaufe kommt es zu einer Zunahme des Fremdkörpergefühls, besonders nach dem Essen.

In späteren Stadien entwickeln sich die Beschwerden der typischen Dysphagie mit Steckenbleiben der Nahrungsbissen, Zunahme des Würggefühls und Regurgitieren der Speisen.

Während anfangs besonders das Rutschen der ersten Bissen Beschwerden verursacht, ändert sich später der zeitliche Ablauf. Es kommt dann erst bei größerer Nahrungsaufnahme zu einer Verstärkung der dysphagischen Beschwerden. Zu diesem Wandel kommt es dadurch, daß das allmählich immer größer gewordene Divertikel sich mit aufgestauter Nahrung anfüllt, weiterhin ausdehnt und schließlich von außen her einen Kompressionseffekt auf die Speiseröhrenwand ausübt. Erst nach dem Herauswürgen der im Divertikel aufgestauten Speisen lassen die dysphagischen Beschwerden nach. Je nach der Größe des Divertikels dauert dieser Vorgang unterschiedlich lange. Manche Kranken haben eine besondere Entleerungstechnik dieser Divertikel gefunden und können durch bestimmte Manipulationen eine willkürliche Entleerung herbeiführen. Bei größeren Divertikeln werden oft nicht alle Speisereste aus dem Blindsack entleert. Es kommt dann zu einer bakteriellen Zersetzung, die zu Aufstoßen und übelriechendem Foetor ex ore führt. Auch lokal wird die Wand der Speiseröhre von diesem Entzündungsprozeß erfaßt, aus dem Bild einer vorher unkomplizierten *Divertikulose* entwickelt sich die *Diverticulitis*. Durch Perforation (selten!) sowie durch lokale, kleine Thrombophlebitiden kann eine Verschleppung von Bakterienthromben in den großen Kreislauf erfolgen und somit zum Ausgangspunkt septischer Prozesse werden.

Die **Diagnose** ergibt sich aus der *Anamnese* (langsame Entwicklung der Beschwerden, sowie aus der charakteristischen Art der subjektiven Mißempfindungen (Kratzen, Fremdkörpergefühl, langsames Entstehen von dysphagischen Beschwerden). Manchmal läßt sich auch an der seitlichen Halswand ein unterschiedlich großer Tumor palpieren.

Röntgenologisch findet sich am Übergang vom Pharynx in die Speiseröhre eine kontrastmittelgefüllte, mehr oder weniger tiefe Ausstülpung der hinteren Oesophaguswand. Diese ist

Abb. 3. Hochsitzendes Oesophagusdivertikel

diagnostisch nicht zu verkennen; durch Kompression der seitlichen Halsabschnitte läßt sich der Kontrastbrei bisweilen aus dem Divertikel herauspressen, wobei auch gleichzeitig der äußerlich erkennbare Tumor kleiner wird.

Endoskopische Untersuchungen können ebenso wie Sondierungen der Speiseröhre die Gefahr der Perforation in sich bergen. Bei Anwendung der vollflexiblen Fiber-Oesophagoskope ist die Gefahr einer Perforation geringer, doch erfordert auch hier der Eingriff eine besondere Vorsicht.

Die **Therapie** des Pulsionsdivertikels ist rein chirurgisch. Eine Abtragung des Divertikelsackes führt häufig zu einem Rezidiv. Wichtig ist daher das Durchtrennen der Divertikelschwelle. Man geht hierbei vom Hals vor dem M. sternocleidomastoideus ein, präpariert den Divertikelsack frei und durchtrennt vom eröffneten Divertikel aus die Divertikelschwelle. Kleinere Divertikel werden durch Tabaksbeutelnaht eingestülpt und vernäht. Bei größeren Divertikeln muß eine Abtragung vorgenommen werden.

2. Die epibronchialen Divertikel sind ausschließlich Traktionsdivertikel. Ihr Lieblingssitz ist die Vorderwand der Speiseröhre in Höhe der Bifurkation. Sie entstehen durch entzündliche Veränderungen der in diesem Bereich vorhandenen Bifurkations-Lymphknoten, meist im Gefolge einer Lymphknotentuberkulose. Durch Verkäsung und Übergreifen der Entzündung auf die benachbarten Abschnitte kommt es zunächst zu entzündlichen Verklebungen mit Einbeziehung der vorderen Oesophaguswand. In späteren Stadien entwickelt sich eine narbige Schrumpfung des Bindegewebes. So entsteht ein starker von außen auf die vordere Oesophaguswand einwirkender Zug, der zu einer umschriebenen Verziehung der Oesophaguswand und somit zur Ausbildung eines Traktionsdivertikels führt. Ursächlich kommen für die Entstehung dieser Divertikel sämtliche entzündlichen Prozesse in der Nachbarschaft des Oesophagus (Pleura, Perikard, Wirbelkörper und vor allem verkäsende Lymphknoten) in Betracht. Traktionsdivertikel finden sich fast ausschließlich bei Erwachsenen, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen.

In der **Symptomatologie** bestehen gegenüber den pharyngo-oesophagealen Divertikeln keine besonderen Charakteristika. Eine seltene, jedoch schwere Komplikation stellt die Perforation eines Divertikels dar, nach der sich meist eine eitrige Mediastinitis einstellt. Zu einer Perforation kann es bei geschwüriger Entzündung im Divertikelgrund oder aber nach Steckenbleiben eines Fremdkörpers kommen. Besonders gefährlich sind die *Oesophago-Bronchialfisteln* wegen der Gefahr einer Aspirationspneumonie oder einer Lungengangrän.

Die **Diagnose** läßt sich meist aus der Anamnese stellen, doch können kleinere Traktionsdivertikel lange Zeit ohne Beschwerden bestehen. Objektive Befunde ergibt das *Röntgenverfahren* mit dem typischen Sitz des Divertikels an der Vorderwand des Oesophagus in Höhe der Bifurkation. Hier lassen sich oft gleichzeitig kalkhaltige Lymphknoten nachweisen. Während im Röntgenbild bei frischeren Traktionsdivertikeln meist entsprechend der äußeren Zugwirkung eine zeltförmige Aussackung angetroffen wird, können sie, besonders bei längerer Retention von Speiseresten durch gleichzeitige Pulsionswirkung später eine Kugelform annehmen. Entscheidend für die Diagnose ist in erster Linie die typische Lokalisation dieser Divertikel. Bei fehlenden Beschwerden ergeben sie oft einen Zufallsbefund bei der Röntgenuntersuchung der Speiseröhre.

Eine besondere **Therapie** ist meist nicht erforderlich. Nur bei stärkeren Beschwerden oder bei eingetretenen Komplikationen kommt eine chirurgische Behandlung in Frage.

3. Epiphrenische Divertikel sind ebenfalls durch ihre besondere Lage in den unteren Abschnitten des Oesophagus charakterisiert. Sie finden sich in einem Bereich zwischen 2 und 8 cm oberhalb des Hiatus oesophagicus. Ihre Größe schwankt außerordentlich; es sind bis zu faustgroße Divertikel beschrieben worden. Ihrer unterschiedlichen Größe entsprechend verursachen sie sehr differente Beschwerden. Bei Aufstauung von Nahrungsresten können sie durch ihre Größenausdehnung einen erheblichen Druck von außen hervorrufen und zu einer Verengung des Oesophaguslumens führen. Dadurch resultieren Beschwerden, die denen des Megaoesophagus ähneln. Andererseits finden sich gelegentlich auch Symptome einer Angina pectoris.

Die subjektiven **Beschwerden** lenken die diagnostischen Maßnahmen auf den Oesophagus. Bei

einer Röntgenkontrastdarstellung der Speiseröhre findet sich die typische Divertikelbildung im untersten Abschnitt des Oesophagus.

Endoskopische Untersuchungen der Speiseröhre können bisweilen durch ein Verfangen der Instrumentspitze im Divertikel Ursache zu einer u. U. tödlichen Perforation sein. In noch stärkerem Maße trifft dies für die endoskopische Untersuchung des Magens zu, bei der durch die häufig fehlende Geradeaussicht leicht eine via falsa gesetzt werden kann.

Die **Therapie** wird sich nach den vorliegenden Beschwerden sowie nach der Größe des Divertikels zu richten haben. Sie wird in erster Linie chirurgisch sein. Eine entzündungshemmende Lokalbehandlung ist meist unwirksam. Empfehlenswert ist der Einsatz von coliwirksamen Antibiotica.

Gelegentlich kann es am Grunde der Divertikel auch zu ulcerösen Veränderungen kommen. Diese können sehr schmerzhaft sein und zu gefährlichen mediastinalen Komplikationen führen. Bei längerem Bestehen chronischer Entzündungen kann sich gelegentlich ein Schleimhaut-Carcinom entwickeln, das meist zu spät erkannt wird.

Funktionelle, nur zeitweise bestehende Ausstülpungen der Oesophaguswand bezeichnet man auch als sog. *falsche Divertikel*. Es handelt sich hierbei um eine umschriebene Herabsetzung des Muskeltonus einzelner Oesophagussegmente. Möglicherweise liegen ihnen lokalisierte Innervationsstörungen zugrunde. Sie gehören somit in das Gebiet der funktionellen Motilitätsstörungen der Speiseröhre. Ihre Entdeckung erfolgt meist zufällig bei einer Röntgenuntersuchung der Speiseröhre. Subjektiv verursachen sie im allgemeinen keine Beschwerden.

VIII. Entzündungen und Ulcerationen des Oesophagus

Unspezifische Entzündungen der Oesophagusschleimhaut treten als Begleiterscheinung von akuten Infektionskrankheiten relativ häufig auf. Sie entstehen offenbar durch Einwirkung von Toxinen und verursachen eine diffuse Schwellung, Rötung und bisweilen auch kleinere Geschwürsbildung. Meist ist die gesamte Oesophagusschleimhaut in diesen Entzündungsprozeß einbezogen. Direkte Betrachtungen der Schleimhaut mit dem Oesophagoskop lassen häufig eine gleichzeitig vermehrte Schleimbildung erkennen. Eine besondere Bedeutung kommt diesen oesophagitischen Veränderungen im allgemeinen nicht zu. Sie verursachen gewöhnlich auch keine subjektiven Beschwerden. Am häufigsten werden sie bei Masern, Röteln, Scharlach, Diphtherie, Grippe und Thyphus gefunden, bisweilen auch als eine descendierende Infektion bei Erkrankungen des Rachens. Neben dem Vorkommen als Begleiterscheinung von akuten Infektionskrankheiten können auch mechanische und thermische Reize zur Entstehung einer *Oesophagitis* führen.

Die **Diagnose** ist bei den geringfügigen subjektiven Beschwerden meist nur endoskopisch bzw. nach Probeexcision histologisch zu stellen.

Klinisch bedeutungsvoller sind *lokale Oesophagitiden* als Ausdruck umschriebener Schleimhautreaktionen bei eingeklemmten Fremdkörpern oder oberhalb von organischen Stenosen.

Die wichtigste Form der Oesophagitis ist die bei einer Störung des Verschlußmechanismus der Kardia auftretende *Refluxoesophagitis*. Sie ist die häufigste Erkrankung des Oesophagus.

Aufgabe der Kardia ist es, den schubweisen Übertritt von Speisebrei in den Magen zu ermöglichen, umgekehrt aber das Zurücktreten von Magensekret in die Speiseröhre zu verhindern. Dieser Aufgabe wirken der gesteigerte abdominelle Druck und die Zunahme der Druckdifferenz bei Inspiration entgegen.

Folgende Faktoren verhindern einen Reflux in den unteren Oesophagus:

1. die aufrechte Körperhaltung (Wirkung der Schwerkraft auf das Magensekret),
2. der höhere intraabdominelle Druck bedingt eine Kompression der Pars abdominalis oesophagi und führt somit zu einem Verschluß des terminalen Speiseröhrenabschnittes,
3. der schlingenförmige bzw. spiralige Verlauf der einzelnen Muskelzüge, bei deren Kontraktion das Lumen der Speiseröhre tabaksbeutelartig eingeengt und verschlossen wird sowie
4. der erhöhte Spannungszustand der gesamten glatten Muskulatur im unteren Oesophagusabschnitt, dessen erhöhter Druck etwa 5—10 mm Hg höher ist als der eigentliche Mageninnendruck.

Unter gewissen Umständen kann auch der Zwerchfellmuskel im Bereiche des Hiatus oesophagicus noch als ein zusätzlicher Verschluß des unteren Oesophagus wirken. Bei der Kompliziertheit dieser verschiedenen, z. T. für sich allein wirksamen Verschlußmechanismen, ist es verständlich, daß auch umgekehrt bei Störungen dieses Systems tonische Kontraktionszustände auftreten und somit zu Entleerungsstörungen führen können.

Die häufigste Störung dieses zu einer Refluxoesophagitis führenden Verschlußmechanismus stellt die *Hiatushernie* dar. Durch den Übertritt von hochacidem, reichlich Enzyme enthaltenden Magensaft in den unteren Oesophagus tritt eine lokale Schädigung des Plattenepithels mit Zeichen einer peptischen Andauung ein. Objektiv finden sich eine vermehrte Schwellung und ödematöse Verdickung der stark hyperämisierten Schleimhaut mit kleinsten Einrissen und Erosionsbildungen. Bei längerem Einwirken des peptisch hochaktiven Magensaftes kann die fortgesetzte Andauung der Schleimhaut lokal auch zu einer Ulcusbildung im unteren Oesophagus führen, dem sogenannten *Ulcus pepticum oesophagi*.

Die **Beschwerden** bestehen in langanhaltenden Schmerzen beim Schlucken. Sie können aber auch spontan im Nüchternzustand hinter dem Sternum vorhanden sein. Das Brennen wird als *Pyrosis* oder *Sodbrennen* bezeichnet. Nicht immer findet sich bei Sodbrennen eine peptische

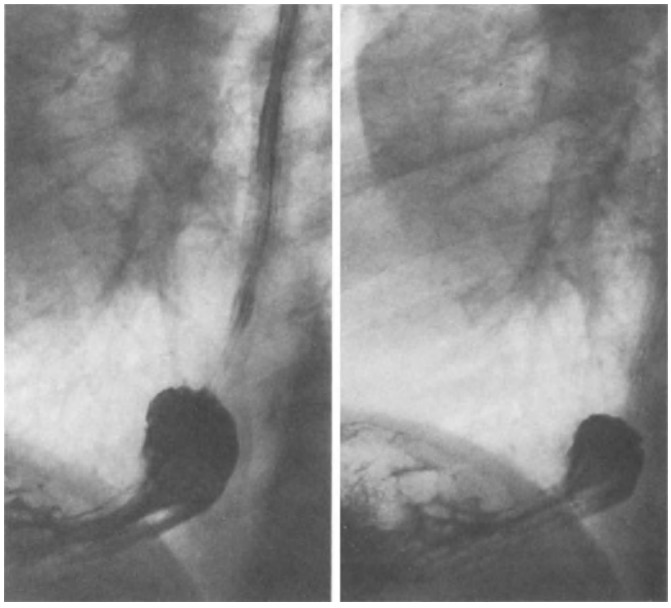


Abb. 4. Kleine, etwa pflaumengroße Hiatushernie

Andauung der Oesophagusschleimhaut. Diese kann gelegentlich histologisch völlig normal sein. In ganz seltenen Fällen braucht eine Refluxoesophagitis subjektiv überhaupt keine Beschwerden zu verursachen.

Die **Behandlung** der Refluxoesophagitis ist in schweren Fällen chirurgisch. Sie besteht in einer operativen Beseitigung der Hiatushernie bei gleichzeitiger Ausschaltung aller zu einem Reflux führenden Ursachen. Hierbei spielt die Wiederherstellung des Hiss'schen Winkels eine besondere Rolle. Durch Gaben von Antacida läßt sich das oft quälende Brennen zumindest zeitweise recht gut ausschalten. Bei stärkeren Schmerzen ist die gleichzeitige Anwendung eines lokal wirksamen Kontaktanaestheticums, z. B. Tepilta, zu empfehlen; dieses besteht aus einer Kombination von Oxetacain und Aluminiumhydroxyd sowie Magnesiumhydroxydgel. Unter gleichzeitiger Säureabpufferung bewirkt das an der Schleimhaut haftende Lokalanaestheticum eine Ausschaltung der quälenden Schmerzempfindungen, so daß sich symptomatische und kausale Faktoren therapeutisch ergänzen. Bei vorliegendem Ulcus pepticum oesophagi kann eine Sondenernährung die Abheilung des Geschwürs begünstigen.

Das *Ulcus pepticum oesophagi* stellt eine nicht seltene Komplikation der Refluxoesophagitis dar. Voraussetzung zu seiner Entstehung ist die peptische Andauung der Oesophagusschleimhaut bei Störungen des normalen Verschlußmechanismus der Kardia. Meist liegt gleichzeitig eine verminderte Resistenz der Oesophagusschleimhaut vor. Die peptischen Geschwüre finden sich an der Grenze von Oesophagus- und Magenschleimhaut. Diese Grenze verläuft bisweilen etwas oberhalb der anatomischen Kardiabegrenzung. Begünstigt wird diese Komplikation durch das Vorliegen einer oesophago-gastrischen Hiatushernie, bei Schrumpfung der Speiseröhre oder bestehendem Brachyoesophagus. Obwohl keine unmittelbaren Beziehungen des Ulcus pepticum oesophagi zum eigentlichen Ulcusleiden bestehen, findet sich auch hier bisweilen ein periodischer Verlauf. Das männliche Geschlecht wird bevorzugt befallen, das Maximum der Erkrankungshäufigkeit liegt im mittleren Lebensalter. Etwa in 5% wird ein gleichzeitiges Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwür angetroffen.

Die subjektiven **Beschwerden** sind Sodbrennen, Frühschmerz, Übelkeit und Erbrechen. Beziehungen zur Nahrungsaufnahme sind unverkennbar. Häufig treten die Schmerzen schon während des Essens auf. Durch sekundären Krampf der Oesophagusmuskulatur kann es zu schwerer Dysphagie mit zeitweilig völliger Passagebehinderung kommen. Die Schmerzen können so intensiv sein, daß die Kranken aus Angst vor dem Schmerz die tägliche Nahrungsaufnahme verweigern. Sie magern ab und sind hochgradig nervös und reizbar. Bisweilen werden die Speisen auch regurgitiert. Die Schmerzen liegen retrosternal, strahlen ins Epigastrium und längs der unteren Thoraxapertur bis in den Rücken aus. Bei lokalen erosiven Veränderungen können kleinere bis mittelschwere Blutungen auftreten, die bei längerem Bestehen zu einer hypochromen Anämie führen können. In schweren Fällen kann sich besonders nach starkem Würgreiz und Erbrechen ein *Mallory-Weiss-Syndrom* entwickeln und zu Hämatemesis und Melaena führen. Bei dem Mallory-Weiss-Syndrom handelt es sich um durch den Würgreiz ausgelöste kleinere Einrisse in z. T. gestaute, capilläre oder venöse Ge-

fäße im Bereiche der gastro-oesophagealen Region. Tödliche Blutungen beim Mallory-Weiss-Syndrom kommen vor, sind jedoch außerordentlich selten.

Der **Verlauf** ist chronisch, die Abheilung gegenüber dem unkomplizierten Magengeschwür meist verlängert. Als Komplikationen sind Blutung und Perforation nicht ungewöhnlich. Bei chronisch-okkulten Blutungen kann eine hypochrome Anämie auftreten. Die bindegewebige Abheilung eines Ulcus pepticum oesophagi kann zu narbigen Verziehungen mit Einengung des epiphrenal gelegenen Oesophaguslumens führen und somit echter Anlaß zur Entstehung einer organischen Stenose des terminalen Oesophagus werden.

Die **Anamnese** mit den charakteristischen Beschwerden bietet wichtige Hinweise für die **Diagnose.** Nachgewiesen wird das Ulcus pepticum oesophagi durch die Kontrastdarstellung des Oesophagus. Bei dieser findet sich dicht oberhalb der Kardia eine typische Ulcusnische, in späteren Abheilungsphasen, ähnlich wie am Magen, ein mehrstrahliger Faltenstern.

Bei der *Oesophagoskopie* sieht man im Ulcussegment der Schleimhaut einen zirkulären Ringspasmus, an dem die kardiawärts ablaufende Peristaltik hängenbleibt. In den unterhalb des Ulcus gelegenen Schleimhautabschnitten läßt sich dagegen wieder eine geregelte Peristaltik beobachten.

Differentialdiagnostische Schwierigkeiten bestehen gegenüber den tuberkulösen und den heute extrem seltenen luischen Schleimhautveränderungen. Gegenüber dem Ulcus pepticum oesophagi zeigt das tuberkulöse Geschwür eine oft unscharfe Randbegrenzung mit z. T. kleineren gelblich-rötlichen Knötchenbildungen bei äußerst vulnerabler Schleimhautoberfläche. Die Ränder des Ulcus sind häufig unterminiert. Es fehlt die rote hyperämische Randzone. Die umgebende Schleimhaut erscheint meist blaß oder fleckförmig gerötet. Oft ist die Abgrenzung gegenüber dem viel häufiger vorkommenden ulcerierenden Oesophagus-Carcinom schwierig. In Zweifelsfällen entscheidet die gezielte Probeexcision aus den Randpartien des Geschwürs.

Die **Therapie** umfaßt im wesentlichen die gleichen Maßnahmen wie bei der Oesophagitis. Auch hier bringt eine über 3 Wochen durchgeführte Sondenernährung oft eine deutliche Schmerzerleichterung. Sonst ist eine hochcalorische, vorwiegend flüssig-breiige Kost anzuraten. Das Schlucken von Bepanthen-Lösung, 3 × tägl. 1 Eßlöffel, wird oft angenehm empfunden.

Seltenere Formen von lokaler oder diffuser Oesophagitis. Hier ist in erster Linie die *phlegmonöse Oesophagitis* nach Verletzungen, meist mit Fischgräten oder spitzen Knochensplittern zu nennen, bei der es zu zunächst lokalen eitrigen Prozessen mit rascher Ausbreitung in die Nachbarschaft kommt.

Es treten Fieber mit Schüttelfrost, Tachykardie, Kreislaufsymptome und heftige Retrosternalschmerzen mit Ausstrahlungen in den Thoraxbereich auf. Die Schmerzen erfahren eine deutliche Verstärkung beim Schluckakt. Bei Ausbreitung der eitrigen Entzündung in die paraoesophageale Region kann eine eitrige Mediastinitis oder eine diffuse Mediastinalphlegmone auftreten.

Die **Prognose** ist besonders bei älteren Personen vorsichtig zu stellen.

Mehrwöchige Sondenernährung zur motorischen Ruhigstellung des Oesophagus sowie die Gabe von Breitbandantibiotica stellen die wichtigsten internistischen Behandlungsmaßnahmen dar.

Die seltene *nekrotisierende, pseudomembranöse Oesophagitis* kommt gelegentlich bei schweren Infektionskrankheiten, z. B. bei Scharlach, Typhus, Grippe, Sepsis, aber auch bei Leukämie und Agranulocytose vor. Ähnliche Veränderungen findet man auch nach Verätzungen durch Säuren oder Laugen sowie nach lokalem Einwirken von Sublimat oder Kupfervitriol. Meist kommt es, sofern diese Schädigung überlebt wird, zu narbigen Schrumpfungen mit Stenosenbildung.

Auch nach *Diphtherie* kann gelegentlich eine umschriebene Oesophagitis mit folgender Stenosenbildung beobachtet werden.

Bei Infektion mit *Pocken* kann es auch zu einem Schleimhautbefall besonders des oberen Oesophagus kommen. Bläschenhafte Veränderungen findet man bisweilen auch beim Pemphigus, Herpes zoster sowie bei der Epidermolysis bullosa und bei der Impetigo herpetiformis Duhring.

In den letzten Jahren ist besonders nach längerer hochdosierter Antibioticatherapie das Auftreten einer *Soormykose des Oesophagus* beobachtet worden. Fast immer findet sich dabei ein Soorbefall der Mundhöhle und der übersehbaren Rachenabschnitte.

Die **subjektiven Beschwerden** sind gekennzeichnet durch ein ständiges quälendes, retrosternales Wundgefühl und Brennen sowie durch schmerzhafte Schluckstörungen bei vermehrter zähflüssiger Schleimhautsekretion.

Endoskopisch sieht man zusammenhängende oder fleckförmige weiße Beläge, besonders im oberen Oesophagus und im Kardiabereich. Daneben finden sich eine starke Rötung und Schwellung der Oesophagusschleimhaut, die sehr empfindlich und gegenüber traumatischen Läsionen vermehrt vulnerabel ist. Der gleichzeitige Befall der Mundhöhle erleichtert die *Diagnose*. Gesichert wird die Soormykose durch den mikroskopischen Nachweis von Candida albicans im nativen Ausstrichpräparat oder nach Methylenblaufärbung.

Die **Therapie** besteht in einer kausalen Behandlung des zur Soorinfektion führenden Grundleidens. Anämien, Avitaminosen und Allgemeininfektionen sind hierbei besonders zu berücksichtigen. Absetzen der Antibioticatherapie, evtl. Cortisonpräparate. Medikamentös hat sich Nystatin spezifisch gegen die Candida-albicans-Infektion bewährt. Es wird in einer lokal wirksamen Suspension zu 100000 IE/ml 4 × tägl. mit einer Pipette in die Mundhöhle gebracht und langsam geschluckt. In Drageeform ist es auch als Moronal erhältlich. Bei einer Dosierung von 6—8 Drg. pro Tag ist zu beachten, daß die Kranken diese nicht unzerkaut hinunterschlucken, sondern langsam im Munde zergehen lassen sollen, damit die Lokalwirkung auf die Schleimhaut verstärkt wird.

Auch bei der *Sklerodermie* wird die Oesophagusschleimhaut in das Krankheitsgeschehen einbezogen. Hier kommt es meist in den tieferen Schleimhautschichten zu fibrösen Veränderungen mit Schrumpfungen und gelegentlichen Stenosen, besonders im unteren Oesophagus. Gleichzeitig besteht eine hochgradige Atonie sowie eine Aperistaltik und bisweilen Erscheinungen einer Achalasie. Bei stärkeren Schrumpfungen im unteren Oesophagus kann durch die Verziehungen der Schleimhaut eine Störung des Kardia-

Abb. 5. Oesophagusschleimhaut bei Sklerodermie

Verschlußmechanismus auftreten und das Entstehen einer Refluxoesophagitis mit oder ohne gleichzeitiger Hiatushernie begünstigen.

Die Motilitätsstörungen lassen sich besonders anschaulich durch Druckmessungen mittels einer Ballonsonde über ein Kymographion darstellen. Auch bei einer Röntgenuntersuchung der Speiseröhre mit Kontrastbrei und im direkten Bild bei der Oesophagoskopie fällt die hochgradige Starre und Bewegungsarmut der Oesophaguswand auf.

Die Hauptbeschwerden der Kranken bestehen in dysphagischen Störungen sowie in einem quälenden, oft unerträglichen Brennen hinter dem Sternum und den vorher geschilderten Symptomen einer Refluxoesophagitis mit allen dargelegten Komplikationsmöglichkeiten.

Als **Therapie** sind Corticosteroide bisweilen nützlich. Hafter empfiehlt die Gabe von Calciumedetat (20 mg/kg Körpergewicht) oder Dinatriumdetat (50 mg/kg Körpergewicht) über 8 Tage bei 4—5maligen Wiederholungen. Daneben können symptomatische Maßnahmen wie die Verabreichung von Antacida oder Tepilta angewandt werden.

Spezifische Entzündungen des Oesophagus

Von den spezifischen Entzündungen kommen am Oesophagus nur die Tuberkulose und die Syphilis vor. Beide Erkrankungen sind ausgesprochen selten. Die **Tuberkulose der Oesophagusschleimhaut** wird meist nur bei gleichzeitiger schwerer Lungentuberkulose angetroffen, oft im Endstadium. Durch Verschlucken von Tuberkelbacillen mit dem Auswurf kommt es an der Oesophagusschleimhaut zur Entwicklung von tuberkulösen Knötchen mit dem typischen histologischen Aufbau aus Epitheloidzellen, Riesenzellen und einem verkäsenden Zentrum. Aus diesen Veränderungen entwickeln sich die spezifischen Geschwüre mit schmierigem Grund und unregelmäßiger Randbegrenzung. Bei tiefer Ausprägung lassen sie sich im Röntgenbild als unregelmäßig begrenzte Nischenbildungen darstellen.

Die Beschwerden bestehen in einem retrosternalen Schmerz, besonders beim Schluckakt. Gleichzeitig besteht oft eine Heiserkeit (spezifische Laryngitis).

Die Behandlung erfolgt mit Tuberkulostatica, wobei Kombinationen von Isonicotinsäurehydrazid (INH) mit Streptomycin und Rifampicin am wirksamsten sind.

Bei der **Syphilis** kommt es im Sekundärstadium zu einer hämatogenen Generalisierung der Spirochäten, die sich an der Haut in Form verschiedener maculo-papulöser Exantheme ausdrückt. Die spezifischen Veränderungen des sog. Sekundärstadiums verursachen an den Schleimhäuten fast nie Beschwerden. Sie werden daher meist nur als Zufallsbefund entdeckt. Tertiärveränderungen werden meist nach geschwürigem Aufbruch und Einschmelzung von Gummen an der Schleimhaut beobachtet. Im Gegensatz zur Tuberkulose findet sich hier eine mehr rundliche Form mit scharfer Randbegrenzung. Bei der bindegewebigen Ausheilung der zerfallenden Gummen entwickeln sich stark schrumpfende Narben, die zu hochgradigen Stenosen führen können.

Die **Therapie** ist antiluisch. Penicillin und Jod-Kali sind hierbei die Mittel der Wahl. Bestehende Strikturen müssen rechtzeitig aufbougiert werden.

IX. Traumatische Verletzungen des Oesophagus

1. Perforationen

Neben Perforationen von geschwürigen Prozessen im Gefolge einer Refluxoesophagitis, bei Fremdkörperverletzungen mit Absceßbildung und Durchbruch ins Mediastinum und schließlich bei den geschwürigen Entzündungen im Rahmen einer Diverticulitis entstehen die häufigsten Perforationen des Oesophagus, als Folge einer direkten traumatischen Schädigung. Hier spielen die Perforationen bei endoskopischen Untersuchungen die größte Rolle. Perforationen können bei der Oesophagoskopie, bei der Gastroskopie, aber auch schon bei der Bougierung mit einem dicken Schlauch und gelegentlich durch verschluckte Fremdkörper verursacht werden. Die Mortalität ist hierbei außerordentlich hoch. (Eitrige Mediastinitis, Mediastinalphlegmone, Durchwanderungspleuritis, Pleuraempyem.)

Die ersten **Symptome** stellen sich unmittelbar nach der Perforation ein. Verläuft eine instrumentelle Perforation des Oesophagus vom Arzt unbemerkt, so entwickelt sich oft bereits unmittelbar nach der Untersuchung beim Aufsetzen des Patienten ein zunehmendes Hautemphysem mit deutlicher Vergrößerung des Halsumfanges. Bei der Palpation läßt sich die unter der Haut aufsteigende Luft palpieren. Ihr Aufsteigen und

ihre intracutane Ausbreitung ergeben auskultatorisch Geräusche, die denen von klingenden, ohrnahen Rasselgeräuschen sehr ähnlich sind (Hautemphysem).

Subjektiv folgen **Klagen** über Schmerzen im Bereiche der Brust, verbunden mit einem auch den Hals und die Nackenpartien umfassenden Beklemmungsgefühl. Die Schmerzen verstärken sich beim Schlucken, Sprechen, Husten und Niesen. Sehr rasch kommt es zu Dyspnoe, Kreislaufkollaps und Fieber. Gleichzeitig besteht oft eine Tachykardie. Gelegentlich kann sich ein Ödem entlang des M. sternocleidomastoideus ausbreiten. Unter zunehmendem Verfall des Kranken entwickelt sich schließlich neben den bedrohlichen Kreislaufsymptomen ein septisches Bild. Unbehandelt kommt der Patient in wenigen Tagen ad exitum. Auch eine frühzeitige Gabe von Antibiotica vermag bisweilen den Krankheitsablauf nicht zu wenden.

Beweisend für eine Oesophagusperforation ist der Röntgennachweis von Luft im Gewebe sowie nach einiger Zeit das Entstehen eines Pleuraexsudates. Zum Nachweis der Perforationsstelle kann ein relativ dünnflüssiges, jodhaltiges Kontrastmittel, z. B. Gastrografin, angewendet werden. An der Perforationsstelle tritt das Kontrastmittel durch die Oesophaguswand in das benachbarte paraoesophageale Gewebe und bleibt hier als Kontrastschatten liegen.

Die **Behandlung** besteht neben der parenteralen Anwendung eines Breitbandantibioticums in einer möglichst frühzeitigen Operation. In jedem Falle ist absolute Nahrungskarenz und ein Trinkverbot angezeigt. Die Mortalität ist bei einem solchen Vorgehen auf weniger als 20% abgesunken. Je nach dem Sitz der Perforationsstelle kommen unterschiedliche Operationsverfahren zur Anwendung. Bei cervicaler Perforation wird vom Hals aus in Lokalanaesthesie in die Tiefe vorgegangen, die Perforationsstelle aufgesucht und verschlossen, das umgebende Wundbett drainiert sowie lokal und parenteral Antibiotica angewendet. Die Ernährung erfolgt in den ersten Tagen mit parenteralen Infusionen, später durch eine dünne Verweilsonde.

Liegt die Perforationsstelle im Thoraxbereich, so muß eine laterale Thorakotomie durchgeführt, die Perforationsstelle aufgesucht und verschlossen werden. Danach erfolgt Drainage des Mediastinums und des Pleuraraumes wie bei einem Pleuraempyem.

Neben diesen Perforationen, die auch bei Anwendung von vollflexiblen Fiberinstrumenten möglich sind, treten die früher häufiger zu beobachtenden *Druckschädigungen der Speiseröhrenwand* nach endoskopischen Untersuchungen, die sog. *crush injuries*, sehr in den Hintergrund. Diese verdanken ihre hauptsächliche Entstehung einer lokalen Druckschädigung der Speiseröhrenwand bei zu starkem Abhebeln der starren Instrumente während der Endoskopie, wobei der harte Instrumentenschaft gegen die Wirbelsäule gepreßt wird und eine mechanische Läsion an der hinteren Speiseröhrenwand setzt. In abgemilderter Form finden sich kleinere, umschriebene Läsionen der Oesophagusschleimhaut auch nach zu langer Anwendung von Oesophaguskompressionssonden bei der Behandlung von blutenden Oesophagusvaricen oder auch bei kachektischen Patienten durch den Druck der eingeführten Magensonde.

Die Beschwerden bestehen in Schluckstörungen, geringen Hals- und Rachenschmerzen und gelegentlichem retrosternalen Brennen. Bei stärkerer Lokalreaktion entstehen Schwellungen und kleinere Nekrosen, die zu umschriebenen Entzündungen mit Allgemeinreaktionen (subfebrile bis febrile Temperaturen) führen. Jede Nahrungsaufnahme ist außerordentlich schmerzhaft. Am besten werden Flüssigkeiten vertragen.

Eine absolute funktionelle Ruhigstellung der Speiseröhre ist anzustreben. Trinkverbot, Nahrungskarenz, zentral sedierende Maßnahmen sowie die Anwendung von Lokalanaesthetica sind die wichtigsten therapeutischen Prinzipien. Die parenterale Applikation von Antibiotica sowie die Injektion von $3 \times \frac{1}{2}$ mg Atropin zur Dämpfung des oftmals gesteigerten Speichelflusses ergänzen das therapeutische Programm. Die Ernährung wird in den ersten Tagen ausschließlich nur parenteral durchgeführt. Nach Rückgang der entzündlichen Veränderungen kann ein vorsichtiger Übergang auf flüssig-breiige Kost geschehen. Bei Absceßbildung ist eine chirurgische Behandlung erforderlich.

Auch bei einer meist im unteren Drittel des Oesophagus stattfindenden Spontanperforation (Ulcus pepticum oesophagi, Oesophagus-Carcinom, Diverticulitis) ist neben einer sofortigen Anwendung von Antibiotica die Frühoperation anzustreben. Sonst kommt es rasch zu einer eitrigen Mediastinitis mit tödlichem Ausgang.

Die Symptome einer *Spontanperforation* des Oesophagus verlaufen akut. Es werden außerordentlich intensive, plötzlich eintretende Schmerzen, Beklemmung, Angstgefühl und eine sich rasch über den gesamten Thoraxbereich ausdehnende Spannung angegeben. Unter Tachykardie bei weichem fadenförmigem Puls und Blutdruckabfall entwickelt sich ein Kreislaufkollaps, während Schüttelfrost und ansteigende Temperaturen den septischen Verlauf charakterisieren. Neben dem Entstehen eines Hautemphysems am Hals entwickelt sich oft ein gleichzeitiger Hydropneumothorax, der ebenfalls chirurgisch mittels Drainage vom Mediastinum und von der Pleura her behandelt werden muß.

2. Verätzungen

Verätzungen der Oesophagusschleimhaut entstehen durch Trinken von ätzenden Säuren oder Laugen als Folge einer Verwechselung oder aber in suicidaler Absicht.

Nach dem Trinken von Laugen kommt es zu einer Verflüssigung der oberen Schleimhautpartien (Colliquationsnekrose). Ätzgifte, wie Sublimat, Kupfervitriol und hochkonzentrierte Argentum-nitricum-Lösungen rufen eine Coagulationsnekrose durch Ausfall des Zelleiweißes in der Schleimhaut hervor. In allen Fällen sind tiefgreifende Zerstörungen der Oesophagusschleimhaut die Folge. Es kann im weiteren Verlaufe zu einer röhrenförmigen Abstoßung von Schleimhautfetzen (Oesophagitis dissecans) kommen. Sofern sich nicht unmittelbar an die Verätzung ein Fortschreiten der Entzündung auf das Mediastinum (Mediastinitis, Absceßbildung, Mediastinalempyem) einstellt, kommt es zu einer ausgedehnten Narbenbildung in der Oesophagusschleimhaut mit extremen Schrumpfungstendenzen. Diese führen nach einiger Zeit zu hochgradigen *Strikturen*, wobei die physiologischen Engen im Speiseröhrenverlauf besonders stark betroffen sind. Das Ausmaß der Verätzung ist abhängig von der Menge, der Konzentration und der Einwirkungsdauer des verschluckten Ätzgiftes. Durch Laugen hervorgerufene Colliquationsnekrosen sind im allgemeinen nicht so schmerzhaft wie die von Säuren hervorgerufenen coagulativen Veränderungen des Zelleiweißes. Diese verursachen heftigste Schmerzen im Mund, Rachen und im Oesophagusbereich.

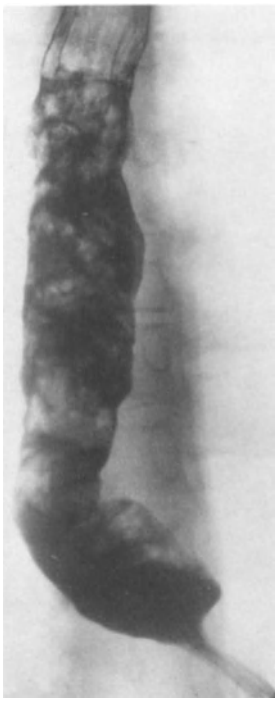


Abb. 6. Schleimhautdarstellung des Oesophagus nach Ätzverletzung (Essigsäure)

Nach der narbigen Umwandlung der Oesophagusschleimhaut können sich später Neoplasien entwickeln und zur Ausbildung eines Oesophagus-Carcinoms führen.

Das **klinische Bild** einer akuten Verätzung der Speiseröhre ist gekennzeichnet durch das Auftreten heftiger Schmerzen unmittelbar nach dem Trinken der Ätzlösung. Jede Bewegung der Schlundmuskulatur und sogar das Schlucken von Speichel lösen heftige Schmerzen aus. Unter Stöhnen und Schreien kommt es zum Erbrechen von Blut sowie zum Auftreten eines Kreislaufkollapses. Bei schweren Verätzungen kann schon nach kurzer Zeit bei hohen Temperaturen und Kreislaufschock der Tod eintreten. Die Mortalität schwankt zwischen 25 und 50%. In der 2. Phase nach der Verätzung kommt es zu starkem Speichelfluß und Erbrechen. Gelegentlich besteht quälender Singultus. Erst nach 1—2 Wochen klingen die akuten Beschwerden ab. Gleichzeitig entwickeln sich die ersten Zeichen einer beginnenden Stenosierung durch Schrumpfung des in die Granulationen eingewanderten Bindegewebes. Diese äußern sich in dysphagischen Beschwerden beim Genuß von festen Speisen. Später entwickelt sich mit fortschreitender Verengung eine mehr oder weniger ausgeprägte Stenose.

Für die **Prognose** ist es entscheidend, den Kranken so früh wie möglich in ärztliche Behandlung zu bekommen. In jedem Falle ist eine stationäre Behandlung angezeigt. Die **Sofort-therapie** besteht in der Verabfolgung von Morphin zur zentralen Dämpfung und Ruhigstellung. Danach wird ein dicker, gut eingefetteter Schlauch in den Magen eingeführt, um die noch erreichbaren Mengen des eingenommenen Giftes mit einer Spülung zu entfernen. Bei Säureverätzungen ist die Gabe von Natrium-Bicarbonat zu empfehlen. Bei Laugenverätzungen rät Hafter verdünnten Essig oder Olivenöl anzuwenden. Sonst gebe man reichlich Milch; sie wirkt neutralisierend und durch ihren hohen Eiweißgehalt giftbindend. Der nächste Schritt ist die Bekämpfung des bestehenden Kreislaufschockes. Flüssigkeitszufuhr bei bestehender Dehydration sowie bei Nierenschädigungen mit gleichzeitigem Ersatz der verlorengegangenen Elektrolyte (Erbrechen, Durchfälle!) nach entsprechender Bilanzierung, Bekämpfung der Acidose und die Verhinderung von Aspirationspneumonien stellen weitere Behandlungspunkte dar. Das sich oft sehr rasch entwickelnde Glottisödem mit der Gefahr einer tödlichen Erstickung läßt sich durch sofortige Verabfolgung von Cortison oder ACTH erfolgreich bekämpfen. Es macht die Anwendung von Antihistaminica überflüssig. Als Initialdosis werden beim ACTH 80—150 E per Infusion unter Antibioticaschutz empfohlen. Sehr rasch kann dann auf Prednison, 40—50 mg pro die übergegangen werden. Beginnt man die Behandlung von vornherein mit Hydrocortison, so ist eine Dosis von 50—100 mg zweckmäßig. Kontraindikationen für die Cortisonbehandlung stellen schwere Grade von Magenverätzung, das Vorliegen einer Ulcusdiathese und eine depressive Verstimmung dar. Neben der Bekämpfung eines entstehenden Glottisödems wird bei der Cortisonbehandlung zugleich auch die bindegewebshemmende Wirkung bei der Narbenbildung in der Oesophaguswand ausgenutzt. Trotzdem soll bereits wenige Tage nach eingetretener Entfieberung mit der Frühbougierung begonnen werden. Dadurch wird eine frühzeitige Dehnung der Oesophaguswand vorgenommen und evtl. bestehende Verklebungen gesprengt. Bei diesem Vorgehen soll ein etwa 15 mm Durchmesser aufweisender Magenschlauch eingeführt und etwa 1 min in situ belassen werden. Die Bougierungen sollen täglich unter ärztlicher Kontrolle durchgeführt werden. In der späteren Phase der Nachbehandlung kann der Patient die Bougierung selbst durchführen. Nach ca. 2—3 Monaten sind weitere Aufweitungen des Oesophaguslumens durch die Bougierung nicht mehr zu erwarten.

Durch dieses kombinierte Vorgehen hofft man die Zahl der Narbenstenosen verringern zu können.

Die Ernährung hat auch bei schweren Verätzungen zunächst mittels parenteraler Infusionslösungen zu erfolgen und soll, sofern keine Gastrotomie notwendig wird, im weiteren Verlauf allmählich auf eine flüssig-breiige Kost unter Vermeidung grober, schleimhautreizender Nahrungsmittel umgestellt werden.

X. Störungen der venösen Blutzirkulation im Oesophagus (Oesophagusvaricen)

Bei Stauungen im Pfortaderkreislauf, bei Lebercirrhose und bei der selteneren Pfortaderthrombose kommt es zu einer Erweiterung der im unteren Oesophagusdrittel liegenden submukösen Venenplexus. Die einzelnen Gefäße können hierbei Bleistiftdicke erreichen. Verbindungen zwischen den unteren Oesophagusvenen und den Gefäßen des Pfortadersystems gehen über die V. coronaria ventriculi. Die häufigste Ursache für die starke Erweiterung dieser submukösen

Venenplexus im unteren Oesophagus stellt die Lebercirrhose mit ihren intrahepatischen Umbauprozessen dar. Sie macht etwa 80% der gesamtursächlichen Faktoren aus. In selteneren Fällen — bei Einmündung der V. coronaria ventriculi in die Milzvene — kann auch eine Milzvenenthrombose zur Ausbildung von Oesophagusvaricen führen.

Krankhafte Venenerweiterungen im oberen Oesophagus haben ihre Ursache meist in einer Kompressionswirkung der V. azygos oder der V. cava cranialis durch Tumoren im Mediastinum.

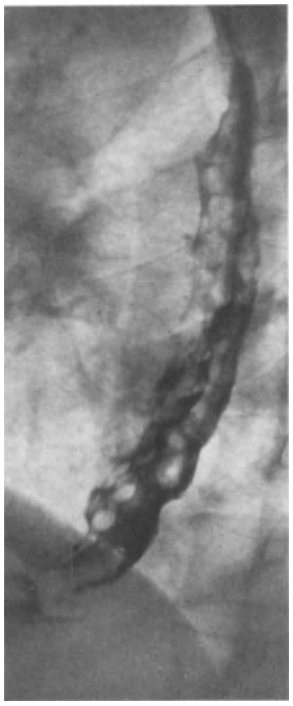


Abb. 7. Oesophagusvaricen bei Lebercirrhose

Die Ausbildung von Oesophagusvaricen verursacht keine lokalen Beschwerden. Häufig bestehen aber Klagen, die mit dem Grundleiden, meist der Lebercirrhose, zusammenhängen. Auftreibung des Leibes, Meteorismus, Druck- und Völlegefühl sowie Ascites sind die häufigsten Klagen. Oft treten Oesophagusvaricen erst durch ihre Komplikationen in Erscheinung. Hierzu gehört vor allem die schwere, oftmals tödliche *Blutung* aus den erweiterten Gefäßen. Sie tritt als Hämatemesis oder als Melaena in Erscheinung. Die Lokalisation der Blutungsquelle ist aus dem erbrochenen Blut allein nicht zu stellen, wenn auch fälschlicherweise immer wieder angenommen wird, daß eine rotaussehende Blutung aus dem Oesophagus, kaffeesatzartige Blutungen dagegen aus dem Magen stammen. Diese Behauptungen treffen zwar oft zu, da bei fortgeschrittener Lebercirrhose häufig eine atrophische Gastritis mit Anacidität besteht, so daß das in den Magen gelangende Blut nicht durch die Salzsäure in saures Hämatin umgewandelt werden kann. In anderen Fällen (ca. 40%) bestehen keine Störungen der Salzsäurebildung und das erbrochene Blut kann nach kurzfristiger Berührung mit der Magensäure kaffeesatzartig aussehen, obwohl die Blutungsquelle im Oesophagus liegt. Anamnese und sekundäre Veränderungen an der Haut (Subikterus, Venensternchen sowie ein aufgetriebener, meteoristisch geblähter Leib mit Flankenausladungen bei gleichzeitigem Ascites) führen im allgemeinen rasch zur Diagnose der diesen Blutungen zugrunde liegenden portalen Hypertension. Alle stärkeren Blutungen aus Oesophagusvaricen sind lebensgefährlich und prognostisch ernster zu bewerten als sonstige Blutungen, da hier häufig die Blutgerinnung wegen der gestörten Prothrombinsynthese verzögert ist. Die Mortalität beträgt bereits bei der ersten Blutung etwa 50%. Aber auch nach dem Überstehen der Blutung kommt es oft zur Entwicklung eines Coma hepaticum, das das tödliche Endstadium der Lebercirrhose einleitet. Häufig bestehen auch gleichzeitige Stauungen im Magenbereich (Magenvaricen), dann finden sich oft hämorrhagische Erosionen in der Magenschleimhaut. Nicht selten können auch Ulcera ventriculi oder duodeni gleichzeitig vohanden sein. Diese Umstände erschweren die Therapie bei der „sog. Oesophagusvaricenblutung" außerordentlich. Somit bleibt die Diagnose im akuten Stadium der Blutung oft eine Vermutungsdiagnose.

Der Nachweis von Oesophagusvaricen geschieht in erster Linie durch die **Röntgenuntersuchung,** bei der wellige und bogige Konturunregelmäßigkeiten im unteren Oesophagus als Ausdruck erweiterter Venen gewertet werden können. Eine Klärung dieser regionalen Verhältnisse kann auch durch die Oesophagoskopie oder durch die Splenoportographie erfolgen. Diese Untersuchungen können bisweilen auch im Rahmen einer dringlichen Diagnostik während der Blutung durchgeführt werden. Bei schwereren Blutungen wird man eine diagnostische Klärung oft erst nach dem Sistieren der Blutung durchführen können.

Die **Therapie der akuten Blutung** aus Oesophagusvaricen hat mehrere Punkte zu berücksichtigen:

1. Blutstillung,
2. Blutersatz und
3. Bekämpfung des oft der Blutung folgenden Coma hepaticum.

Ferner hat man in der Therapie zu unterscheiden zwischen den Sofortmaßnahmen und weiteren, neue Blutungen verhindernden Eingriffen.

Im Stadium der akuten Blutung geschieht die Blutstillung durch Lokalanwendung von Thrombinlösungen (Topostasin, Roche, mehrmals tägl. 5000 IE aufgelöst in Form von Trinkbeuteln) sowie parenteral durch Applikation von Presomen, Clauden und ε-Aminocapronsäure. Durch parenterale Zufuhr von Vitam K mehrmals tägl. 10—20 mg kann, falls das geschädigte Leberparenchym noch in der Lage ist, Prothrombin zu bilden, die Blutgerinnung sehr gefördert werden.

Auch mit der Oesophaguskompressionssonde nach Sengstaken kann durch Kompression der erweiterten, blutenden Venen im unteren Oesophagus die Blutstillung unterstützt werden. Der erforderliche Druck wird durch Aufblasen eines großen Gummiballons erreicht, der vor der Einführung gut eingefettet werden muß, um bei der späteren Entfernung der Sonde ein Aufreißen der verklebten Blutungsstelle zu vermeiden.

Bewährt hat sich auch die Anwendung von Octapressin, einem synthetischen Vasopressin, per infusionem. Bei diesem Vorgehen werden 20 Vögtlin-E in 200—300 ml 5%iger Lävulose oder Glucose-Lösung während 15—20 min rasch infundiert. Unter der Vasopressin-Wirkung sinkt der portale Druck innerhalb von 10 min auf sehr niedrige Werte ab und bleibt 1½—2 Std erniedrigt, so daß es häufig zu einem Sistieren der Blutung kommt. Gelegentlich ist es notwendig, die Infusion nach 2 Std nochmals zu wiederholen. Als Nebenwirkung treten durch die starke periphere Vasoconstriction eine hochgradige Blässe der Haut, vor allem des Gesichtes, sowie ein Blutdruckanstieg und eine Bradykardie auf. Auch kann es zu unwillkürlichem Abgang von Urin und Stuhl sowie zu abdominellen Krampfzuständen kommen.

Die beste Möglichkeit eines Blutersatzes ist die Bluttransfusion. Man verwendet hier am besten Frischblut. Falls dieses nicht verfügbar ist, sollen möglichst frische Blutkonserven ausgesucht werden, deren Ammoniakgehalt geringer ist. Bei sehr massiver Therapie mit Bluttransfusionen besteht die Gefahr einer NaCl-Überschwemmung, da auch aus dem im Darm befindlichen Blut das Kochsalz resorbiert wird. In diesen Fällen ist die Transfusion von reinen Erythrocyten zu empfehlen.

Da nach jeder Blutung die Gefahr einer Hepatargie mit völligem Zusammenbruch aller Leberfunktionen und Eintritt in das Coma hepaticum besteht, müssen weitere Maßnahmen ergriffen werden. Mittels einer dünnen Sonde ist das im Magen noch vorhandene Blut abzusaugen. Durch salinische Laxantien soll das im Darm befindliche Blut möglichst schnell ausgeschieden werden. Zur Ausschaltung der vermehrten Eiweißresorption infolge bakterieller Zersetzung des im Darm befindlichen Blutes ist eine weitgehende Darmsterilisierung anzustreben. Diese geschieht am besten durch Gabe von Humatin oder Neomycin in einer Dosierung von 6—8 g tgl. durch die liegende Sonde. Bestehende Elektrolytverluste müssen parenteral ausgeglichen werden. Transnasale Sauerstoffzufuhr soll durch Erhöhung des partiellen O_2-Druckes die ausgefallene Transportfunktion der durch die Blutung verminderten Erythrocyten ausgleichen.

Letzlich haben alle bisher genannten therapeutischen Maßnahmen keine kausalen Effekte, obwohl sie in der entscheidenden Situation lebensrettend sein können. Daher muß für die Langzeittherapie nach Möglichkeiten gesucht werden, die die kausalen Faktoren selbst beeinflussen können. Da diese auf Grund der Umbauvorgänge am Leberparenchym in dem Zustandekommen der portalen Hypertension liegen, ist eine Änderung dieser Verhältnisse nur durch chirurgische Maßnahmen zu erreichen. Hierfür kommen in erster Linie die porto-cavalen Shunt-Operationen in Frage (s. S. 123). Weitere Möglichkeiten liegen in einer transoesophagealen Umstechung der blutenden Varicen.

Auch die extraoesophageale Umstechung der blutenden Gefäße nach Nissen ist in diesem Zusammenhang zu nennen.

XI. Tumoren des Oesophagus

a) Gutartige Tumoren

An der Speiseröhre sind gutartige Tumoren relativ selten. Gelegentlich finden sich epitheliale Geschwülste, kleinere Papillome und Adenome oder mesenchymale Geschwülste, zu denen Fibrome, Lipome und Myome gerechnet werden. Ganz selten sind noch sog. Mischgeschwülste.

Durchweg haben sie keine größere Bedeutung. Sie verursachen nur selten Beschwerden und werden fast immer nur als Zufallsbefund diagnostiziert.

Sofern sie überhaupt Beschwerden verursachen, bestehen diese in einer vermehrten Schleimabsonderung und in leichteren dysphagischen Störungen. Gelegentlich wird, besonders bei im unteren Oesophagus liegenden Tumoren auch ein Druckgefühl mit Ausstrahlung längs des Rippenbogens angegeben. Selten kommt es zum Auftreten einer leichten Übelkeit.

Hochsitzende Tumoren können durch Druck auf den Kehlkopf bisweilen erhebliche Atmungsbehinderungen auslösen.

Die **Diagnose** wird durch *Röntgenuntersuchung* der Speiseröhre gestellt. Über die Art des Tumors orientiert die *Oesophagoskopie* mit gezielter *Probeexcision.*

Eine besondere **Therapie** erübrigt sich meist. Bei größeren, stärkere Beschwerden verursachenden Tumoren kommt die chirurgische Behandlung in Betracht. Kleinere, umschriebene Tumoren können während der Oesophagoskopie mittels einer Glühschlinge abgetragen werden.

b) Bösartige Geschwülste

α) Oesophagus-Carcinom

Von allen Erkrankungen der Speiseröhre hat das Oesophagus-Carcinom die schlechteste Prognose. Es ist neben der Refluxoesophagitis zugleich die häufigste organische Erkrankung der Speiseröhre und macht 8—10% der möglichen Krebslokalisationen aus. Männer werden wesentlich häufiger betroffen als Frauen. Die Prozentzahlen schwanken zwischen 70—90%. Das Erkrankungsmaximum liegt im 6. und 7. Lebensjahrzehnt, doch werden gelegentlich auch jüngere Personen befallen.

Die **Ätiologie** ist unbekannt. Chronischer Alkoholismus soll in der Pathogenese eine Rolle spielen. Ulcera peptica oesophagi können bis zu 20% maligne entarten. Nach Verätzungen kann es oft noch nach Jahrzehnten zur Entwicklung eines Carcinoms kommen. Offenbar spielen chronische, zur Entzündung führende Reize ebenso wie eine Fehlregeneration hierbei eine bedeutungsvolle Rolle. Zu den exogenen Faktoren gehören neben häufigem Genuß konzentrierter Alkoholica auch scharf gewürzte und ständig sehr heiß genossene Speisen.

Der untere Oesophagus ist der am häufigsten vom Krebs befallene Abschnitt der Speiseröhre. *Histologisch* handelt es sich meist um Plattenepithel-Carcinome. Im Kardiabereich

kommen auch Adeno-Carcinome vor. Da die Entwicklung des Krebswachstums zunächst recht langsam vor sich geht, verursacht der Tumor erst Beschwerden, wenn alle Wandschichten des Oesophagus infiltrierend durchwachsen sind und der Prozeß sich bereits in der Nachbarschaft ausbreitet. Das Wachstum der Tumoren ist entweder medullär oder scirrhös. Die Ausbreitung erfolgt ringförmig in der Oesophaguswand, z. T. aber auch polypös und führt allmählich zur Verlegung des Speiseröhrenlumens. Scirrhöse Tumoren können bei ihrem infiltrierenden Wachstum große Abschnitte der Speiseröhre erfassen und in ein starres Rohr umwandeln. Auffallend ist dann das völlige Fehlen jeglicher peristaltischer Kontraktionen im Röntgenbild. Bei Ausbreitung über das paraoesophageale Gewebe kann es zum Einbruch in die Trachea, in die großen Bronchien, in die Pleura und in das Perikard kommen. Abgesehen von der Tumorausbreitung per continuitatem erfolgt die Metastasierung vorwiegend lymphogen. Fernmetastasen findet man am häufigsten in der Leber. Lunge, Knochen und Gehirn werden seltener von Metastasen befallen.

Entsprechend der jeweiligen Ausbreitungsform, tritt als erstes klinisches Symptom die *Dysphagie* auf. Sie entwickelt sich von einem zunächst nur bei fester Nahrung zu beobachtenden passageren Steckenbleiben der Speisebrocken bis zum Vollbild einer kompletten Stenosierung. Das zweite Leitsymptom ist ein *retrosternaler dumpfer Schmerz*, besonders beim Schlucken und bei der Passage der Speisen durch den Oesophagus. Häufig bestehen Ausstrahlungen nach beiden Thoraxseiten und in den Rücken. Bei geschwürigem Zerfall eines vorwiegend polypös wachsenden endooesophagealen Tumors kann es gelegentlich sogar zu einer zeitweiligen Besserung der Passagestörung kommen. Mit zunehmender Ausbreitung des Tumors kommt dann aber eine allmählich immer stärker werdende Stenosierung zustande, so daß die Kranken zuletzt nicht einmal mehr flüssige Nahrung zu sich nehmen können; die Speisen werden häufig regurgitiert, wobei Blutbeimengungen auf einen zerfallenden Oesophaguswandprozeß hindeuten. Mit zunehmender Ernährungsstörung kommt es zu einer sich laufend verstärkenden Inanition und Kachexie. Sekundäre Veränderungen, wie eine Anämie, der Nachweis einer okkulten Blutung aus dem Magen-Darm-Trakt und eine allgemeine Leistungsminderung und Körperschwäche vervollständigen das Bild des fortgeschrittenen Oesophagus-Carcinoms.

In der **Schmerzsymptomatik** ist ein Interscapularschmerz prognostisch besonders ungünstig, da er auf ein Übergreifen des Tumors auf Nachbarorgane hinweist. Bei Einbeziehung des N. sympathicus kann ein Hornersches Syndrom auftreten, das durch einen Enophthalmus, eine Miosis und ein Hängenbleiben des Lides (Ptose) gekennzeichnet ist. Kommt es zu einer Kompression der Trachea, so kann Atemnot und starker Hustenreiz auftreten.

Zu den **Komplikationen** gehört ferner noch die *Perforation* eines Krebsgeschwürs mit folgender Abscedierung der Oesophaguswand und weiterer Ausbreitung der Entzündung im Mediastinalraum bzw. bei epiphrenaler Lokalisation auch in der Pleura.

Massive *Blutungen* durch Gefäßarrosionen sind selten, dafür findet man aber regelmäßig Sickerblutungen, die bei längerem Bestehen zu einer hypochromen Anämie mit vermindertem Serumeisen führen.

Für die **Diagnose** ist wichtig, daß bei jeder, auch nur gelegentlich auftretenden *Dysphagie* in erster Linie sofort an die Möglichkeit eines Oesophagus-Carcinoms gedacht wird. Die *Röntgenuntersuchung* läßt meist umschriebene Wandstarren und Konturunregelmäßigkeiten erkennen, die in Form von unregelmäßigen Füllungsdefekten oder Ulcerationen für die Diagnose richtungweisend sind. Ein negativer Röntgenbefund schließt die Möglichkeit eines Carcinoms keineswegs aus. In fraglichen Fällen wende man die *Röntgenkinematographie* an. Die scirrhöse Form des Speiseröhrenkrebses läßt sich bisweilen recht schwer im Röntgenbild von einer gutartigen Stenose unterscheiden, wenn der untere Oesophagusabschnitt betroffen ist.

Weitere diagnostische Möglichkeiten bietet die *Oesophagoskopie*, obwohl wegen der Stenose häufig durch sekundäre Aufstauung von Speiseresten und Schleim die Sichtverhältnisse trotz Spülung recht schwierig sein können. Letztlich bietet auch die *cytologische Untersuchung* nach Spülung oder Anwendung der Oesophaguszelltupfsonde weitere Möglichkeiten, die Diagnose zu stellen. Beim Frühkarzinom kann auch die *gezielte Probeexcision* bei der Oesophagoskopie den Schlußstein für die Diagnostik liefern. Stets sollte man bei Krebsverdacht auch nach den regionalen Lymphknoten tasten, die möglicherweise bereits Sitz frühzeitiger Metastasierungen sein können.

Erstrebenswertes *Ziel jeglicher* **Therapie** ist die Radikal-Operation des frühzeitig diagnostizierten Carcinoms. Ist dies nicht mehr möglich, so kommen palliativ-chirurgische Eingriffe, oft in Kombination mit einer Röntgen- oder Kobaltbestrahlung in Betracht. In fortgeschrittenen Fällen kommen lediglich kurative, symptomatische Maßnahmen in Frage. Hierzu gehören die Durchführung einer ausreichenden Ernährung mittels einer Verweilsonde sowie symptomatische Maßnahmen zur Schmerzbeseitigung. Beim Nachweis von Lymphknotenmetastasen ist jeder Versuch einer Radikaloperation kontraindiziert. Das gleiche gilt bei nachgewiesenen Lebermetastasen sowie bei septischen Temperaturen oder Zeichen einer paraoesophagealen Tumorausbreitung, wie beispielsweise bei einer Recurrensparese oder beim Auftreten eines Hornerschen Symptomenkomplexes. In diesen Fällen kommt lediglich noch eine Strahlentherapie in Betracht. Bei vermutbarem mediastinalem Lymphknotenbefall kann eine Mediastinoskopie die Frage einer evtl. noch möglichen Operation entscheiden helfen. Weitere Kontraindikationen gegen ein radikales chirurgisches Vorgehen ergeben sich aus allgemein-internen Lungen- oder Herzbefunden. Die größte Operationsmortalität besteht bei hochsitzenden

Abb. 8. Hochsitzendes, zirkuläres, fibröses Neoplasma des Oesophagus

Abb. 9. Ausgedehntes, zirkulär wachsendes, den Oesophagus stenosierendes Carcinom. Oberhalb der Engstelle Stagnation des Röntgenbreies bei Dilatation des Oesophagus

Oesophagus-Carcinomen. Bei einer Lokalisation im cervicalen Oesophagus ist wegen der guten Empfindlichkeit der Plattenepithel-Carcinome die Strahlentherapie besonders angezeigt. Am wirksamsten ist die Anwendung einer Hochvolttherapie (Betatron- oder Kobaltbombe). Unerwünschte Bestrahlungsfolgen können Wandnekrosen des Oesophagus mit Perforation in das Mediastinum oder Oesophago-Trachealfisteln sein. Die Mortalität ist bei Eintreten dieser Komplikation sehr hoch. Eine gleichzeitige antibiotische Abdeckung erweist sich daher als zweckmäßig.

Bei Tumoren im mittleren Oesophagusbereich bewährt sich das kombinierte Verfahren, wobei vor der Operation eine Vorbestrahlung mit der halben oder ganzen Tumordosis durchgeführt wird. Ca. 3—4 Wochen nach dieser Bestrahlungsserie erfolgt dann die transpleurale Resektion und eine Anastomosierung mit dem intrathoracal hochgezogenen Magen. Da bei diesem Vorgehen beide Nn. vagi durchtrennt werden, muß zur Gewährleistung einer normalen Magenentleerung eine Pyloromyoplastik durchgeführt werden.

Bei Carcinomen im epiphrenischen Teil des Oesophagus ist das chirurgische Vorgehen in jedem Falle der Strahlenbehandlung vorzuziehen. Die Operation läßt sich hier technisch einfacher durchführen, außerdem sind die hier anzutreffenden Cylinderepithel-Carcinome (Adeno-Carcinome) gegenüber Röntgenbestrahlungen relativ resistent.

Trotz dieser vielseitigen chirurgischen und strahlentherapeutischen Möglichkeiten sind die Endergebnisse recht schlecht. Die Ursache liegt darin, daß die meisten Carcinome bereits bei ihrer Erkennung inoperabel sind.

Bei inoperablen Oesophagus-Carcinomen steht unter den *palliativen Maßnahmen* die Strahlenbehandlung ganz im Vordergrund. Durch Einschmelzung des Tumorgewebes können vorhandene Stenosen zumindest vorübergehend wieder beseitigt werden, doch besteht bei ausgedehnten Prozessen die Gefahr einer Perforation und Entzündungsausbreitung in die Nachbarschaft.

Weiteres Ziel palliativer Maßnahmen ist die Aufrechterhaltung einer ausreichenden Ernährung. Diese kann entweder durch eine Sondennahrung oder aber durch Anlage einer Witzelfistel ermöglicht werden.

Sofern eine orale Ernährung noch in Frage kommt, empfiehlt sich eine flüssig-breiige, calorienreiche Kost. Eine allgemein roborierende Wirkung sieht man bisweilen nach Gaben von ACTH in Form einer intravenösen Tropfinfusion bei einer Dosierung von 10 E pro die.

β) Sarkom

Das relativ seltene *Sarkom des Oesophagus* ist vom Carcinom weder röntgenologisch oder oesophagoskopisch noch nach seiner klinischen Symptomatik zu unterscheiden. Lediglich die gezielte Biopsie erlaubt eine nähere Differenzierung.

Therapeutisch ergeben sich gegenüber dem Carcinom keine grundsätzlich anderen Möglichkeiten. Es besteht allerdings eine höhere Strahlensensibilität der Sarkomzellen, so daß die ungünstige Prognose dieser Erkrankung durch eine frühzeitige Strahlentherapie verbessert werden kann. In jedem Fall sollte man beim Sarkom vor einer Radikal-Operation eine präoperative Bestrahlung durchführen.

C. Krankheiten des Magens und des Zwölffingerdarmes

KLAUS KRENTZ

Mit 17 Abbildungen, davon 3 farbige

I. Anatomische und physiologische Vorbemerkungen

Der Magen stellt die erste Speicher- und Verdauungsstation des Digestionstraktes dar. Er ist ein muskulöses Hohlorgan, dessen Form und Größe durch die Nahrungsaufnahme erheblich verändert werden kann.

Anatomisch unterscheidet man den *Fornix*, das *Korpus* und das *Antrum ventriculi* mit dem sich anschließenden *Pyloruskanal*, der am *Bulbus duodeni* in den Zwölffingerdarm übergeht.

Der *Fornix* ist der oberste, direkt unterhalb des Zwerchfells gelegene Abschnitt des Magens bis zur Einmündung des Oesophagus im Kardiabereich. Daran schließt sich nach caudal der eigentliche Hauptteil des Magens, das *Corpus ventriculi* an, das den typischen Aufbau der Schleimhaut mit Grübchen und Magendrüsen besitzt. Am Magenwinkel beginnt das *Antrum ventriculi* hinter einer, im endoskopischen Bild gut darstellbaren, kreisförmigen Antrumfalte. Sie stellt zugleich den Ausgangspunkt für die charakteristische Peristaltik dar. Diese breitet sich zunächst ringförmig über den anschließenden Pyloruskanal aus und führt unmittelbar vor dem Übergang in den Bulbus duodeni durch Änderung ihres Kontraktionsverlaufes zu einem stern- oder strahlenförmigen Pylorusverschluß.

Die *Magenform* ist abhängig vom Füllungszustand und von den Beziehungen des Magens zu den Nachbarorganen. Bei der Formgestaltung spielt auch die Körperhaltung eine wichtige Rolle. Im allgemeinen unterscheidet man zwischen einer mehr steilen „*Angelhakenform*" und einer, häufiger bei Pyknikern vorkommenden „*stierhornähnlichen*" Magenform.

Feinere Formveränderungen hängen vom Tonus und von den Selbststeuerungsmechanismen der Schleimhaut ab. Sie werden teilweise über das vegetative Nervensystem gesteuert, welches den Muskel- und Magenwandtonus, aber auch die Höhe und Anordnung der Schleimhautfalten regelt. Veränderungen des Schleimhautfaltenreliefs hat Forssell schon 1913 röntgenologisch näher untersucht und als sog. Autoplastik der Magenschleimhaut beschrieben. Abflachungen und Form der Faltenkämme können dem jeweiligen Funktionszustand der Schleimhaut angepaßt und durch lokale Mechanismen direkt geregelt werden. Auch die Faltenform ist in den einzelnen Abschnitten des Magens unterschiedlich. So findet man an der kleinen Kurvatur einen mehr parallelen Faltenverlauf (sog. Magenstraße). An der Vorder- und Hinterwand sind die Faltenkämme stärker gekrümmt und ähneln den Gehirnwindungen, so daß man auch von einem gyriformen Faltenverlauf spricht.

Nach innen, zum Magenlumen hin, ist die Schleimhaut von einem hohen *Cylinderepithel* ausgekleidet, das eine basalständige Kernanordnung aufweist. An die Epithelschicht schließt sich die *Tunica propria* an, in die im Korpusteil die dicht nebeneinanderliegenden Magengrübchen eingebettet sind. Sie haben in der gesunden Schleimhaut normalerweise eine durchschnittliche Tiefe von 0,18 mm. Ihre Länge nimmt mit fortschreitender Entzündung der Schleimhaut — Gastritis — auf Kosten der anschließenden Drüsenschicht zu und kann bei der atrophischen Gastritis bis zur Muscularis mucosae hinabreichen. Unterhalb des *Stratum proprium* beginnt das eigentliche *Drüsenparenchym* mit den zahlreichen, besonders im Halsteil der Drüsenschläuche vorkommenden schleimbildenden Zellen, den sog. mucoiden Zellen, sowie den charakteristischen Haupt- und Belegzellen (Parietalzellen) (Abb. 4, S. 36). Die Hauptzellen stellen den Bildungsort der proteolytischen Magenenzyme dar (Pepsin und Gastricsin), während in den Belegzellen die Salzsäurebildung vor sich geht. Daneben gibt es noch kleinere, den Hauptzellen ähnelnde Nebenzellen, deren sekretorische Bedeutung bisher ungeklärt ist. Die Schicht der Magendrüsen wird abgegrenzt durch eine feine Lage von glatter Muskulatur, der *Muscularis mucosae*. Zwischen dieser und der eigentlichen Muscularis liegt die *Submucosa*, die neben Fettgewebe auch Nerven und größere Gefäße enthält. Im Aufbau der Magenwand folgt dann von innen nach außen die kräftige *Muscularis* mit einer dreischichtigen Anordnung ihrer Muskelzüge. Diese verlaufen in ihren äußeren Anteilen längsgerichtet (Längsmuskelschicht), zeigen im mittleren Abschnitt eine ausgesprochen quere Richtung (Ringmuskelschicht) und lassen in ihren inneren Abschnitten einen schrägen Verlauf erkennen (Fibrae obliquae). Kontraktion und Erschlaffung der einzelnen Muskelzüge bedingen eine außerordentlich große Variabilität der Magenbewegungen. Entsprechend ihren physiologischen Aufgaben ist die Dicke der einzelnen Muskelschichten innerhalb der Muscularis sehr unterschiedlich. So findet sich in den oberen Magenabschnitten eine nur schwach ausgebildete Ringmuskelschicht, während sie nach caudal immer stärker wird und ihre größte Ausbildung im Bereiche des eigentlichen Pylorus besitzt. Die Längsmuskelzüge sind an der Kardia, an der kleinen Kurvatur und im Antrumbereich besonders stark entwickelt und führen bei Kontraktion zu einer Längenverkürzung des Magens.

Nach außen findet sich als Peritonealauskleidung eine aus einschichtigen Plattenepithelzellen bestehende *Serosaschicht*.

Im *Antrum* fehlen die für die Korpusschleimhaut so charakteristischen Magendrüsen mit ihren verschiedenen Zellelementen. Die Magengrübchen sind hier wesentlich tiefer ausgebildet. In ihren Grund münden lange, von einem einfachen Epithel ausgekleidete Drüsenschläuche. In ihrem Aufbau unterscheiden sich die Pylorusdrüsen sehr deutlich von den histologisch stärker differenzierten Korpusdrüsen. Die Antrumregion bildet in ihrer Gesamtheit ein alkalisches Sekret. Sie hat somit einen wesentlichen Einfluß auf die Bildung der sog. alkalischen Primärsekretion des Magens nach Lambling.

Die wichtigste Aufgabe der Antrumschleimhaut liegt offenbar in der Bildung von *Gastrin*, das die Belegzellen der Korpusschleimhaut selektiv stimuliert.

Es finden sich in der Pylorusschleimhaut 2 verschiedene Zelltypen mit gastrinbildenden und -speichernden Eigenschaften. Durch ihre wechselseitigen Beziehungen zur Säuresekretion hat dieser Abschnitt des Magens einen sehr erheblichen Einfluß auf die Selbststeuerung und Regulierung

der Aciditätsverhältnisse und ist somit Teil eines komplexen Rückkoppelungsmechanismus, dessen Aufgabe darin liegt, bei starker Salzsäurebildung durch eine Hemmung der Gastrinfreisetzung regulierend in die veränderten Sekretionsverhältnisse einzugreifen. Sinkt die aktuelle Acidität im Antrumbereich unter pH 1,2 ab, so unterbleibt eine weitere Gastrinfreisetzung. Das gleiche ist der Fall, wenn sauer reagierender Mageninhalt in das Duodenum übertritt. Über die Art dieses Hemmechanismus herrscht noch Unklarheit; ein hypothetisch angenommenes inhibitorisch wirkendes Gewebshormon nach Art der Enterogastrone hat sich bisher nicht nachweisen lassen.

Die *anatomische Grenze zwischen Korpus- und Antrumschleimhaut* verläuft im Bereiche der kleinen Kurvatur höher am Magen als an der großen Kurvatur bzw. an der Hinterwand. Die Höhe dieser Grenzlinie ist sowohl individuell als auch vom morphologischen Status der Schleimhaut abhängig. Im Verlaufe einer sich vom Antrum ausbreitenden Entzündung steigt sie immer höher an der kleinen Kurvatur des Magens hinauf.

Im *Kardiabereich* finden sich histologisch oft umschriebene Cystenbildungen, auch lassen sich die für die Korpusschleimhaut typischen Haupt- und Belegzellen in den Drüsenschläuchen vermissen.

Die *Bildung des Magenschleimes* erfolgt multilokulär von verschiedenen Zellgruppen. Hieran sind die Kardiadrüsen, das zylindrische Oberflächendeckepithel und die Drüsenzellen der Pylorusschleimhaut beteiligt. Der Magenschleim stellt keine einheitliche Substanz dar. Man unterscheidet bei grober Einteilung zwischen dem gelösten und dem sichtbaren Schleim, bzw. dem Mucoprotein und der Mucoproteose.

Die Bildung des Mucoproteins erfolgt in den mucoiden Zellen der Drüsenhals-Region.

Die *Intrinsic-Factor-Bildung* erfolgt in der Korpusschleimhaut des Magens. Hier findet sich bei der perniciösen Anämie eine diffuse Atrophie der Schleimhaut, oft mit Becherzellmetaplasie und weiteren Zeichen einer Intestinalisation.

Die *arterielle Blutversorgung* des Magens erfolgt über die A. coeliaca, A. lienalis, A. coronaria sinistra et dextra sowie über die A. gastroepiploica dextra.

Der *venöse Abfluß* des Blutes geschieht über die Venen des unteren Oesophagus. Außerdem bestehen Verbindungen zur Milzvene und zu den Gefäßen des Pfortaderkreislaufes, so daß bei portaler Hypertension auch Stauungen in den Magenvenen und Bulbusvaricen auftreten können.

Nervöse Impulse erhält der Magen über den zwischen der Längs- und Ringmuskelschicht gelegenen *Auerbachschen Plexus* sowie über den *Meissnerschen Plexus*, der in der Submucosa verläuft. Offenbar bestehen auch noch enge Verflechtungen beider Nervenplexus. Motilität und Sekretion unterliegen darüber hinaus den wechselseitigen Einflüssen des *N. vagus* und des *N. sympathicus*, wobei vom Parasympathicus im allgemeinen die fördernden Impulse ausgehen. Die Magensekretion und auch die HCl-Bildung werden vom N. vagus gefördert. Letztere durch Stimulierung der Belegzellen oder aber über den Umweg einer direkten Stimulierung der gastrinfreisetzenden Zellen der Pylorusschleimhaut.

Gegenüber thermischen und mechanischen Reizen ist die Magenschleimhaut relativ unempfindlich. Bei allzu kräftiger Dehnung der Magenwand kommt es zum Auftreten von schmerzhaften Empfindungen, oft verbunden mit Übelkeit und Brechreiz.

Die *Aufgabe des Magens* besteht in einer Speicherung, Durchmischung und Verflüssigung der aufgenommenen Speisen. Durch die Salzsäure wirkung kommt es zu einer Aufquellung der Eiweißkörper, die dadurch leichter von den peptischen Enzymen angegriffen werden können. An den schleimhautnahen Randpartien des Magens kommt es zu einer Aufspaltung der hochmolekularen Polypeptidverbindungen bis zu den wasserlöslichen Peptonen, während in den mehr zentral gelegenen Abschnitten die Kohlenhydrataufspaltung durch das aus der paarig angelegten Gl. parotis stammende Ptyalin weitergeführt wird, bis diesem Enzym durch die Einwirkung der HCl das bisherige alkalische Milieu entzogen wird. Durch die im unteren Magenabschnitt ablaufenden peristaltischen Kontraktionen kommt es zu einer intensiven Durchmischung des Speisebreies und zu einer schubweisen Weitergabe an das Duodenum. Die im Pylorusabschnitt hinter der Antrumfalte anzutreffenden peristaltischen Kontraktionen folgen einander in einem zeitlichen Abstand von ca. 20—25 sec. Ihre Häufigkeit ist abhängig von der Füllung des Magens sowie vom Erregungszustand des N. vagus. Bei geringer Magenfüllung oder bei erhöhtem Sympathicotonus ist eine Abnahme der peristaltischen Kontraktionen zu beobachten.

Beim *Erbrechen* ist der Pylorus fest verschlossen, die Kardia dagegen weit geöffnet. Unter der unwillkürlichen Kontraktion des Zwerchfells und der Muskeln der „Bauchpresse" kommt es zu einem stoßweisen Herauswürgen der im Magen befindlichen Speisen.

Die *Entleerungszeit des Magens* ist sehr unterschiedlich. Sie hängt von der Art der aufgenommenen Speisen ab. Flüssigkeiten werden im allgemeinen rasch entleert, gemischte Speisen nach 4—5 Std. Eine *beschleunigte Entleerung* findet sich bei allen Formen einer Hyperperistaltik. Aber auch bei völligem Fehlen von peristaltischen Kontraktionen, bei massiver scirrhöser Wandinfiltration der Schleimhaut kann die Entleerung im Sinne einer Sturzentleerung beschleunigt sein.

Eine *Entleerungsbehinderung* findet sich bei fortgeschrittenen organischen Stenosen (sog. dekompensierte Pylorusstenose), bei narbig abgeheilten Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüren, aber auch bei tumoröser Wandinfiltration des Magenausganges. Leichtere, passagere Entleerungsverzögerungen sind auch gelegentlich auf funktioneller Basis bei Ulcera ad pylorum anzutreffen. Nach Vagotomie ist eine Behinderung der Magenentleerung die Regel, daher müssen diese operativen Eingriffe stets mit einer pyloromyoplastischen Operation kombiniert werden.

II. Untersuchungsmethoden

Die Inspektion und die äußere Untersuchung des Kranken können dem Arzt bereits wichtige diagnostische Hinweise geben. Die allgemein gesteigerte vegetative Labilität, feuchte, kalte Hände, rascher Wechsel der Gesichtsfarbe, Bradykardie, Hypotonie und nicht zuletzt die ausgesprochene Facies gastrica mit den scharf ausgeprägten Nasolabialfalten deuten auf eine bestehende Ulcuskonstitution des Kranken. Ein verminderter Hautturgor mit stehenbleibenden Falten und die anamnestische Angabe eines gehäuften Erbrechens sprechen für einen stenosierenden Magenprozeß. Treten zusätzlich noch Blässe, Gewichtsabnahme, verminderte Leistungsfähigkeit sowie eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Anämie bei roter, glatt-atrophischer Zunge hinzu, so ist an ein fortgeschrittenes Magen-Ca. oder an eine Perniciosa zu denken.

Die *Palpationsbefunde* im Abdomen sind meist nicht sehr ergiebig. Am typischsten ist ein umschriebener Druckschmerz im epigastrischen Winkel oder im unmittelbaren Bereiche des Nabels. Bei bestehender Pylorusstenose und Gastrektasie lassen sich manchmal Plätschergeräusche bei der Palpation des Epigastriums auslösen. Bei sehr fettarmen, dünnen Bauchdecken kann man gelegentlich im Stadium der kompensierten Pylorusstenose hyperperistaltische Kontraktionen visuell erfassen.

Fortgeschrittene Tumoren treten als mehr oder weniger abgrenzbare Resistenzen hervor. Nicht selten kann ein Schmerz auch bei magengesunden Personen bei Druck auf den Plexus solaris ausgelöst werden. Gelegentlich können

kleinere epigastrische Hernien und umschriebene präperitoneal gelegene Lipome palpatorisch festgestellt werden.

Die „belegte Zunge" als Ausdruck eines für Magenerkrankungen sprechenden Symptomes ist abzulehnen. Der Zungenbelag kommt bei allen Personen mit erhaltenem Papillenrelief durch Wachstum der kleinen, nur mikroskopisch erkennbaren Sekundärpapillen und ihre bakterielle Verunreinigung bei mangelndem Kauakt zustande. Es ist ein uncharakteristisches, nicht auf den Magen hindeutendes Zeichen. Dagegen ist es außerordentlich wichtig, bei der Inspektion auch im Bereiche der Mundhöhle nach capillären Gefäßanomalien zu fahnden, die Hinweise auf einen Morbus Osler geben können. Neben der Lippenschleimhaut ist besonders die Unterseite der Zunge von diesen capillären Veränderungen befallen. Umschriebene Pigmentationen im Bereiche des Lippenrotes lassen an das Peutz-Jeghers-Syndrom denken. Auch sonst bestehen Zusammenhänge zwischen Haut und Magen-Darm-Trakt, so sei an die Sklerodermie und ihre entsprechenden Schleimhautveränderungen am Digestionstrakt gedacht oder an das häufig gleichzeitige Vorkommen einer Acanthosis nigricans mit Magen-Ca. Eine gründliche Betrachtung des unbekleideten Kranken bietet somit im Zusammenhang mit einer sorgfältig erhobenen Anamnese wichtige Ansatzpunkte für die weitere Diagnostik.

Bei der Palpation des Abdomens sollte stets im entspannten Zustande untersucht werden. Penetrationen von Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüren ergeben oft einen umschriebenen starken Druckschmerz. Die eingetretene Magenperforation läßt sich oft an der starken muskulären Abwehrspannung bei bestehender peritonealer Reizung nachweisen.

1. Sekretorische Funktionsanalyse der Magenschleimhaut

Die Untersuchung der digestiven Kraft des Magensaftes stellt die älteste Funktionsuntersuchung dieses Organes dar. Die von Ewald und Boas angegebene Probemahlzeit hat nur noch medizinisch-historisches Interesse. Die fraktionierte Ausheberung und die titrimetrische Untersuchung des gewonnenen Magensekretes nach Coffein- bzw. Alkoholprobetrunk (Katsch und Kalk, Ehrmann) haben jahrzehntelang die Basis der sekretionsanalytischen Funktionsuntersuchungen gebildet. Hier ist in den letzten Jahren ein Wandel eingetreten. Für die Bestimmung der Sekretionskapazität der Magenschleimhaut ist die Erfassung der *Gesamtsekretion* und die Kenntnis der *Säurekonzentration* erforderlich. Nach einer Reizmahlzeit lassen sich auch bei fraktionierter Ausheberung des Magens diese erforderlichen Meßwerte nicht gewinnen. Daher war eine Umstellung auf eine parenterale Reizsetzung erforderlich. Gesamtsekretion und Säurekonzentration stehen als Ausdruck einer Funktionsleistung der Magenschleimhaut in einer direkten Beziehung zum morphologischen Status. Mit zunehmender Ausbreitung gastritischer Veränderungen kommt es zu einer Abnahme der Gesamtsekretion bei oft gleichzeitigem Abfall der Säurekonzentration. Beide Größen verhalten sich jedoch nicht immer gleichsinnig, oft ist die Konzentration der freien HCl stärker betroffen als die Gesamtsekretionsleistung (hypersekretorische Gastritis). Nur bei den fortgeschrittenen atrophischen Schleimhautveränderungen findet sich eine gleichsinnige Verminderung beider Sekretionsqualitäten. Als Folgerung aus diesen Erkenntnissen ergibt sich die Notwendigkeit einer maximalen parenteralen Stimulierung. Hier haben bereits 1949 Conard, Kowalewsky und van Geertruyden, den sog. verstärkten Histamintest angegeben, bei dem 0,01 bzw. 0,02 mg Histaminbase oder 0,04 mg Histamindiphosphat pro kg Körpergewicht (Kay) nach vorausgeschickter Gabe eines protektiv wirkenden Antihistaminicums appliziert werden. In Deutschland gehen die ersten diesbezüglichen Untersuchungen mit dem maximalen Histamintest auf Merten (1959) zurück. Bei der Auswahl der für diese Untersuchung anzuwendenden Antihistaminica muß beachtet werden, daß nur solche Mittel angewendet werden dürfen, die die Magensekretion nicht hemmen (Avil, Sympen). Ungeschützt würde es, wie bisweilen auch nach kleineren Histamindosen, zu unerwünschten Nebenerscheinungen von seiten des Herzens und des Kreislaufes kommen. Myokardnekrosen und Zustände von Kreislaufschocks, gelegentlich sogar mit letalem Ausgang, sind beschrieben worden. Daher hat sich eine maximale Stimulierung der Magenschleimhaut mit Histamin nicht allgemein durchsetzen können.

Die von Lambling u. Mitarb. 1949 angegebene sekretorische Funktionsanalyse der Magenschleimhaut, die davon ausgeht, daß der Magen zwei verschiedene Sekretionsanteile, eine primäre saure Sekretion (sPS) und eine primäre alkalische Sekretion (aPS) bildet, stellt ein interessantes Sekretionsmodell dar, doch reicht die von Lambling angegebene Stimulierung mit 0,5 ml Imido (Histamindihydrochlorid) nicht aus, um eine auch nur annähernd submaximale Sekretionsleistung zu erreichen. Bei ihren Vorstellungen gehen Lambling u. Mitarb. davon aus, daß die stimulierten Belegzellen die Salzsäure in einer konstanten Konzentration von 143 mÄq/l bilden, während die alkalische Primärsekretion ebenfalls mit einer Konzentration von 40 mÄq/l konstant ist. Die Mischung der beiden Sekretionsanteile ergibt jeweils die aktuelle Acidität. Während die sPS ausschließlich von der Salzsäure des Magens gebildet wird, stellt die aPS eine Mischung verschiedener basisch reagierender Sekretionsanteile dar und setzt sich aus basischen Mucinen, Natriumbicarbonat und Natriumchlorid zusammen. Das prozentuale Verhältnis der sPS zur aPS verschiebt sich bei Ausbreitung diffuser entzündlicher Veränderungen der Magenschleimhaut zugunsten der aPS, so daß sich aus der Verschiebung der beiden Sekretionsanteile Rückschlüsse auf den morphologischen Status der Magenschleimhaut ziehen lassen.

Eine größere praktische Bedeutung haben die sekretorischen funktionsanalytischen Untersuchungen erst nach Einführung des weniger Zwischenfälle hervorrufenden Histalogs erhalten können, das seit 1951 unter der Handelsbezeichnung Betazol erhältlich ist.

Bei Anwendung parenteraler Stimulantien unterscheidet man zwischen einer *submaximalen und maximalen Stimulierung*. Grundsätzlich sollte, wenn irgend möglich, maximal stimuliert werden, da die Feststellung der Sekretionskapazität zugleich auch ein Maß für die Masse der Belegzellen in der Magenschleimhaut ist. Rückschlüsse auf das morphologische Verhalten der Magenschleimhaut lassen sich somit nur nach maximaler Stimulierung ziehen. Für die Mehrzahl der meist älteren Patienten genügt allerdings auch schon die submaximale Stimulierung mit Anwendung von 50 mg Betazol per injectionem, um gröbere atrophische Veränderungen der Schleimhaut zu erfassen. Für die maximale Stimulierung ist es erforderlich, eine Betazolmenge von 2 mg/kg Körpergewicht zu applizieren. Bei Anwendung dieser hohen Dosen empfiehlt es sich, 15 min vor der Stimulierung ebenfalls ein die Magensekretion nicht beeinflussendes protektives Antihistaminicum zu verabfolgen.

Bei dieser Stimulierung wird die Masse der Belegzellen angesprochen, so daß aus der Größe der Sekretionsleistung Rückschlüsse auf die Zahl der Belegzellen gezogen werden können. Nach Cox und Shay beträgt die Sekretionsleistung von 50 Mill. Belegzellen 1 mval HCl innerhalb von 1 Stunde. Gastritische Veränderungen der Magenschleimhaut führen zu einer Reduktion der Belegzellenzahl und somit zu einer Verminderung der HCl-Konzentration.

Zur Erfassung ständig vorhandener Sekretionsmaxima, wie beispielsweise bei dem Zollinger-Ellison-Syndrom, ist auch die Messung der Ruhesekretion, der sog. *Basalsekretion* über 1 Std erforderlich, um Vergleiche zwischen der basalen und der stimulierten Sekretion anstellen zu können. Während im Basalsekret meist eine neutrale oder nur schwach saure Reaktion vorhanden ist, können beim Ulcus duodeni und in viel stärkerem Maße beim Zollinger-

Ellison-Syndrom stark saure Werte angetroffen werden, so daß sich in diesen Fällen die Erfassung auch der Basalsekretion lohnt. Beim Zollinger-Ellison-Syndrom ist das Ergebnis der Sekretionsanalyse und der histologische Befund der Magenschleimhaut mit der glandulären Hyperplasie neben der in ihren Befunden unsicheren Pankreasangiographie der wichtigste diagnostische Hinweis.

Neuere Erkenntnisse über die Physiologie der Säuresekretion, bei der das in der Pylorusschleimhaut gebildete Gastrin eine zentrale Stellung einnimmt, haben dazu geführt, sich mit der Struktur des Gastrins näher zu beschäftigen. Eine Analyse der molekularen Gastrinstruktur gelang 1964 Gregory und Tracy. Sie fanden, daß für die säurestimulierende Wirksamkeit des Gastrinmoleküls eine bestimmte, an die terminale C-Gruppe gebundene Anordnung verschiedener Aminosäuren entscheidend ist. Obwohl über die hochmolekulare Struktur des Gastrins noch keine völlige Einigkeit besteht — es scheint offensichtlich 2 verschiedene Gastrine zu geben — gelingt es, durch Synthese der endständigen Aminosäuregruppen Tetra- bzw. Pentapeptide mit der entsprechenden Aminosäurenstruktur herzustellen, die die gesamte sekretionsaktive Wirksamkeit des Gastrinmoleküls besitzen. Ein solches synthetisch hergestelltes Pentapeptid ist das Pentagastrin (Pentavlon oder Gastrodiagnost), das bereits im Handel erhältlich ist. Bei einer Dosierung von 6 γ/kg Körpergewicht ruft es eine maximale Sekretionsleistung der Magenschleimhaut hervor. Höhere Dosierung führt bisweilen zum Auftreten von anaphylaktischen Schockzuständen. Die Verträglichkeit des Pentagastrins in der angegebenen Dosierung ist ausgezeichnet, so daß bisher keine ernstlichen Zwischenfälle beschrieben wurden. Neben einer subcutanen Applikation kann das Pentagastrin auch i.v. per infusionem angewendet werden, so daß man eine maximale Sekretionsleistung auch unter i.v. Verabfolgung erreichen kann. Bei subcutaner Applikation entspricht die Sekretionskurve weitgehend dem Sekretionsverlauf nach Histaminstimulierung. Es kommt zu einem raschen Erreichen der maximalen Säurekonzentration und wenig später zu einem ebenfalls sehr raschen Konzentrationsabfall. Dieses Verhalten steht in gewissem Gegensatz zur Betazolstimulierung, bei der eine maximale plateauförmige Sekretionskurve über einen längeren Zeitraum beobachtet wird (Abb. 1—3).

Praktisches Vorgehen bei der Untersuchung. Einführen einer dünnen Verweilsonde und Absaugen allen Nüchternsekretes im Magen. Dabei muß die Spitze der Sonde im tiefsten Punkt des Magens liegen. Anschließend Linksseitenlagerung des Patienten. Unter kontinuierlichem Absaugen bei gleichzeitigem Anlegen eines Speichelabsaugers zur Vermeidung von zusätzlichen Verunreinigungen des Magensekretes wird das aspirierte Sekret in 15 min-Sammelportionen zusammengefaßt, gemessen und titrimetrisch untersucht. Dies geschieht über 60 min *(Basalsekretion)*. Danach erfolgt bei Anwendung der maximalen Betazolstimulierung die Gabe von 1 Amp. Avil i.m. Weiterhin kontinuierliches Absaugen des sich inzwischen bildenden Magensekretes. Danach Stimulierung mit einer auf das Körpergewicht der zu untersuchenden Person bezogenen Betazolmenge von 2 mg/kg Körpergewicht. Durchführung des Testes nach Stimulierung über 60 bzw. 120 min in jeweils 4 bzw. 8 × 15 min-Sammelportionen. Kontinuierliches Absaugen.

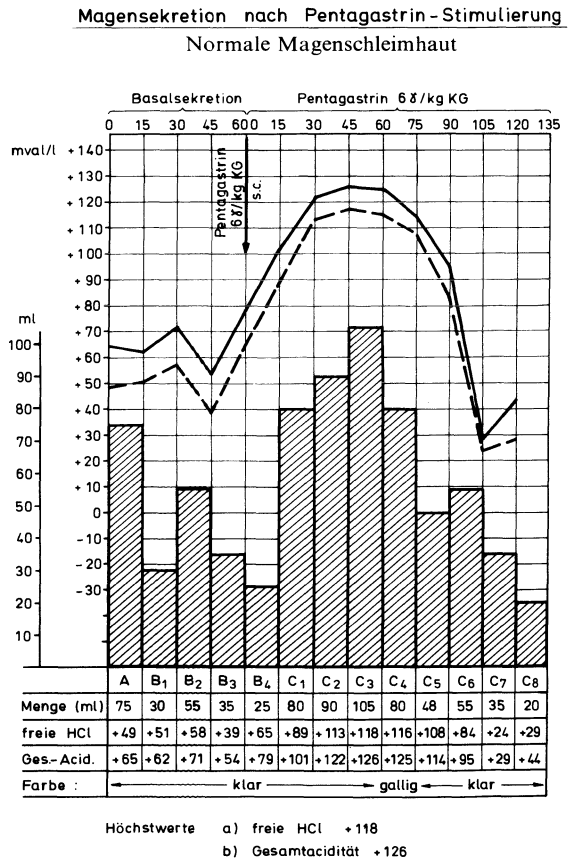


Abb. 1. Sekretionsverhalten der Magenschleimhaut nach Pentagastrin-Stimulierung — 6 γ/kg Körpergewicht — bei histologisch normaler Corpusschleimhaut

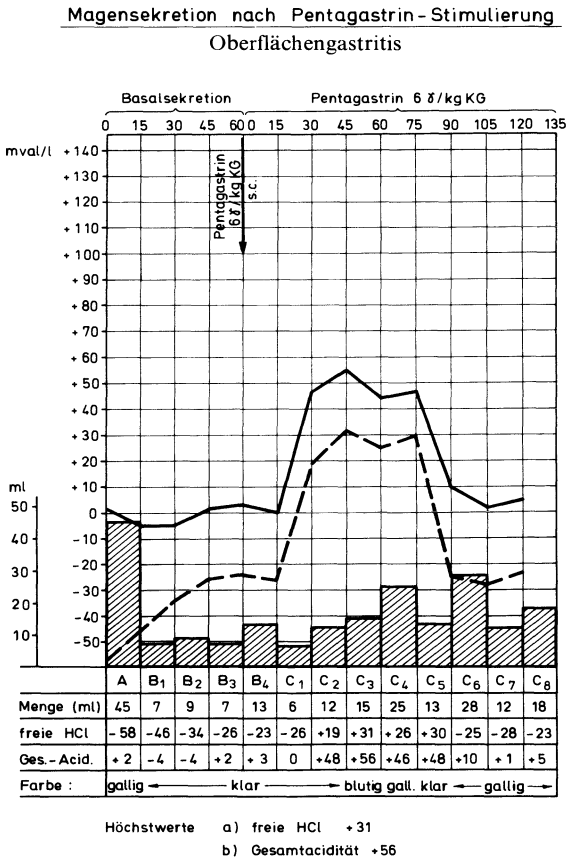


Abb. 2. Sekretionsverhalten der Magenschleimhaut nach Pentagastrin-Stimulierung — 6 γ/kg Körpergewicht — bei histologisch nachgewiesener Oberflächengastritits

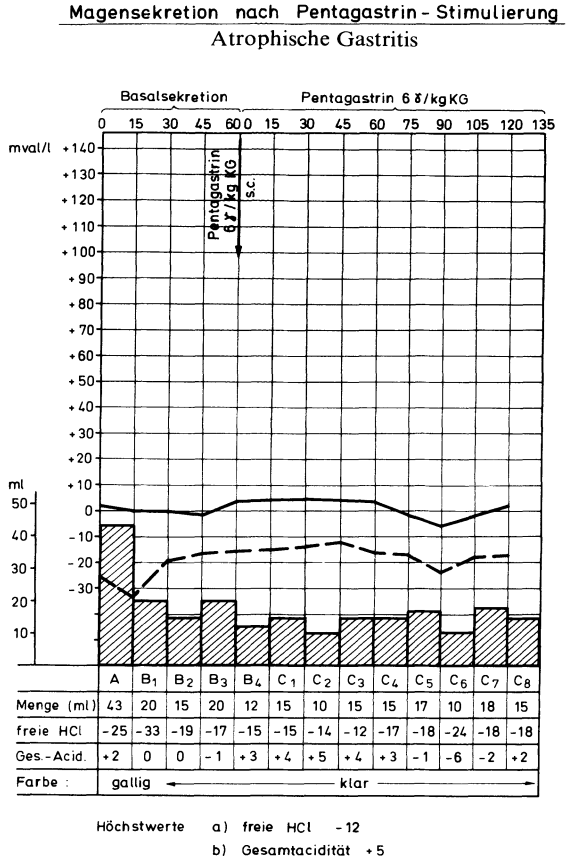


Abb. 3. Sekretionsverhalten der Magenschleimhaut nach Pentagastrin-Stimulierung — 6 γ/kg Körpergewicht — bei histologisch vorliegender atrophischer Gastritis

Bei Anwendung von Pentagastrin (Pentavlon oder Gastrodiagnost) Stimulierung in einer Dosierung von 6 γ/kg Körpergewicht, wobei die stimulierte Sekretion über 60 min untersucht werden soll. Entsprechend den an eine moderne Sekretionsanalyse zu stellenden Anforderungen muß neben der Säurekonzentration auch das Gesamtsekretionsvolumen beurteilt werden, so daß eine Absaugung möglichst allen Magensekretes erforderlich ist.

Während eine verminderte Sekretionskapazität bei der chronischen, meist atrophischen Gastritis besteht, findet sich eine Steigerung der Sekretionsleistung bei jugendlichen, vegetativ sehr labilen Personen, bei Kranken mit Ulcus duodeni und ganz besonders beim Zollinger-Ellison-Syndrom.

Die sekretionsanalytischen Methoden haben im Zusammenwirken mit neuen Erkenntnissen über die Physiologie der Magensekretion dazu beigetragen, auch das chirurgische Vorgehen speziell beim Ulcusleiden erheblich zu beeinflussen. Die ideale Forderung ist hier eine individuelle, dem Sekretionsverhalten des Magens direkt angepaßte Operationsmethode. Erste Schritte in dieser Richtung zeichnen sich durch eine isolierte, endoskopische Markierungsmöglichkeit der Korpus-Antrumgrenze ab (Chromographie), so daß sich hier vor allem für den Chirurgen wichtige Hinweise für das spätere Operationsvorgehen ergeben.

2. Röntgenuntersuchung

Die Röntgenmethode trägt neben der Gastroskopie die Hauptlast der gastrologischen Diagnostik. Voraussetzung ist ein leistungsfähiges Röntgengerät mit Drehanodenröhre, mindestens ein Vier-Ventil-Apparat, ein kippbarer Durchleuchtungstisch mit Zielgerät und schließlich für besondere Darstellungen ein Buckytisch. Sehr vorteilhaft ist darüber hinaus die Anwendung eines Bildverstärkers.

Ideale Untersuchungsbedingungen liegen überall dort vor, wo der gastroenterologisch tätige Internist auch zugleich selbständig die Durchleuchtungen und Röntgenaufnahmen durchführt. Eine alleinige Durchleuchtung, ohne Fixierung des Befundes durch die folgende Aufnahme ist unzweckmäßig. Da der ungefüllte Magen zu wenig schattendicht ist, um sich vor dem Röntgenschirm gegenüber seiner Umgebung abzugrenzen, ist die Anwendung von Kontrastmitteln, meist Bariumaufschwemmungen, notwendig. Diese sollen in verschiedenen Konzentrationen vorhanden sein. Für die Routineuntersuchung empfiehlt sich die Anwendung eines dünnen Breies in einem Mischungsverhältnis von 1 : 3 Barium : Wasser. Mit dieser Konzentration lassen sich Prallfüllungen des Magens leicht durchführen.

Mittelkonsistente Breie zeichnen sich durch eine größere Schleimhauthaftfähigkeit aus (Reliefdarstellung). Ein besonders konsistenter Brei wird im allgemeinen zum Nachweis einer Hiatushernie bevorzugt.

In dringlichen Fällen einer akuten Röntgendiagnostik bei fraglicher Ulcusperforation oder dem klinischen Bild eines akuten Abdomens hat sich das wasserlösliche, hochviscöse Gastrografin besonders bewährt. Es hat den großen Vorteil, resorbiert zu werden.

Auch hinsichtlich der Aufnahmetechnik gibt es ein verschiedenes Vorgehen. Die Anwendung einer dünnen Kontrastmittelschicht empfiehlt sich bei jeder Art von Schleimhautdarstellung. Nach geringer Kontrastmittelgabe erfolgt die Untersuchung im Stehen oder in Rückenlage, wobei eine mehr oder weniger dosierte Kompression angewendet werden muß. Form, Tonus und Wandelastizität lassen sich ebenso wie manche Ulceration und tumoröse Veränderungen am besten bei Prallfüllung des Magens beurteilen. Nach Auffüllung des Magens mit 150—300 ml eines mittelkonsistenten Bariumbreies werden die gewünschten Aufnahmen durchgeführt. Besonders eindrucksvolle Schleimhautdarstellungen von der Magenschleimhaut lassen sich mit dem Doppelkontrastverfahren erzielen. Hierbei wird ein möglichst dicker Bariumbrei und anschließend ein Brausepulver verabfolgt, wobei unter vorsichtigem Drehen des liegenden Patienten ein möglichst gleichmäßiger Wandbeschlag mit dem Kontrastmittel angestrebt wird.

Zu jeder Röntgenuntersuchung des Magens gehört eine sorgfältige Prüfung der Kardiaregion zum Ausschluß einer evtl. latent vorhandenen Hiatushernie. Diese Untersuchung kann mit Vorteil auf dem Buckytisch durchgeführt werden.

Neben der Erfassung von Lokalbefunden (Ulcera, Wandstarren, Polypen und organischen Magenausgangsstenosen) soll die Röntgenmethode zugleich auch funktionelle Vorgänge der Magenwand erfassen. Der rhythmische Ablauf der im unteren Magenabschnitt beginnenden Peristaltik, die Entleerung des Kontrastmittels in das Duodenum, die Auffüllung des Bulbus duodeni sowie die Beurteilung des Tonus und der oft lageabhängigen Form des Magens sind weitere Aufgaben der Rö.-Methode. Stets muß der Magen und das angrenzende Duodenum als eine zusammengehörige Funktionseinheit beurteilt werden.

Mit Hilfe der modernen *Pharmakoradiographie* kann man nach Anwendung von peristaltikfördernden Pharmaka (Morphin oder neuerdings noch besser Paspertin) bei der Prallfüllung nachweisbare Starren der Magenwand auflösen oder aber den Beweis einer infiltrativen organischen Veränderung erbringen.

Unter gewissen Umständen kann auch eine selektive Angiographie der A. coeliaca und ihrer großen Nebenäste zur indirekten gastrologischen Diagnostik herangezogen werden, wenn es beispielsweise gelingt, durch spezielle Röntgendarstellung des Gefäßverlaufes in der Bauchspeicheldrüse kleinere Adenome nachzuweisen, die bei entsprechender klinischer Symptomatik als gastrinbildende semimaligne Tumoren angesehen werden können. Voraus-

setzung für eine röntgenologische Darstellbarkeit dieser Adenome ist aber ein Mindestdurchmesser von etwa 1 cm, da bei kleineren Tumoren Abweichungen des Gefäßverlaufes nicht mit genügender Sicherheit erfaßt werden können.

Für die Tumordiagnostik wird auch die unterschiedliche Speicherungsfähigkeit des Gewebes für Isotopen ausgenutzt. So kann bei vorliegender infiltrativer Wandveränderung durch ein unterschiedliches Speicherungsvermögen zwischen entzündlichen und tumorösen Schleimhautveränderungen unterschieden werden. Hier wird vor allem das ^{32}P (Radiophosphor) in die DNS der Zellen eingebaut und von den einen größeren Nucleinsäureumsatz besitzenden Geschwulstzellen schneller und intensiver gespeichert. Die Meßergebnisse mit der Ballonautoradiographie sind jedoch im allgemeinen auch bei Anwendung von β-Meßsonden nicht sehr zuverlässig, zumal auch bei chronischer Gastritis, Polyposis ventriculi und gelegentlich auch bei Ulcera ventriculi eine erhöhte Aufnahme und Speicherungsfähigkeit von Phosphor besteht. Auch hinsichtlich der Speicherungsfähigkeit von ^{131}J besteht keine völlige Einigkeit.

Eine gewisse Bedeutung scheint in dieser Beziehung dem metameren Zerfallsprodukt des Molybdän 99, dem Technetium 99m (Pertechnetat) zuzukommen. Dieses hat eine Halbwertzeit von nur 6 Std und kann in Form der Szintigraphie des Magens angewendet werden. Schon wenige Minuten nach i.v. Applikation von Technetium 99m konzentriert die normale Magenschleimhaut diese Substanz und scheidet sie entsprechend der Menge des gebildeten Magensekrets aus.

3. Gastroskopie

Die größten Fortschritte in der Entwicklung der gastrologischen Untersuchungsverfahren hat zweifellos die Gastroskopie gemacht. Sie hat sich von einer ausschließlich spezialisierten Untersuchungsmethode zu einem unentbehrlichen diagnostischen Routineverfahren gewandelt. Dies ist vor allem den großen technischen Fortschritten zu verdanken, die zu der Konstruktion faseroptischer Instrumente geführt haben. Die seit 1958 entwickelten faseroptischen Gastroskope sind dadurch gekennzeichnet, daß sie statt der bisher üblichen konventionellen Linsensysteme aus vielen hunderttausend feinsten parallel gebündelten und isoliert verspiegelten Glasfibern bestehen, deren Dicke bei etwa 10 μ liegt. Neben einer außerordentlich großen Bildhelligkeit zeichnen sich diese Instrumente durch eine enorme Flexibilität aus, die es dem Untersucher gestatten, praktisch jeden Punkt des Magens einzusehen. Mit dem klassischen Fiberskop von Hirschowitz konnte die Antrumdiagnostik des Magens entwickelt werden. Als blinde Zonen blieben die Fornixregion und der obere Teil der kleinen Kurvatur. Durch Konstruktion einer zusätzlich abwinkelbaren Spitze sind nunmehr seit 1962 Instrumente geschaffen worden, die mit der sog. Inversionsgastroskopie auch eine Beurteilbarkeit der Fornixregion erlauben. Somit gibt es mit den modernen Fibergastroskopen keine „sog. blinden Zonen" im Magen mehr. Die technische Entwicklung ist seit 1958 so weit fortgeschritten, daß die ersten, revolutionierend wirkenden Fiberinstrumenttypen heute schon als veraltet und sogar als unzureichend für die moderne Magendiagnostik angesehen werden müssen. Für diese wird gefordert, daß neben der Anwendung eines vollflexiblen faseroptischen Prinzipes eine Möglichkeit zur Abwinkelung der Instrumentspitze besteht, da nur unter diesen Voraussetzungen eine wirklich vollständige Magensicht möglich ist. Zusatzeinrichtungen ermöglichen eine gezielte Gewebsentnahme aus einem tumorverdächtigen Bereich.

Zu den *Hauptaufgaben der Gastroskopie* gehört die Früherfassung des Magen-Carcinoms. In diesen Bereich gehört die Klärung aller in dieser Beziehung suspekten Magenbefunde. Weitere Aufgabengebiete der Gastroskopie liegen in der Beurteilung lokaler Schleimhautveränderungen, in der Kontrolle von abheilenden Magengeschwüren, in dem Aufspüren von Blutungsquellen, bei der sog. „Notfallgastroskopie" sowie in der Überwachung von polypösen Veränderungen der Magenschleimhaut. Letztlich stellt noch der Beschwerden verursachende operierte Magen ein wichtiges Indikationsgebiet für diese Untersuchungsmethode dar.

Als Befunddokumentation dient der histologische Befund und die Gastrofotografie. Mit einer im Instrumentenkopf befindlichen Mikrokamera können intragastrale Aufnahmen von der Magenschleimhaut während der Untersuchung gemacht werden. Bei fraglichen tumorösen Veränderungen kann auch eine gezielte endoskopische Magenspülung zur Gewinnung von cytologischem Material führen. Kleinere lokale Schleimhautveränderungen können ebenso wie isolierte, meist in Ulcerationen befindliche blutende Gefäßstümpfe mittels einer Glühschlinge coaguliert werden. Somit bietet die moderne Gastroskopie eine große Zahl von sowohl diagnostisch als auch therapeutisch zu nutzenden Möglichkeiten.

4. Cytologische Untersuchungsverfahren

Neben der endoskopischen, einer gezielten Magenspülung, wird in den meisten Fällen die „blinde Magenspülung" zur Gewinnung von cytologischem Material angewendet. Hierbei wird mittels eines Magenschlauches mit vielen seitlichen Schlitzöffnungen eine Spülung des Magens vorgenommen, wobei ca. 250—300 ml einer physiologischen Kochsalzlösung, ggf. mit Chymotrypsinzusätzen, verwendet werden. Nach Art einer Rollkur wird dabei der Kranke angehalten, verschiedene Lagen einzunehmen, damit möglichst alle Bereiche der Magenschleimhaut von der Spülflüssigkeit benetzt werden. Da sich beim Magen-Ca. besonders die frühen Entwicklungsphasen durch eine sehr intensive Zellabschilferung auszeichnen, liegen in diesem Untersuchungsverfahren noch sehr bedeutende, allerdings nicht immer restlos ausgeschöpfte Möglichkeiten. Der Grad der diagnostischen Ausbeute hängt sehr entscheidend von der Ausbildung und von dem persönlichen Einsatz des Untersuchers ab. Elektronisch arbeitende Apparaturen sorgen in hochtechnisierten gastroenterologischen Laboratorien bereits für eine vorherige Auslese der unterschiedlich fluorescierenden Ausstrichpräparate und schaffen somit die Voraussetzung für eine rationelle Arbeitsweise.

5. Saugbiopsie

Nach ihrer Einführung in die gastrologische Diagnostik durch Wood u. Mitarb. sowie durch Tomenius hat diese Methode sehr viel Unruhe in die bis dahin so gefestigt erscheinenden Begriffe der Gastritisdiagnostik getragen. Es hat sich durch die histologischen Befunde gezeigt, daß Röntgen- und endoskopische Befunde häufig nicht mit dem morphologischen Befund übereinstimmten. Nach längeren, oft strittigen Auseinandersetzungen, haben sich die Grenzen der Leistungsfähigkeit dieser neuen Methode jedoch klar abstecken lassen, so daß sie nunmehr einen fest umrissenen Platz innerhalb der Magendiagnostik eingenommen hat.

Die Methode der ungezielten Saugbiopsie ist ein blindes Verfahren, d. h. man kann nur sich diffus in der Schleimhaut abspielende Vorgänge erfassen. Damit sind die Indikationen zur Saugbiopsie herausgestellt. Abgesehen von wissenschaftlichen Fragestellungen, dient das blinde Verfahren allein der Erfassung der chronischen Gastritis. Wenn auch gelegentlich der Versuch gemacht worden ist, dieses Verfahren im Rah-

men der Frühdiagnostik des Magen-Carcinoms einzusetzen, so kann, allein vom Technischen her, dieses Vorgehen nicht zweckmäßig sein. Kleinere Schleimhautareale lassen sich bei einem blinden Vorgehen nur durch Zufall erfassen. Andererseits werden positive Befunde nur bei sehr ausgedehnten tumorösen Veränderungen erzielt. Bei der Gewebsentnahme aus einem Tumor bestehen zwei Schwierigkeiten:

1. Läßt sich das starre Tumorgewebe meist nicht in das enge Schneidloch des Hohlzylinders einsaugen, so daß die Biopsie ins Leere gehen muß oder nur die oberflächlichsten Epithelien erfaßt.

2. Bei zerfallenden Geschwülsten wird aus der Mitte des ulcerösen Defektes soviel Detritus angesaugt, daß der Pathologe aus dem gewonnenen Material keine Diagnose zu stellen vermag.

Ähnliche Schwierigkeiten bestehen auch bei der sog. „gerichteten" Biopsie, worunter man eine saugbioptische Gewebsentnahme unter Rö.-Kontrolle versteht.

Methode und praktisches Vorgehen bei der Gewebsentnahme dürfen als bekannt vorausgesetzt werden.

Eine besondere Bedeutung hat dieses Verfahren dadurch gewonnen, daß sich mit Hilfe der histologischen Befunde eine feingewebliche Einteilung der verschiedenen Formen und Stadien der chronischen Gastritis durchführen läßt. Hier ergänzen sich die morphologischen Befunde mit denen der Sekretionsanalyse im Rahmen einer kombinierten Magenfunktionsprüfung. Aber auch hier ist die endoskopische, gezielte Gewebsentnahme allen sonstigen blinden Verfahren weit überlegen.

Als *Komplikation* dieses Untersuchungsverfahrens gibt es praktisch nur die auch bei Beachtung der Kontraindikationen gelegentlich unvorhersehbar auftretenden Blutungen aus der Biopsiestelle. Sie kommen mit einer durchschnittlichen Häufigkeit von 0,5% vor und können in schweren Fällen die Anwendung von Bluttransfusionen erforderlich machen.

Als *Kontraindikation* für die Durchführung von Saugbiopsien gelten Störungen der Blutgerinnung, inklusive schwerer Leberparenchymschäden mit Herabsetzung der Prothrombinsynthese, Stauungen im Pfortader- oder im großen Kreislauf bei fortgeschrittener kardialer Rechtsinsuffizienz, ausgeprägte Hypertonie, wegen der hierbei zu erwartenden erheblichen Gefäßwandveränderungen sowie alle kontagiösen Infektionskrankheiten, bei denen durch die Gewebsverletzung eine weitere Verbreitung der Krankheit befürchtet werden muß.

f) Eine letzte, noch in der Entwicklung befindliche neue Untersuchungsmethode stellt die *immunochemische Analyse der Gastrinaktivität* dar. Während bisher eine Gastrinaktivität nur durch biologische Bestimmungsverfahren möglich war, gelang es kürzlich McGuigan eine Methode zu entwickeln, bei der eine quantitative immunochemische Analyse des Gastrins im Serum möglich ist. Mit Hilfe dieses Verfahrens lassen sich alle Zustände einer erhöhten Gastrinaktivität, z. B. das Zollinger-Ellison-Syndrom, leicht erfassen und einer individuell zugeschnittenen Therapie zuzuführen.

Jede der hier beschriebenen gastrologischen Untersuchungsmethoden hat einen bestimmten Indikations- und Aufgabenbereich. Ihre unterschiedlichen Befunde ergänzen sich und führen durch sinnvolle Kombination zu einer Erleichterung der Diagnose. Sie ermöglichen darüber hinaus eine Beurteilung morphologischer Schleimhautveränderungen und geben gleichzeitig Einblick in einen bestehenden Funktionsausfall.

III. Allgemeine Symptomatologie der Magenkrankheiten

Die häufigsten Erkrankungen des Magens sind die *Hiatushernie*, die *akute oder chronische Gastritis*, das *Ulcus ventriculi und duodeni* mit seinen typischen Komplikationen sowie das *Magencarcinom*.

Den verschiedenen Erkrankungen entsprechend, findet sich eine sehr unterschiedliche Symptomatik. Hierbei unterscheidet man zwischen *lokalen*, direkt vom Magen ausgehenden Symptomen und mehr oder weniger unspezifischen *Allgemeinerscheinungen*. Auf letztere ist teilweise bereits im vorherigen Abschnitt eingegangen worden. Es wurde dabei herausgestellt, daß Gewichtsabnahme, Appetitlosigkeit, Blässe, Veränderungen an der Zungenschleimhaut und eine Anämie sehr allgemeine, uncharakteristische Symptome darstellen. Auch ein unbestimmtes Druck- und Völlegefühl im mittleren Epigastrium muß nicht unbedingt vom Magen ausgehen, sondern kann auch durch Erkrankungen der im unmittelbaren Nachbarschaftsbereich liegenden Organe hervorgerufen werden. Charakteristisch sind die bohrenden oder krampfartigen Schmerzen in deutlichem Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme beim Ulcusleiden. Hier spricht ein Frühschmerz im allgemeinen eher für ein Ulcus ventriculi oder eine tiefgreifende Gastritis, während ein ausgesprochener Spätschmerz ebenso wie der Nüchternschmerz besonders beim Ulcus duodeni vorkommen. Häufig besteht hier darüberhinaus noch eine deutliche Schmerzbesserung (food relief) nach Nahrungsaufnahme.

Magencarcinome pflegen sich oft völlig symptomlos zu entwickeln, bestehende Allgemeinsymptome werden häufig nicht beachtet oder fehlgedeutet, so daß beim Zeitpunkt der Diagnosestellung das Carcinom meist soweit fortgeschritten ist, daß eine Inoperabilität besteht. Auch die Leistungsminderung, die Blässe und Anämie sowie eine rote, glatt-atrophische Zungenschleimhaut gehören bereits zu den Späterscheinungen des Magencarcinoms.

Aufstoßen, Ructus, Übelkeit und Brechreiz können ebenso häufig bei entzündlichen chronischen Affektionen des Gallenwegssystems oder im Gefolge einer chronischen Pankreatitis auftreten. Im Zusammenhang mit einem bestehenden Ulcus deutet das Erbrechen oft auf eine Komplikation hin. Dieses Symptom kann eine fortschreitende Penetration ebenso begleiten wie andererseits Ausdruck einer beginnenden Stenose des Magenausganges sein. Bei einer Pylorusstenose kommt es zu einer Dehnung der Antrumschleimhaut und dadurch zu einer konsekutiven Gastrinfreisetzung mit Bildung eines stark saueren Magensekretes. Die erbrochenen großen Flüssigkeitsmengen können bisweilen auch noch Speisen vom Vortage enthalten. Bei malignen Pylorusstenosen fehlt meist die saure Reaktion, statt dessen finden sich häufig rötliche Blutbei-

mengungen. Das Erbrochene besitzt einen penetranten Geruch, der bisweilen auch als unangenehmer Foeter ex ore vom Kranken selbst empfunden wird.

Zu den Komplikationen des Ulcusleidens gehört die Arrosion von größeren Gefäßen mit folgender Blutung, die als Hämatemesis (kaffeesatzartiges Erbrechen) und Melaena (Teerstuhl) in Erscheinung treten kann. Kommt es nicht zu einem frühzeitigen Erbrechen, so kann der die Blutung begleitende Kreislaufkollaps das erste klinische Symptom darstellen, dessen Ursache durch die folgenden Teerstuhlentleerungen erkennbar wird. Charakteristischerweise verursachen blutende Ulcera meist nur wenig oder überhaupt keine Schmerzen.

Ein sehr häufig vorkommendes Symptom ist auch das Sodbrennen (Pyrosis). Es beruht auf einer Reizung der Schleimhaut des unteren Oesophagus bei herabgesetzter Empfindlichkeitsschwelle. Meist liegt in diesen Fällen eine Hiatushernie mit umschriebener Refluxoesophagitis vor. Das Auftreten des Sodbrennens ist nicht an eine hohe Säurekonzentration des Magensekretes gebunden, es kann auch bei Anacidität vorkommen.

Auch der *Singultus* (Schluckauf) ist nicht auf eine bestimmte Magenerkrankung zu beziehen, er beruht auf krampfartigen Zwerchfellkontraktionen und kann Ausdruck einer Peritonitis oder einer Erkrankung des zentralen Nervensystems (Encephalitis, Syringomyelie) sein. Gelegentlich kann er auch bei lokalen Schädigungen des N. phrenicus vorkommen. Häufig jedoch bleibt die Ursache unklar.

Neuere, vor allem bioptisch-histologische Untersuchungen bei der chronischen Gastritis haben gezeigt, daß Zusammenhänge zwischen der Schmerzsymptomatik und der Ausdehnung der morphologischen Befunde nicht bestehen. So können selbst schwerste atrophische Gastritiden völlig symptomlos verlaufen, während andererseits geringfügige Veränderungen der oberflächlichen Schleimhautanteile zu starken subjektiven Beschwerden führen können. Auch die sog. *gastrogenen Diarrhoen* bei Anacidität sind ausgesprochen selten und fast immer nur dann anzutreffen, wenn auf dem Boden einer chronischen Pankreatitis auch die tryptische Eiweißaufspaltung ausgefallen ist.

Somit lassen sich aus den vielfältigen klinischen Symptomen oft keine sicheren Beziehungen zu bestimmten Magenerkrankungen feststellen. Am häufigsten scheint noch das Vorkommen eines nahrungsabhängigen Schmerzes beim Ulcusleiden und speziell der Nüchternschmerz mit dem typischen Nachlassen bei Nahrungsaufnahme beim Ulcus duodeni oder pylorischen Ulcus zu sein.

IV. Lage- und Formveränderungen des Magens

Die wichtigsten Lage- und Formveränderungen des Magens sind

a) die Hiatushernie,
b) der Kaskadenmagen,
c) die Gastroptose und
d) der Magenvolvulus.

1. Hiatushernie

Von diesen Veränderungen weist die Hiatushernie die größte Häufigkeit auf. Sie ist selten angeboren und entwickelt sich meist nach dem 30. Lebensjahr als Folge einer zunehmenden Schwäche des Bindegewebes. Man unterscheidet nach dem anatomischen und funktionellen Verhalten zwischen einer *oesophago-gastrischen Hiàtushernie*, einer selteneren *paraoesophagealen Hernie* und schließlich zwischen der zu kurzen Speiseröhre, dem sog. *Brachyoesophagus*. Bei relativ weitem Hiatus oesophagicus, bei erheblicher Erschlaffung des Bindegewebes und bei gesteigertem intraabdominellen Druck wird die zwischen der Brusthöhle und der Bauchhöhle liegende Membrana oesophago-diaphragmatica in den Thoraxraum gedrängt, wobei ein Teil des Magenfornix durch den schlaffen Hiatus oesophagicus in den Brustraum übertritt. Dieser Zustand kann ständig oder auch nur passager bestehen. Im anatomischen Sinne liegt eigentlich keine echte Hernienbildung vor, da nur die Vorderseite des Fornix von Peritoneum überzogen ist und somit kein echter Bruchsack gebildet werden kann. Die oesophago-gastrische Hernie ist jedoch allseitig von der Membrana oesophago-diaphragmatica umschlossen.

Bei der selteneren *paraoesophagealen Hernie* stülpt sich ein Teil des Fornix und der Cardiaregion des Magens neben dem Oesophagus durch das Foramen oesophagicum in den Brustraum und bildet einen echten Bruchsack.

Der *Brachyoesophagus* stellt eine echte Entwicklungsstörung der Speiseröhre dar, bei der diese zu kurz angelegt ist und somit zwangsläufig einen Teil des oberen Magenabschnittes in den Thoraxraum hinaufzieht.

Beschwerden. Man unterscheidet 3 verschiedene Symptomenkomplexe:

1. *Lokale oder reflektorisch ausgelöste Beschwerden.* Sie bestehen in einem dumpfen Druckgefühl im Epigastrium oder hinter dem Brustbein (Epigastralgie), oft mit Ausstrahlung in den Rücken. Bei Rücken- oder linker Seitenlagerung werden sie verstärkt. Im Stehen treten sie selte-

ner auf. Häufig bestehen auch dysphagische Beschwerden, deren Ursache meist eine Refluxoesophagitis ist. Über den viscero-kardialen Reflexbogen können auch Stenokardien und gelegentlich asthmoide Zustände mit vagalen Bronchialspasmen und vermehrter Schleimbildung ausgelöst werden. Die Kranken werden dann oft symptomatisch behandelt, ohne daß das Grundleiden erkannt wird.

In die 2. Gruppe der Beschwerden gehören die *Symptome der Kardiainsuffizienz.* Diese äußern sich in einem gehäuften Aufstoßen von Luft mit folgender subjektiver Schmerzerleichterung und gelegentlichem Regurgitieren von Speisen.

Fast immer bestehen Zeichen einer *Refluxoesophagitis* mit retrosternalem Brennen und gelegentlichen Schmerzen. Diese lassen sich durch Gabe von Antacida zumindest kurzfristig beeinflussen. Charakteristisch ist die Lageabhängigkeit der lokalen Beschwerden. Diese verstärken sich im Liegen, besonders nach voluminöser Mahlzeit, sowie bei allen mit einer Steigerung des intraabdominalen Druckes einhergehenden Tätigkeiten. (Defäkation, Anspannung der Bauchpresse, Bücken und Pressen.) Meteorismus, Ascites und Gravidität wirken begünstigend.

Nicht immer sind bei der Hiatushernie sämtliche Symptome vorhanden. Gelegentlich steht dieses oder jenes Beschwerdebild stärker im Vordergrund, in anderen Fällen gewöhnen sich die Kranken auch an das ständige Vorhandensein bestimmter Mißempfindungen und nehmen diese Erscheinungen nur noch unterschwellig wahr. Symptomlose Hiatushernien sind selten, sie kommen fast ausschließlich nur bei älteren Individuen mit erschlafftem Zwerchfellmuskel vor. Die Beschwerden können sporadisch oder in Schüben auftreten und von wechselnder Dauer und Intensität sein. Bei engem Hiatusring besteht die Gefahr einer Strangulierung mit folgender Blutungskomplikation. Bei weitem Hiatus dominieren die Erscheinungen der Refluxoesophagitis.

Die **Diagnose** der Hiatushernie läßt sich meist aus der charakteristischen Schmerzanamnese stellen. Den objektiven Nachweis erbringt das Röntgenverfahren. Kleinere Hiatushernien lassen sich röntgenologisch oft schwierig nachweisen. Nach Hafter müssen bei der Röntgendiagnostik der Hiatushernie eine Reihe von Besonderheiten im technischen Vorgehen berücksichtigt werden:

1. muß der terminale Oesophagus und die Kardia zum Zeitpunkt der Aufnahme kontrastmittelgefüllt sein;

2. sollte die Untersuchung möglichst in liegender Position des Kranken durchgeführt werden, um eine Verlangsamung der Kontrastmittelpassage durch den Oesophagus zu erzielen;

3. lassen sich kleinere Hiatushernien oft nur durch eine besondere Lagerung bzw. durch Steigerung des intraabdominellen Druckes durch äußere Kompression nachweisen. Bei fettleibigen Personen ist die Untersuchung auf dem Buckytisch zu empfehlen;

4. ist zur Verhinderung einer Verwechselung mit der sich inspiratorisch bildenden epiphrenischen Ampulla oesophagi die Aufnahme stets in Exspiration durchzuführen.

Der Nachweis einer hypochromen Anämie, eine Verminderung des Serumeisens ohne das Auftreten von Hämatemesis oder Melaena bei fehlenden Ulcussymptomen stellen Befunde dar, die das Vorliegen einer Hiatushernie vermuten lassen.

Differentialdiagnostische Schwierigkeiten können gegenüber dem beginnenden Kardia- oder Oesophagus-Carcinom bestehen, bei dem ähnliche Beschwerden vorkommen können. Eine subtile Röntgendiagnostik und weitere Verlaufsbeobachtungen können den Arzt hier vor einem folgenschweren diagnostischen Irrtum bewahren.

Zu den wichtigsten **Komplikationen** gehören die *Blutung* und die *Refluxoesophagitis*, gelegentlich mit gleichzeitig vorhandenem *peptischen Ulcus* an der Oesophagusschleimhaut.

Eine Einklemmung kommt nur bei der paraoesophagealen Form vor.

Bei längerem Bestehen einer Hiatushernie finden sich hypochrome Anämien mit oft sehr erniedrigtem Eisenspiegel. Gelegentlich können aber auch akute, z. T. sehr massive Blutungen mit Hämatemesis und Melaena auftreten. Nicht ganz selten wird auch das Mallory-Weiss-Syndrom beobachtet, bei dem es nach kräftigem Würgen durch Einrisse in der gastrooesophagealen Region zum Auftreten kleinerer oder bisweilen auch größerer Blutungen kommt.

Die Refluxoesophagitis stellt die häufigste Komplikation dar. Sie führt nur bei dem angeborenen Brachyoesophagus zu einer stenosierenden Oesophagitis. Ihre Beschwerden bestehen in quälendem Sodbrennen und retrosternalen Schmerzen. In mehr als 60% findet sich bei der Hiatushernie ein gleichzeitiges gastro-duodenales Ulcus.

Die **Therapie** der Hiatushernie besteht in vorwiegend symptomatischen Maßnahmen. Häufige kleine Mahlzeiten und Vermeidung voluminöser Speisen sind zu empfehlen. Eine Adipositas sollte diätetisch behandelt werden. Medikamentös sind Antacida, bei stärkerem retrosternalen Schmerz auch die gleichzeitige Kombination mit schleimhautwirksamen Lokalanaesthetica (Tepilta) zu empfehlen. Unterstützend wirken auch Anticholinergica sowie Wismut enthaltende Magenpulver. Ein akut auftretender Hernienschmerz kann bisweilen durch Einnahme kohlensäurehaltiger Getränke

beseitigt werden. Im Laufe der Zeit lernen die Patienten durch sorgfältige Beobachtung ihre Beschwerden auch durch verschiedene Körperbewegungen, speziell durch tiefe Exspiration zu vermindern.

Durch diese Maßnahme können die meisten Kranken weitgehend beschwerdefrei gehalten werden. Bei Komplikationen (erosive Veränderungen der Oesophagusschleimhaut, Refluxoesophagitis oder massive Blutung sowie bei der Einklemmung einer paraoesophagealen Hernie) ist ein chirurgisches Vorgehen angezeigt. Hier empfiehlt Nissen der Gastropexie an der vorderen Bauchwand bei paraoesophagealen Hernien und die transabdominale Fundoplicatio bei oesophago-gastrischen Hernien zur Ausschaltung des gastro-oesophagealen Refluxes. Alle übrigen operativen Verfahren, einschließlich einer Verengerung des Hiatus oesophagicus führen zu Störungen des physiologischen Kardiaverschlusses und begünstigen das Auftreten einer Refluxoesophagitis. Daher sind diese Operationsverfahren durch eine hohe Quote von Versagern und Rezidiven ausgezeichnet.

2. Der Kaskadenmagen

Beim Kaskadenmagen handelt es sich um eine Lage- bzw. Formanomalie des Magens, der nur geringe klinische Bedeutung beizumessen ist.

Subjektive Beschwerden bestehen in Form eines gelegentlichen epigastrischen Druck- und Völlegefühles, meist zu Beginn der Nahrungsaufnahme. Das Druckgefühl kann durch ein kräftiges Aufstoßen von Luft sehr erheblich gemindert werden. Nur in sehr ausgeprägten Fällen besteht gelegentliche Übelkeit.

Die **Diagnose** dieser Lageanomalie erfolgt röntgenologisch. Die Röntgenuntersuchung muß im Stehen durchgeführt werden. Schon nach wenigen Schlucken des Konstrastmittels kommt es zu einer Anfüllung des proximalen Magendrittels, wobei das Kontrastmittel hier liegenbleibt. Erst nach weiterer Verabfolgung fließt es über die hochgezogene kleine Kurvatur in die distalen Magenabschnitte.

Die Kaskadenbildung kommt dadurch zustande, daß ein Teil des oberen Magenabschnittes in den Bereich der linken Zwerchfellkuppe verlagert wird. Häufig ist ein gasgeblähtes Colon oder aber ein vergrößertes Organ der Nachbarschaft Ursache der Kaskadenbildung. Diese Kaskadenbildungen sind daher meist passager, oft in Abhängigkeit vom Funktionszustand der Nachbarorgane.

Im allgemeinen erübrigt sich jegliche **Therapie.** Nur bei ausgeprägter linksseitiger Relaxatio diaphragmatica kann es zu einer Verlagerung der beweglichen Magenabschnitte kommen, wobei recht unangenehme Schmerzzustände auftreten können. Gelegentlich kommt es dabei zu einer Behinderung der Atmung. Dann ist eine Raffung des Zwerchfells mit Fixierung des Magens in seiner physiologischen Position erforderlich.

3. Gastroptose

Die sog. Gastroptose (Magensenkung) ist keine eigentliche Magenerkrankung, sondern stellt eine Teilerscheinung einer allgemeinen asthenischen Konstitution mit Senkung auch der übrigen Eingeweide (Enteroptose) dar. Sie entsteht bei asthenischen Personen, nach Entleerung eines größeren Ascites sowie nach Graviditäten. Häufig bestehen gleichzeitig schlaffe Bauchdecken und eine allgemeine Bindegewebsschwäche.

Die **Beschwerden** sind meist gerinfügig oder fehlen ganz. Häufig werden sie überlagert durch weitere Zeichen einer allgemeinen Bindegewebsschwäche, wie Rücken- oder Kreuzschmerzen, Krampfadern, Leistenhernien und chronische Obstipation.

Es kommt hier vor allem darauf an, andere gastrale oder abdominelle Erkrankungen auszuschließen. Die Diagnose stützt sich auf die Anamnese und auf den äußeren Untersuchungsbefund, der die typischen Zeichen einer allgemeinen Bindegewebsschwäche erkennen läßt. Die tiefe, oft bis ins kleine Becken hinabreichende Verlagerung des Organes ergibt eine stark vergrößerte „Hubhöhe", wodurch Störungen der Magenentleerung hervorgerufen werden können.

Die **Therapie** kann auch hier nur symptomatisch sein. Sehr zweckmäßig ist eine gut sitzende, straffe Leibbinde. Darüber hinaus werden alle Maßnahmen, die zu einer Kräftigung der Bauchmuskeln führen (Sport, Freiübungen mit besonderer Beanspruchung der Bauchmuskulatur, Schwimmen, Rudern) empfohlen. Reichliche, kräftige Nahrung zur Förderung eines Fettansatzes ist anzustreben.

4. Magenvolvulus

Eine relativ seltene Form- und Lageanomalie des Magens ist der Volvulus. Durch Erschlaffung der Aufhängebänder des Magens, des Ligamentum gastro-splenicum und des Lig. gastro-colicum kann der Magen um seine Längsachse rotieren und einen akuten Volvulus hervorrufen. Hierbei entsteht das Bild eines akuten Abdomens mit heftigem Erbrechen und krampfartigen Schmerzen. Unter den Zeichen eines zunehmenden Meteorismus entwickelt sich ein paralytischer Ileus, der eine sofortige chirurgische Intervention erforderlich macht. Diese besteht in einer Gastrotomie, wobei Luft und Flüssigkeit aus dem Magen entfernt werden, sowie in einer anschließenden Gastropexie. Häufig schließt sich an diesen Eingriff eine langdauernde Atonie des Magens an, die durch Daueraspiration bekämpft werden muß. Wesentlich harmloser ist der häufigere chronische Volvulus des Magens. Auch hier findet eine Längsrotation des Magens statt, wobei die große Kurvatur nach oben gezogen ist. Dieser, im amerikanischen Schrifttum als „upside-down-stomach" beschriebene Zustand verursacht, von einem Druck- und Völlegefühl abgesehen, keine stärkeren Beschwerden. Er wird meist als Zufallsbefund bei einer Röntgenuntersuchung des Magens festgestellt. Häufig besteht gleichzeitig ein weiter, schlaffer Hiatusring. Zu ernsthaften Einklemmungserscheinungen kommt es jedoch fast nie. Gelegentlich treten als Folge der chronischen Strangulation protrahierte Blutverluste auf, die zu einer hypochromen Anämie führen. Selten kommt es zu einer massiven Hämatemesis.

Die Größe des Befundes steht in krassem Gegensatz zu den bestehenden Beschwerden. Eine besondere Therapie ist bei den meist älteren Kranken nicht erforderlich. Unterstützende Gaben von Antacida können einen protektiven Einfluß auf die Schleimhaut haben. Nur beim Auftreten einer massiven, evtl. rezidivierenden Blutung oder beim Übergang in einen akuten Volvulus kommt eine chirurgische Behandlung in Betracht.

V. Gastritis

Durch die bioptisch-histologische Untersuchung der Magenschleimhaut ist die Gastritisdiagnostik auf eine objektivierbare Basis gestellt worden. Früher wurde bei allen nicht näher abklärbaren Oberbauchbeschwerden oder auf Grund röntgenologischer Faltenverbreiterungen oder einer verstärkten Schummerung der Magen-

schleimhaut eine Gastritis diagnostiziert. Histologische Befunde haben jedoch ergeben, daß die bisher beschriebenen Röntgenkriterien einer exakten morphologischen Überprüfung nicht standhielten und auch die subjektiven Beschwerden nicht auf eine Gastritis zurückgeführt werden konnten.

Während sich bei der akuten Gastritis im Anschluß an eine alimentäre Belastung (Alkohol) akute Beschwerden, meist Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen, sowie dumpfer Druck mit Verstärkung bei der Nahrungsaufnahme einstellen, ist eine entsprechende einheitliche Beschwerdesymptomatik bei der chronischen Gastritis nicht feststellbar.

Im Vordergrund steht bei der *akuten Gastritis* der meist erkennbare äußere Anlaß, der neben einer erheblichen Appetitlosigkeit zu dyspeptischen Erscheinungen im Sinne von Blähungen, Druck- und Völlegefühl, Aufstoßen von fauligen Gasen bei allgemeinem Krankheitsgefühl, Kopfschmerzen, Mattigkeit, Übelkeit und Erbrechen führt. Die Schmerzen sind im Gegensatz zum typischen Ulcusschmerz weniger intensiv und werden als ein länger anhaltendes Druck- oder Spannungsgefühl angegeben. Neben alimentären Anlässen können auch akute Infektionskrankheiten, z. B. die Diphtherie, zu entzündlichen Reaktionen an der Magenschleimhaut führen. Dabei können bisweilen auch unter dem Einfluß der Toxine Erosionen entstehen.

Im Gegensatz zu den mehr auf exogene Einflüsse zurückführbaren akuten Gastritiden verlaufen die begleitentzündlichen Veränderungen der Magenschleimhaut bei Infektionskrankheiten weitgehend asymptomatisch. Es steht hier mehr die uncharakteristische Appetitlosigkeit im Vordergrund. Ähnliche Beschwerden bestehen auch bei Allergien des Magen-Darm-Traktes.

Bei der akuten Gastritis findet sich häufig eine Sekretionssteigerung (Hypersekretion). Die Reaktion des Magensaftes ist dabei im Gegensatz zur chronischen Gastritis stark sauer. Nur bei den offenbar durch Elimination von Toxinen bei Infektionskrankheiten auftretenden gastritischen Veränderungen kann während der akuten Phase die normale Säurebildung eingeschränkt sein.

Pathologisch-anatomisch findet man bei der akuten Gastritis eine vermehrte Blutfüllung der Gefäße sowie eine ödematöse Durchtränkung der Schleimhaut. Auffallend ist die Vermehrung von Lymphocyten und Plasmazellen. Daneben bestehen Leukocytenemigration und degenerative Veränderungen am Drüsenparenchym. Die ausgedehntesten Schädigungen finden sich im Drüsenhalsgebiet. Hier konnte E. D. Palmer umschriebene Nekrosen mit reaktiver Zellemigration nachweisen. Das Drüsenhalsgebiet stellt auch bei Erosionsbildungen die untere Begrenzung der Erosionen dar.

Eine akute Gastritis entsteht auch als Folge ausgedehnter Gewebsnekrosen nach Genuß ätzender Flüssigkeiten. Hier kommt es nach mehr oder weniger tiefgreifender Nekrosenbildung zu einer pseudomembranösen Abstoßung der zugrunde gegangenen Schleimhautpartien mit starker, vorwiegend polymorphkerniger leukocytärer Infiltration. Die entstehenden Wundflächen sind durch Ausbildung eines typischen Granulationsgewebes gekennzeichnet. Der Anteil der lymphocytären und plasmacellulären Zellelemente tritt gegenüber den polymorphkernigen Leukocyten deutlich in den Hintergrund.

Die **Diagnose** stützt sich bei der akuten Gastritis (exogene Gastritis) auf die typischen anamnestischen Angaben, bei der Begleitgastritis in der Folge von Infektionskrankheiten (Eliminationsgastritis) auf die gleichzeitig vorhandene Grundkrankheit.

Ob durch die regelmäßige Einnahme bestimmter Pharmaka (Digitalis, Salicylate, Sulfonamide) neben den gastritisähnlichen Beschwerden tatsächlich entsprechende morphologische Schleimhautveränderungen hervorgerufen werden, ist bisher nicht sicher bewiesen.

Die Röntgenmethode ist für den Nachweis der akuten Gastritis absolut unzuverlässig. Auch gastroskopisch lassen sich häufig nur diejenigen Gastritisformen erfassen, bei denen erosive Veränderungen oder dicke Fibrinausschwitzungen auf der Oberfläche der Schleimhaut nachweisbar sind. Objektiv belegen lassen sich die gastritischen Befunde lediglich durch die histologische Untersuchung nach bioptischer Gewebsentnahme (s. Abb. 4—7, S. 36 u. 37).

Die **Therapie** besteht in einer vorübergehenden Nahrungskarenz bei Flüssigkeitszufuhr in Form von dünnem schwarzem Tee, ungesüßt, sowie in allmählichem Kostaufbau über Schleim, Zwieback und Toast im Sinne einer Magenschonkost. Da die akut entzündlichen Veränderungen oft nach wenigen Tagen abgeklungen sind, erübrigt sich die längere Einhaltung einer Magenschonkost, allerdings ist die Vermeidung auslösender Noxen (Alkohol, Kaffee, Röstprodukte) dringend zu empfehlen.

Chronische Gastritis. Die chronische Gastritis ist eine ungemein häufige, meist im höheren Lebensalter vorkommende Krankheit mit nur geringen klinischen Beschwerden. Noch stärker als bei der akuten Gastritis liegen hier die kausalen Faktoren im dunkeln. Gelegentlich kann sie sich aus einer akuten Magenschleimhautentzündung entwickeln, wenn die ursächlichen Noxen weiter fortbestehen (exogene chronische Reizgastritis). In anderen Fällen lassen sich die auslösenden Ursachen nicht erfassen. Ob schlechte Essensgewohnheiten, wie Genuß zu kalter oder zu heißer Speisen, ungenügendes Kauen, chronischer Alkoholismus oder Nicotinabusus sowie langdauernde Einnahme bestimmter Medikamente (Digitalis, Salicylsäure, Sulfonamide) eine Gastritis auslösen können, ist bisher nicht sicher erwiesen.

Bekannt ist das häufige Vorkommen einer chronischen Gastritis nach überstandener

Ruhrerkrankung sowie bei entzündlichen Prozessen des Gallenwegsystems (Krentz). Auch bei Lebercirrhose findet sich eine Häufung chronisch entzündlicher Magenschleimhautveränderungen. Neuerdings werden zumindest bei gewissen Formen von atrophischer Gastritis auch Autoimmun-Mechanismen diskutiert.

Objektivierbar sind die *morphologischen Veränderungen* einer chronischen Gastritis allein durch den histologischen Befund. Diese Methode ermöglicht auch eine Beurteilung des Schweregrades der bestehenden Veränderungen. Als zweckmäßig hat sich eine Einteilung erwiesen, bei der 5 verschiedene morphologische Befunde unterschieden werden können:

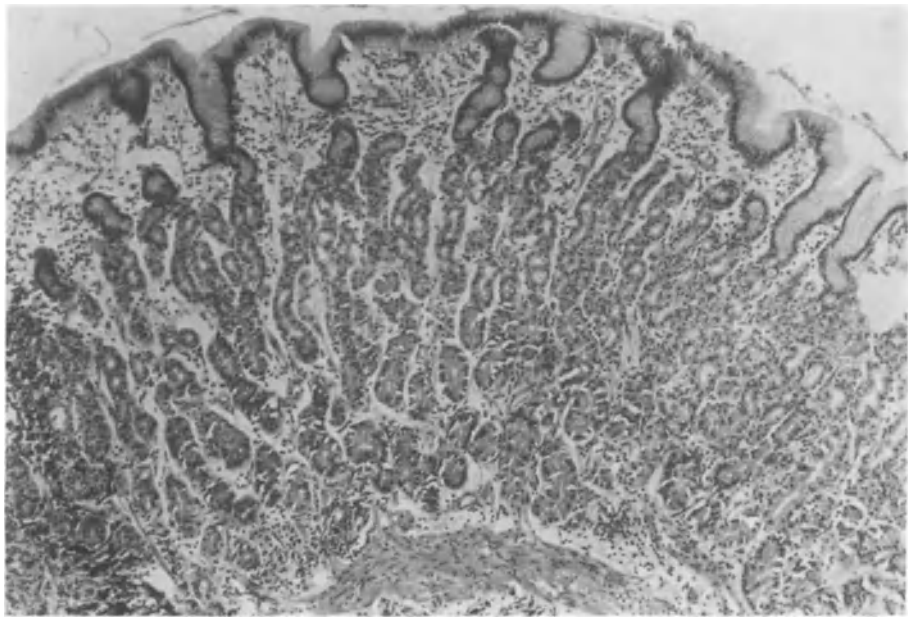


Abb. 4. Saugbiopsiepräparat aus normaler Corpusschleimhaut des Magens. Vergr. etwa 40fach. Unauffällige Corpusschleimhaut

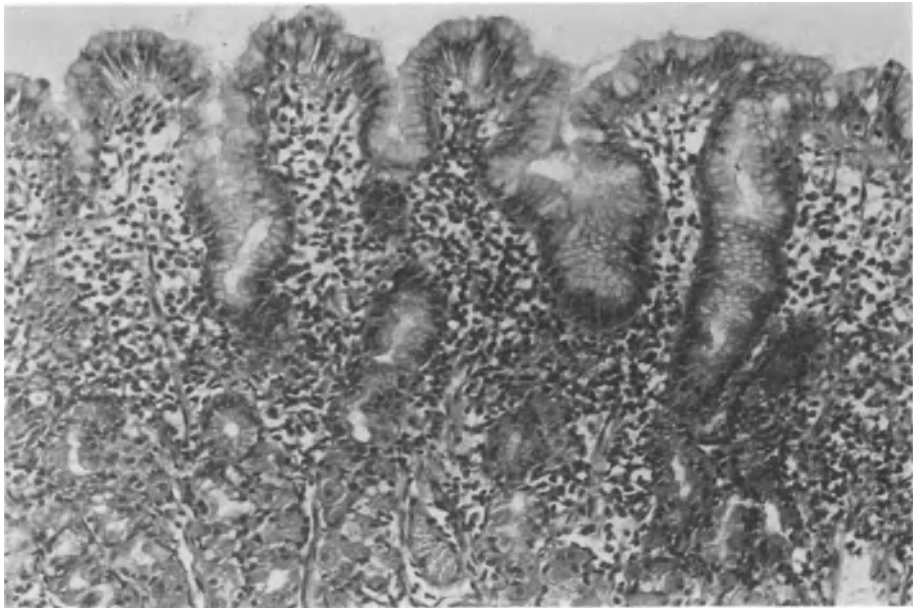


Abb. 5. Magenschleimhaut aus dem Corpusbereich, histologisch Oberflächengastritis. Vergr. 60fach. Unregelmäßiges Oberflächenepithel, die basalständige Kernanordnung des einschichtigen Cylinderepithels ist teilweise verlorengegangen, leicht vermehrter Zellgehalt im subepithelialen Stroma. Die tieferen Schichten des Drüsenparenchyms sind nicht verändert

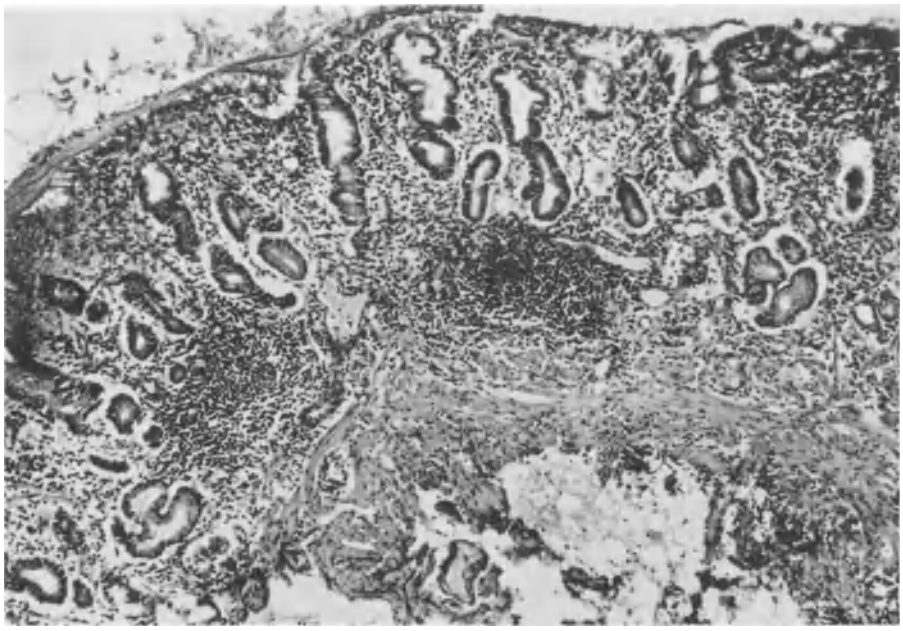


Abb. 6. Schleimhaut aus dem Corpusbereich des Magens. Verlängerung und Vertiefung der einzelnen Magengrübchen, die streckenweise bis zur Muscularis mucosae reichen. Die normale Drüsenstruktur ist nicht mehr zu erkennen, stattdessen findet sich ein locker- bis dichtzelliges lymphocytär- und plasmacelluläres Infiltrat. Histologisch: atrophische Gastritis. Vergr. 40fach

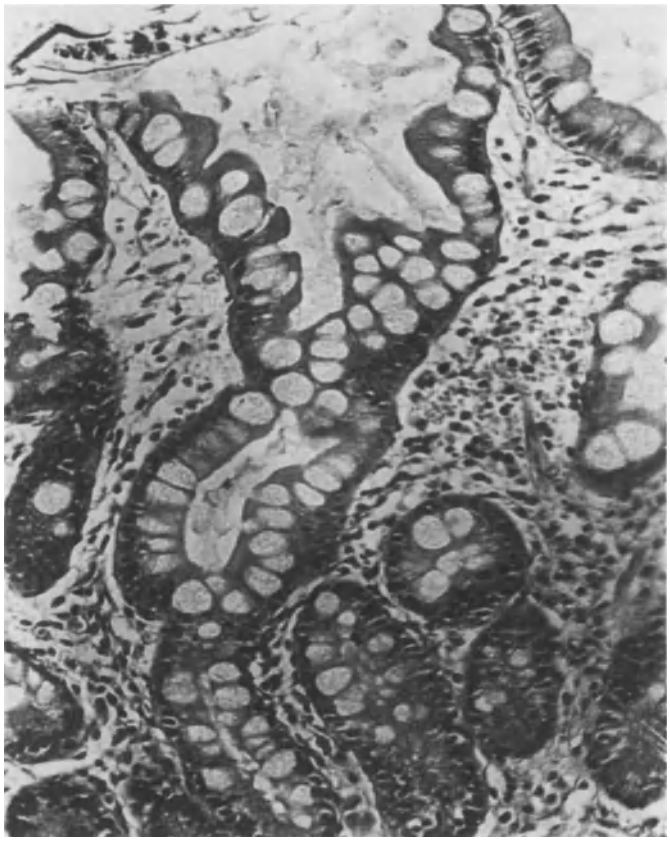


Abb. 7. Stark vergrößertes, gewunden verlaufendes und vertieftes Magengrübchen. Ersatz des ortsständigen Cylinderepithels durch schleimbildende Becherzellen. Sog. Becherzellmetaplasie im Rahmen der atrophischen Gastritis. Vergr. ca. 80fach

1. Die *normale Magenschleimhaut* mit einem einschichtigen hohen Cylinderepithel, einem zellarmen Stratum proprium und einer dichten Drüsenschicht, die ebenfalls in ein zellarmes Stroma eingelagert ist. Die Begrenzung dieser oberflächlichen Schleimhautabschnitte geschieht durch die Muscularis mucosae.

2. Die ersten Entzündungszeichen manifestieren sich im subepithelialen Stroma, das gegenüber der unveränderten Korpusschleimhaut einen vermehrten Zellgehalt von Lymphocyten und Plasmazellen aufweist. Das Oberflächendeckepithel und die unterhalb der Magengrübchenschicht liegende Pars glandularis erscheinen histologisch unauffällig. Diese Veränderungen werden als *leichte Oberflächengastritis* zusammengefaßt.

3. Bei der *schweren Oberflächengastritis* beschränken sich die Veränderungen gleichfalls auf das Stratum proprium, das hier dichtzellig lymphocytär und plasmacellulär infiltriert ist. Auch das Oberflächendeckepithel zeigt z.T. reaktive Veränderungen. Die einzelnen Zellen sind abgeflacht, die Kerne nicht immer basalständig. Die Ausmessung der einzelnen Schleimhautschichten läßt bereits eine zunehmende Verlängerung der Magengrübchen auf Kosten des spezifischen Drüsenparenchyms erkennen.

4. Die nächste Stufe im Schweregrad der gastritischen Veränderungen ist die ausgeprägte *chronische Gastritis mit partieller Drüsenatrophie*. In diesem Stadium findet sich neben einer dichtzelligen Infiltration des Stratum proprium bereits ein Übergreifen der entzündlichen Veränderungen auf die Drüsenschicht. Einzelne Drüsenschläuche können von der rundzelligen Infiltration inselartig abgeschnitten werden.

5. Von den fleckförmig-atrophischen Veränderungen ist es nur noch ein kleiner Schritt zur Ausbildung einer diffusen *atrophischen Gastritis*. Hier sind die Magengrübchen ganz erheblich verlängert, sie reichen in fortgeschrittenen Fällen bis an die Muscularis mucosae hinab, wobei es zu einer erkennbaren Verminderung des Drüsenparenchyms kommt. Im Oberflächenepithel findet sich eine immer stärker ausgeprägte Becherzellmetaplasie. Als weiteres Zeichen einer Intestinalisation sind Panethzellen im Grübchengrund anzusehen (Abb. 4—7).

Die Befunde bei gezielter Biopsie aus der Antrumregion haben gezeigt, daß die *isolierte Antrumgastritis* viel häufiger als bisher angenommen vorkommt. Möglicherweise breitet sich die Gastritis von dieser Region her über den ganzen Magen aus, denn mit zunehmender Dauer der entzündlichen Veränderungen verschiebt sich die Korpus-Antrum-Schleimhautgrenze immer mehr nach oben.

Von den weiteren gastrologischen Untersuchungsverfahren bietet lediglich die *Sekretionsanalyse* bei maximaler Stimulierung wichtige Befunde. Mit fortschreitender Entzündung der Magenschleimhaut kommt es zu einer Abnahme des Gesamtsekretionsvolumens und der Säurekonzentration, wobei auch gleichzeitig die Gesamtsäureausscheidung abnimmt. Diese Befunde sind allerdings erst dann zu erheben, wenn die Entzündung auf das Drüsenparenchym der Magenschleimhaut übergegriffen hat. Auch sind die einzelnen Sekretionsgrößen nicht immer gleichsinnig herabgesetzt; häufig trifft dies zunächst isoliert für die Säurekonzentration und Säureausscheidung zu, während die Gesamtsekretion zunächst nicht vermindert zu sein braucht. In diesen Fällen spricht man auch von einer sog. *hypersekretorischen Gastritis*. Differenzierungen zwischen einer noch normalen Magenschleimhaut und einer leichten oder mittelgradig schweren Oberflächengastritis lassen sich nach dem Ergebnis der Funktionsanalysen nicht durchführen.

Enttäuscht haben für die *Gastritisdiagnostik* die *Gastroskopie* und das *Röntgenverfahren*, da sich zwischen diesen beiden Methoden einerseits und den morphologischen Befunden andererseits häufig keine Übereinstimmung zeigt.

Auch aus der *klinischen Symptomatik* heraus lassen sich keine Rückschlüsse auf den Schweregrad und die Ausdehnung der gastritischen Veränderungen ziehen.

Eine sog. *hypertrophische Gastritis*, wie sie früher röntgenologisch und nach dem endoskopischen Befund diagnostiziert wurde, gibt es wahrscheinlich nicht, wenn auch Schindler darauf hinwies, daß mit der Biopsie nur die oberflächlichen Anteile der Magenschleimhaut erfaßt werden können und tiefere, in der Submucosa und Muscularis mucosae liegende Veränderungen einer morphologischen Erfassung entgehen.

Obwohl die Röntgenmethode und die Endoskopie keinen direkten Beitrag zur Gastritisdiagnostik liefern können, sind die mit diesen Verfahren erzielten Befunde doch insofern bedeutungsvoll, als andersartige lokale Magenerkrankungen, wie beispielsweise ein Ulcus oder ein Carcinom, auf diese Weise ausgeschlossen werden können.

Die **Beschwerden** der chronischen Gastritis sind völlig uncharakteristisch. Wenn überhaupt vorhanden, so sind ein häufig kurze Zeit nach der Nahrungsaufnahme auftretendes Druck- und Spannungsgefühl vorherrschend. Der Appetit ist nicht nennenswert beeinträchtigt. Oft bestehen, ähnlich wie beim Ulcusleiden, Zeichen einer erhöhten vegetativen Labilität. Eine Verstärkung der geschilderten Beschwerden wird häufig nach dem Genuß von Obstsäften oder scharf gewürzten Speisen festgestellt. Auch blähende und sog. schwer verdauliche Speisen können durch Dehnung der Magenwand zu einer Verstärkung des Druck- und Völlegefühles führen. Gelegentlich kommt es auch zum Auftreten von Übelkeit und Brechreiz. Erbrechen gehört nicht zur chronischen Gastritis.

Bei der **Palpation** läßt sich bisweilen im epigastrischen Winkel, aber auch im Nabelbereich ein umschriebener Druckschmerz auslösen. Gewichtsabnahme, Anämie und andere Allgemeinsymptome fehlen im Regelfalle. Möglicherweise kann es bei sehr langem Bestehen einer atrophischen Gastritis auch zu einer Störung der Intrinsic-Factor-Bildung und somit zum Ausbruch einer perniciösen Anämie kommen. Ein Kardinalsymptom der perniciösen Anämie ist die Achylie, worunter man eine betazol- oder gastrinrefraktäre Anacidität bei weitgehendster

Einschränkung der Magensekretbildung versteht. Der morphologische Befund der Korpusschleimhaut bei *perniciöser Anämie* zeigt in mehr als 50% das Bild einer schweren atrophischen Gastritis mit allen Formen einer Intestinalisation, während nur bei einer Minderheit atrophische Veränderungen ohne stärkere Zellemigration angetroffen werden. Die Magenschleimhaut kann in diesen Fällen röntgenologisch sehr zart und faltenarm sein, häufiger finden sich jedoch ausgesprochen hyperplastische Faltenanordnungen, wie sie sonst nur bei der seltenen Riesenfaltengastritis, dem Morbus Ménétrier und bei der Gastroenteropathia exsudativa vorkommen.

Die Häufigkeit der chronischen Gastritis ist im höheren Lebensalter recht groß. Sie wird meist unterschätzt, weil sie bisweilen Begleitkrankheit eines anderen, besser diagnostizierbaren Leidens ist. So findet sich beim Ulcus ventriculi, beim Magencarcinom, bei der Polyposis ventriculi, bei chronischen Gallenwegserkrankungen, bei der chronischen Pankreatitis und bei der Lebercirrhose fast regelmäßig eine mehr oder weniger fortgeschrittene atrophische Gastritis. Aber auch nach Diphtherie, chronischer Tonsillitis, Scharlach, Ruhr, Thyphus und Tuberkulose und sehr häufig auch beim Diabetes mellitus können entzündliche Mitreaktionen der Magenschleimhaut beobachtet werden. Bei der Perniciosa stellt die atrophische Gastritis einen regelmäßig vorhandenen Befund dar. Auffallend hoch ist auch das Vorkommen atrophisch-gastritischer Veränderungen bei extragastralen malignen Tumoren. Schließlich kann es bei allergischer Diathese auch an der Magenschleimhaut zu atrophischen Veränderungen mit Sekretionseinschränkung und Anacidität kommen. In anderen Fällen von Allergie findet man jedoch eher eine Hypersekretion, so daß die Befunde hier nicht einheitlich sind.

Hinsichtlich der **Therapie** der chronischen Gastritis ist festzustellen, daß eine Rückbildung bereits bestehender atrophischer Veränderungen im allgemeinen nicht möglich ist. In Einzelfällen sind jedoch auch atrophische Veränderungen unter hochdosierter und langandauernder Corticosteroidbehandlung reversibel gewesen. Dies sind jedoch Einzelbefunde und lassen möglicherweise immunbiologische Reaktionen als wesentliche kausale Faktoren vermuten.

Von Rollkuren (Targesin, Bepanthen, Azulon etc.) ist gelegentlich eine subjektive Besserung, aber keine Änderung des morphologischen Befundes zu erwarten. Die Behandlung ist daher rein symptomatisch und richtet sich gegen die bestehenden Beschwerden. Die Ernährung soll die Magenmotorik und -sekretion nicht belasten. Das bedeutet ein Vermeiden aller schleimhautreizenden Speisen, wie Alkohol, Kaffee, fettgebackene Speisen, grobe cellulosehaltige Gemüse, saure Obstsorten, scharfe Gewürze und stark gezuckerte Speisen.

Da auch bei gastrin- und betazolrefraktärer Anacidität oft keine Beschwerden bestehen, ist eine besondere Behandlung nicht angezeigt. Bei gleichzeitiger chronischer Pankreatitis und Pankreasinsuffizienz kann es wegen des zusätzlichen Ausfalles auch der tryptischen Eiweißaufspaltung zum Auftreten von „gastrogenen" Diarrhoen kommen. Sie sind jedoch außerordentlich selten. Die durch die fehlende peptische Eiweißaufspaltung eintretende Störung der Proteolyse kann durch Gaben von Proteasen und salzsäurehaltigen Präparaten günstig beeinflußt werden. Hier hat sich Enzynorm besonders bewährt.

Andererseits kann man aber auch auf eine Substitution der peptischen Fermente grundsätzlich verzichten und eine ausschließliche Substitution mit Pankreasfermenten durchführen. Hier sind in den letzten Jahren viele hervorragende Präparate entwickelt worden. Bei Schmerzen und Magenbrennen bewährt sich die häufige Gabe von Antacida. Auch Bismutum subnitricum besitzt in Pulverform, teelöffelweise gegeben, eine analgetische und antiphlogistische Wirkung. Bei Anwendung von silberhaltigen Medikamenten, z. B. Argentum nitricum-Lösungen, beachte man, daß es nach mehr als 14tägiger Anwendung zu einer lokalen Schleimhautargyrose kommt. Gelegentlich hilft auch hier wie bei der Refluxoesophagitis eine Kombination von einem Antacidum mit einem Schleimhaut-Oberflächenanaestheticum.

Auch nach dem Abklingen der gelegentlich in Schüben auftretenden akuten Exacerbationen pflegt die chronische Gastritis das Bild eines sog. „empfindlichen Magens" hervorzurufen. Hier kann neben symptomatischen Maßnahmen nur eine sorgfältig ausgewählte Ernährung unter Vermeidung aller schleimhautreizenden Nahrungsmittel eine wirksame Behandlungsmöglichkeit darstellen.

Eine Sonderstellung im Rahmen der Gastritiden nimmt die **phlegmonöse Gastritis** ein. Hier handelt es sich um eine bakterielle, eitrige Schleimhautentzündung mit z. T. flächenhaften Gewebsnekrosen und ulcerösen Veränderungen. Ursächlich kommen mechanische, traumatische Schädigungen mit sekundärer Infektion in Betracht. Gelegentlich kommt es kurze Zeit nach einer Magenresektion von der Anastomose aus zur Ausbreitung einer phlegmonösen Gastritis, in anderen Fällen wird die eitrige Entzündung von der Nachbarschaft fortgeleitet.

Subjektiv besteht ein sehr intensiver, bohrender Dauerschmerz mit Verstärkung nach Nahrungsaufnahme. Begleitet sind diese Beschwerden von einer meist sehr ausgeprägten Appetitlosigkeit sowie allgemeinen Krankheitserscheinungen, Fieber und Leukocytose. Der Verlauf kann akut oder subakut sein.

Im **Röntgenbild** findet sich als Ausdruck der ödematösen Schwellung oft eine recht ausgeprägte Verdickung der Magenfalten. Die **Diagnose** wird sonst meist nur bei der Laparotomie gestellt.

Die **Therapie** ist rein chirurgisch. Hohe Gaben eines Breitbandantibioticums können eine weitere Ausbreitung der Entzündung verhindern. Als *Komplikationen* sind die *eitrige Peritonitis* mit paralytischem Ileus und die *Pfortaderthrombophlebitis* mit der Gefahr von *Leberabscessen* zu nennen. Ohne kombinierte antibiotisch-chirurgische Behandlung führt die Krankheit meist zum Tode.

VI. Das gastro-duodenale Ulcus

Das Ulcusleiden ist eine ungemein häufige Erkrankung. Es ist charakterisiert durch ein perio-

disches Auftreten umschriebener, die Muscularis mucosae durchsetzender Gewebsdefekte. Vielfach besteht eine sog. Ulcusdiathese, d.h. bestimmte Menschen werden vom Ulcusleiden bevorzugt betroffen. Meist handelt es sich um vegetativ sehr labile Personen, die neben Hypotonie, Bradykardie, raschem Wechsel der Hautdurchblutung, feuchten, kalten Händen und positivem Dermographismus auch sonstige Störungen einer vegetativen Dysregulation aufweisen. Im Frühjahr und Herbst finden sich typische Häufigkeitsgipfel. Andererseits können auch Aufregungen, berufliche und private Konfliktsituationen sowie eine allgemeine Hetze und Überforderung dazu beitragen, das Ulcusleiden auszulösen oder zu einem Rezidiv zu führen.

Die für dieses Leiden besonders disponierten „Ulcuspersönlichkeiten" sind auch bereits phänotypisch zu erfassen. Oft sind sie schlank und hager und weisen das typische Ulcusgesicht auf. Die scharfe Ausprägung der Nasolabialfalten führt dazu, daß diese Kranken stets einen mürrischen, verkniffenen Gesichtsausdruck besitzen, der möglicherweise eine Reaktion auf die häufig bestehenden langdauernden Schmerzen darstellt. Man spricht auch in diesem Zusammenhang von einer sog. *Facies gastrica.*

Obwohl es über die *Entstehung von Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren* viele Theorien und Hypothesen gibt, sind die tatsächlichen Kausalfaktoren nicht immer feststellbar. Häufig summieren sich verschiedene Faktoren. Zumindest für das Ulcus duodeni gilt der Leitsatz: „Ohne Säure kein Ulcus." Hafter sieht in der Störung des Gleichgewichtsverhältnisses zwischen den sog. aggressiven und protektiven Kräften den Hauptfaktor für die Entstehung des Ulcus ventriculi. Zu den aggressiven Faktoren gehören die Salzsäure und die proteolytischen Magenenzyme. Die protektiven, schleimhautschützenden Faktoren sind nicht einheitlich, sondern bestehen aus sichtbaren und gelösten Schleimanteilen, die aus verschiedenen Bereichen des Magens stammen. Ihre Gesamtheit haben Lambling u. Mitarb. als die sog. *primäre alkalische Sekretion* des Magens bezeichnet. Einen weiteren schleimhautschützenden Faktor stellt die Kontinuität des Oberflächendeckepithels des Magens dar. Ist diese Kontinuität gestört, so finden die aggressiven Faktoren eine weite Eintrittspforte in die Schleimhaut und können zu einer lokalen Andauung und Gewebszerstörung führen. Bei einem Gleichgewicht zwischen den aggressiven und protektiven Kräften unterbleibt eine peptische Andauung der Schleimhaut.

Kleinste, oberflächliche Gewebsdefekte der Schleimhaut bezeichnet man als *Erosionen*, sie stellen aphthenähnliche Substanzdefekte dar und durchbrechen in ihrer Tiefenausdehnung niemals die Muscularis mucosae. Ihr Verlauf ist schubweise, meist heilen sie nach wenigen Tagen ohne makroskopisch erkennbare Narbenbildung ab. Welche Ursachen zu ihrer Entstehung führen, ist unbekannt. Gelegentlich kann es durch Arrosion kleinerer Gefäße vom Grunde einer Erosion aus zu einer massiven Magenblutung kommen, die ein bedrohliches Ausmaß annehmen kann. Die Diagnose ist nur gastroskopisch zu stellen. Subjektive Beschwerden sind oft nicht vorhanden. Gelegentlich kommen auch tiefere Erosionen vor, die als *Exulceratio simplex* Dieulafoy bezeichnet werden. Von diesen wird die Muscularis mucosae durchbrochen, der Grund dieser geschwürigen Veränderung liegt in der Submucosa. Da hier größere Gefäße verlaufen, ist die Gefahr einer massiven Blutung recht groß, doch ist diese Veränderung recht selten. Die Beschwerden sind uncharakteristisch, meist wird der Befund erst anläßlich einer Magenblutung erhoben.

Inwieweit es sich hierbei um selbständige Erkrankungen handelt, bzw. ob aus den erosiven Veränderungen ein echtes Ulcusleiden entstehen kann, ist nicht geklärt, scheint aber höchst unwahrscheinlich, zumal typische äußere Ulcusmerkmale fehlen.

Neben der zweifellos bestehenden hereditären Disposition und den vorher genannten auslösenden Faktoren spielt eine Reihe von toxischen Noxen für die Ulcusentstehung eine wichtige Rolle. Hierzu gehören ausgedehnte Verbrennungen (Histamin-ulcera), eine extragastrale Gastrinbildung (Zollinger-Ellison-Syndrom), lokale Schleimhautschädigungen durch Medikamente, z.B. Salicylate, hormonelle Einflüsse (Hyperparathyreoidismus) sowie eine gestörte Histamininaktivierung durch Störung dieser Leberpartialfunktion bei Lebercirrhose (Stelzner). Wegen seiner Gefäßwirkungen wird auch das Nicotin für die Ulcusentstehung verantwortlich gemacht. Zentralnervöse Einwirkungen (centrogenes Ulcus), Hirntraumen (Veil u. Sturm) sowie psychischer Stress, Operationen und Veränderungen der lokalen Magendurchblutung (Herzinfarkt, Schock) sind weitere kausale Faktoren. Neuerdings ist für das nach längerer Einnahme bestimmter Pharmaka entstandene Ulcus der Begriff des *Drogenulcus* geprägt worden. Bestimmte Pharmaka können durch lokale Schädigung der Schleimhautoberfläche oder aber durch Hemmung der bindegewebigen Ulcusheilung ulcerogene Eigenschaften entwickeln. Am bekanntesten sind hier die Corticosteroide, aber auch Phenylbutazon, Serpasil, Phenylhydantoin und Cytostatica.

Nach dem Kriege sind gelegentlich bei älteren Personen auffallend tiefe Ulcera ventriculi beobachtet worden. Sie werden als *Altersulcus* be-

zeichnet. Sie zeichnen sich durch eine verzögerte, aber oft doch vollständige Ulcusabheilung aus, wobei hinsichtlich der Anamnese meist keine frühere Ulcusbelastung bestand und auch ein saisonbedingtes Auftreten nicht beobachtet werden konnte. In ihrem Verlauf kommt es nicht selten zu Blutungskomplikationen. Die gute Abheilungstendenz spricht gegen eine primäre arteriosklerotische Gefäßschädigung im Ulcusgrund, obwohl von Wanke diesbezügliche pathologisch-histologische Befunde beschrieben wurden. Möglicherweise sind bei diesen großen Ulcerationen erhebliche lokale Wandatonien vorhanden, die im Röntgenbild eine besondere Tiefe des Ulcus vortäuschen. Ob es berechtigt ist, diese Ulcusform als Sonderform des Ulcusleidens im Sinne des Altersulcus herauszustellen, scheint fraglich.

1. Ulcus ventriculi

Charakteristisch für das Ulcus ventriculi ist das im Frühjahr und Herbst gehäufte Vorkommen und eine *Schmerzsymptomatik*, die eine *zeitliche Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme* erkennen läßt.

Darüber hinaus besteht ein periodischer Schmerzablauf mit Schüben von 3—6wöchiger Dauer. Die Schmerzintensität kann sehr unterschiedlich sein, die Skala reicht von einem sehr unangenehmen Druckgefühl bis zu einem bohrenden oder ziehenden, meist krampfartigen Schmerz. Dabei ist das gesamte Epigastrium auch gegenüber äußerem Druck empfindlich. So werden die Kranken durch den Druck eines Gürtels, in extremen Fällen sogar durch das Aufliegen der Bettdecke gestört. Die Schmerzen treten als Früh- oder Spätschmerz nach der Nahrungsaufnahme auf und sind von unterschiedlicher Dauer. Auch die Schmerzintensität schwankt während eines Ulcusschubes erheblich. Sie kann bisweilen so stark werden, daß die Kranken aus Angst vor einer weiteren Verstärkung fast jegliche Nahrungsaufnahme einstellen. Auf diese Weise kommt es zu einer beträchtlichen Abmagerung. Je nach der Ulcuslokalisation im Magen ist die zeitliche Abhängigkeit des Schmerzes von der Nahrungsaufnahme verschieden. Je höher ein Ulcus an der kleinen Kurvatur des Magens sitzt, desto frühzeitiger nach dem Essen kann der Schmerz erwartet werden. Pylorusnahe oder intrapylorische Ulcerationen gehen oft mit einer starken Säurebildung einher und weisen den typischen, für das Ulcus duodeni charakteristischen Nüchternschmerz auf. Häufig kommt es auch hier zu einer Schmerzbesserung nach Nahrungsaufnahme.

Bei der **Palpation** findet sich ein umschriebener Druckschmerz im epigastrischen Winkel, gelegentlich auch im Nabelbereich. Eine dem Ulcussitz entsprechende Schmerzprojektion in das zugehörige Hautsegment findet sich nur bei tiefen, penetrierenden Ulcera. Sonst werden alle vom Magen ausgehenden Schmerzen in den epigastrischen Winkel zum Plexus solaris fortgeleitet. Die Palpation hat bei entspannten Bauchdecken unter vorsichtigem Druck zu erfolgen. Kräftigere oder plötzliche Druckanwendung führt sofort zu einer muskulären Abwehrspannung. Bei Lokalisation an der Hinterwand des Magens, findet sich oft eine Schmerzprojektion in das linke Hautsegment von Th 10—12 (Boasscher Druckpunkt). Außerdem läßt sich auch eine hypersensible Hautzone in dem betreffenden Segment nachweisen (Headsche Zone). Besonders ausgeprägt sind diese segmentären Schmerzausstrahlungen bei Penetration ins Pankreas. Hier können statt der sonst üblichen Schmerzen im Epigastrium heftige Rückenschmerzen bestehen, die Anlaß zu Fehldiagnosen —, meist im Sinne einer Osteochondrose — geben. Beim unkomplizierten Ulcus ist eine Beeinträchtigung des Appetits nicht zu beobachten. Gelegentlich kann eine leichte Übelkeit auftreten. Erbrechen deutet meist auf eine Komplikation (Penetration zur Serosa oder Pylorusstenose). Als Ausdruck einer allgemeinen vegetativen Dystonie findet sich bei den Ulcuskranken meist eine chronische Obstipation. Die abgesetzten Stuhlmengen sehen wie Schafskot aus.

Pathologische Anatomie des gastro-duodenalen Ulcus. Lieblingssitz des Ulcus ventriculi ist die kleine Kurvatur. Meist tritt es einzeln auf, gelegentlich finden sich in der näheren Nachbarschaft noch weitere kleinere Ulcerationen, die röntgenologisch oder gastroskopisch festgestellt werden können. Im Duodenum werden die meisten Geschwüre im Bulbus an der Vorder- oder Hinterwand angetroffen. Bei der narbigen Ausheilung können Raffungen des Minor- oder Major-Rezessus auftreten, die zu einer schmetterlingsförmigen Verformung des ursprünglich dreieckförmigen Bulbus duodeni führen. Unter „kissing ulcerus" versteht man Ulcerationen an korrespondierenden Schleimhautstellen, gewissermaßen als Abklatsch-Ulcera. Gelegentlich kommen Ulcera auch in dem postbulbären Abschnitt des Duodenums vor.

Das unkomplizierte Schleimhautulcus ist meist rund oder oval, scharfrandig begrenzt und zeigt einen grau-gelblichen Fibrin und Granulationsgewebe enthaltenden Grund. Erfolgt der Gewebszerfall sehr schnell, so daß reaktiv-entzündliche Mechanismen der Schleimhaut nicht mehr zu einer Verdickung oder Verklebung führen können, so kommt es zur *Perforation*, d.h. zum Durchbruch durch die Serosa. Eine Perforation in die nicht durch Verklebungen abgegrenzte Bauchhöhle bezeichnet man als freie Perforation. Sie führt regelmäßig zur Entwicklung einer Peritonitis.

Geschieht dieser Vorgang langsamer, so findet die Magenschleimhaut Gelegenheit, durch entzündliche Ausschwitzungen und infiltrative Vorgänge in den tieferen Schichten eine freie Perforation zu verhindern. Wird die Serosa dabei nicht durchbrochen, so spricht man von einer *Penetration*. Bei Durchbruch durch die Serosa entsteht eine *gedeckte Perforation*, die höchstens zur Ausbildung einer lokalen peritonealen Reaktion, niemals aber zu einer diffusen Peritonitis führt.

Bei chronischem Verlauf eines Ulcus kommt es durch massive Bindegewebsneubildung zu einer Verhärtung und Verdickung des Ulcusgrundes. Dabei werden auch die Schleimhautfalten in der Nähe des Ulcus sternförmig an den schrumpfenden Defekt herangezogen. Röntgenologisch findet sich das typische Bild eines sog. Faltensternes. Unterbleibt eine weitere Abheilung und Granulierung und kommt es nicht zu einer Epithelialisierung von den Randpartien des Ulcus, so entsteht ein nicht heilendes, chronisch-persistierendes Ulcus, das *Ulcus callosum*. Dieses kann bei längerem Bestehen maligne entarten und zur Entwicklung eines Magenkarzinoms führen. Statistische Zahlen über dieses Vorkommen sind verständlicherweise schwer erhältlich. Die Angaben in der Literatur schwanken zwischen 8 und 25%.

Bei der narbigen Abheilung kann es zu erheblichen Schrumpfungen des Bindegewebes kommen, wobei je nach Lokalisation des Ulcus am Magen ein *Beutel-* oder *Sanduhrmagen* mit entsprechender Stenosierung oder aber eine *benigne Pylorusstenose* entstehen kann. Zu dieser kommt es bei narbiger Abheilung und Schrumpfung pylorusnaher Ulcera und beim Ulcus duodeni.

Eine weitere Komplikation entsteht durch Arrosion von Gefäßen. Hierbei kann es, insbesondere bei fehlender Thrombosierung der Gefäße, zu massiven Blutungen kommen. Diese können als Hämatemesis oder Melaena in Erscheinung treten. Besonders bei älteren Menschen können die Blutungen lebensbedrohlich sein. (Gefäßstarre, fehlende Kontraktilität der Gefäßstümpfe.)

Diagnostik des Ulcus ventriculi. Neben der charakteristischen Anamnese mit den nahrungsabhängigen Schmerzen, dem jahreszeitlich unterschiedlichen Auftreten und dem schubweisen Verlauf der Ulcusbeschwerden führt im allgemeinen die Röntgenuntersuchung des Magens zur Diagnose. Meist finden sich an der kleinen Kurvatur oder in der näheren Umgebung nischenförmige Kontrastmittelansammlungen, deren Tiefe sehr variabel sein kann. Die Nische entspricht nicht immer der wahren Ulcusgröße, da sie durch eine Atonie des Ulcussegmentes oft vergrößert erscheint. Die auf der gegenüberliegenden Seite im Röntgenbild auf das Ulcus hindeutende Schleimhautvorwölbung (Ulcusfinger) entspricht einem zirkulären Schleimhautspasmus des betreffenden Magensegmentes. Noch besser kann man diesen Ringspasmus gastroskopisch beobachten. Die Ulcusnische ist im Röntgenbild am deutlichsten zu erkennen, wenn sie randständig ist und sich im Profil abbildet. Dies ist besonders bei Ulcerationen an der kleinen oder großen Kurvatur bei frontalem Strahlengang der Fall. Ulcera, die an der Hinter- oder Vorderwand des Magens gelegen sind, lassen sich durch leichtes Drehen röntgenologisch besser darstellen. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit einer en face-Abbildung durch eine dosierte Kompression nach Auffüllung des Defektes mit Kontrastbrei. Die Begrenzung des Ulcus soll auch im Röntgenbild glatt und scharfrandig sein. Bei callösen oder neoplastischen Ulcerationen ist die Umgebung starr und unregelmäßig. Ein bestehendes Schleimhautödem kann bei einem frischen Ulcus differentialdiagnostisch Schwierigkeiten bereiten. Im Verlaufe der narbigen Ausheilung kann es auch zu einer Raffung der kleinen Kurvatur sowie zu einer Verlagerung des Pylorus bei gleichzeitiger Aus-

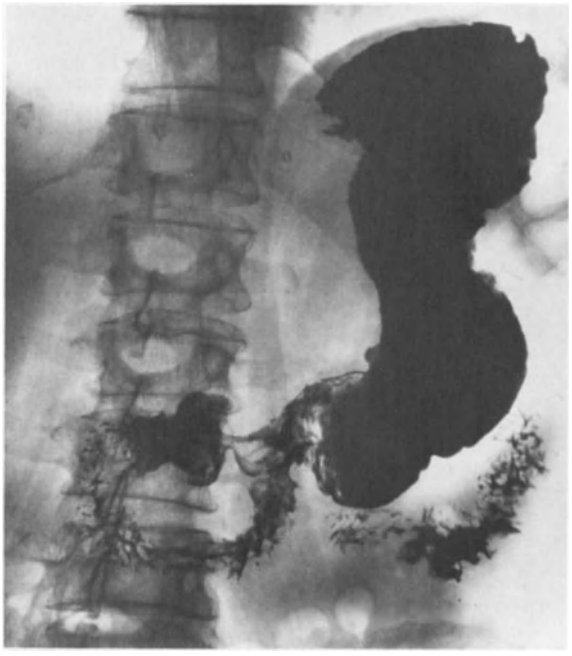


Abb. 8. Röntgendarstellung eines Ulcus ventriculi an der kleinen Kurvatur des Magens. (Die Röntgenabbildungen 8, 9, 11, 12, 13, 16 und 17 wurden freundlicherweise von Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Haug, Strahleninstitut des Univ.-Krankenhauses Hamburg-Eppendorf, zur Verfügung gestellt)

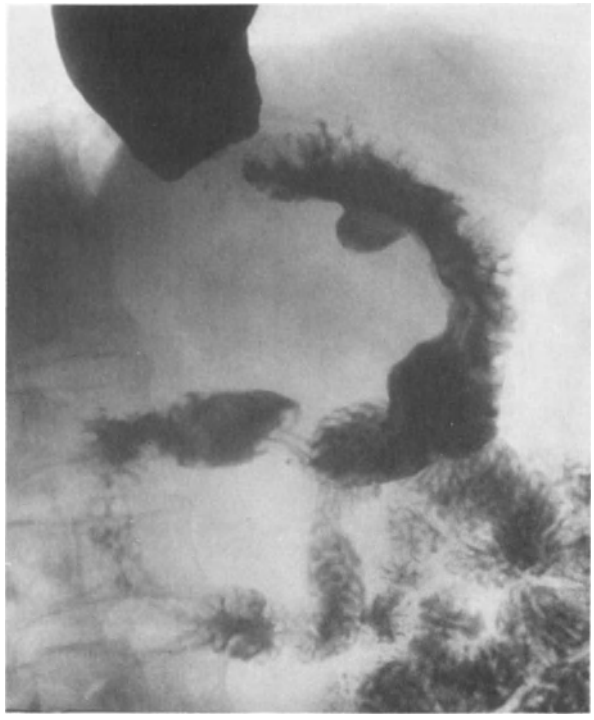


Abb. 9. Hochsitzendes, großes Ulcus ventriculi an der kleinen Kurvatur des oberen Magendrittels

weitung der großen Kurvaturseite des Magens kommen.

Ulcera ventriculi sind mit zunehmendem Lebensalter immer höher an der kleinen Kurvatur anzutreffen. Dies hängt offenbar mit der flächenhaften Ausbreitung der Antrumgastritis zusammen, die beim Ulcus ventriculi fast immer nachweisbar ist und zu einer Verschiebung der Korpus-Antrumschleimhautgrenze nach oben führt. Ulcera ventriculi entwickeln sich stets in einem Bereiche von atrophisch-gastritisch veränderter Magenschleimhaut, in dem keine Säurebildung stattfindet. Diese Beobachtung scheint mit dem morphologischen Befund in einem engen pathogenetischen Zusammenhang zu stehen.

Auch die *Gastroskopie* erlaubt eine exakte Diagnosestellung. Das Ulcus ventriculi kann hierbei meist direkt eingesehen werden. Es liegt inmitten einer verdickten, oft vermehrt gerötet aussehenden Schleimhautfalte und zeigt eine runde oder ovale Form mit scharfrandiger Begrenzung. Der grau-grüne Grund enthält neben aufgelagertem Sekret grau-gelbliches Fibrin und läßt gelegentlich mehr oder weniger weitlumige Gefäßstümpfe erkennen. Diese liegen im Gegensatz zum Magencarcinom meist mitten im Gewebsdefekt. Die Randpartie erscheint wie ausgestanzt. Springen zungenhafte Schleimhautbereiche in den Defekt vor, so ist unbedingt an ein Ringwallcarcinom oder an eine maligne Entartung eines primär-benignen Ulcus zu denken. Im Bereiche des Ulcussegmentes zeigt die Magenschleimhaut einen charakteristischen Ringspasmus. Kleinere Ulcerationen können von der Peristaltik erfaßt und in den Bewegungsablauf einbezogen werden. Bei der Ausheilung kommt es zu einer Verkleinerung und Abflachung des Ulcusgrundes sowie zu einer strahlenförmigen Faltenraffung. Diese Umgebungsreaktion deutet immer auf eine bestehende Heilungstendenz des Ulcus hin. In späteren Abheilungsstadien kann das Ulcus oft nur als eine ganz flache bereits epithelialisierte Delle in der Magenschleimhaut gesehen werden, wobei die strahlenförmigen Falten die sonst übliche Faltenstruktur der Magenschleimhaut verändern.

Bei Ulcerationen im präpylorischen oder pylorischen Bereich kann es nach Abheilung des Geschwürs zu einer Verformung des Pyloruskanales kommen, wobei dieser sein kreisrundes Lumen verliert und mehr oder weniger quer verzogen erscheint. Bei erheblicher Schrumpfung entsteht das Bild eines sog. *Knopflochpylorus*. Dieser weist eine starke, meist nach ventral gerichtete Verziehung auf und ist schlitzförmig wie ein Knopfloch verformt. Die typische Pylorusperistaltik mit zirkulären Kontraktionswellen ist endoskopisch zu beobachten, doch enden sie meist an der narbigen Verformung im Ulcus-

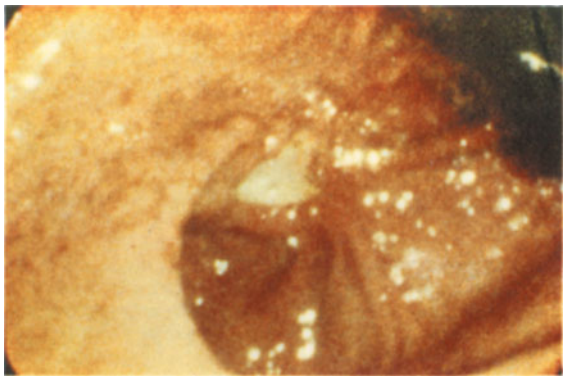


Abb. 10. Scharfrandig begrenztes Ulcus ventriculi im Angulusbereich des Magens. Fibrinbedeckter Ulcusgrund, geringgradige Faltenraffung am rechten Rand des Ulcus, zirkulärer Ringspasmus im Ulcussegment

segment. Bei stärkerer narbiger Schrumpfung entsteht das Bild einer zunächst *kompensierten*, später *dekompensierten Pylorusstenose*, wobei neben einer sehr unterschiedlichen Peristaltik schließlich die Mikroretention und die Gastrektasie auch bei der Gastroskopie nachgewiesen werden können. Die Befunde der *sekretorischen Funktionsanalyse* können für die Ulcusdiagnostik nur einen indirekten Beitrag liefern. Da beim Ulcus ventriculi in ca. 50—70% eine chronische Gastritis vorhanden ist (Henning u. Mitarb., Krentz), sind die Befunde abhängig vom Ausmaß der bestehenden gastritischen Schleimhautveränderung. Es findet sich dann eine Herabsetzung der Gesamtsekretion sowie eine Verminderung der Salzsäurekonzentration und der Gesamtsalzsäurebildung. Eine typische, für das Ulcus ventriculi charakteristische Sekretionskurve gibt es nicht.

Die *cytologische Untersuchung* ergibt oft den Befund von Zylinderepithelien und polymorphkernigen Leukocyten. Die Methode ist in ihren Ergebnissen so uncharakteristisch, daß ihr für die Ulcusdiagnostik keine Bedeutung zukommt.

Von den *bioptischen Untersuchungen* hat nur die gezielte Probeexcision eine gewisse Bedeutung, allerdings nur im Hinblick auf eine möglicherweise vorhandene Malignität. In diesen Fällen hat die Excision aus den Randpartien des Ulcus zu erfolgen.

In der **Therapie** des unkomplizierten *Schleimhautulcus* sind zunächst die auslösenden Ursachen auszuschalten. Darüber hinaus gilt es:

1. den akuten Schub abzukürzen und
2. das Auftreten von weiteren Rezidiven zu verhindern.

Durch Einschränkung der Säurebildung kann die peptische Aktivität herabgesetzt werden. Ähnlich muß sich eine Abpufferung der überschüssigen Säurevalenzen auswirken. In diesem Sinne ergänzen sich Anticholinergica und Antacida. Letztere sind in Gelform besonders oberflächenaktiv. Unter den die Magensekretion hemmenden Pharmaka ist Atropin sehr wirkungsvoll. Neben der Sekretverminderung wirkt es durch die Motilitätshemmung auch analgetisch. Gleich-

zeitige Anwendung von Antacida und Anticholinergica erfordert eine individuelle Dosierung. Fertige Kombinationspräparate sind unzweckmäßig, da Antacida in kurzem zeitlichen Abstand verabfolgt werden müssen, während die Wirkung der Anticholinergica länger andauert. Somit kommt es bei kurzfristiger Gabe solcher Kombinationspräparate leicht zu einer Überdosierung der Anticholinergica. Diese kann beim Ulcus duodeni zu einer medikamentös induzierten Entleerungsverzögerung des Magens mit dem Erscheinungsbild einer Pylorusstenose führen.

Bei Ulcuskranken spielt die Einhaltung einer Schonkost eine wichtige Rolle. Die klassischen, starren Diätschemata früherer Zeitepochen sind heute zugunsten einer aufgelockerten Ernährungsweise verlassen worden. Die Ulcuskranken wissen im Einzelfalle sehr genau, welche Speisen ihnen zuträglich sind, bzw. nach welchen sie vermehrte Beschwerden bekommen. Diese individuellen Eigenarten sind bei der Aufstellung eines Diätregimes unbedingt zu berücksichtigen. Dabei soll eine gemischt zusammengesetzte Kost verabfolgt werden, wobei alle unverträglichen Speisen fortgelassen werden müssen. Dazu gehören Nahrungsmittel, die eine motorische oder sekretorische Reizung der Schleimhaut hervorrufen können, z. B. Kaffee, Alkohol, gebratene Speisen, Röstprodukte, in schwimmendem Fett Gebackenes, cellulosehaltige, blähende und schwer verdauliche Gemüse, Pilze, Erbsen, Hülsenfrüchte sowie alle sehr heißen und direkt aus dem Eisschrank kommenden kalten Speisen. Der Magen darf keineswegs überladen werden, daher empfiehlt sich die Verabfolgung häufiger, kleiner Mahlzeiten. Medikamentös ist es zweckmäßig, störende äußere Einflüsse abzuschirmen. Da private und im Berufsleben liegende Konfliktsituationen oft nicht beseitigt werden können, empfiehlt sich die Anwendung von leichten, allgemeinsedierenden Maßnahmen. Hier können Kombinationspräparate mit Atropin oder Stoffen mit atropinähnlicher Wirkung und kleine Dosen von Barbituraten recht zweckmäßig sein. Inwieweit man zur Erreichung dieses Zieles auf Psychopharmaka zurückgreifen soll, bedarf wohl einer individuellen Entscheidung.

Neben diesen, die aggressiven Kräfte direkt treffenden Maßnahmen, kann die Anwendung von feucht-heißen Kataplasmen einen motilitätshemmenden Einfluß haben. Kurzwelle und eine vorsichtige Bindegewebsmassage mit Auslassung der den Headschen-Zonen entsprechenden Hautsegmente können empfohlen werden. Regulierung des Stuhlganges kann einen günstigen Einfluß auf die Normalisierung des vegetativen Tonus des Magen-Darm-Traktes haben.

Die Frage, ambulante oder stationäre Therapie, ist meist von den örtlichen Gegebenheiten abhängig; im allgemeinen wirkt sich ein Milieuwechsel und die Herausnahme aus den bestehenden Konfliktsituationen für den Kranken sehr günstig aus.

Hinsichtlich der **Therapie** bei den Komplikationen des Ulcusleidens, der *Blutung*, der *Penetration* und der *Perforation*, gelten folgende Maßnahmen:

Eine Magenblutung entsteht durch Arrosion größerer, nicht thrombosierter Gefäße im Ulcusgrund. Sie kann in leichteren mehrfachen Schüben verlaufen, häufiger jedoch in Form einer massiven plötzlich einsetzenden Blutung. Hierbei ist das erste Zeichen oft ein plötzlich auftretender Kreislaufkollaps. In anderen Fällen kommt es zum Auftreten von Übelkeit, in deren Verlauf eine Hämatemesis beobachtet wird. Blutende Ulcera verlaufen oft völlig schmerzlos. Möglicherweise bewirkt sonst das perifocale Ödem im Ulcusbereich eine Schmerzverstärkung.

Für die Therapie ist entscheidend, daß ein Kranker mit Magenblutung so rasch wie möglich in ärztliche, möglichst stationäre Beobachtung kommt. Bestimmung der Blutgruppe, fortlaufende Kontrolle von Puls und Blutdruck, Hämoglobin und Hämatokrit sowie die Zählung der Erythrocyten sind wichtige Überwachungsmaßnahmen, die über die Schwere und das Ausmaß der stattgehabten Blutung orientieren. Dabei ist die Bestimmung von Hämoglobin und die Erythrocytenzählung von untergeordneter Bedeutung, da die tatsächlich vorliegende Anämie unter Umständen zunächst maskiert sein kann. Ein Abfall des Blutdruckes auf 80 mm Hg und ein Anstieg der Pulsfrequenz auf über 100 sind kritische Zeichen. Prognostisch ist eine Blutung um so ernster anzusehen, je älter der Kranke ist. Arterielle Blutungen sind im allgemeinen gefährlicher als venöse. Nach einer massiven Blutung kann es bei älteren Personenen zum Auftreten einer Encephalomalacie oder zum Herzinfarkt kommen. Bei protrahiertem Kreislaufkollaps sinkt der Nierenfiltrationsdruck, Harnstoff und Rest-N steigen an.

In erster Linie ist daher an eine Auffüllung des Kreislaufes zu denken, ein Zugang zum Venensystem durch Venüle oder durch Venae sectio zu schaffen und Blut, bzw. Plasmaersatzmittel zu verabfolgen. Die lokale Anwendung einer Eisblase auf die Bauchhaut hat wohl mehr symbolischen Charakter. Auch die Unterkühlung der Magenschleimhaut durch *gastric cooling* hat sich nicht bewährt. Bei der Ulcusbehandlung durch „*gastric freezing*" können sogar neue Ulcera unter der Behandlung entstehen, so daß es um diese Methode recht still geworden ist.

Ein Kranker mit massiver Magenblutung gehört auf eine Intensivstation, wobei die Überwachung sowohl durch den Internisten als auch durch den Chirurgen zu erfolgen hat. Blutungen aus arteriellen oder größeren venösen Gefäßen machen ebenso wie auch bei wiederholtem Auftreten solcher Blutungen eine chirurgische Therapie erforderlich. Hierbei kommt in erster Linie die Magenresektion mit Ausschaltung der Blutungsquelle in Frage.

Bei der *Penetration* und bei der *Perforation* des Magens bestehen typische Beschwerdebilder. *Penetrierende* Ulcera zeichnen sich durch sehr umschriebene, lokal genau zu begrenzende Schmerzbereiche aus, wobei bei der direkten Palpation des Abdomens der Schmerzpunkt meist dem tatsächlichen Ulcussitz entspricht. Die Behandlung soll zunächst konservativ abwartend sein und wenn möglich, ebenfalls auf einer Intensivstation durchgeführt werden, auf der eine sorgfältige Betreuung und Überwachung des Kranken gesichert ist. Auch hier wird man die Frage eines evtl. chirurgischen Vorgehens individuell zu entscheiden haben. Als weitere therapeutische Maßnahmen über die obengenannten Prinzipien hinaus kommt die Anwendung einer transjejunalen Dauersondenernährung in Frage, bei der eine weitgehende Ruhigstellung des Magens erreicht werden soll.

Bei der *Perforation* eines Magengeschwürs kommt es zum plötzlichen Auftreten eines außerordentlich intensiven Schmerzes. Der Kranke gibt meist deutlich an, daß irgend

etwas Besonderes in seinem Bauch passiert ist, häufig spürt er direkt das Ereignis der Perforation. Maskiert ist dieses Geschehen allerdings sehr häufig unter Corticosteroidmedikation. Schon kurze Zeit nach der Perforation kommt es zu einer diffusen Ausbreitung eines unerträglichen Schmerzes im gesamten Abdomen, wobei der Kranke ängstlich bemüht ist, seine Lage so wenig wie möglich zu verändern, um keine weitere Schmerzsteigerung zu erfahren. Neben den Erscheinungen eines schweren Kreislaufkollapses mit Absinken des Blutdruckes, weichem, fadenförmigen Puls, Blässe, halonierten Augen, spitzer Nase und feuchtem kalten Schweiß kann es sehr rasch zum Auftreten von fieberhaften Temperaturen kommen, die als Ausdruck einer diffusen Peritonitis anzusehen sind. Objektiv findet sich neben dem äußeren Erscheinungsbild eine sich immer mehr verstärkende diffuse Abwehrspannung. Bei leichterer Palpation der Bauchdecke werden starke Schmerzen angegeben. Freie Luft im Abdomen (Luftsichel) gilt als röntgenologischer Beweis für Ulcusperforation.

Die **Therapie** ist ausschließlich chirurgisch, wobei man den Versuch einer Begrenzung der Entzündung durch Gaben von Antibiotica machen sollte. Wegen der großen Wahrscheinlichkeit einer Coliinfektion durch Keime aus dem Darmtrakt sollen bei Auswahl der Antibiotica diejenigen mit Coliwirksamkeit bevorzugt werden.

Unabhängig von den Komplikationen eines Ulcus ist eine *chirurgische Therapie* in allen denjenigen Fällen angezeigt, in denen ein Ulcus ventriculi nach zwei internen Kuren von jeweils 4wöchiger Dauer nicht zur Abheilung kommt, beim chronisch-persistierenden Ulcus callosum wegen der Gefahr einer malignen Entartung, bei massiven oder häufig rezidivierenden schweren Blutungen, bei drohender Perforationsgefahr oder eingetretener Perforation sowie letztlich bei bestehender Pylorusstenose.

Auch häufig auftretende Ulcusrezidive können aus sozialen Gründen eine Operationsindikation darstellen.

Das operative Vorgehen kann dabei sehr unterschiedlich sein. Die $^2/_3$-Resektion des Magens nach Billroth I oder II soll durch Verkleinerung der sekretionsaktiven Korpusschleimhaut die Säurekapazität herabsetzen und eine möglicherweise bestehende Entleerungsstörung des Magens beseitigen. Die Entfernung des Ulcus durch Resektion ist hinsichtlich der späteren malignen Entartung immer günstiger als seine Belassung im Magenstumpf. Neuerdings werden mehr biologische Gesichtspunkte bei der Auswahl der Operationsmethode in den Vordergrund gestellt. Eine Verminderung der Salzsäurebildung wird nicht durch eine Resektion von sekretionsaktiver Magenschleimhaut, sondern durch eine Unterbindung der gastralen Vagusäste erreicht. Da der Vagus am Magen zugleich auch motilitätsfördernde Impulse vermittelt, kommt es bei alleiniger Unterbindung der gastralen Vagusäste zu einer Entleerungsstörung des Magens mit Dehnung der Antrumschleimhaut und vermehrter Gastrinbildung, wobei der sekretionshemmende Effekt dieses operativen Eingriffes paralysiert wird. Daher sind bei allen Formen der selektiven gastralen Vagotomie zugleich auch pyloroplastische Operationen erforderlich.

In der dringlichen *Notfallchirurgie*, z. B. bei eingetretener Perforation, begnügt man sich zunächst damit, die Perforationsstelle zu übernähen, das Entstehen einer Peritonitis zu verhindern und die Magenresektion zu einem späteren Zeitpunkt nachzuholen.

2. Das Ulcus duodeni

Hinsichtlich der Ätiologie gelten die gleichen Gesichtspunkte wie beim Ulcus ventriculi. Gegenüber diesem stellt es jedoch die häufigste Ulcusform dar. Männer werden bevorzugt befallen. Im Häufigkeitsverhältnis zum Ulcus ventriculi besteht eine Relation von 2 : 1.

Prädilektionssitz ist der Bulbus duodeni, hier besonders die Vorder- oder Hinterwand. Gelegentlich kann es auch im postbulbären Abschnitt angetroffen werden (sog. postbulbäres Ulcus duodeni). Gegenüber dem Ulcus ventriculi tritt es zeitlich früher auf. Es findet sich überwiegend bei Jugendlichen mit meist noch nicht stärker gastritisch veränderter Schleimhaut. Das Vorkommen von Ulcera duodeni ist jedoch andererseits auch im hohen Alter möglich. Besonders charakteristisch ist die oft nur geringgradige entzündliche Reaktion der Korpusschleimhaut. So fanden Henning, Krause sowie Krentz nur in etwa durchschnittlich 40% eine chronische Gastritis der Korpusschleimhaut. Entsprechend den in der Mehrzahl normalen morphologischen Schleimhautbefunden ist das Sekretionsverhalten der Magenschleimhaut nicht herabgesetzt. Es findet sich im Gegenteil meist eine exzessive Säure- und Sekretbildung.

Typisch für das Ulcus duodeni ist der Nüchternschmerz, der offenbar bei Einwirken der Salzsäure auf die ungeschützte Schleimhaut zustande kommt. Er verliert sich nach Nahrungsaufnahme. Die Schmerzen sind meist bohrend oder krampfartig. Bei Lokalisation an der Hinterwand des Bulbus, bestehen häufig lästige Kreuz- oder Rückenschmerzen. Übelkeit und Brechreiz sind wie beim Ulcus ventriculi vorhanden. Erbrechen wird nur bei Pylorusstenose beobachtet.

Bei der Abheilung entstehen narbige Verziehungen und Verformungen des Bulbus, der ein schmetterlingsförmiges Aussehen bekommt. Seine ursprünglich dreieckige Form geht dabei völlig verloren. Bei sehr starken Verziehungen der Schleimhautkonturen ist es röntgenologisch oftmals schwierig, zwischen einem noch floriden Ulcus duodeni und einer narbigen Veränderung der Schleimhaut zu unterscheiden.

Die früher nach Coffeinprobetrunk bisweilen zu beobachtenden Kletterkurven lassen sich bei der modernen, parenteralen Stimulierung nicht mehr antreffen. Statt dessen finden sich häufig bei Ulcus-duodeni-Kranken in der Basalsekretion recht hohe Säurekonzentrationen, die nach Stimulierung noch eine Zunahme erfahren. Konzentrationswerte von 120—130 mval/l sind keine Seltenheit.

Zur **Diagnose** führen die typische Anamnese mit dem Nüchternschmerz und seinem Verschwin-

den nach Nahrungsaufnahme, die hohen Säurekonzentrationen in der Basalsekretion und der weitere Anstieg nach parenteraler Stimulierung. Den endgültigen Beweis erbringt das Röntgenverfahren oder die Duodenoskopie.

In der **Therapie** sind die gleichen Gesichtspunkte wie bei der Behandlung des Ulcus ventriculi zu berücksichtigen. Im Vordergrund steht hier die Verminderung der gesteigerten Säurebildung sowie die Ausschaltung der quälenden Schmerzen. Eine Vermeidung von Ulcusrezidiven sollte in jedem Falle durch Änderung der bisherigen Lebensweise des Kranken angestrebt werden. Auch hinsichtlich des chirurgischen Vorgehens bestehen dieselben Leitsätze.

3. Das Zollinger-Ellison-Syndrom

Eine Sonderform des Ulcusleidens stellt das Zollinger-Ellison-Syndrom dar. Hierbei kommt es unter der Einwirkung einer extragastralen Gastrinbildung, meist von kleinen Adenomen der Bauchspeicheldrüse oder Zellen ihres Gangsystems, zu einer extremen, ununterbrochenen Stimulierung der Belegzellen, die mit einer maximalen Dauersekretion auf die ständige Reizeinwirkung antworten. Nach Demling steht der Magen bei diesem Leiden ständig unter einer „Gastrinpeitsche".

Das Leiden ist gekennzeichnet durch eine foudroyante Ulcusdiathese, wobei Ulcera nicht nur an den typischen Lokalisationen der kleinen Kurvatur und am Bulbus duodeni, sondern auch am unteren Oesophagus, an der großen Kurvatur des Magens, postbulbär und im Dünndarm auftreten können. Die starke Häufung der ulcerativen Veränderungen bedingt zwangsläufig auch eine Steigerung der Komplikationsrate, so daß Blutungen und Perforationen häufiger als sonst üblich auftreten. Gleichzeitig bestehen auch Reizwirkungen des Gastrins auf die Motorik des Magen-Darm-Traktes. Es kommt zum periodischen oder chronischen Auftreten von Diarrhoen. Die Adenome sind semimaligne Tumoren. Sie besitzen die Fähigkeit zur Metastasierung, auch die Metastasen sind ausgereift, und können Gastrin bilden.

Ohne Behandlung führt das Leiden in relativ kurzer Zeit fast ausnahmslos zum Tode. Es treten zunehmende Inanition und Kachexie auf, wobei es wegen der starken Diarrhoen auch zu schweren Störungen im Elektrolythaushalt mit renalen Konsequenzen kommt. Das Schicksal dieser Kranken ist deswegen so tragisch, weil die Diagnose meist nicht rechtzeitig gestellt wird und der Kranke vorher die ganze Skala der möglichen gastralen Operationsvariationen an sich erleben muß, ehe die totale Gastrektomie den Schlußpunkt unter die Ulcusdiathese setzt.

VII. Magentumoren

1. Gutartige Tumoren

Gutartige Magentumoren sind relativ selten. Sie können mesenchymalen Ursprungs sein oder aber, wie bei der Polyposis ventriculi alle Bestandteile der Schleimhaut aufweisen. Zu den mesenchymalen Tumoren gehören die Leiomyome, meist umschriebene, kleinere rundliche Tumoren von 1—3 cm Ausdehnung. Sie sind von einem normalen Cylinderepithel ausgekleidet und können überall an der Magenschleimhaut lokalisiert sein. Ihren Ausgangspunkt nehmen sie von der Muscularis mucosae; Frauen sind häufiger befallen als Männer.

Meist verursachen diese Myome jahrelang keine Beschwerden und treten erst durch eine Magenblutung in Erscheinung. Ebenso wie manche gestielte Polypen im Antrumbereich können sie durch Verlegung des Magenausganges Entleerungsstörungen hervorrufen.

Die **Diagnosestellung** erfolgt durch das Röntgenverfahren, eine nähere feingewebliche Differenzierung ist nur durch die histologische Untersuchung möglich. Neben den Myomen finden sich gelegentlich auch *Fibrome*, *umschriebene Lipome* und etwas häufiger *Neurinome* bzw. *Neurofibrome*. Letztere gehen wahrscheinlich vom Plexus myentericus aus und werden meist im Korpus des Magens angetroffen. Es besteht eine größere Tendenz zur Blutung, so daß sich hochgradige Anämien entwickeln können. Selten finden sich in der Magenschleimhaut umschriebene Gefäßgeschwülste, sog. *Kavernome*, wobei die kleinen, stark erweiterten Capillaren durch Einriß ihrer Wandungen oft zum Ausgangspunkt massiver Blutungen werden können.

Die größte Bedeutung haben die *Magenpolypen*, die als Solitärpolypen oder aber in multilokulärer Lokalisation vorkommen können. Fast immer liegt ihnen eine atrophische Gastritis zugrunde. Offenbar stellen sie einen morphologischen Kompensationsversuch der atrophischen Schleimhaut dar, wobei trotz bestehender Atrophie des Drüsenparenchyms makroskopisch erkennbare lokale oder diffuse Hyperplasien der Magenschleimhaut vorhanden sein können. Neben den bereits bei den Myomen und Neurofibromen geschilderten Komplikationsmöglichkeiten (Verlegung des Magenausganges, Blutung) können diese polypösen Schleimhautwucherungen bei längerem Bestehen maligne degenerieren und zum Ausgangspunkt eines Magen-Ca. werden. Die Entartungstendenz liegt bei etwa 8%. Ganz besonders häufig findet sich eine Polyposis ventriculi bei der perniciösen Anämie, wobei eine 21mal größere Tendenz zur malignen Entartung besteht (Hitchcock, MacLean u. Sullivan sowie State u. Mitarb.). Obwohl grundsätzlich jeder Polyp eine carcinomatöse Umwandlung erfahren kann, bzw. eine Carcinomentwicklung auch von jeder anderen Stelle der Magenschleimhaut ausgehen kann, gelten breitbasige Polypen als hierfür besonders disponiert. Gleichfalls scheint die Tendenz zur Carcinomentwicklung bei multilokulärer Lokalisation größer zu sein. Andererseits kann aber auch die sog. Polypenbildung bereits Ausdruck einer sog. primären carcinomatösen Manifestation sein.

Die **Diagnose** erfolgt bei meist beschwerdefreiem Wachstum, per Zufall durch die *Röntgenuntersuchung* oder durch die *Gastroskopie*. Bei der Sekretionsanalyse findet sich in mehr als 80% eine betazol- bzw. gastrinrefraktäre Anacidität.

Die **Prognose** der Magenpolypen ist vorsichtig zu stellen.

Hinsichtlich der **Therapie** ist bei Vorliegen eines kleineren, glatt begrenzten Solitärpolypen ein konservatives Verhalten gerechtfertigt, allerdings müssen in mindestens halbjährigen Zeitabständen gastroskopische oder röntgenologische Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden, um den Eintritt

einer malignen Umwandlung nicht zu übersehen. Bei polytoper Ausbreitung oder bei größeren Solitärpolypen und ganz besonders bei der perniziösen Anämie ist ein operatives Vorgehen angezeigt, wobei eine ausgedehnte Resektion zur möglichst großen, flächenmäßigen Reduktion der präcancerösen Magenschleimhaut empfohlen werden muß. Keineswegs begnüge man sich mit der alleinigen Resektion des Polypen. Zur Ausschaltung sämtlicher präcanceröser Faktoren käme u. U. die totale Gastrektomie in Betracht, die aber wegen der Ausdehnung und Schwere des Eingriffes bei älteren Menschen oft nicht mehr zumutbar ist.

Gelegentlich finden sich auch bei Jugendlichen im Röntgenbild multiple, kreisförmige Abschattungen in der Magenschleimhaut, die als umschriebene Schleimhauthyperplasien aufgefaßt werden müssen. Diese lassen sich auch bei einer Gastroskopie bestätigen. Besteht in der Sekretionsanalyse keine Einschränkung des Sekretionsvolumens und der Säurekonzentration, so ist bei diesen Veränderungen eher an eine multiple Fibrombildung zu denken und ein absolut konservatives Verhalten gerechtfertigt, da diese benignen Tumoren auch im weiteren Verlauf keine carcinomatöse Umwandlung erfahren.

Eine seltene Sonderform der polypoiden Papillome stellt das *Peutz-Jeghers-Syndrom* dar. Hierbei handelt es sich um eine ausgeprägte Lippenmelanose bei multiplen Polypenbildungen an der Magen- und Darmschleimhaut (gastro-intestinale Polypose). Die Polypen gelten als überwiegend benigne, entarten nur selten und treten gelegentlich in Form einer gastro-intestinalen Blutung in Erscheinung. Bei komplikationslosem Verlauf erübrigt sich jegliche Therapie.

2. Maligne Tumoren

Unter den malignen Tumoren nimmt das *Magencarcinom* die größte Häufigkeit ein. Es ist nach der Statistik neben dem Bronchialcarcinom überhaupt das häufigste Carcinom. Von den Gesamttodesfällen an Krebs beträgt sein Anteil etwa 40%. Männer sind doppelt so häufig befallen wie Frauen. Besonders bevorzugt ist das Lebensalter zwischen 40 und 50 Jahren, doch wird bisweilen auch ein frühzeitigeres Vorkommen beobachtet.

Pathologisch-anatomisch lassen sich nach dem äußeren Wachstum polypös-papilläre und frühzeitig geschwürig zerfallende medulläre Geschwülste unterscheiden. Eine dritte Form, die sich in der Tiefe der Schleimhaut ausbreitet und erst sehr spät die Oberfläche erreicht, ist der Scirrhus, der zu starken Schrumpfungen der Schleimhaut und zu einer diffusen Starre der Magenwand führen kann (Feldflaschenmagen). Eine weitere Sonderform stellt das sog. Ringwallcarcinom dar, bei dem es zu einem frühzeitigen ulcerösen Gewebszerfall bei intakter Salzsäurebildung kommt, während die übrigen Carcinomformen mit einer ausgeprägten atrophischen Gastritis und einer Anacidität einhergehen.

Histologisch unterscheidet man zwischen Adenocarcinomen mit Nachahmung der Drüsenstruktur und soliden, undifferenzierten Carcinomen. Bei dem Gallertcarcinom kommt es zu einer Schleimbildung, beim Scirrhus zu einer außerordentlich starken Bindegewebsneubildung, so daß man auch hier von einem Faserkrebs spricht. Die Ausbreitung der Magencarcinome geschieht per continuitatem, lymphogen und hämatogen. Meist sind schon frühzeitig die perigastralen Lymphknoten befallen. In anderen Fällen erfolgt die Metastasierung ins Peritoneum und führt zur Ausbildung einer Peritonealcarcinose mit Ascites. Bei Frauen können auch beide Ovarien metastatisch befallen sein (Krukenberg-Tumoren). Von den Lymphknotenmetastasen ist am bekanntesten die supraclaviculär gelegene Virchowsche Drüse. Ihr Vorhandensein bedeutet auch bei einem noch umschriebenen Magenbefund bereits eine Inoperabilität des Tumors.

In den Frühstadien weist das Magencarcinom einen völlig symptomfreien Verlauf auf. Gelegentlich besteht ein uncharakteristisches Druck- und Völlegefühl, oft schon frühzeitig ein typischer Widerwille gegen Fleischgenuß. Unspezifische Allgemeinsymptome sind Abgeschlagenheit, Leistungsminderung und gelegentliche Übelkeit. Im allgemeinen sind diese Symptome so gering, daß sie den Kranken nicht zu Bewußtsein kommen. Auch ein vorhandener Magendruck wird oftmals nicht beachtet. So kann sich das Carcinom unbemerkt entwickeln, ehe es schließlich durch seine Komplikationen Erscheinungen verursacht, die die weitere Diagnostik bestimmen. Die Angabe, daß Magenkrebskranke niemals vorher Magenbeschwerden gehabt haben, ist zwar oft zutreffend, aber keineswegs immer die Regel. Auch bei typischer Ulcuskrankheit kann sich auf dem Boden der atrophischen Veränderungen am Drüsenparenchym ein Schleimhautcarcinom entwickeln, wobei die eigentlichen Ulcusbeschwerden die klinische Symptomatik beherrschen. Auch der normale Säurebefund des Magensaftes spricht nicht grundsätzlich gegen die Möglichkeit einer Carcinomentstehung.

Ebenso wie die **Anamnese** läßt auch die klinische Untersuchung in den Frühstadien der Carcinomentwicklung völlig im Stich. Der Ernährungszustand ist gut, die Kranken können frisch und rosig aussehen, ihre volle Leistungsfähigkeit besitzen und jegliche Spur einer Anämie oder sonstiger auf den Magen hindeutender Symptome vermissen lassen. Auch die Blutsenkungsreaktion kann durchaus normal ausfallen.

In *fortgeschrittenen Stadien* führt zunehmende Leistungsminderung, Gewichtsabnahme, blasses Aussehen und eine rote glatte Zunge (Papillenatrophie) zur richtigen Diagnose. Oft besteht auch ein tastbarer Tumor im Epigastrium. Meist ist zu diesem Zeitpunkt aber das Magencarcinom bereits inoperabel.

Entscheidend kommt es daher auf die Frühdiagnostik an. Die *Diagnose* wird durch die Röntgenuntersuchung und durch die Gastroskopie gestellt. Zusätzliche Beweise liefern die gezielte Gewebsentnahme und die cytologischen Untersuchungsbefunde.

Kleinere Carcinome lassen sich röntgenologisch bei Prallfüllung des Magens gut erfassen. Bei ulcerösen Prozessen bringt eine subtile Darstellung des Schleimhautreliefs diese Tumoren besser zur Beobachtung. Beide Verfahren sollten kombiniert angewendet werden. Bei Wandstarren im Antrumbereich kann die *Pharmakoradio-*

graphie mit Morphin oder besser noch mit Paspertin zusätzliche Aussagen erbringen. Diskrete Veränderungen beim Frühcarcinom lassen sich bei der Durchleuchtung nur im Bildverstärker sichtbar machen. Von allen suspekten Befunden müssen mehrfache Aufnahmen angefertigt werden.

Nach Hafter tritt ein Frühcarcinom röntgenologisch unter 3 verschiedenen Aspekten in Erscheinung:

1. bei der infiltrierenden Form als Wandstarre,
2. bei der tumorösen Form als Füllungsdefekt und
3. bei der ulcerösen Form als Nische.

In jedem Fall ist auch die nähere Umgebung dieser Veränderungen besonders sorgfältig zu betrachten, da übergreifende Infiltrationen recht charakteristische Starren und Wandatypien hervorrufen können. In ca. 85% findet sich das Carcinom im Antrumbereich, die übrigen 15% verteilen sich auf Fornix und oberes Magendrittel.

Gutmann beschrieb die Einsenkung eines umschriebenen Schleimhautbereiches bei starren Randbegrenzungen als „*aspect encastré oder versenktes Bild*". Diese Randbegrenzungen können geradlinig oder leicht konkav kantig in die Einsenkung übergehen und bieten somit das Bild einer „versenkten Nische". Es entsteht durch eine lokale carcinomatöse Wandinfiltration, ist palpatorisch meist nicht zu erfassen und läßt sich nur bei Prallfüllung des Magens beobachten. Bei stärkerer Kompression verschwindet dieser Befund. Bei ulcerösen Veränderungen ist die Abgrenzung gegenüber einem benignen Ulcus gelegentlich recht schwierig. Die Größe des Gewebsdefektes und vor allem seine Randbegrenzung sowie umgebende Schleimhautstarren sprechen für einen malignen, zerfallenden Tumor.

Besonders schwierig kann die Deutung des Röntgenbefundes beim Ringwallcarcinom sein. Hier können neben einer primärcarcinomatösen Genese auch eine sekundäre Entartung eines ursprünglich benignen Ulcus pathogenetisch eine Rolle spielen. Jedes Ulcus, das nicht an der kleinen Kurvatur oder in unmittelbarer Nähe derselben gelegen ist, muß als maligne angesehen werden. Aus der Größe einer Ulcusnische lassen sich im allgemeinen keine sicheren Rückschlüsse auf seine Genese ziehen. Doch besteht bei Ausdehnung über 30 mm meist eine Malignität.

Rasche Größenschwankungen des Ulcus sprechen eher für eine benigne Veränderung, das carcinomatöse Geschwür zeigt im allgemeinen eine langsame Größenzunahme. Lokalisation und Form der Ulcusnische geben weitere für die Diagnose wichtige Hinweise.

Bei den *tumorösen, blumenkohlartigen Formen* sind die differentialdiagnostischen Schwierigkeiten geringer. Die unregelmäßigen oft bizarren Veränderungen und ihre sekundären, narbig-infiltrativen Wandunregelmäßigkeiten lassen von vornherein an einen sich zirkulär ausbreitenden malignen Prozeß denken. Das Röntgenbild zeigt stets charakteristische *Füllungsdefekte*, die in

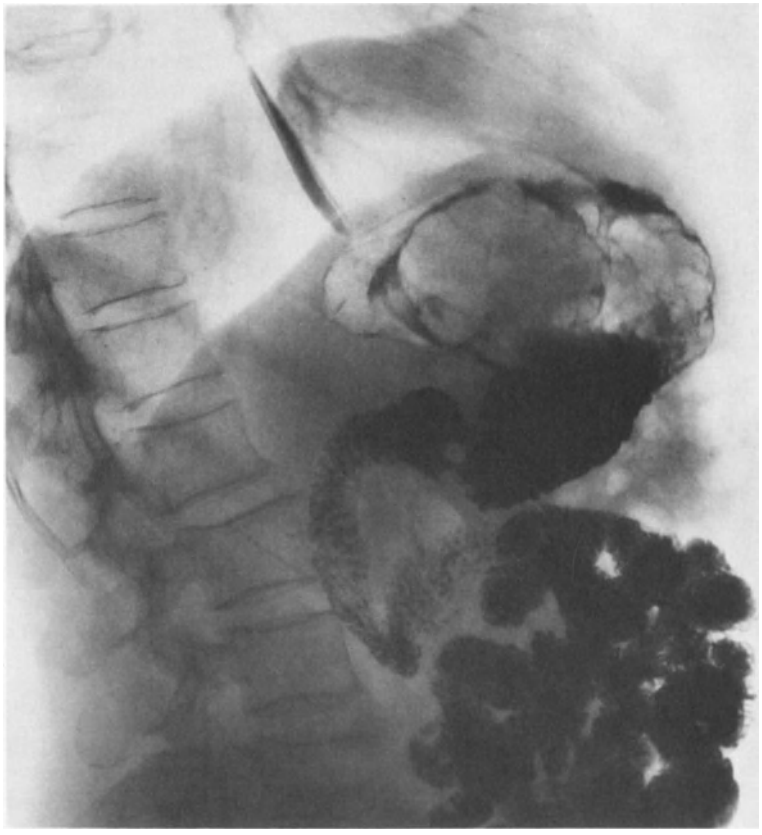


Abb. 11. Ausgedehnter, das ganze obere Magendrittel einnehmender knolliger Tumor

dieser Weise nur beim Magencarcinom oder -sarkom vorkommen.

Besondere Schwierigkeiten ergeben sich bei der Diagnostik von *Tumoren im Fornixbereich*. Kleinere Veränderungen entziehen sich oft dem Röntgennachweis. Manchmal hilft hier die Anwendung der Doppelkontrastmethode weiter. Auch die *Parietographie*, bei der vorher ein Pneumoperitoneum von 100—1500 ml Luft angelegt werden muß, zeigt nach Aufblähung des Magens durch Brausepulver gelegentlich tumoröse Wandverdickungen an. Auch diese Methode, bei der die Magenwand durch den inneren und äußeren Luftmantel von ihrer Umgebung gelöst wird, eignet sich besonders zur Darstellung umschriebener tumoröser Veränderungen speziell im oberen Magendrittel. Weitere zusätzliche Hilfen für die Tumordiagnostik können die *Tomographie* und die *Kineradiographie* sein.

Durch die Konstruktion vollflexibler faseroptischer Gastroskope hat die *endoskopische Tumordiagnostik* des Magens entscheidende Vorteile erlangt. Durch den Fortfall der sog. „blinden Zonen" kann fast jeder Abschnitt des Magens, einschließlich des Fornixbereiches, eingesehen werden. Schleimhautabschnitte des oberen Magenbereiches, die nicht direkt eingesehen

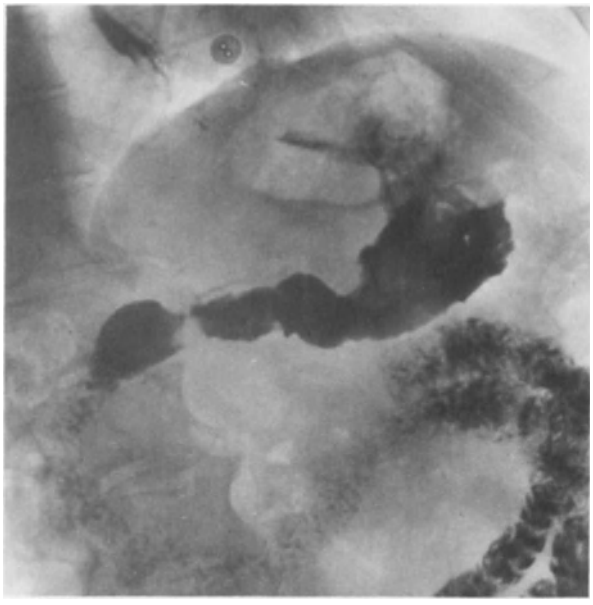


Abb. 12. Magencarcinom in Corpusmitte mit zentraler Ulceration

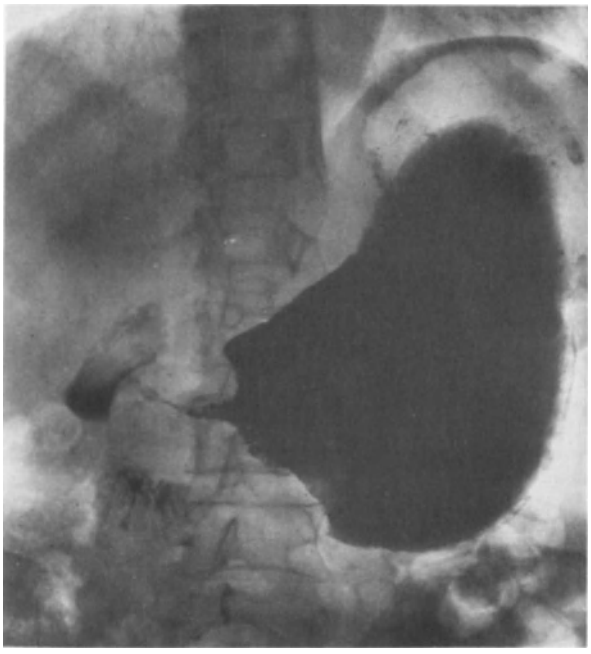


Abb. 13. Scirrhöses Carcinom im Antrumbereich mit Stenosierung des Magenausganges. Beginnende Magenerweiterung. Ausgedehnte Starre im Bereich der kleinen Kurvatur, Abbruch der Magenkontur mit unregelmäßiger Schleimhautbegrenzung im Antrumbereich

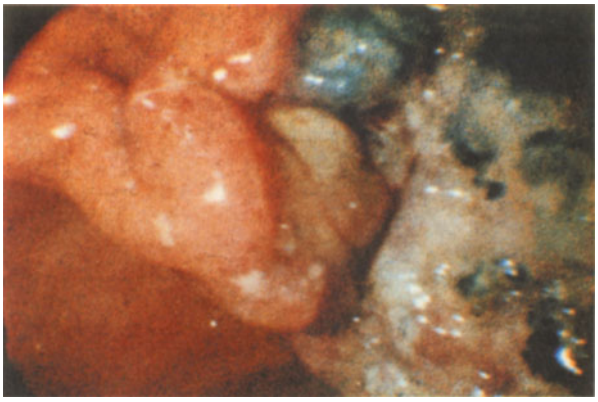


Abb. 14. Ulcerierender Tumor im unteren Corpusabschnitt des Magens, jauchig zerfallende Gewebsmassen mit blutig tingiertem Schleim im Magenlumen

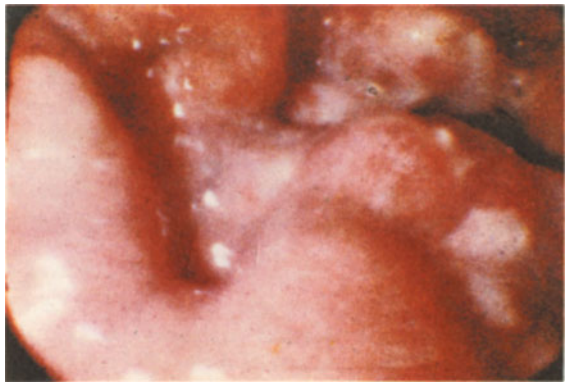


Abb. 15. Starre, tumorös infiltrierte Magenfalten im Bereich der großen Kurvatur an der Hinterwand mit Fibrinausschwitzungen und multiplen kleinen Schleimhauterosionen bei fibrösem Carcinom des Magens

werden können, lassen sich durch die sog. *Inversionsgastroskopie* im allgemeinen gut darstellen. Hierunter versteht man eine retrograde Betrachtung der Fornixregion durch eine um 90° abgewinkelte Instrumentenspitze.

Die wesentlichsten gastroskopischen Tumorkriterien sind die Starrheit der Magenwand, eine meist veränderte Schleimhautfarbe, die Aufhebung der regulären Schleimhautfaltenbildung und schließlich ulceröse Gewebsdefekte mit unscharfer Randbegrenzung.

Im Gegensatz zum benignen Ulcus finden sich hier kleinere Blutungsstellen besonders in den Randpartien. Bei knotig-vorspringenden Tumoren fällt die unregelmäßige, gehöckerte, oft gelblich-grau aussehende Schleimhautoberfläche dieser Veränderungen besonders ins Auge. In allen zweifelhaften Fällen kann die Diagnose durch eine *gezielte endoskopische Probeexcision* mit einer kleinen Excisionszange geklärt werden. Die leichte Durchführbarkeit dieser Untersuchung bei nur geringer Belästigung für den Kranken, die große Leistungsfähigkeit dieses Verfahrens und die Möglichkeiten einer gezielten Gewebsentnahme haben die Gastroskopie neben der Röntgenmethode zur leistungsstärksten gastrologischen Untersuchungsmethode werden lassen.

Neben der Erfassung bereits bestehender tumoröser Veränderungen eignet sich die Gastrokopie vor allem auch für die Überwachung aller Präcancerosen, speziell der Polypen in der Antrumschleimhaut.

Die **Differentialdiagnose** richtet sich bei den ulcerierten Carcinomformen in erster Linie gegen das chronische, mit erheblicher Faltenreaktion einhergehende Ulcus callosum. Beim Vorliegen eines sog. Ringwallcarcinoms kann die Differentialdiagnose sogar mitunter recht schwierig sein. Beim Scirrhus braucht die Magenschleimhaut endoskopisch nicht verändert zu sein. Ein indirektes Zeichen für die diffuse Wandinfiltration stellt die Tatsache dar, daß beim Aufblähen des Magens mit Luft sehr rasch für den Kranken unerträgliche Schmerzen und Spannungsempfindungen auftreten, da der Magen in diesen Fällen seine natürliche Elastizität und Dehnungsfähigkeit verloren hat. Weitere Schwierigkeiten können gegenüber einer Magenschleimhaut-Tuberkulose, die mit flachen, torpiden Ulcerationen, oft mit unterminiert erscheinendem Rand und kleinen Knötchenbildungen einhergehen kann, sowie gegen die außerordentlich seltenen luischen Schleimhautveränderungen bestehen.

Der **Verlauf** ist durch das relativ schnelle Wachstum des Tumors gekennzeichnet. Die durchschnittliche Lebensdauer der Kranken nach der ersten Diagnosestellung beträgt etwa 14 Monate. Besonders bei jungen Menschen findet sich ein foudroyanter Verlauf; bei sehr alten Personen kann das Wachstum bisweilen auch langsam verlaufen. Bei den scirrhösen Formen ist der Verlauf meist etwas protrahierter. Unter fortschreitender Inanition entwickelt sich eine zunehmende Abmagerung bis zur Kachexie. Weitere Symptome sind eine fortschreitende, meist hypochrome Anämie — gelegentlich kommen jedoch auch hyperchrome Anämieformen vor — sowie Zeichen einer weiteren Tumorausbreitung durch Metastasierung. Bei Auftreten einer peritonealen Aussaat kommt es zur Ascitesbildung, wobei die Ascitesflüssigkeit hämorrhagisch aussehen kann. Bei Punktionen können sich an der Einstichsstelle Tumorzellen im präperitonealen Gewebe ansammeln und hier zu einer neuen Tumorbildung führen. Dem venösen Abfluß entsprechend, treten die ersten hämatogenen Metastasen in der Leber auf. Bei Einbruch in die Venen des großen Kreislaufes kann es auch zu einer ausgedehnten Lungenmetastasierung kommen. Bei einer lymphogenen Tumorausbreitung werden zuerst die perigastralen Lymphknoten befallen. Findet sich supraclaviculär eine Virchowsche Drüse, so bedeutet dieser Nachweis eine Inoperabilität des Tumors. Perforationen des Tumors in die freie Bauchhöhle führen zur Peritonitis. Gelegentlich können Perforationen der Magenwand auch in Nachbarorgane erfolgen, so daß Fistelbildungen, z. B. eine gastro-colische Fistel, entstehen können. Durch diesen Kurzschluß gelangen unverdaute Speisen direkt ins Colon und werden unaufgespalten mit dem Kot ausgeschieden.

Die **Prognose** ist ernst, unbehandelt verläuft die Krankheit regelmäßig zum Tode.

Die **Therapie** des Magencarcinoms ist ausschließlich chirurgisch. Die Chancen liegen in einer frühzeitigen Diagnosestellung, bevor lokale oder lymphogene Metastasierungen eingetreten sind. Da manche Magencarcinome bereits sehr frühzeitig Fernmetastasen setzen, ist die Prognose auch hier oftmals recht schlecht. Es empfiehlt sich, vor Durchführung der Tumorresektion eine Laparoskopie durchzuführen, um subcapsulär gelegene Lebermetastasen auszuschließen. Die Magenresektion muß weit im Gesunden erfolgen. Bei hochsitzenden oder besonders ausgedehnten Tumoren kommt nur die totale Gastrektomie in Frage. In diesen Fällen wird eine Oesophago-Jejunostomie durchgeführt. Die Entwicklung, die die Narkosetechnik in den letzten Jahren erfahren hat, ermöglicht eine weitere Indikationsstellung bei der Durchführung der verschiedenen chirurgischen Eingriffe am Tumormagen. Trotzdem sind die Erfolge der chirurgischen Therapie auch heute noch wenig ermutigend. Nach statistischen Untersuchungen beträgt die Zahl der sog. 5-Jahresheilungen zwischen 2—20%, im Mittel etwa 8%. Nach Brown u. Mitarb. hat ein Kranker mit einem kleinen Schleimhautcarcinom, das weder auf die Serosa noch auf die Nachbarorgane übergegriffen hat, etwa in 50% die Chance einer 5-Jahresheilung. Leider sind zwischen 45 und 50% aller diagnostizierten Carcinome bereits zu diesem Zeitpunkt inoperabel (Brühl, Krentz). Nach Henning leben

von 100 diagnostizierten Fällen nach 10 Jahren höchstens noch 5.

Die Erfolge der cytostatischen Therapie sind ebenfalls nicht überzeugend. Auch die Röntgenbestrahlung wird im allgemeinen zu keinem Dauererfolg führen. Viele Magencarcinome sind nur wenig strahlensensibel. Nur beim Kardiacarcinom sieht man nach Röntgenbestrahlung gelegentlich eine vorübergehende Besserung. Alle übrigen therapeutischen Maßnahmen sind rein symptomatisch. Schmerzbekämpfung, Behandlung der Anämie, Sorge für eine ausreichende Ernährung, u. U. durch Anlage einer Gastroenterostomie oder aber in den Endstadien die Anlage einer Witzelfistel stellen die wichtigsten Möglichkeiten einer solchen Behandlung dar. Die seelische Betreuung dieser Kranken stellt ein weiteres ärztliches Problem dar, da von ihnen vielfach die Aussichtslosigkeit jeglicher Behandlung empfunden wird. In den Endphasen wird man auf eine zentrale Sedierung mit Morphinabkömmlingen kaum verzichten können.

3. Das Magensarkom

Gegenüber dem Magencarcinom ist das Sarkom der Magenschleimhaut außerordentlich selten. Es findet sich häufiger bei jüngeren Menschen, läßt sich aber hinsichtlich seiner Symptomatologie nicht von diesem unterscheiden. Auch die Röntgenveränderungen entsprechen weitgehend denen, die bei einem Magencarcinom gefunden werden. So trifft man tumoröse Wandunregelmäßigkeiten oft mit zentralen geschwürigen Defekten der Schleimhaut an, wobei die rasche Wachstumstendenz dieser Tumoren besonders charakteristisch für das Sarkom ist. Bei der Gastroskopie finden sich ausgedehnte Schleimhautunregelmäßigkeiten, grob vorspringende tumoröse Veränderungen mit Aufhebung der normalen Schleimhautstruktur und breite, oft flächenhafte Ulcerationen.

Differentialdiagnostisch kommen das Magencarcinom, die Tuberkulose, die seltene Magenlues, die Actinomykose und das Lymphogranulom in Frage. Bei diffuser Schleimhautdurchsetzung ist die Abgrenzung gegenüber dem Scirrhus oft unmöglich.

Abb. 16. Ausgedehntes, histologisch gesichertes Lymphosarkom des Magens. Tumorausbreitung in der unteren Hälfte des Corpus ventriculi und des Antrumbereiches

Die **Diagnose** wird röntgenologisch, durch die Gastroskopie und durch gezielte Probeexcision gestellt. Bisweilen kann die Diagnose erst bei der in jedem Falle indizierten Laparotomie auf Grund des histologischen Befundes gestellt werden. Meist handelt es sich um Spindelzell-, Lympho- oder gemischtzellige Sarkome. Die Lymphosarkome sind besonders strahlensensibel, sie sollten in jedem Fall auch nach einer nur palliativen Resektion des Magens nachbestrahlt werden. Die Prognose der frühzeitig diagnostizierten Lymphosarkome sind nach Resektion und Nachbestrahlung relativ günstig, soweit keine Metastasen bestanden. Die eigenen beobachteten Fälle endeten jedoch ausnahmslos tödlich.

VIII. Funktionelle Gastropathien (sog. Magenneurosen, nervöser Reizmagen)

Hinter diesen verschiedenen Synonyma verbirgt sich ein besonders nach Emotionen auftretender Reizzustand der Magenschleimhaut mit verstärkter Sekretion und Motilität. Bei der engen Verknüpfung von Magenfunktion und Psyche ist ein solches Verhalten durchaus verständlich. So beobachteten Demling u. Mitarb. eine gesteigerte Sekretion bei magengesunden Personen während einer aufregenden Fernsehaufführung. Betroffen sind hiervon besonders vegetativ labile junge Personen mit einer histologisch normalen Korpusschleimhaut. Die individuell sehr unterschiedlich lang andauernden Sekretionsspitzen brauchen keine besonderen Beschwerden zu verursachen, können aber andererseits auch eine dem Ulcus duodeni ähnelnde Nüchternschmerzsymptomatik mit den Zeichen eines food relief bieten. Die Beschwerden verlaufen jedoch nicht periodisch und sind deutlich von psychischen Faktoren abhängig. Röntgen- und Gastroskopiebefunde sind unauffällig, es fällt lediglich eine stark vermehrte wäßrig-klare, stark saure Magensekretion auf. Häufig reagiert bereits das Nüchternsekret sauer, wobei gleichzeitig eine Hypersekretion besteht. Nach Betazol- oder Pentagastrinstimulierung werden Säureausscheidungen von über 20 mÄqu/l erreicht. Die Sekretionsverhältnisse entsprechen weitgehend denen beim Ulcus duodeni. Auch die in den einzelnen Sammelportionen angetroffenen Säurekonzentrationen sind sehr hoch, sie liegen durchschnittlich über 110 mÄqu/l.

Entsprechend diesen maximalen Sekretionsleistungen ist histologisch die Struktur der Korpusschleimhaut meist unauffällig. Gelegentlich finden sich leichtere Zellvermehrungen im subepithelialen Stroma als Ausdruck einer leichten Oberflächengastritis.

Das typische Sekretionsverhalten mit oder ohne Beschwerden kann jahrelang ohne morphologische Veränderungen bestehen. Nicht selten

entwickelt sich im weiteren Verlaufe ein Ulcus duodeni-Leiden mit typischer Periodizität und rezidivierendem Verlauf.

Die Therapie entspricht weitgehend der des Ulcus duodeni. Säurebindende Maßnahmen, Antacida, Anticholinergica und die Herausnahme der Patienten aus dem beruflichen oder familiären Störungsmilieu sind die wichtigsten therapeutischen Prinzipien.

In anderen Fällen ist der Magen sekundär in den Rahmen psychischer Erkrankungen einbezogen. Dies trifft z. B. bei den verschiedensten funktionellen Beschwerden zu, deren breite Skala von leichten Appetitstörungen bis zu schwerster Appetitlosigkeit bei Anorexia nervosa reicht. Hierzu ist auch ein gehäuftes *Erbrechen*, das manchmal nach jeder Nahrungsaufnahme auftreten kann, die sog. Brechneurose, zu rechnen. Weitere in diesen Rahmen gehörende Störungen sind die Aerophagie, ein kräftiges, oft unmotiviertes Aufstoßen von Luft und das Regurgitieren von Speisen. Meist sind diese Erscheinungen Ausdrucksformen einer psychischen Abartigkeit.

Die **Diagnose** stützt sich auf die fehlenden Organbefunde, das abnorme psychische Verhalten und die in typischer Weise vorgetragenen und vorgeführten Beschwerden.

Die **Therapie** besteht in einer Dämpfung der gesteigerten vegetativen Funktionen. Kleinere Dosen von Barbituraten, Belladonnapräparaten sowie die Gabe von Psychopharmaka (Librium, Valium) können günstig wirken. Unterstützend kann auch die Anwendung einer Magenschonkost sein.

IX. Seltene Magenerkrankungen

Zu den seltener vorkommenden Magenkrankheiten gehören das **Ménétrier-Syndrom,** eine Polyadenomatose des Magens mit Eiweißverlust in den Magen-Darm-Kanal, die in den Rahmen der sog. **Gastroenteropathia exsudativa** gehört.

Bei diesem ursprünglich von Ménétrier 1888 beschriebenen Krankheitsbild findet sich an der Magenschleimhaut eine Polyadenomatose mit multilokulären Polypenbildungen. Ménétrier unterschied ein Polyadénome polypeux sowie ein Polyadénome en nappe, bei der eine beetartige Schwellung der Schleimhaut erkennbar ist. Beide Veränderungen können auch am gleichen Magen vorkommen. In den von Ménétrier beschriebenen Fällen bestand nur einmal ein exsudativer Eiweißverlust über den Magen-Darm-Trakt. Seither versteht man unter dem Begriff der Gastropathia exsudativa ein Krankheitsbild, das sich durch eine kräftige Faltenwulstung, z. T. auch mit Polypenbildung, auszeichnet. Durch den ständigen Albuminverlust über den Magen-Darm-Trakt entwickelt sich eine starke Hypoproteinämie. Unter gleichzeitigem Auftreten von zahlreichen Durchfällen kommt es zu Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hypocalcämie). Letztere kann zur Entwicklung von tetanischen Symptomen führen.

Nicht in jedem Falle von sog. *Riesenfaltenbildungen* und von multiplen polypösen Veränderungen der Schleimhaut bestehen enterale Eiweißverluste. Zum Zeitpunkt der Feststellung dieser Schleimhautfaltenhyperplasien am Magen bis zum Nachweis einer Hypoproteinämie können Tage, in anderen Fällen aber auch Jahre vergehen. Offensichtlich können diese Riesenfaltenbildungen ein Vorstadium der Gastropathia exsudativa darstellen.

Die **subjektiven Beschwerden** sind uncharakteristisch, meist besteht ein lästiges Druck- und Völlegefühl, in anderen Fällen können bohrende Dauerschmerzen, gelegentlich sogar krampfartige Beschwerden im Sinne eines Ulcusschmerzes vorhanden sein. Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen sind nicht selten. Bisweilen können auch massive Blutungen aus dem Magen-Darm-Trakt auftreten.

Sekretorisch findet sich meist eine Sub- oder Anacidität.

Charakteristisch sind die **Röntgenbefunde** mit der oft grotesken Faltenvergröberung und gelegentlich recht zahlreichen multilokulären Adenomen der Magenschleimhaut.

Im **gastroskopischen Bild** zeigt sich eine erhebliche Schlängelung und Verbreiterung der kräftigen, verdickten Faltenkämme, die sich auch nach stärkerer Luftauffüllung des Magens nur geringgradig verstreichen lassen. Die Antrumschleimhaut ist oft Sitz zahlreicher Polypenbildungen, wobei die einzelnen Polypen unterschiedlich groß sein können. Sie sind meist von einer glatten, glänzenden Schleimhaut bedeckt. Die Sekretion ist oft vermindert. Besonders charakteristisch ist der *bioptisch-histologische Befund*, bei gezielter Biopsie. Hier findet sich als morphologisches Substrat der Faltenhyperplasien eine extreme Verbreiterung des Stratum foveolare mit vertieften, oft stark gewundenen Magengrübchen. Die eigentliche Drüsenschicht der Schleimhaut ist auch bei tiefer Biopsie verschmälert.

Das Vollbild der Gastroenteropathia exsudativa ist gekennzeichnet durch die o. a. Beschwerden sowie durch die Ausbildung massiver dysproteinämisch bedingter Ödeme. In der Elektrophorese findet sich eine erhebliche Verminderung der Albuminfraktion sowie vor allem ein erniedrigter Gesamteiweißgehalt. Bei Absinken des Serumeiweißspiegels unter 4 g-% kommt es zur Ausbildung von typischen Eiweißmangelödemen. Bei gleichzeitigen Diarrhoen besteht die Gefahr einer Hypokaliämie und Hypocalcämie. Klinisch können krampfartige Schmerzen und tonische Kontraktionen in der Muskulatur sowie gelegentlich ein typisches tetanisches Bild mit feuchten, blassen, kalten Händen, Pfötchenstellung, Chvostekschem Zeichen, Trousseauschem Phänomen und einer allgemein gesteigerten muskulären Erregbarkeit auftreten.

Der Nachweis eines enteralen Eiweißverlustes kann durch *Isotopenmethoden (Gordontest)* oder besser durch den Chrom-Albumin-Test geführt werden. Hierbei wird ^{131}J-markiertes Polyvinylpyrrolidon (PVP, Periston) i.v. verabfolgt und seine Ausscheidung über Urin und Stuhl verfolgt. Im Falle eines enteralen Eiweißverlustes findet sich eine vermehrte Ausscheidung dieser großmolekularen Substanzen in den Magen-Darm-Kanal. Als Ausscheidungsort für

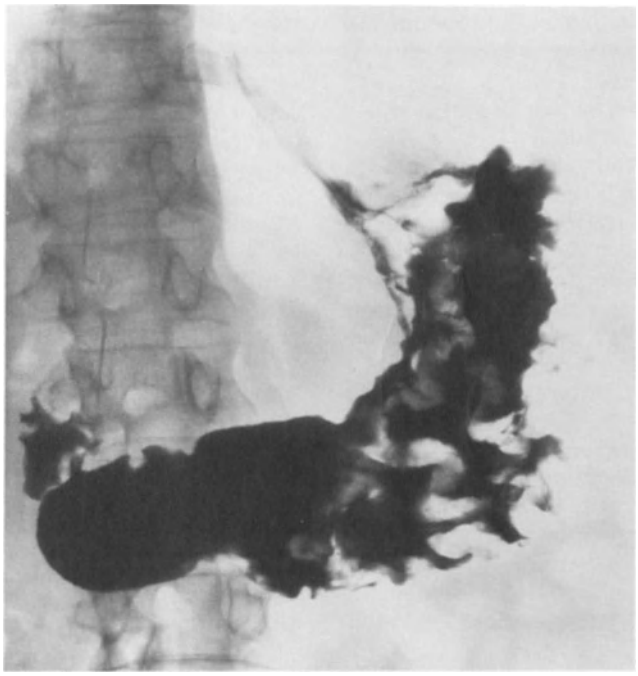


Abb. 17. Ausgedehnte Faltenhyperplasie des Magens bei Gastropathia exsudativa mit enteralem Eiweißverlust

das Eiweiß kann der gesamte Magen-Darm-Trakt mit Ausnahme der Speiseröhre angesehen werden.

Unbehandelt führt die Krankheit nach längerer Zeit zu einer vermehrten Albuminsynthese, durch die der erhöhte Albuminumsatz ausgeglichen werden soll. Dieses geschieht jedoch nur zu einem gewissen Teil, die Eiweißmangelödeme können dadurch nicht ausgeglichen werden, so daß oft nach jahrelangem Bestehen dieser Erkrankung eine hochgradige Kachexie auftritt.

Als **Therapie** kommt zumindest bei den Fällen, bei denen der Eiweißverlust vorwiegend durch die Magenschleimhaut eintritt, die subtotale Magenresektion in Betracht. Sonst kommen nur symptomatische Maßnahmen in Frage.

Die **Prognose** ist bei Befall des gesamten Magen-Darm-Traktes ernst zu stellen.

Differentialdiagnostisch kommen ähnliche Riesenfaltenbildungen im Röntgenbild auch gelegentlich beim Zollinger-Ellison-Syndrom vor. Im Gegensatz zur Gastroenteropathia exsudativa findet sich hier eine extrem gesteigerte Säuresekretion. Eine weitere Differenzierung ermöglicht der histologische Befund, bei dem sich statt der foveolären Hyperplasie eine glanduläre Hyperplasie findet. Die Faltenwulstung besteht aus einer Hyperplasie von spezifischem Drüsenparenchym. Daher findet sich auch eine numerische Vergrößerung der säurebildenden Belegzellen.

Differentialdiagnostisch kommt noch die sog. *Riesenfaltengastritis* (giant folds gastritis) in Betracht, bei der neben einer Einschränkung der Sekretionsleistung der Magenschleimhaut (Sub- oder Anacidität, Verminderung des Gesamtsekretionsvolumens) histologisch eine mehr oder weniger ausgeprägte chronische, meist atrophische Gastritis angetroffen wird. Inwieweit hier eine mögliche Vorstufe der Gastropathia exsudativa vorliegt, läßt sich nicht sicher entscheiden, zumal der Gordon-Test in diesem Stadium normale Ausscheidungswerte ergibt.

X. Der operierte Magen

Nach Hafter sind 80—90% der magenoperierten Kranken beschwerdefrei. Bei 10—20% von ihnen bestehen individuell recht erhebliche Beschwerden.

Bei der Analyse der postoperativen Schmerzursachen muß zunächst festgestellt werden, daß diese in keinem Zusammenhang mit evtl. vor der Operation vorhanden gewesenen Beschwerden stehen dürfen. Es ist ferner bei anhaltenden Beschwerden daran zu denken, daß diese vielleicht gar nicht vom Magen ausgehen müssen, sondern durch Entzündungen der Nachbarorgane (Cholecystitis, Cholelithiasis, Pankreatitis) hervorgerufen sein können.

Postoperativ können als direkte Operationsfolgen 3 verschiedene Störungen auftreten:

1. lokale Beschwerden,
2. allgemeine Mangelerscheinungen und
3. das Dumping-Syndrom.

Die häufigsten lokalen postoperativen Beschwerden werden durch ein *Ulcus pepticum jejuni* hervorgerufen. Es findet sich meist wenige Zentimeter unterhalb der Anastomosestelle in der abführenden Schlinge des Jejunum. Gelegentlich ist es auch direkt an der Anastomose vorhanden, nur ganz selten dagegen im Magenstumpf. Seine Entstehung verdankt es der Andauung der Jejunalschleimhaut durch die bei unzureichender Resektion noch immer starke Säurebildung des Restmagens. Welche weiteren Faktoren bei der Ulcusentstehung noch eine Rolle spielen, ist bisher unbekannt. Bereits wenige Wochen nach der Operation kann es zur ersten Manifestation eines Ulcus pepticum jejuni kommen. Meist ist in diesen Fällen die vorausgegangene Resektion wegen eines Ulcus duodeni durchgeführt worden.

Das **klinische Bild** ist gekennzeichnet durch das Auftreten eines recht intensiven, zum Teil krampfartigen Schmerzes meist längere Zeit nach Nahrungsaufnahme, bzw. in der Nacht. Dabei ist die Schmerzintensität meist größer als vor der Operation. Das p.m. liegt gewöhnlich links vom Nabel. Die typische Periodizität des Ulcusschmerzes fehlt, sehr oft findet sich ein ständiger Schmerz, von allerdings sehr schwankender Intensität. Die Erscheinung des food relief fehlt beim Ulcus pepticum jejuni immer.

Ein auf eine *Komplikation* hindeutendes Zeichen ist die Blutung, die meist als Melaena in Erscheinung tritt. Bei chronisch-intermittierender, nicht sehr starker Blutung tritt der protrahierte Blutverlust als hypochrome Anämie in Erscheinung. Gleichzeitig ist auch der Eisenspiegel im Serum vermindert. Die Kombination von Blutung und Schmerz gilt auch bei fehlendem Röntgennachweis als typisch für das Ulcus pepticum jejuni.

Eine weitere Komplikation liegt in der *Perforation*, bei der es gelegentlich zu Jejunum-Colon-Fisteln kommen kann. Diese können mit subfebrilen Temperaturen einhergehen, verursachen im allgemeinen recht erhebliche Schmerzen und treten klinisch dadurch in Erscheinung, daß der Stuhl unverdaute grobe Nahrungsbestandteile enthält. Bei einem Erbrechen kann auch Miserere (Koterbrechen) beobachtet werden. Dann hat das Erbrochene einen stark fäkulenten Geruch. Bei längerem Bestehen einer solchen Fistel tritt auch das Symptom der *Malabsorption* hinzu. Eine Perforation in die freie Bauchhöhle ist meist von einer eitrigen Peritonitis gefolgt. Die *Therapie* des unkomplizierten Ulcus pepticum jejuni ist zunächst konservativ. Sie besteht in den vorher beim Ulcusleiden geschilderten Maßnahmen. Bei fehlender Abheilungstendenz oder rezidivierenden Ulcera peptica ist ein chirurgisches Vorgehen erforderlich, wobei neben einer Verkleinerung des Magenstumpfes zur Ausschaltung weiterer Säurebildung das Ulcus reseziert wird. Auch eine zusätzliche selektive gastrale Vagotomie zur weiteren Säuredepression ist bei der Auswahl des chirurgischen Eingriffes zu diskutieren.

Bei der Deutung von lokalen postoperativen Beschwerden nach Magenresektion nach Billroth II ist der Zeitpunkt des Auftretens dieser Beschwerden von besonderer Bedeutung. Unmittelbar postoperativ können Erbrechen und ständiger Druckschmerz mit Verstärkung nach Nahrungsaufnahme durch ein *Ödem im Anastomosenbereich* hervorgerufen werden. Durch Absaugen des Magensekretes mit einer Sonde sowie durch Corticoidtherapie kommt es nach wenigen Tagen zu einem Nachlassen des Erbrechens bei gleichzeitigem Rückgang der Beschwerden.

Dauert das Erbrechen an oder tritt es erst einige Zeit später postoperativ auf, so ist entscheidend, ob das Erbrochene gallehaltig ist oder nicht. *Nichtgalliges Erbrechen* deutet auf eine Abflußbehinderung bei *zu enger Anastomose* hin. Es besteht Druckgefühl meist mit deutlicher Verstärkung unmittelbar nach dem Essen, krampfartige Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen nichtgalligen Sekretes. Die Beschwerden können so heftig sein, daß die Kranken keine Nahrung zu sich nehmen und allmählich in einen Zustand hochgradiger Unterernährung geraten.

Röntgenologisch ist die Abflußbehinderung durch Aufstauung des Kontrastbreies leicht zu erkennen. Bei der *Gastroskopie* findet sich ein hochrot geschwollener Anastomosenring mit nur engem Lumen. Rückstauungen von Sekret und Nahrungsresten deuten auf eine *Stenosierung* hin.

Als Ursachen kommen neben einer primär zu eng angelegten Anastomose ein Ulcus, ein maligner Tumor, narbige Schrumpfungen oder bisweilen auch ein Prolaps von Jejunalschleimhaut mit den Erscheinungen eines Ventilverschlusses in Frage.

Die **Therapie** ist in jedem Falle chirurgisch und richtet sich nach der individuell unterschiedlichen Ursache.

Bei *galligem Erbrechen* liegt das *Syndrom der zuführenden Schlinge* vor. Hierbei bestehen ebenfalls ein heftiges Druck- und Völlegefühl sowie Schmerzen, vorwiegend im rechten Hypogastrium. Nach dem Erbrechen tritt meist eine kurzdauernde Erleichterung auf. Ursächlich handelt es sich hier um eine Stase im Bereiche der zufüh-

renden Schlinge *(Afferent-loop-Syndrom)*. Es tritt bei einer fehlerhaft angelegten Anastomose auf, indem es nach Nahrungsaufnahme zunächst zu einer Füllung der zuführenden Schlinge kommt.

Neben diesen Erscheinungen können auch Beschwerden im Sinne des „Syndroms der *blinden Schlinge*" *(blind-loop-Syndrom)* bestehen. Hierbei kommt es zu erheblicher Abmagerung, Steatorrhoe und zu einer perniciosaähnlichen hyperchromen Anämie.

Röntgenologisch lassen sich diese operationsbedingten Fehler leicht dadurch nachweisen, daß der Kontrastbrei zunächst in die zuführende Schlinge übertritt, im weiteren Verlaufe zwischen ihr und dem Magenstumpf hin und her pendelt, um entweder erbrochen zu werden oder allmählich in die abführende Schlinge überzutreten.

Auch bei diesem Syndrom gilt es, den Operationsfehler zu korrigieren und wenn irgend möglich, den bestehenden Billroth II in einen Billroth I (gastroduodenale Anastomosierung) umzuwandeln.

Nach Magenresektion muß es durch den operativen Eingriff zu einer Störung der normalen Speicherungsfunktion des Magens sowie zu Störungen bei der Eiweißaufspaltung kommen. Gleichzeitig besteht eine meist beschleunigte Speisenentleerung in das Jejunum, wobei ein nicht immer genügender Kontakt mit dem Gallen- und Pankreassekret besteht; auch ist durch den Eingriff das physiologische Zusammenspiel der gastroduodenalen und pankreatogenen Reflexmechanismen unterbrochen. Die Folge dieser Veränderungen ist das Auftreten einer *Maldigestion* bei einem Teil der operierten Kranken. Nach Hafter fehlen Mangelsymptome bei $^2/_3$ aller Patienten. Sie sind in etwa 30% diskret und in weniger als 5% ausgesprochen schwer vorhanden. Fehlende Gewichtsabnahme, Erscheinungen eines „blind-loop-Syndroms" mit Steatorrhoe, Resorptionsstörungen der fettlöslichen Vitamine und einer gestörten Vitamin B_{12}-Resorption führen zur Ausbildung einer Hypoproteinämie mit Eiweißmangelödemen. Am Skeletsystem kommt es zu Veränderungen einer Oesteomalacie und Oesteoporose, hervorgerufen durch einen Vitamin D- und Calciummangel. Zusätzliche Eiweißunverträglichkeit (Milch) führt zum Auftreten von Diarrhoen. Da physiologischerweise das mit der Nahrung aufgenommene Eisen im Duodenum und im oberen Jejunum resorbiert wird, tritt nach Billroth II-Resektion allmählich ein Eisenmangel auf, der zunächst als sog. larvierte Sideropenie mit Müdigkeit, Leistungsminderung und erst in 2. Linie durch die hypochrome Anämie in Erscheinung tritt. Spröde, brüchige Haut, frühzeitig ergrauende Haare und brüchige Nägel ebenso wie das Plummer-Vinson-Syndrom sind Zustände, die auf die verminderte Eisenresorption zurückzuführen sind.

Am schwerwiegendsten sind natürlich die Ausfallserscheinungen bei der *totalen Gastrektomie*. Hier kommt es ohne entsprechende Behandlung schon nach wenigen Monaten oder Jahren zum sog. *agastrischen Syndrom*, das ebenfalls als Hypoproteinämie mit Eiweißmangelödemen Glykosurie, Hypoglykämie, Hyposiderinämie, Maldigestion und wegen der fehlenden Intrinsic-Factor-Bildung als perniciosaähnliches Bild in Erscheinung treten kann. Blut- oder Plasmainfusionen, monatliche Gaben von 100 γ Vitamin B_{12} sowie Zufuhr von Eisen, Vitamin A und Vitamin D parenteral sind wichtige Maßnahmen zur Verminderung dieses Syndromes. Ob die Anwendung von anabolen Hormonen, die osteoporotischen Veränderungen verhindern kann, ist bisher noch nicht sicher bewiesen. Die in häufigen kleinen Portionen zu verabfolgende Magenschonkost ist wegen der völlig veränderten Speicherungs- und Resorptionsverhältnisse hier außerordentlich wichtig.

Magenresezierte sind außerordentlich tuberkulosegefährdet und erkranken auch häufiger an Lebercirrhose. Inwieweit hier die veränderten Resorptionsbedingungen oder die leichtere Aufnahme von größeren Alkoholmengen eine Rolle spielt, ist nicht sicher erwiesen.

Dumping-Syndrom. Das Dumping-Syndrom ist eine relativ häufige Komplikation nach Billroth II-Resektion. Man versteht darunter ein kurze Zeit nach der Nahrungsaufnahme auftretendes Druck- und Spannungsgefühl, gelegentlich begleitet von leichteren krampfartigen Schmerzen. Fast regelmäßig besteht eine quälende Nausea. Weitere Symptome sind eine bisweilen sogar hörbare Hyperperistaltik mit Plätschergeräuschen und diarrhoische Stuhlentleerungen. Neben diesen vorwiegend gastrointestinalen Erscheinungen bestehen weitere Beschwerden von seiten des Kreislaufes, in Form von Schwindel, Schwäche, Blässe und Tachykardie. Der Puls ist meist klein und weich, der Blutdruck erniedrigt. Diese Erscheinungen treten besonders nach dem Genuß von zuckerhaltigen Speisen oder nach Milch auf. Die Beschwerden verlieren sich meist innerhalb einer Stunde nach Nahrungsaufnahme. Durch Einnahme einer liegenden Position während des Essens können die Symptome etwas gemildert werden.

Die **Diagnose** ergibt sich aus dem klinischen Bild.

Röntgenologisch lassen sich im Anfall eine Dilatation des Magenstumpfes bei weitgehender Atonie und eine Hypomotilität des anastomosierten Jejunums nachweisen.

Ursächlich werden für diesen Zustand mehrere Faktoren angeschuldigt.

1. Durch plötzliches Einschießen der meist dünnbreiigen Speisen kommt es zu einer Dehnung der obersten Jejunalschlinge, wobei zugleich auch ein vermehrter Zug am Mesenterium auftritt.

2. Bei dem plötzlichen Übertritt besonders hochmolekularer, hyperosmolarer Lösungen kommt es zu einem erhöhten osmotischen Druck im Jejunum sowie zu einem folgenden Einströmen von Flüssigkeit aus dem Blutplasma. Hierdurch wird eine Dehnung des Jejunums bewirkt, die auch im weiteren Verlauf noch zunimmt, solange eine osmotische Aktivität besteht. Während des Einströmens von Flüssigkeit aus dem Gewebe und Blutplasma ist die Resorption der aufgespaltenen Kohlenhydrate fast völlig aufgehoben, so daß es durch die folgende Anregung der Peristaltik im Dünndarm zum Auftreten von Diarrhoen kommt.

3. Das plötzliche Einströmen von Flüssigkeit aus dem Blutplasma bedingt Volumenverschiebungen mit hämodynamischen Störungen, wobei eine *Hypovolämie* entsteht.

4. Möglicherweise kommt es unter dem Einfluß der osmotischen Vorgänge zu einer vermehrten Freisetzung von Histamin und Serotonin, auf dessen Wirkung die Diarrhoen zurückgeführt werden.

Das Dumping-Syndrom kommt etwa bei 50% aller magenresezierten Personen vor. Es gehört somit zu den häufigsten Beschwerden nach Magenoperationen. Mit zunehmendem zeitlichen Abstand von der Operation gewöhnen sich die Kranken an diesen Zustand, es kommt zu einer gewissen Adaptation. Bei vegetativ besonders labilen Personen bleiben die Beschwerden auch noch längere Zeit nach der Operation weiter bestehen. In diesen Fällen empfiehlt sich die Durchführung einer Gastroskopie zur Feststellung der Weite der angelegten Anastomose. Bei einer zu großen Kommunikation zwischen dem Magen und dem Jejunum kann der Speisebrei zu rasch durch die Anastomose in das Jejunum übertreten und somit die Ursache für die fehlende Anpassung an die veränderten Entleerungsverhältnisse bilden.

Die **Therapie** des Dumping-Syndrom besteht in der strikten Einhaltung von zahlreichen, kleinen Mahlzeiten, wobei Milchspeisen, stark gesüßte Nahrungsmittel und Zuckerlösungen streng zu vermeiden sind. Unmittelbar nach der Nahrungsaufnahme soll der Kranke sich möglichst eine Zeitlang hinlegen, um die Entleerung in das Jejunum etwas zu verlangsamen. Bisweilen hilft auch die Applikation eines Anticholinergicums, oft in Kombination mit Barbituratverbindungen.

Kommt es unter der Therapie nicht zu einer deutlichen Beeinflussung der Beschwerden, so ist eine Relaparotomie mit Korrektur der Anastomoseverhältnisse durchzuführen. Bei zu weit angelegter Anastomose wird eine Verengung derselben die Beschwerden meist günstig beeinflussen. Empfehlenswert ist auch die Umwandlung in einen Billroth I, sofern dies technisch möglich ist. Gelegentlich kann auch eine selektive gastrale Vagotomie Erleichterung bringen.

Letztlich gehört zu den Spätkomplikationen nach Magenresektion das Auftreten eines sog. *Stumpf-Carcinoms*. Voraussetzung hierfür ist, daß die Magenoperation wegen eines nicht carcinomatösen Prozesses vorgenommen worden ist — sonst besteht kein Stumpf-Carcinom sondern ein Carcinomrezidiv —, ferner muß die Operation mindestens 5 Jahre zurückliegen. Zu den sich regelmäßig an der Magenschleimhaut des Resektionsmagens abspielenden Vorgängen gehört die Entwicklung und Ausbreitung einer Atrophie des noch erhalten gebliebenen Drüsenparenchyms der Korpusschleimhaut. Atrophische Veränderungen im Sinne der atrophischen Gastritis können auch bereits präoperativ vorhanden gewesen sein. Bei Magenresektionen bei Jugendlichen kann die sich postoperativ entwickelnde atrophische Gastritis lange Zeit bestehen und als Präcancerose wirksam werden. Die Kranken haben dann bei genügend langem Bestehen dieser Veränderungen die Chance, ihr Carcinom zu erleben. Da für die Entwicklung und Umwandlung der Schleimhaut offenbar eine längere Zeit notwendig ist, erleben viele ältere magenresezierte Personen die Entwicklung ihres Stumpfcarcinomes nicht mehr.

Für die klinische Symptomatik ist charakteristisch, daß oft nach jahrelangem beschwerdefreien Intervall plötzlich wieder Schmerzen, Druck und Völlegefühl sowie Übelkeit und Erbrechen einsetzen. Es entstehen ähnliche Symptome, wie beim Vorliegen einer zu eng angelegten Anastomose. Unter zunehmendem Erbrechen kommt es im weiteren Verlaufe zur Entwicklung einer hypochromen Anämie bei niedrigem Serumeisen sowie zu einer Abmagerung, die sich bis zum Marasmus verstärken kann. Alle übrigen Komplikationen entsprechen denen des Magencarcinomes.

Die **Diagnose** kann in erster Linie auf Grund der Anamnese vermutet und durch die Gastroskopie und das Röntgenverfahren bestätigt werden. Bei der Gastroskopie findet sich im Anastomosenbereich eine grobwulstige, tumoröse Unregelmäßigkeit der meist auch anders gefärbten Schleimhaut mit Blutaustritten, gelblich-grauen Nekrosen und schmutzig-trübem Magensekret. Die Anastomosenöffnung ist dabei außerordentlich eng, oft mit nekrotischem Material und aufgestauten Speisen angefüllt.

Das Röntgenbild zeigt eine starre Wulstung der Schleimhautfalten im Anastomosenbereich und meist auch in den angrenzenden Abschnitten des Magenstumpfes. Die *Therapie* ist, sofern man

überhaupt noch aktiv vorgehen will, nur chirurgisch. Meist liegen in diesen Fällen bereits ausgedehnte lymphogene oder hämatogene Metastasierungen vor, so daß alle weiteren Maßnahmen meist nur noch kurativen Charakter haben.

Gegenüber den die Magenform und -funktion erheblich beeinflussenden resezierenden Operationsverfahren bieten neuerdings die modernen Methoden der Ulcuschirurgie im Sinne der *selektiven gastralen Vagotomie mit Pyloromyoplastik* in ihren verschiedenen Modifikationen wesentliche Vorteile. So kommt es auch nach längerer Beobachtung nicht zu den geschilderten postoperativen atrophischen Veränderungen am Drüsenparenchym des Magenstumpfes, so daß möglicherweise wesentliche präcanceröse Momente durch diese modernen Operationsverfahren ausgeschaltet werden. Beschwerden nach selektiver gastraler Vagotomie und Pyloromyoplastik können im gelegentlichen Auftreten von Ulcera peptica jejuni begründet sein oder aber in der unmittelbar postoperativen Phase in Form von Magenatonien in Erscheinung treten. Innerhalb eines Jahres gleichen sich die postoperativ abgeflachten Faltenkämme des Magens wieder aus, der Tonus erhöht sich und bei guter Anastomosenfunktion kommt es zu einer schubweisen, langsameren Entleerung des Speisebreies in das Duodenum, wobei die auch sonst hier physiologischerweise stattfindenden Verdauungs- und Aufspaltungsprozesse ungestört ablaufen können. Die Häufigkeit postoperativer Beschwerden ist nach diesen Operationen deutlich geringer als nach den resezierenden Operationsmethoden.

XI. Erkrankungen des Duodenum

Die wichtigsten, Beschwerden verursachenden Erkrankungen des Duodenum sind der *transpylorische Schleimhautprolaps*, das *Duodenaldivertikel* und das außerordentlich seltene *Adeno-Carcinom* des Duodenums.

Der *transpylorische Prolaps* der Magenschleimhaut in den Bulbus duodeni ist ein bei älteren Menschen nicht sehr seltenes Ereignis. Meist verursacht er nur sehr geringe, kaum in Erscheinung tretende Beschwerden. In anderen Fällen kann durch einen stärkeren Prolaps das Bild eines akuten Abdomens ausgelöst werden, das u. U. zur Fehldiagnose eines perforierten Magens führt. Gelegentlich kann es zu einer Strangulierung der prolabierten Schleimhaut mit Magenblutung kommen, in anderen Fällen entsprechen die klinischen Beschwerden dem Bild einer Pylorusstenose. Die *Diagnose* ist nur röntgenologisch zu stellen, wobei eine Eindellung an der Basis des Bulbus duodeni oder aber polypöse Füllungsdefekte innerhalb des Bulbus erkennbar sind. Differentialdiagnostische Schwierigkeiten ergeben sich besonders gegenüber den seltenen Duodenalpolypen, Bulbusvaricen oder Duodenalkavernomen.

Als **Therapie** wird die Magenresektion nach Billroth I empfohlen.

Duodenaldivertikel kommen meist in der Pars descendens duodeni vor. Sie können eine unterschiedliche Größe aufweisen und verursachen oft keine subjektiven Beschwerden. Anläßlich einer Röntgenuntersuchung des Magens und oberen Dünndarmes werden sie als Zufallsbefund entdeckt und gewinnen nach Kenntnis dieses Befundes eine gewisse Krankheitsbedeutung für den Patienten.

Komplikationen bestehen in einer Blutung, Perforation und in der Ausbreitung lokaler thrombophlebitischer Schleimhautprozesse, die neben der Gefahr einer Absceßbildung oder gar einer Sepsis unbestimmte Druck- und Schmerzerscheinungen im mittleren Oberbauch auslösen können. Bei dem Vorhandensein eines größeren Divertikels in der Nähe der Papilla vateri kann es zu einer Kompression des Choledochus bzw. des Ductus pancreaticus mit folgender Gallenstauung und chronischer Pankreatitis kommen.

Beim unkomplizierten Divertikel erübrigt sich jegliche Therapie. Bei Komplikationen ist die Duodenotomie mit Excision des Divertikels zu erwägen.

Tumoren im Duodenum sind außerordentlich selten. Am häufigsten kommt hier das *Adeno-Carcinom* vor. Lieblingssitz ist die Pars descendens duodeni. Hier verursacht es durch zirkuläres Wachstum ringförmige Stenosierungen. Neben dem Auftreten von Druckschmerz bestehen Übelkeit und Erbrechen, gelegentlich sogar Miserere. Als weitere Komplikation kommen neben der Metastasierung Blutungen, Geschwürsbildungen und Perforationen in Betracht.

Die **Diagnose** wird röntgenologisch gestellt. Es findet sich hierbei im absteigenden Teil des Duodenums eine Stenosenbildung mit proximaler Dilatation. In diesem Bereiche ist die normale Schleimhautzeichnung des Duodenums aufgehoben. Zusätzliche diagnostische Möglichkeiten bietet auch die cytologische Untersuchung des Duodenalsekretes. Die *Therapie* ist rein chirurgisch, doch besteht bei der Diagnosestellung meist eine Inoperabilität des Tumors.

Differentialdiagnostisch kommen Duodenalstenosen bei Pankreasanomalien, z. B. dem Pankreas anulare in Frage.

D. Krankheiten des Dünndarmes

H. KASPER

Mit 12 Abbildungen

I. Anatomische Vorbemerkungen

Die mittlere Gesamtlänge von Dünn- und Dickdarm beträgt beim gesunden Erwachsenen etwa 450 cm, wovon rund 330—360 cm auf die drei Dünndarmanteile Duodenum, Jejunum und Ileum entfallen. Im Gegensatz dazu werden an der Leiche als Folge des Tonusverlustes wesentlich größere Darmlängen gemessen. Das z. T. retroperitoneal liegende Duodenum umschließt hufeisenförmig den Pankreaskopf. An der Grenze zwischen mittlerem und unterem Drittel der Pars descendens duodeni mündet auf der Vaterschen Papille der Ductus choledochus und Ductus pankreaticus. Den Übergang vom Duodenum zu dem vorwiegend im linken Oberbauch liegenden Jejunum bildet die Flexura duodeni jejunalis. Das sich daran anschließende im rechten Unterbauch liegende Ileum mündet an der Bauhinschen Klappe ins Colon. — Die Blutversorgung erfolgt aus der A. coeliaca bzw. der A. mesenterica cranialis und der Abfluß des venösen Blutes über die Mesenterialvenen in die Pfortader. — In der Cysterna chyli, von wo der Ductus thoracicus seinen Ausgang nimmt, vereinigen sich die Lymphgefäße des Darmes. — Die Peristaltik wird vom Auerbachschen Plexus aus gesteuert. — Eine für die Nährstoffresorption im Dünndarm optimal große Oberfläche wird durch die vorwiegend in Duodenum und Jejunum vorhandenen Kerckringschen Falten, durch die fingerförmigen etwa 1 mm langen Zotten und die Mikrovilli der Dünndarmepithelien (Bürstensaum) erreicht. Die Zahl der Zotten ist im Duodenum mit rund 22 bis 40 pro Quadratmillimeter am größten und verringert sich in tieferen Darmabschnitten. Im Ileum finden sich noch rund 18 bis 31 Zotten pro Quadratmillimeter. Die Mikrovilli haben eine Länge von 1 μ und einen Durchmesser von 0,1 μ. Ihre Zahl pro Dünndarmschleimhautzelle wird mit rund 1700 angegeben. Durch Kerckringsche Falten, Zotten und Mikrovilli wird die Oberfläche des Dünndarmes um das etwa 600fache vergrößert.

II. Vorbemerkungen zur Physiologie und Pathophysiologie des Dünndarmes

Im Dünndarmlumen erfolgt unter der Einwirkung des Bauchspeichels, der Gallenflüssigkeit und des Sekretes der Darmschleimhautdrüsen der Abbau der Nahrung bis zu resorptionsfähigen Spaltprodukten. Wie sich aus Abb. 1 ergibt, ist der Dünndarm innerhalb der den Verdauungsvorgang steuernden Regulationsmechanismen ein wichtiges Glied. Durch den Kontakt der Duodenal- und Jejunalwand mit dem sauren Speisebrei und insbesondere dem Nahrungsfett werden die beiden die Pankreassekretion stimulierenden Hormone, Sekretin und Pankreozymin, das mit dem Pankreozymin möglicherweise identische, die Gallenblasenkontraktion anregende Cholecystokinin, weiterhin das die Magensekretion und -peristaltik hemmende Enterogastron und Duokrinin, ein Hormon, welches die Brunnerschen Drüsen in der Duodenalwand stimuliert, an die Blutbahn abgegeben. Sekretin regt nicht nur das Pankreas zur Produktion eines bicarbonatreichen und enzymarmen Bauchspeichels an, sondern hat außerdem einen choleretischen Effekt. Während unter der Wirkung der genannten von der Dünndarmwand produzierten Hormone Galle und Verdauungsenzyme bereitgestellt werden und Enterogastron eine dosierte Abgabe des Mageninhalts in den Darm bewirkt, aktiviert die von der Darmwand ins Darmlumen sezernierte Enterokinase die Proenzyme (Zymogene) des Bauchspeichels zu den aktiven Enzymen (vgl. Kap. Pankreas). Diese kurze Übersicht zeigt, daß die Darmwand nicht nur als Resorptionsorgan dient, sondern ihre Funktion auch wesentlich für den Verdauungsvorgang ist. So kann z. B. der mangelhafte Kontakt des Speisebreies mit der Duodenalwand bei einem nach Billroth II Magenresezierten und die hierdurch bedingte ungenügende Freisetzung von Sekretin und Pankreozymin eine verminderte Pankreassaftproduktion zur Folge haben. — Von größerer Bedeutung für das Verständnis der Dünndarmerkrankungen ist jedoch die Resorptionsfunktion des Organes. Dieser Vorgang der Nährstoffaufnahme in die Darmschleimhautzelle und seine Abgabe an das Blut- oder Lymphsystem kann passiv durch Diffusion und aktiv mit Hilfe eines energiefordernden Prozesses der Zelle gegen ein Konzentrationsgefälle erfolgen. Die sog. Pinocytose, die Aufnahme kleinster Partikel in die Schleimhautzelle, scheint nach neueren Untersuchungen für die Nährstoffresorption beim Menschen keine oder nur eine untergeordnete Bedeutung zu haben. Aktiv resorbiert werden z. B. Glucose, Galaktose, D-Xylose, Aminosäuren, Fettsäuren, Eisen, Natrium, Chlor, Vitamin B_{12} etc., während Fructose, Riboflavin etc. passiv resorbiert werden. Während im gesamten Dünndarm der Zottendichte entsprechend Nährstoffe resorbiert werden können, werden Vitamin B_{12} und Gallensalze lediglich im unteren Ileum resorbiert. Eine Resektion bzw. Erkrankung dieses Darmabschnittes kann folglich zu einem B_{12}-Mangel und zu

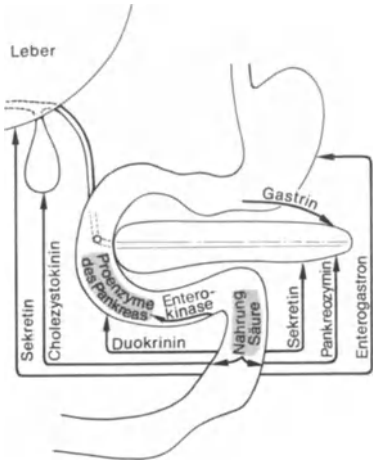


Abb. 1. Schematische Darstellung hormoneller Regulationsmechanismen im Gastrointestinaltrakt

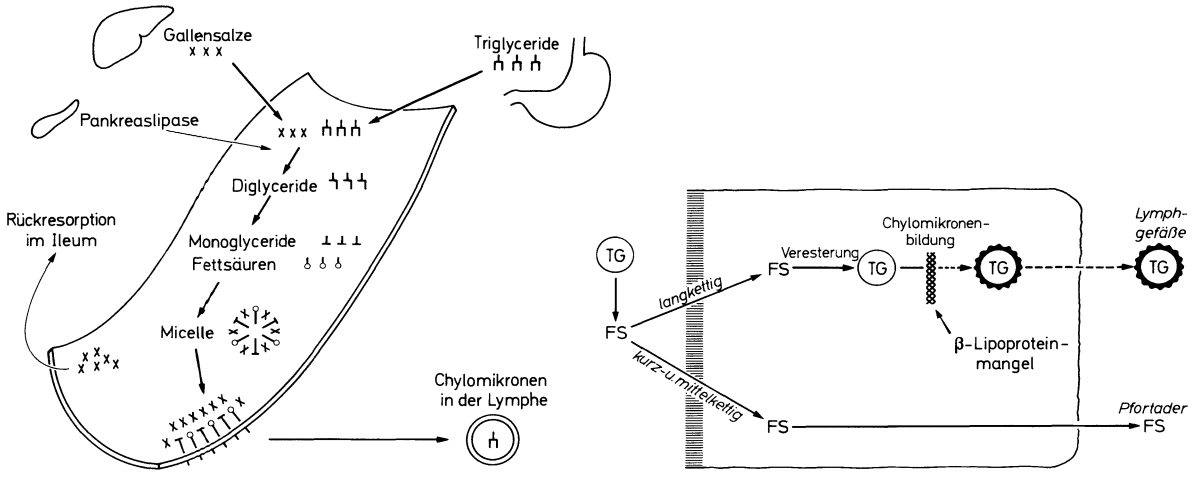


Abb. 2. Schematische Darstellung der Fettverdauung, Micellenbildung, Fettresorption und Passage der Fettsäuren durch die Mucosazelle (nach Isselbacher)

einer Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufes der Gallensäuren führen. — Da die Fett- und Disaccharidresorption bei einer Reihe von Dünndarmerkrankungen gestört ist, soll der Durchtritt dieser beiden Nährstoffe durch die Darmwand kurz erläutert werden:

Fettverdauung und -resorption sind in Abb. 2 schematisch dargestellt. Die bei der Hydrolyse des Nahrungsfettes entstehenden Monoglyceride und Fettsäuren bilden zusammen mit Gallensalzen die Micellen, mit deren Hilfe die Fettspaltprodukte in die Zelle geschleust werden, während die Gallensalze im Darmlumen zurückbleiben und im Ileum rückresorbiert werden. In der Zelle werden die langkettigen Fettsäuren (mehr als 10 C-Atome) zu Triglyceriden reverestert, die dann von einer Eiweißhülle (β-Lipoproteide) umgeben als Chylomikronen an die Lymphe abgegeben werden. Hingegen passieren die kürzer kettigen Fettsäuren die Dünndarmzelle ohne Reveresterung und Chylomikronenbildung und werden auf dem Blutweg über die Pfortader abtransportiert.

Disaccharidresorption. Der Mensch nimmt die Disaccharide, Saccharose, Lactose, Maltose und Isomaltose — die beiden letztgenannten Zucker sind Spaltprodukte der Stärke — mit der Nahrung auf.

Im Bereich des Bürstensaumes der Mucosazellen werden diese Zweifachzucker von den Disaccharidasen Saccharase, Lactase, Maltase und Isomaltase, deren Aktivität sich beim Gesunden etwa wie 2:1:6:2 verhält, in die entsprechenden Monosaccharide gespalten. Diese passieren erst die Zelle und werden an die Blutbahn abgegeben.

Von Wichtigkeit für das Verständnis einiger Dünndarmerkrankungen ist weiterhin die Tatsache, daß entgegen der früheren Ansicht nicht nur der Dickdarm, sondern auch der Dünndarm, und zwar insbesondere das Ileum, bakteriell besiedelt ist. Die beim Gesunden nur geringe Keimzahl ist bei verschiedenen gastroenterologischen Erkrankungen (Sprue, exokrine Pankreasinsuffizienz, Anacidität des Magens etc.) stark vermehrt. Eine unphysiologisch dichte bakterielle Besiedlung entwickelt sich insbesondere dann, wenn es infolge von Stenosen, blinden Schlingen und Divertikeln zu einer Stase der Ingesta kommt. Jede unphysiologische Keimbesiedlung kann zu Resorptionsstörungen führen (z. B. Blind-loop-Syndrom) bzw. ein bereits bestehendes Malabsorptionssyndrom verstärken. So kommt es bei manchen Fällen von einheimischer Sprue trotz gliadinfreier Diät erst dann zu einem Schwinden der Steatorrhoe, wenn die Dünndarmflora durch Gabe eines Breitbandantibioticums beseitigt wird.

III. Untersuchungsmethoden

Hinweise auf das Vorliegen einer Dünndarmerkrankung ergeben sich aus anamnestischen Angaben über Dauer, Lokalisation und Art der Beschwerden, aus der palpatorischen Untersuchung des Abdomens, Angaben über die Konsistenz des Stuhles, der Inspektion des Stuhles — größere Fettbeimengungen geben dem Stuhl oft, jedoch nicht immer eine charakteristische grau-weiße Farbe und weiche Konsistenz (Salbenstuhl), Blutungen im oberen Gastrointenstinaltrakt färben den Stuhl schwarz (Teerstühle) — und aus dem Nachweis geringer Blutbeimengungen zum Stuhl (okkultes Blut) mit Hilfe der Benzidinprobe. Besteht Verdacht auf eine Erkrankung des Dünndarms, so kann die Diagnose mit Hilfe folgender Untersuchungsmethoden gesichert werden:

1. Methoden zur Prüfung der Dünndarmresorption

Je nach Ausmaß pathologischer Veränderungen der Dünndarmwand kommt es zu einer mehr oder weniger großen Beeinträchtigung der Resorptionsfunktion. Mit den im folgenden beschriebenen Methoden kann der Grad einer Resorptionsstörung gemessen und folglich das Ausmaß der Dünndarmschädigung abgeschätzt werden. Die Methoden beruhen im wesentlichen darauf, daß man mißt, wieviel einer oral gegebenen Testsubstanz in die Blutbahn aufgenommen bzw. mit den Faeces oder dem Harn ausgeschieden wird. Folgende Verfahren haben sich in der Praxis bewährt:

Fettbilanz. Der Gesunde scheidet bei einer Fettzufuhr von 100 bis 150 g pro Tag maximal 7 g Fett pro 24 Stunden mit den Faeces aus. Da die tägliche Stuhlfettausscheidung großen physiologischen Schwankungen unterliegt, besitzt nur ein Mittelwert der an 3—5 Tagen ausgeschiedenen Menge einen Aussagewert. Liegt die mittlere Fettausscheidung über 7 g pro Tag, so ist die Fettausnutzung gestört. Die Ursache kann eine exokrine Pankreasinsuffizienz (s. Kap. Pankreaserkrankungen), ein verminderter Gallefluß oder eine Dünndarmfunktionsstörung sein. Bleibt die Fettausscheidung bei ausreichender Gallesekretion trotz Pankreasfermentsubstitution hoch, so ist eine Resorptionsstörung als Ursache der Steatorrhoe weitgehend gesichert. — Der qualitative mikroskopische Fettnachweis im Stuhl nach Zusatz von Sudan III-Lösung zu einer Stuhlprobe besitzt nur eine sehr geringe Aussagekraft.

D-Xylose-Test. Die Resorption der Pentose D-Xylose erfolgt aktiv. Während etwa 60% des resorbierten Zuckers verstoffwechselt werden, wird der Anteil von rund 40% mit dem Harn ausgeschieden. Da die durch die Niere ausgeschiedene Menge um so geringer ist, je unvollständiger der Dünndarm die Substanz resorbiert, kann man anhand der Xyloseausscheidung im Harn einen Rückschluß auf die Dünndarmfunktion ziehen. Der Gesunde scheidet während 5 Stunden nach der oralen Gabe von 25 g D-Xylose mehr als 5 g der Testsubstanz mit dem Harn aus. Liegt die Ausscheidung unter 4 g pro 5 Stunden, so spricht dies für eine eingeschränkte Resorption im Dünndarm und somit eine Erkrankung der Darmwand bzw. eine extrem beschleunigte Passage. — Voraussetzung für die Anwendung des Xylose-Tests ist eine intakte Nierenfunktion.

Vitamin B_{12}-Resorptionstest nach Schilling. Der Test beruht darauf, daß der Körper von einer applizierten unphysiologisch hohen B_{12}-Dosis nur eine geringe Menge speichert und den überwiegenden Anteil über die Niere ausscheidet. Dies hat zur Folge, daß der Gesunde dann, wenn man 1 γ radioaktiv markierten (1 μC) B_{12}-Vitamins oral und 1000 γ des nicht markierten Vitamins i.m. gibt, während 24 Stunden nach Versuchsbeginn 8 bis 30% der verabreichten Radioaktivität mit dem Harn ausscheidet. Bei einer Dünndarmerkrankung im Bereich des Ileums, dem Ort der B_{12}-Resorption, liegt die Ausscheidung von radioaktivem B_{12} unter 6% der oral applizierten Menge. — Will man eine perniciöse Anämie als Ursache einer herabgesetzten B_{12}-Resorption ausschließen, so muß der Test bei gleichzeitiger Gabe von Intrinsic Factor wiederholt werden (vgl. Kap. Blutkrankheiten).

Milchzuckerresorptionstest. Ist die Aktivität der Disaccharidase Lactase im Bereich des Bürstensaumes der Mucosazellen vermindert, so wird oral aufgenommene Lactose nur in geringem Ausmaß in die Monosaccharide Glucose und Galaktose gespalten. Entsprechend wird es nur zu einem geringen Anstieg der Serumglucose nach oraler Milchzuckergabe kommen. Beim Gesunden steigt der Blutglucosespiegel im Anschluß an die orale Gabe von 50 g Lactose um mehr als 20 mg% über den Ausgangswert an. Wird ein solcher Konzentrationsanstieg nicht erreicht, so spricht dies dann für einen Lactasemangel, wenn der Blutzucker nach oraler Gabe von je 25 g der beiden Monosaccharide Glucose und Galaktose einen normalen Anstieg zeigt. — Milchzucker wird dann, wenn infolge eines Mangels an Lactase eine Spaltung und Resorption im Dünndarm ausbleibt, im Colon bzw. bereits im unteren Ileum bakteriell vorwiegend zu niedermolekularen organischen Säuren und Kohlendioxyd abgebaut. Hierdurch bedingt kommt es zu einer Zunahme des osmotischen Druckes im Darmlumen, was einen Flüssigkeitseinstrom zur Folge hat. Weiterhin wird der pH-Wert des Stuhles sauer. Als Folge von Flüssigkeitseinstrom und pH-Änderung im Darmlumen kommt es zu einer gesteigerten Peristaltik, die sich in krampfartigen abdominellen Beschwerden und Diarrhoe äußert. Der abgesetzte dünnflüssige Stuhl hat ein saures pH. — Neben dem Verhalten der Blutglucose-Konzentration im Anschluß an die Lactasegabe sind Diarrhoe, pH-Wert des Stuhles und abdominelle Beschwerden wichtige diagnostische Hinweise.

Andere Resorptionstests finden wegen eines zu großen Laboraufwandes bzw. zu geringer Aussagekraft nur wenig Anwendung. So z. B. die Bestimmung von ^{131}Jod im Serum, Stuhl und Urin nach oraler Gabe von ^{131}Jod-markiertem Fett als Maß für die Fettausnutzung, die Ermittlung der Vitamin A-Konzentration im Serum nach oraler Gabe des in Öl gelösten Vitamins ebenfalls als Maß für die Fettausnutzung, die Kontrolle der Blutzuckerkonzentration im Serum nach oraler Gabe von Stärke bzw. Glucose, um zwischen einer Resorption- und Verdauungsinsuffizienz zu differenzieren etc.

2. Bestimmung des Verlustes von Plasmaproteinen ins Darmlumen

Lymphstauungen, Lymphfisteln, entzündliche, tumoröse und ulceröse Erkrankungen der Dünn- und Dickdarmwand können mit einem erheblichen Verlust an Plasmaproteinen ins Darmlumen einhergehen. Das Prinzip der Methode, einen solchen enteralen Eiweißverlust zu diagnostizieren, beruht darauf, eine radioaktiv markierte Substanz mit der einem Plasmaeiweiß entsprechenden Molekülgröße intravenös zu injizieren und anschließend die mit den Faeces ausgeschiedene Radioaktivität zu messen. So wird beim sogenannten *Gordon-Test* mit ^{131}J-markiertes Polyvinylpyrolidin (PVP) mit einem Molekulargewicht von 40000 bis 50000 intravenös injiziert. Beim Gesunden lassen sich während 4 bis 5 Tagen im Anschluß an die Injektion der Testlösung etwa 1% und bei einer exsudativen Enteropathie über 20% der Aktivität im Stuhl nachweisen. Aussagekräftiger als der *Gordon*-Test ist der ^{51}*Chrom-Albumin-Test*, bei dem mit radioaktivem Chrom markiertes Humanalbumin infundiert und anschließend die Radioaktivität ebenfalls im Stuhl bestimmt wird. Während 4 Tagen nach der Applikation der Testlösung werden vom Gesunden bis 0,7% und von Kranken mit einem enteralen Eiweißverlust bis zu 40% der Aktivität mit dem Stuhl ausgeschieden. — In gleicher Weise kann mit ^{57}Kupfer markiertes Coeruloplasmin verwendet werden.

3. Bakteriologische und serologische Untersuchungen

s. Kap. Infektionskrankheiten.

4. Mikroskopische Untersuchung bioptisch gewonnener Dünndarmschleimhaut

Mit Dünndarmbiopsiesonden, mit denen in gleicher Weise wie mit der Magenbiopsiesonde durch Unterdruck Schleimhaut in eine Kapsel gesaugt und hier mit einem Messerchen abgetrennt wird, können Gewebsproben aus allen Dünndarmabschnitten entnommen werden. Biopsiesonden, bei denen das Messerchen durch Bowdenzug bedient wird, eignen sich wegen der geringen Flexibilität nur für das Duodenum und das obere Jejunum, während solche, bei denen ein mit einer Feder gespanntes Messer mittels pneumatischer Kraftübertragung gelöst wird, unter Röntgenkontrolle in jeden gewünschten Dünndarmabschnitt dirigiert werden können. Von den Möglichkeiten, das Biopsiematerial lupenmikroskopisch, histologisch, histochemisch und elektronenmikroskopisch zu untersuchen, haben die beiden erstgenannten die größte praktische Bedeutung. Die lupenmikroskopische (dreidimensionale) Untersuchung erfolgt sofort nach der Gewebsentnahme durch den untersuchenden Arzt. Normale Dünndarmzotten sind fingerförmig und schlank (vgl. Abb. 3a), bisweilen aber auch — nach Ansicht mancher Untersucher bis zu 75% — blattförmig gestaltet. Andere glauben, daß die blattförmige Struktur der Zotte bereits eine Übergangsform zum Pathologischen darstellt. Sicher krankhafte Veränderungen der Darmzotten sind bedingt durch eine Verringerung der Zottenhöhe und Verschmelzung der einzelnen Zotten miteinander, so daß keine Einzelzotten mehr zu erkennen sind. Hierdurch entsteht bei der lupenmikroskopischen Betrachtung der Eindruck, als würde man auf Großhirnwindungen sehen. Man spricht deshalb auch von einer „gyrifizierten" Schleimhautoberfläche. Histologisch entspricht diesem Bild eine partielle Zottenatrophie mit niedrigen plumpen Zotten und einer verdickten glandulären Schicht (vgl. Abb. 3b). — Bei noch weiterer Reduktion der Zottenhöhe sind auch keine Zottenstümpfe mehr zu erkennen. Diesem Stadium entspricht histologisch eine subtotale Zottenatrophie (vgl. Abb. 3c).

5. Röntgenologische Dünndarmuntersuchungen

Bei jedem Verdacht auf eine Erkrankung des Dünndarmes muß das Organ röntgenologisch dargestellt werden. Die größte Bedeutung kommt dieser Untersuchung zu, wenn es gilt, Wandveränderungen und Passagestörungen, also Tumoren, Stenosen, Divertikel, Fisteln, blinde Schlingen etc., auszuschließen. Weiterhin kann die Röntgenuntersuchung einen Hinweis auf eine mit einer Resorptionsstörung einhergehende Darmerkrankung geben. Hierbei finden sich ein vermehrter Flüssigkeitsgehalt, eine Dilatation des Darmlumens, Reliefänderungen etc.

IV. Klinik der Dünndarmerkrankungen

1. Störungen der Darmwegsamkeit und der Darmdurchblutung

a) Dünn- und Dickdarmstenosen

sind Einengungen des Darmlumens, bedingt durch schrumpfende Narben bei Ulcus duodeni, Enteritis regionalis, Tuberkulose, Colitis ulce-

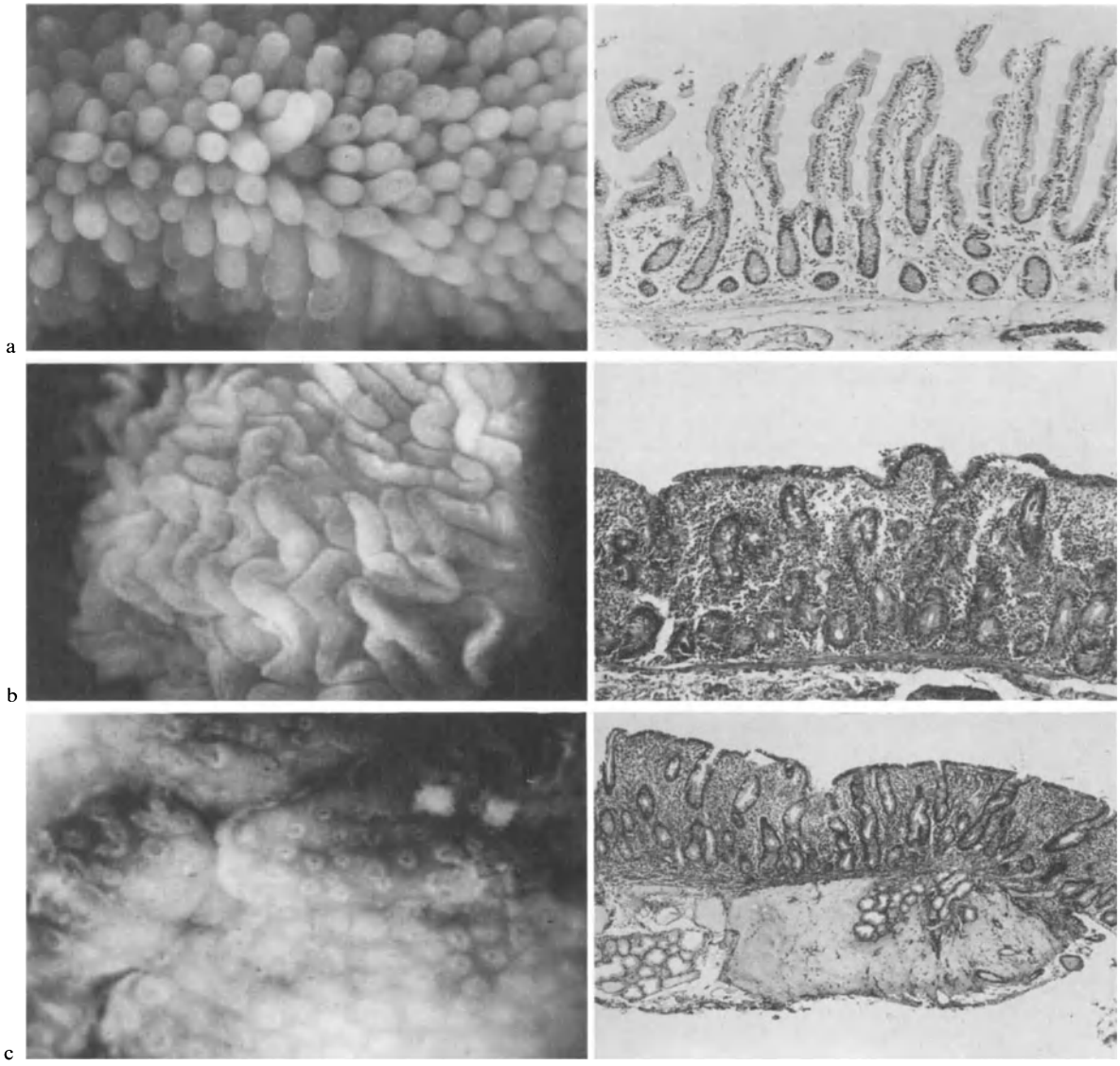


Abb. 3. a Lupenmikroskopisches (links) und histologisches (rechts) Bild normaler Jejunalschleimhaut mit schlanken fingerförmigen Zotten (Vergr. 50fach). b Lupenmikroskopisches (links) und histologisches (rechts) Bild mittelschwer veränderter Jejunalschleimhaut bei einheimischer Sprue mit gyrifizierter Schleimhautoberfläche und dem histologischen Bild der partiellen Zottenatrophie (Vergr. 50fach). c Lupenmikroskopisches (links) und histologisches (rechts) Bild einer Jejunalbiopsie mit völligem Schwund der Zotten und dem histologischen Bild der subtotalen Zottenatrophie bei einheimischer Sprue. (Abb. 3 a—c aus dem Pathologischen Institut der Universität Zürich. Photos aufgenommen von Ch. Häberlin)

rosa etc., Tumoren der Darmwand, Ascaridenknäuel, Gallensteine, die durch Perforation ins Darmlumen gelangen, und Kompression des Darmes von außen. Von einer kompensierten Stenose spricht man, solange die Passage der Ingesta durch den verengten Darmabschnitt nicht beeinträchtigt ist. Bei zunehmender Verengung des Darmlumens kann die infolge Mehrarbeit proximal der Stenose hypertrophierte Darmmuskulatur die Ingesta nicht mehr ausreichend fördern. Die Folge ist eine prästenotische Dilatation des Darmes und eine Stauung des Darminhaltes, die eine unphysiologische Keimbesiedlung in der stagnierenden Ingesta und entzündliche Wandveränderungen zur Folge hat. Dieses Stadium bezeichnet man als das der dekompensierten Stenose.

Das **klinische Bild** der kompensierten Stenose ist charakterisiert durch zischende und gurrende Geräusche und meist nur geringe Schmerzen. Die Hyperperistaltik im prästenotischen Darm führt dazu, daß man den Darm als walzenförmiges Gebilde tastet (Darmsteife). Eine Dekompensation mit Flüssigkeitsansammlung im dilatierten Darm vor der Stenose erkennt man an Plätschergeräuschen bei der Stoßpalpation. — Stenosen des distalen Colons können dazu führen, daß bleistift- oder bandförmige Stühle abgesetzt werden. — Besteht der Verdacht auf eine Stenose im Bereich des Dünn- oder Dickdarmes, so muß zur Sicherung der Diagnose und Abklärung der Ätiologie der Darm röntgenologisch dargestellt werden. — Die *Therapie* besteht in der operativen Beseitigung der Stenose. Wird die Darmpassage völlig verlegt, so entwickelt sich das schwere Krankheitsbild des **Darmverschlusses (Ileus).** Seine Ursache ist entweder die gleiche wie bei der Stenose *(mechanischer Ileus)* oder aber die Folge einer Lähmung der Darmmuskulatur *(paralytischer Ileus)*.

Ursachen des *mechanischen Ileus* sind am häufigsten Strangulationen (z. B. durch peritoneale Verwachsungsstränge nach Bauchoperationen oder Peritonitis) oder Einklemmungen des Darmes, z. B. in Hernien (etwa in 50% der Fälle), seltener Invaginationen (besonders bei Säuglingen) oder Volvulus (Darmverschlingung). Ferner kommen die obengenannten Ursachen (Narbenstrikturen, Carcinome) in Betracht, bei denen der Ileus das Endstadium eines chronischen Prozesses darstellt. Eine andere Ursache ist die Obturation durch Gallensteine, Parasiten, Fremdkörper u. a. m.

Das **klinische Bild** des kompletten Darmverschlusses ist um so dramatischer, je höher das Hindernis sitzt. Anfänglich bestehen die bereits bei der Stenose erwähnten Symptome, d. h. kolikartige Schmerzen und Zeichen der gesteigerten Darmtätigkeit oberhalb des Verschlusses. Dann sistieren Stuhl und Winde. Bald setzt Erbrechen ein, das sich im weiteren Verlauf zum „Miserere", dem unstillbaren Erbrechen kotartig riechender, dünnflüssiger Massen, steigert. Der oberhalb der Stenose liegende Darmteil ist meteoristisch aufgetrieben. Die Zunge ist meist dick bräunlich belegt. Zunehmend treten die Zeichen der Wasserverarmung in Erscheinung: eingesunkene Augen, spitze Nase, manchmal Wadenkrämpfe. Die Haut läßt sich in Falten abheben, die Urinmenge geht zurück. Der Kreislauf verschlechtert sich zusehends, der Puls wird klein und frequent, die Extremitäten sind kalt. Im Harn findet sich besonders beim Dünndarmileus Indican. Das Blut zeigt die Zeichen der Eindickung, häufig außerdem eine mäßige Leukocytose. Der Natrium-, Calcium-, Chlor- und häufig auch der Kaliumgehalt im Serum ist herabgesetzt, der Rest-N infolge der Hypochlorämie (vgl. S. 166) erhöht. Röntgenologisch finden sich im Stehen stark geblähte Dünndarmschlingen mit Spiegelbildung. Eine orale Magen-Darm-Passage ist zu unterlassen, dagegen kann in zweifelhaften Fällen ein Kontrasteinlauf weiterführen und über den Sitz einer Stenose im Dickdarm Aufschluß geben.

Der Verlauf zeigt je nach Art und Sitz des Verschlusses Unterschiede. Der Ileus im Gefolge chronisch-stenosierender oder obturierender Prozesse entwickelt sich im allgemeinen langsamer. Besonders beim tiefen Dickdarmileus können die Symptome sich ganz allmählich einstellen, zeitweise auch wieder verschwinden. So kann sich das Bild des inkompletten Darmverschlusses über mehrere Tage hinziehen. Ein besonders dramatischer Verlauf ist dagegen dem Strangulationsileus, ebenso dem Invaginationsileus eigen. Dies erklärt sich durch die dabei immer vorhandene Drosselung der Blutversorgung, die bald zur Gangrän der Darmwand führt, so daß sich schnell eine Durchwanderungsperitonitis (vgl. S. 152) entwickelt.

Die **Prognose** des unbehandelten mechanischen Ileus ist infaust. Der Tod erfolgt durch Intoxikation, Hypochlorämie (Urämie) oder Peritonitis (bei Strangulationsileus nach 2—4 Tagen).

Die **Therapie** muß so frühzeitig wie möglich einsetzen. Entscheidend für den Erfolg ist deshalb die rechtzeitige Diagnose. Die Behandlung besteht in der operativen Beseitigung des Hindernisses (Einzelheiten sind in Lehrbüchern der Chirurgie nachzulesen).

Der *paralytische Ileus* entsteht durch Darmlähmung, am häufigsten als Begleiterscheinung der diffusen Peritonitis, weiterhin nach operativen Eingriffen in der Bauchhöhle, reflektorisch bei Gallen- und Nierensteinkoliken, bei akuter

Pankreatitis, nach stumpfen Bauchtraumen, Stieldrehung von Ovarialcysten und Uterustumoren, Hodenverletzungen sowie Störungen der Blutversorgung des Darmes. Im Vordergrund des Bildes steht der starke Meteorismus. Bei der Auskultation lassen sich keine Darmgeräusche nachweisen. Erbrechen tritt später auf als beim Okklusionsileus. Im Endstadium besteht häufig gleichzeitig eine komplette Magen- und Oesophagusatonie, kenntlich am Herauslaufen des Mageninhaltes aus Mund und Nase (ohne Erbrechen).

Die **Therapie** besteht in dem Versuch, die Darmtätigkeit durch Parasympathicusreizstoffe anzuregen (Acetylcholin, Prostigmin, Physostigmin) oder durch Mittel, die direkt auf die glatte Muskulatur wirken (Hypophysin). Wichtig ist weiterhin die parenterale Flüssigkeitszufuhr, der Elektrolytausgleich (Kalium!) und das Dauerabsaugen des Darminhaltes mit der Miller-Abbot-Sonde.

Abschließend sei noch kurz der sog. *spastische Ileus* erwähnt. Er wird gelegentlich bei neuropathischen Personen beobachtet, kommt aber auch bei Bleivergiftungen und vor allem bei akuter rezidivierender Porphyrie (Phorphyria acuta) vor. Die Erscheinungen sind ähnlich wie beim Okklusionsileus, nur weniger drastisch. Koterbrechen und schwere Allgemein-, insbesondere Kreislauferscheinungen pflegen zu fehlen. Die Anfälle klingen meist nach einiger Zeit ab.

Die Blutversorgung des Darmes kann durch *embolischen oder thrombotischen Verschluß von Mesenterialgefäßen* akut unterbrochen werden. Embolien betreffen vorwiegend die A. mesenterica cranialis. Die Emboli stammen meist aus dem Herzen (Endokarditis, Herzwandaneurysma, Mitralstenose). Folge des Gefäßverschlusses ist eine hämorrhagische Infarzierung des betroffenen Darmabschnittes. Thrombosen der Mesenterialvenen können ihren Ausgang von entzündlichen Prozessen im Bereich der Darmwand (z. B. Appendicitis) nehmen oder sich retrograd von einem Pfortaderstammthrombus (vgl. S. 122) aus entwickeln. — Das klinische Bild ist bei embolischen und thrombotischen Verschlüssen von Mesenterialgefäßen, abgesehen davon, daß es bei letzterem weniger dramatisch verläuft, gleich. Es kommt zu kolikartigen Leibschmerzen und zum Abgang von Teerstuhl bzw. blutigen Stühlen. Schnell entwickelt sich das Bild des paralytischen Ileus (vgl. S. 63) und der Peritonitis (vgl. S. 152). — Die Diagnose eines akuten Mesenterialverschlusses zu sichern kann schwierig sein. Akut einsetzender Schmerz im Abdomen mit nachfolgendem Ileus und peritonitischen Symptomen ohne Anhalt für eine akute Pankreatitis, Magenperforation oder akute Cholecystitis sind wesentliche Hinweise. — Die *Therapie* besteht darin, das infarzierte Darmstück so früh als möglich zu resezieren. Weiterhin werden wegen der Peritonitis Breitbandantibiotica gegeben und der Wasser- und Elektrolythaushalt durch Infusionsbehandlung ausgeglichen.

b) Angina abdominalis

Neben den durch akuten Gefäßverschluß bedingten Störungen der Blutversorgung können Erkrankungen der Mesenterialarterien zu einer Drosselung der Darmdurchblutung führen. Ähnlich wie bei der Coronarinsuffizienz kommt es besonders dann, wenn der Sauerstoffbedarf des zu versorgenden Organs steigt (Verdauungsphase), zu Schmerzattacken. Die Ursache solcher Einengungen der Gefäßlichtung ist in der Mehrzahl der Fälle eine Arteriosklerose, selten eine Periarteriitis nodosa (vgl. I, S. 272). — Das führende *Symptom* der Angina abdominalis ist ein heftiger, intermittierender Leibschmerz, der besonders nach der Nahrungsaufnahme auftritt. Weiterhin kann sich als Folge der insuffizienten Blutversorgung des Darmes ein Malabsorptionssyndrom (vgl. S. 68) entwickeln.

Eine erfolgversprechende **Therapie** gibt es, wenn die Angina abdominalis im Rahmen einer allgemeinen Arteriosklerose auftritt, nicht. Angiographisch nachweisbare umschriebene Gefäßeinengungen können u. U. operativ beseitigt werden. Ist eine Periarteriitis nodosa die Ursache der Durchblutungsstörungen, so schwinden die Symptome unter der Behandlung der Grundkrankheit (vgl. I, S. 272).

2. Entzündliche Erkrankungen des Dünndarmes

a) Akute Enteritis (Darmkatarrh)

Eine akute Enteritis bzw. eine akute Gastroenteritis oder Enterocolitis bei Mitbeteiligung von Magen und Colon kann die Folge unterschiedlicher Noxen sein. Die häufigste Ursache sind bakteriell verunreinigte Nahrungsmittel. Seltener wird die akute Darmschleimhautentzündung ausgelöst durch übermäßigen Genuß unreifen rohen Obstes, fetter Speisen, alkoholischer Getränke und durch Medikamente, wie z. B. Salicylate, arsen- und schwermetallhaltige Präparate. — Bakteriell bedingte Enteritiden, sog. Lebensmittelvergiftungen kommen besonders während der warmen Jahreszeit vor. Speiseeis und in Großküchen hergestellte Speisen können bei entsprechender bakterieller Verunreinigung zu Massenerkrankungen führen. Während Lebensmittel pathogene Keime nicht enthalten sollen, dürfen apathogene bzw. fakultativ pathogene Keime bis zu einem Grenzwert von 10^5 Keimen pro

Gramm im Nahrungsmittel enthalten sein. Manche Mikroorganismen können jedoch bereits bei der sog. Grenzkonzentration krankmachend wirken. Mikroorganismen folgender Gruppen bzw. deren Toxine können zu einer akuten Enteritis führen: Darmbakterien, chromogene Bakterien, Kokken, Clostridien (anaerobe Sporenbildner) und aerobe Sporenbildner (Bacillen). — Die in den Sommermonaten häufig vorkommenden akuten Enteritiden (Sommerdiarrhoe) werden mit großer Wahrscheinlichkeit vorwiegend durch Viren aus der Gruppe der Enteroviren hervorgerufen.

Klinisches Bild. Die akute Enteritis beginnt mit krampfartigen Magen- und Abdominalschmerzen. Manchmal (Gastroenteritis) kommt es zu Erbrechen. Regelmäßig wird jedoch unter Tenesmen in kurzen Zeitabständen wäßriger, dünnflüssiger z. T. mit Schleim vermischter Stuhl abgesetzt. Im wechselnden Ausmaß kommt es zu Kopf- und Muskelschmerzen, Temperaturanstieg und vorwiegend als Folge des Wasser- und Salzverlustes zu Kollapsneigung. — Die Krankheitserscheinungen klingen relativ schnell wieder ab, da das die Krankheit auslösende Agens infolge der Diarrhoe schnell ausgeschieden wird und sich die eine akute Enteritis auslösenden Keime nicht im Darm ansiedeln.

Therapie. In den meisten Fällen schwinden die Krankheitszeichen unter Nahrungskarenz bei ausreichender oraler Flüssigkeitszufuhr ohne Therapie, wenn die auslösende Noxe beseitigt wird. Werden therapeutische Maßnahmen erforderlich, so empfiehlt sich kräftiges Abführen und die anschließende Gabe von Aktivkohle. Zur Vermeidung eines zu starken Wasser- und Elektrolytverlustes kann der Darm mit Tinct. opii (3 × 5—8 Tropfen pro Tag) oder Reasec (2—3 Tabl. täglich) ruhig gestellt werden. Antibakteriell wirkende Mittel, wie schwer resorbierbare Sulfonamide, z. B. Resulfon, Intestin-Euvenil oder das Jod-chlorhydroxychinolonhaltige Mexaform, brauchen nur bei mehrere Tage dauernden schweren Formen gegeben zu werden. Bei schweren Verlaufsformen müssen u. U. Flüssigkeit und Elektrolyte parenteral substituiert werden.

b) Chronische Enteritis

Zu einer chronischen Enteritis kommt es dann, wenn der Darm über längere Zeit einer der Schädigungen ausgesetzt ist, die eine akute Enteritis auslösen können. Weiterhin kann es im Anschluß an eine Magenresektion nach Billroth II, als Folge des schnellen Übertritts des durch Salzsäure und Pepsin nicht vorverdauten Speisebreis in das Jejunum, beim Zollinger-Ellison-Syndrom (vgl. S. 46, 149) bedingt durch den Übertritt großer Mengen von Salzsäure in den Darm und als Folge einer unphysiologischen Keimbesiedlung bei Divertikulose und bei blinden Schlingen zu einer chronischen Irritation und Entzündung der Dünndarmschleimhaut kommen. Häufig wird die Verlegenheitsdiagnose chronische Enteritis bei einer über längere Zeit bestehenden ätiologisch unklaren Diarrhoe gestellt. Bei exakter Untersuchung findet sich in vielen Fällen eine Enteritis regionalis, eine mit einer Resorptionsstörung einhergehende Dünndarmerkrankung, eine exokrine Pankreasinsuffizienz oder eine Dickdarmerkrankung. Weiterhin muß bedacht werden, daß eine Diarrhoe auch einmal psychisch bedingt sein kann oder ihre Ursache außerhalb des Gastrointestinaltraktes zu suchen ist [z. B. Erkrankungen endokriner Drüsen, insbesondere bei Hyperthyreose (vgl. S. 295)].

c) Dünndarmtuberkulose

Während die primäre Dünndarmtuberkulose sehr selten ist, findet man die Sekundärerkrankung bei offener Lungentuberkulose, bei der bacillenhaltiges Sputum verschluckt wird. Die multiplen tuberkulösen Geschwüre und die durch das sich reichlich bildende spezifische Granulationsgewebe bedingten Darmstenosen finden sich vorwiegend im Bereich des unteren Ileums. Palpatorisch imponiert die Wandverdickung als Ileocoecaltumor, der differentialdiagnostisch von einem Carcinom, einer Aktinomykose und der Enteritis regionalis (Morbus Crohn) abzugrenzen ist. Die von den Kranken angegebenen Beschwerden wie Durchfälle, u. U. im Wechsel mit Obstipation und geringer Schmerz im rechten Unterbauch, sind uncharakeristisch. — Die *Therapie* erfolgt mit Streptomycin, INH und PAS, u. U. zusätzlich kleine Dosen Prednisolon (vgl. Kap. Tuberkulose).

d) Syphilis

Als Teilerscheinung der teriären Lues kann es zu geschwürig zerfallenden Gummen der Dünndarmwand mit starker Tendenz zu narbiger Schrumpfung kommen.

e) Aktinomykose

Die meist von der Appendix ausgehende Aktinomykose führt zur Ausbildung harter Ileocoecaltumoren, die unter Einbeziehung der Bauchdecke Fisteln bilden können. Aus den Fisteln entleert sich dünnflüssiger Eiter, in dem mikroskopisch Aktinomycesdrusen zu erkennen sind. Die *Therapie* erfolgt mit Antibiotica und Sulfonamiden am besten nach vorausgegangener Resistenzbestimmung.

f) Infektion mit Pasteurella pseudotuberculosis

kann zu einer Lymphadenitis mesenterialis (Masshoff), zu einer akuten bis subakuten Appendicitis und in seltenen Fällen zu einer Entzündung des terminalen Ileums führen. Die Diagnose der vorwiegend bei Jugendlichen vorkommen-

den und mit Fieber und Diarrhoe einhergehenden Erkrankung läßt sich durch Bestimmung des Agglutinationstiters sichern. Unter antibiotischer (Tetracyclin) Behandlung kommt es zur Rückbildung.

g) Enteritis necroticans (Darmbrand)

Die Erkrankung wurde erstmals während des ersten Weltkrieges beschrieben. Gehäuft trat sie in den Hungerjahren nach dem 2. Weltkrieg in Norddeutschland auf. Es handelt sich um eine nekrotisierende Entzündung des oberen Dünndarms, die in Form einer akuten schweren abdominellen Erkrankung verläuft und u. U. schnell zu fibrinös-eitriger Peritonitis führt. Die **Ätiologie** ist unbekannt. Voraussetzung für die Entstehung der Erkrankung sind offenbar allgemeine Unterernährung und Überlastung des Darmes mit sehr cellulosereichen, schwer verdaulichen Nahrungsmitteln.

Das klinische Bild ist durch akuten Beginn und starke allgemeine Krankheitserscheinungen, kolikartige Schmerzen, aufgetriebenen Leib und mäßige Temperaturerhöhung gekennzeichnet. Im weiteren Verlauf treten hämorrhagische Durchfälle auf. Unter dem Zeichen des Kreislaufkollapses kann das Leiden schnell zum Tode führen. In anderen Fällen entwickelt sich eine diffuse Peritonitis mit paralytischem Ileus. Die **Therapie** besteht in Gaben von Sulfonamiden und Antibiotica.

h) Enteritis regionalis (Morbus Crohn)

Diese 1932 von Crohn beschriebene Erkrankung wurde früher, da sie vorwiegend am terminalen Ileus lokalisiert ist, als Ileitis terminalis bezeichnet. Später fand man jedoch, daß jeder Abschnitt des Gastrointestinaltraktes, in seltenen Fällen auch Oesophagus und Magen befallen werden. Pathologisch anatomisch sind für diese unspezifische granulomatöse Entzündung lymphoplasmocytäre Infiltrate, ein submuköses Lymphödem, der gelegentliche Nachweis von Epitheloidzellgranulomen mit Riesenzellen und eine ausgeprägte Neigung zur Stenosierung charakteristisch. Die **Ätiologie** der Erkrankung ist unbekannt. Während früher eine infektiöse und allergische Genese diskutiert wurden, glaubt man heute, daß es sich um eine Autoimmunerkrankung handelt. Andere nehmen auf Grund der u. U. nachweisbaren Epitheloidzellgranulome an, daß es sich um eine besondere Form der Sarkoidose (Morbus Boeck) handelt, obwohl die granulomatösen Veränderungen oft nicht (je nach Untersucher zwischen 25 und 80%) nachgewiesen werden können.

Klinisches Bild. Bei der Enteritis regionalis handelt es sich um eine chronische Erkrankung mit einem meist über Jahre dauernden Verlauf, deren erste, meist wenig charakteristischen Symptome oft fehlgedeutet werden. Die Symptome sind natürlich von der Lokalisation der Erkrankung abhängig. Der relativ seltene Befall des Oesophagus wird sich durch eine Dysphagie, eine Manifestation an Magen oder Duodenum mit dem Beschwerdebild, wie wir es vom Ulcus ventriculi und duodeni bzw. stenosierenden Prozessen an diesen Organen kennen, bemerkbar machen. Ein Morbus Crohn des Colons bietet hingegen die Symptome einer Colitis (vgl. S. 83). Der häufigste Manifestationsort ist jedoch der Dünndarm, und zwar insbesondere das terminale Ileum. Die Crohnsche Erkrankung des unteren Ileums kann sich durch langsam zunehmende Beschwerden im rechten Unterbauch mit gelegentlichen Diarrhoen aber auch ganz akut wie bei einer akuten Appendicitis mit heftigen Schmerzen im rechten Unterbauch u. U. von Erbrechen begleitet bemerkbar machen. Bei der letztgenannten Möglichkeit wird in der Mehrzahl der Fälle wegen Verdachtes auf akute Appendicitis laparatomiert, wobei die Inspektion und Palpation des terminalen Ileums entweder das Bild einer bereits fortgeschrittenen Enteritis regionalis mit Wandverdickungen und beginnenden Stenosen ergibt, die nach längerem latentem Verlauf plötzlich zu den akuten Krankheitssymptomen führte, oder man findet eine sog. *akute regionäre Enteritis* (akute Ileitis terminalis). Diese akute Entzündung des terminalen Ileums, bei der sich eine ödematöse Schwellung der Darmwand und des dazugehörigen Mesenteriums und der mesenterialen Lymphknoten findet, tritt vorwiegend bei Kindern und Jugendlichen auf. Ob es sich hierbei um das Frühstadium einer chronischen Enteritis regionalis handelt, ist, da nur selten ein Übergang in die chronische Form gesehen wurde, nicht sicher entschieden. Diese akute Form der regionären Enteritis heilt praktisch immer spontan aus. — Schmerzen im rechten Unterbauch und Durchfälle sind bei den nicht akut in Erscheinung tretenden Formen die Hauptsymptome. Weniger häufig sind Fieber, Erbrechen, ein Erythema nodosum und arthritische Beschwerden. Relativ häufig — nach manchen Statistiken bei über 14% der Fälle — finden sich beim Morbus Crohn Analfisteln. Dies sollte dazu veranlassen, bei Kranken mit einer solchen Fistel nach einer Enteritis regionalis zu fahnden. — In seltenen Fällen können so große Dünndarmabschnitte von der Krankheit befallen werden (Jejunoileitis), daß der Ausfall der Darmoberfläche zu hochgradigen mit einer Steatorrhoe einhergehenden Resorptionsstörungen führt.

Komplikationen des Morbus Crohn sind äußere und innere Darmfisteln, akute Blutungen in das Darmlumen, Stenosierungen mit Ileus und Subileus und in seltenen Fällen freie Perforationen in den Bauchraum. — Die Diagnose der Enteritis regionalis ergibt sich aus den oben genannten Symptomen, einem in vielen Fällen tastbaren, oft schmerzhaften Ileocoecaltumor und dem

röntgenologischen Nachweis einer Wandverdickung, Wandstarre und typischen Einengungen des Darmlumens. — Laboruntersuchungen ergeben je nach Lokalisation und Ausdehnung pathologische Befunde, wie Blutsenkungsbeschleunigung, Leukocytose, Anämie als Folge latenter Blutungen und herabgesetzter Eisen- und Vitamin B_{12}-Resorption, Hypoproteinämie bedingt durch einen enteralen Eiweißverlust, vermehrte Stuhlfettausscheidung und verminderte Xyloseresorption bei gestörter Resorption.

Die **Therapie** ist vorwiegend konservativ. Wegen der hohen Rezidivquote nach Resektionen wird nur dann der erkrankte Darmabschnitt operativ entfernt, wenn eine der oben genannten Komplikationen hierzu zwingt. Auf keinen Fall darf bei der praktisch immer ohne Therapie ausheilenden akuten Enteritis regionalis Dünndarm reseziert oder die Appendix entfernt werden. Der Wurmfortsatz soll auch dann nicht abgetragen werden, wenn unter dem Bild einer akuten Appendicitis das Abdomen eröffnet wird und hierbei die Diagnose eines bis dahin asymptomatisch verlaufenden Morbus Crohn gestellt wird. Alle während einer akuten Phase der Erkrankung vorgenommenen Darmresektionen gehen mit einer erhöhten Zahl von Rezidiven und postoperativen Fistelbildungen einher. — Leider ist eine gezielte mit Sicherheit zum Erfolg führende konservative Behandlung nicht bekannt. In der Mehrzahl der Fälle läßt sich jedoch ein weiteres Fortschreiten des Prozesses durch Gaben von Prednisolon, Azulfidine (Salicylazosulfapyridin), Breitbandantibiotica und u. U. von Immunosupressiva ähnlich wie bei der Colitis ulcerosa (s. S. 86) verhindern. — Eine den Krankheitsablauf günstig beeinflussende Diät ist nicht bekannt. Cellulosereiche, stark blähende Kost wird insbesondere dann, wenn es bereits zu Einengungen des Darmlumens gekommen ist, schlecht toleriert.

3. Tumoren und Divertikel des Dünndarmes

Nur 3—6% aller bösartigen Tumoren des Magen-Darm-Traktes entfallen auf den Dünndarm. Warum sich gerade hier so selten Malignome entwickeln, während Magen und Colon relativ häufig befallen sind, ist unbekannt. Die Lokalisation von Carcinomen und Sarkomen im Dünndarm ist so, daß analwärts die Zahl der Carcinome ab und die Zahl der Sarkome zunimmt. Komplikationen der Tumoren — Ileus, Blutungen, Invaginationen und Perforationen — sind oft die ersten Krankheitserscheinungen.

a) Carcinoid

Die sog. hellen Zellen (argentaffinen Zellen), die sich im gesamten Magen-Darm-Trakt, besonders im unteren Ileum und der Appendix finden, können sich tumorartig zum sog. Carcinoid vermehren. In 30—40% der Fälle entarten die Carcinoide bösartig und metastasieren. Die Tumorzellen bleiben endokrin aktiv und bilden wie die hellen Zellen beim Gesunden das Hormon Serotonin, einen Tryptophanabkömmling, der die glatte Muskulatur der Gefäße und des Darmes zur Kontraktion anregt. Je nachdem, in welchem Ausmaß die Hormonproduktion des Helle-Zellen-Systems gesteigert ist, unterscheidet man eine geringe Mehrproduktion an Serotonin infolge einer nervös bedingten Irritation, die sog. endokrin nervöse Enteropathie nach Bohn und Feyrter, das gutartige und das bösartige Carcinoid. Die klinische Symptomatologie der drei genannten Formen zeigt graduelle Unterschiede. Die erstgenannte ist vorwiegend durch krampfartige Leibschmerzen und Neigung zu Durchfällen gekennzeichnet. Ähnlich sind die Symptome des gutartigen Carcinoids. Entwickelt sich ein gutartiges Carcinoid in der Appendix, so kann es durch Obstruktion des Lumens zu einer akuten Appendicitis kommen. Da Serotonin in der Leber und auch in den übrigen Geweben schnell abgebaut wird, treten die charakteristischen durch Serotonin hervorgerufenen Krankheitserscheinungen (Carcinoidsyndrom) wie Diarrhoe, Flush (periodisch auftretende Rötung der Haut an Kopf, Hals und Brust), kolikartige Leibschmerzen, Endokardfibrose des rechten Herzens und asthmoide Beschwerden erst dann auf, wenn eine Metastasierung in die Leber erfolgt ist. — Die **Diagnose** eines Carcinoids wird durch den Nachweis des Serotoninabbauproduktes 5-Hydroxyindolessigsäure im Harn gesichert. Beim Gesunden werden maximal 10 mg und beim Vorliegen eines Carcinoids bis zum 30fachen der Norm pro Tag ausgeschieden. Da einige Früchte, besonders Bananen aber auch Walnüsse, Tomaten, Ananas und rote Pflaumen, reich an Serotonin sind, muß ihr Genuß während der Untersuchung unterbleiben. Bei der einheimischen Sprue kann die 5-Hydroxyindolessigsäureausscheidung mit dem Harn aus bisher ungeklärter Ursache erhöht sein, eine Tatsache, die bei der Interpretation der Laborbefunde berücksichtigt werden muß. — Zur Erfassung von Frühfällen kann eine Serotoninausschüttung durch intravenöse Reserpineninjektionen provoziert werden.

Die **Therapie** besteht in der Resektion des Tumors. Auch bei bereits erfolgter Metastasierung kann der Krankheitsverlauf im Gegensatz zu anderen metastasierenden Tumoren durch weitgehende Resektion günstig beeinflußt werden. — Serotoninantagonisten (z. B. Deseril „Sandoz") vermindern die Diarrhoe, während die übrigen Krankheitserscheinungen wenig beeinflußt werden.

b) Gutartige Dünndarmtumoren

sind vorwiegend Fibrome, Lipome, Neurofibrome, Adenomyome und Polypen. Die letztgenannte Form gutartiger Dünndarmtumoren

kommt zusammen mit atypischen Haut- und Schleimhautpigmentierungen als sog. *Peutz-Jeghers-Syndrom* vor. Die selten Linsengröße überschreitenden braunen bzw. schwarzen Flekken finden sich vorwiegend perioral aber auch perinasal und periorbital. Im Gegensatz zu Colonpolypen entarten die Polypen des Dünndarmes weniger häufig maligne. Kranke mit Dünndarmpolypen sind durch rezidivierende Invaginationen gefährdet.
Therapie: Darmresektion.

c) Dünndarmdivertikel

entwickeln sich vorwiegend an der Konkavseite des Darmes im Bereich der Durchtrittsstellen von Mesenterialvenen. Duodenaldivertikel können durch Druck den Galle- und Pankreasausführungsgang komprimieren und so die Entstehung einer Cholangitis und Pankreatitis fördern. Infolge einer Keimbesiedlung der Divertikel kann sich wie beim Blind-loop-Syndrom (vgl. S. 71) eine Resorptionsstörung entwickeln. — Eine besondere praktische Bedeutung hat das *Meckelsche Divertikel*, ein Rest des Ductus omphalomesentericus, das etwa 10—70 cm proximal der Ileocoecalklappe entspringt. Eine akute Diverticulitis kann unter dem Beschwerdebild der akuten Appendicitis (vgl. S. 87) auftreten. Weiterhin kann ein Meckelsches Divertikel, wenn es durch einen bindegewebigen Strang mit dem Nabel verbunden ist, zu einem Volvolus oder einer Strangulation des Dünndarmes führen.

4. Mit Resorptionsstörungen einhergehende Dünndarmerkrankungen

Bereits zu Beginn des Kapitels über Darmerkrankungen wurde darauf hingewiesen, daß es immer dann, wenn große Abschnitte der Dünndarmoberfläche krankhaft verändert sind, zu Resorptionsstörungen kommt. Bei einigen Erkrankungen des Dünndarmes stehen die durch Resorptionsstörungen bedingten Symptome jedoch so im Vordergrund, daß das Krankheitsbild hierdurch geprägt wird. Unter dem Begriff Malabsorptionssyndrom (auch Sprue-Syndrom genannt) werden alle die durch Resorptionsstörungen bedingten Krankheitserscheinungen wie Diarrhoe, Steatorrhoe, Gewichtsabnahme, Anämie, Hypocalcämie, Osteoporose, Vitaminmangelsymptome etc. zusammengefaßt. Da man eine entsprechende Symptomatologie, wie sie durch eine Malabsorption hervorgerufen wird, auch bei einer herabgesetzten Verdauungsfunktion, einer Maldigestion, (z. B. bei der exokrinen Pankreasinsuffizienz) findet, werden häufig alle durch eine verminderte Nährstoffausnutzung (Verdauungs- und Resorptionsinsuffizienz) bedingten Symptome unter dem Begriff Malabsorptionssyndrom zusammengefaßt. Da dies irreführend und nicht exakt ist, sollte man alle durch Verdauungs- und Resorptionsinsuffizienz hervorgerufenen Symptome unter dem Oberbegriff „*Malassimilationssyndrom*" zusammenfassen und nur dann, wenn wirklich eine Resorptionsstörung vorliegt, von einem Malabsorptionssyndrom sprechen. Die folgende Übersicht (Tabelle 1) zeigt eine Zusammenstellung der Erkrankungen, die mit einem Malassimilationssyndrom einhergehen.

Tabelle 1. *Mit einem Malassimilationssyndrom einhergehende Erkrankungen*

I. Verdauungsinsuffizienz (Maldigestion)
1. Insuffizienz des exokrinen Pankreas.
2. Herabgesetzte Gallesekretion.
3. Zustand nach Magenresektion.

II. Resorptionsinsuffizienz (Malabsorption)
1. Sprue (einheimische und tropische).
2. Disaccharidasemangel.
3. Entzündliche Erkrankungen der Dünndarmwand (akute und chronische Enteritis, Enteritis regionalis, Strahlenenteritis).
4. Dünndarmresektion, innere Fisteln, blind endende Darmabschnitte, Dünndarmdivertikel (Blind-loop-Syndrom).
5. Endokrinologische Erkrankungen (Morbus Addison, Hyper- und Hypoparathyreoidismus, Hyperthyreose, Diabetes mellitus, Zollinger-Ellison-Syndrom).
6. Durch Pharmaka induzierte Resorptionsstörungen (Antibiotika, Cytostatika, Cholestyramin).
7. Störung der Durchblutung und des Lymphabflusses (Angina abdominalis, mesenteriale und retroperitoneale Tumoren, Morbus Whipple).
8. Sonstige Ursachen: Amyloidose, Sklerodermie, A-Betalipoproteidämie, Immunglobulinmangel, hochgradiger Eiweißmangel, Darmparasiten, verschiedene Dermatosen, Lebercirrhose.

Sowohl bei einer insuffizienten Verdauung als auch bei einer insuffizienten Resorption gelangen Nährstoffe in tiefere Darmabschnitte und werden hier bakteriell zersetzt. Dabei bilden sich vermehrt Darmgase (vorwiegend Methan und Kohlendioxyd), weiterhin entwickeln sich organische Säuren (Milchsäure, Essigsäure etc.) vorwiegend bei der Zersetzung von Kohlenhydraten und alkalisch reagierende Spaltprodukte beim bakteriellen Eiweißabbau. Je nachdem, ob mehr Kohlenhydrate oder Eiweiß von Bakterien zersetzt werden, hat der meist schaumige Stuhl einen säuerlichen Geruch und ein saures pH, oder er riecht faulig und sein pH ist alkalisch. Im ersten Fall spricht man von einer *Gärungsdyspepsie* und im letztgenannten von einer *Fäulnisdyspepsie*. Die beiden früher viel gebrauchten Begriffe sagen natürlich nichts über die Ätiologie der gestörten

Nährstoffausnutzung aus. Sich mit der Diagnose Dyspepsie zu begnügen und wie früher, bevor ausreichende diagnostische Möglichkeiten zur Verfügung standen, mit einer kohlenhydrat- bzw. eiweißreichen Diät zu behandeln, ist falsch. Es muß in jedem Falle versucht werden, eine der in Tabelle 1 genannten Ursachen zu eruieren und anschließend kausal zu behandeln.

a) Einheimische Sprue (nicht tropische Sprue, Erwachsenen-Cöliakie, gluteninduzierte Enteropathie, idiopathische Steatorrhoe)

Die Darmerkrankung, die mit den ausgeprägtesten Resorptionsstörungen einhergeht, ist die einheimische Sprue, beim Kind Cöliakie genannt. Hierbei handelt es sich, wie 1950 von dem holländischen Pädiater Dicke erkannt wurde, um eine durch die Unverträglichkeit der Getreideeiweiße aus Weizen, Roggen (Gluten), Hafer und Gerste hervorgerufene Erkrankung des Dünndarmes. Die genannten Eiweiße verlieren ihre toxische Eigenschaft bei peptisch-tryptischer und damit der im Magen-Darm-Trakt stattfindenden Verdauung nicht. Von den bei der Verdauung entstehenden Spaltprodukten besitzt lediglich das vorwiegend aus Prolin und Glutamin bestehende Polypeptid Gliadin aus Weizen- und Roggeneiweiß bzw. Hordeïn aus Gerste- und Avenin aus Hafereiweiß eine Sprue auslösende Eigenschaft. Es wäre demnach richtig, von einer gliadininduzierten Enteropathie zu sprechen. Warum Gliadin bei der einheimischen Sprue bzw. der Cöliakie die Dünndarmschleimhaut schädigt, ist nicht sicher bekannt. Man nimmt an, daß bei den Kranken eine spezifische für den Gliadinabbau erforderliche Peptidase in der Dünndarmschleimhaut fehlt bzw. verringert ist und daß eine Anhäufung des Polypeptides toxisch auf die Mucosazellen wirkt. Da eine Sprue bei Erwachsenen auftreten kann, die bis zur Erkrankung Getreideprodukte tolerierten, muß dieser Enzymdefekt erworben werden können. — Pathologisch-anatomisch findet sich am Dünndarm eine partielle oder subtotale Zottenatrophie (vgl. Abb. 3) und ein lympho-plasmacelluläres Infiltrat. Die histologischen Veränderungen sind vorwiegend am proximalen Darm nachweisbar und im Ileum nur gering ausgeprägt. Elektronenmikroskopisch lassen sich als morphologisches Korrelat für die hochgradig gestörte Resorptionsfunktion der Mucosazellen sowohl am Bürstensaum als auch an den Zellorganellen schwere Strukturveränderungen nachweisen.

Das klinische Bild der einheimischen Sprue ist dem Grad der Dünndarmfunktionsstörung entsprechend ausgeprägt. Folgende Symptome finden sich mehr oder weniger stark bei fast allen Kranken: Diarrhoe, voluminöse, breiige bis dünnflüssige Stühle, Gewichtsabnahme, Zungenbrennen, abdominelle Beschwerden und Blähsucht. Bei einem geringeren Teil finden sich tetanische Symptome als Folge eines Calciummangels. Die Haut ist besonders dann, wenn die Krankheit bereits längere Zeit besteht, dunkel pigmentiert und trocken, und an den Mundwinkeln entwickeln sich Rhagaden. Beide Veränderungen werden als Folge eines Vitamin-B-Mangels gedeutet. Ein weiterer charakteristischer Befund ist ein leicht geblähter nach den Seiten etwas ausladender Bauch bei sehr dünnen Bauchdecken (Froschbauch).

Röntgenologisch finden sich die für ein Malabsorptionssyndrom typischen (vgl. S. 62) Zeichen.

Laboruntersuchungen ermöglichen es, die Diagnose einer einheimischen Sprue weitgehend zu sichern. Die charakteristischen pathologischen Laborbefunde sind: eine meist hochgradige Steatorrhoe mit Fettausscheidung bis 80 g und mehr pro Tag, eine verminderte D-Xylose-Resorption mit einer Xyloseausscheidung von weniger als 4 g pro 5 Stunden (vgl. S. 61), niedrige Blutzuckerwerte nach oraler Glucosebelastung und als Zeichen einer verminderten Lactaseaktivität in der Darmschleimhaut ein Glucoseanstieg von weniger als 20 mg% nach oraler Gabe von 50 g Milchzucker (s. sekundärer Lactasemangel, S. 71). Weiterhin läßt sich bei der Mehrzahl der Fälle als Folge eines Folsäure- und Vitamin B_{12}-Mangels eine hyperchrome Anämie nachweisen. Es werden jedoch auch normochrome und hypochrome Anämien beobachtet. Gesamteiweiß, Albumin und γ-Globulin, Kalium, Calcium und Phosphat im Serum sind vielfach erniedrigt. Nur aufgrund von Laborwerten und klinischem Bild ohne den Nachweis der bereits genannten Zottenatrophie darf die Diagnose einheimische Sprue nicht gestellt werden. Da Zottenatrophien auch bei einer Reihe anderer Erkrankungen (z. B. Malignomen, Hauterkrankungen etc.) vorkommen, darf ihr Nachweis nur im Zusammenhang mit den genannten klinischen und laborchemischen Befunden im Sinne einer einheimischen Sprue gedeutet werden.

Verlauf. Beim sorgfältigen Erheben der Anamnese findet man bei einem Teil der Kranken bereits seit der Kindheit eine Neigung zu Diarrhoen, während bei anderen die Krankheit relativ plötzlich beginnt. Der Krankheitsverlauf mit der charakteristischen Symptomatik kann durch bis zu mehrere Monate dauernde Remissionen

unterbrochen werden. Wird die Erkrankung nicht diagnostiziert und gezielt behandelt, so entwickelt sich bei schweren Verlaufsformen eine hochgradige Kachexie.

Die **Therapie** bestand früher, bevor die ätiologische Bedeutung des Gliadins erkannt war, in Gaben von Folsäure, Vitamin B_{12}, einer fettarmen Diät etc. Heute kann in der Mehrzahl der Fälle unter einer streng gliadinfreien Kost ein völliges Schwinden der Symptome erreicht werden. Die Kranken geben häufig bereits wenige Tage nach Weglassen von Getreideerzeugnissen aus der Kost ein Schwinden der uncharakteristischen abdominellen Beschwerden und der Blähsucht an, weiterhin verringert sich die Zahl der Stuhlentleerungen sowie die Fettausscheidung mit den Faeces prompt. In manchen Fällen läßt sich ein Therapieerfolg jedoch erst nach einigen Wochen nachweisen. Abb. 4 zeigt die mittlere tägliche Stuhlfettausscheidung und das Verhalten des Körpergewichtes unter gliadinfreier Kost bei einer Spruepatientin. — Bei der Herstellung der Diät ist zu beachten, daß Reis-, Mais-, Buchweizen-, Hirse- und Sojamehl gliadinfrei sind. Weiterhin enthält die reine Stärke der verbotenen Getreidearten kein Gliadin. Nach besonderen Rezepten können für Spruekranke Brot und Gebäck aus Maismehl, Sojamehl und Johannisbrotkernmehl (Nestargel) hergestellt werden. — Zu Beginn der Diätbehandlung soll der Fettgehalt dem Ausmaß der Fettresorptionsstörung entsprechend reduziert werden. Die gliadinfreie Diät muß immer beibehalten werden. Auch nach Jahren kommt es nach dem Genuß gliadinhaltiger Speisen wieder zu einem Rezidiv.

c) Sekundäre oder symptomatische Sprue

Während einheimische und tropische Sprue zusammen auch als primäre Sprue bezeichnet werden, spricht man von einer *sekundären bzw. symptomatischen Sprue* dann, wenn eine hochgradige Resorptionsstörung zu den für die Sprue typischen Krankheitserscheinungen führt. Zu einer solch hochgradigen Störung der Dünndarmfunktion kommt es, wenn infolge von *Röntgenbestrahlung* (Strahlenenteritis) oder *cytostatischer Behandlung* die Regeneration der Dünndarmepithelien so stark herabgesetzt ist, daß nicht ausreichend funktionstüchtige Zellen für die Resorption zur Verfügung stehen. — Zu Diarrhoen und einer verminderten Ausnutzung, vorwiegend von fett- aber auch von wasserlöslichen Nährstoffen, kommt es aus noch nicht sicher geklärter Ursache weiterhin unter der Behandlung mit dem Antibioticum Neomycin. — Sowohl die Verdauung als auch die Resorption fettlöslicher Nährstoffe wird beeinträchtigt, wenn Cholestyramin, ein Austauscherharz, der die Fähigkeit hat, Gallensäuren zu binden, oral gegeben wird. Infolge des hierdurch bedingten

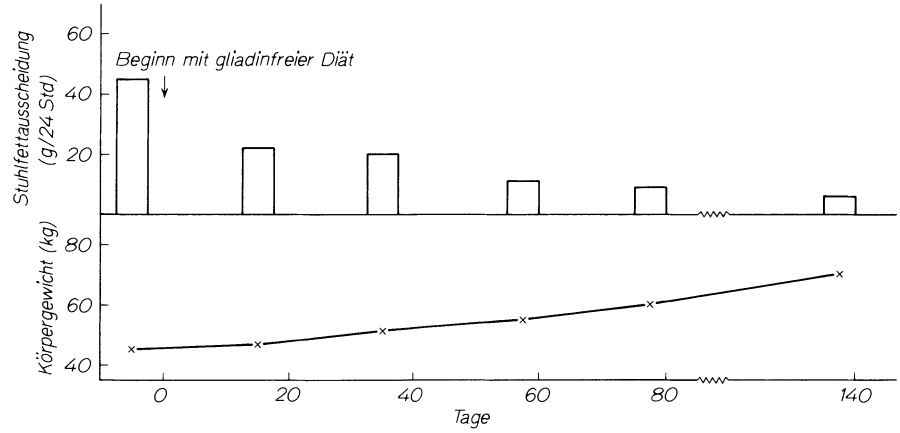


Abb. 4. Das Verhalten der mittleren täglichen Fettausscheidung mit dem Stuhl und des Körpergewichtes bei einer 28jährigen Patientin mit einheimischer Sprue vor und während der Behandlung mit gliadinfreier Diät

b) Tropische Sprue

Hierbei handelt es sich um eine Erkrankung des Dünndarms, die mit der gleichen Symptomatik einhergeht wie die einheimische Sprue, bei der jedoch keine Gliadinunverträglichkeit besteht. Diese Erkrankung findet sich nur und zwar mit sehr unterschiedlicher Häufigkeit bei der Bevölkerung tropischer Länder. Ihre Ätiologie — diskutiert werden Nahrungsallergene, der Mangel an verschiedenen Vitaminen und eine Infektion mit Pilzen, Bakterien oder Viren — ist unbekannt. Behandelt wird mit Antibiotica, Sulfonamiden und Folsäure.

Mangels an Gallensalzen im Darmlumen vermindert sich die Fettspaltung. Weiterhin verringert sich die Micellenbildung (vgl. S. 60) und somit die Resorption der Fettspaltprodukte.

Eine primäre und sekundäre Amyloidose (s. I, S. 273) mit Beteiligung des Dünndarmes und eine sich auf den Dünndarm ausdehnende Sklerodermie können ebenfalls zu einer hochgradigen Malabsorption und somit dem klinischen Bild einer Sprue führen. Eine Sklerodermie des Dünndarmes bei den immer gleichzeitig bestehenden Veränderungen der Haut zu diagnostizieren, bereitet keine Schwierigkeiten. Eine Amyloidose wird durch den histologischen Amy-

loidnachweis in dem mit der Dünndarmbiopsiesonde entnommenen Gewebe gesichert. Bei einer Reihe *endokrinologischer Erkrankungen* (vgl. Tabelle 1) kann sich ein Spruesyndrom entwickeln. Warum es zu diesen Dünndarmfunktionsstörungen kommt, ist nicht sicher bekannt. Möglicherweise ist die Passage durch die Mucosazelle gestört. So läßt sich z. B. in der Dünndarmwand von Kranken mit *M. Addison* eine herabgesetzte Reveresterung von Fettsäuren nachweisen. Weiterhin werden eine gesteigerte Peristaltik und eine dadurch bedingte kurze Verweildauer der Ingesta im Darm bei der Hyperthyreose und beim Zollinger-Ellison-Syndrom und degenerative Veränderungen der den Darm versorgenden Nerven beim Diabetes mellitus als Ursache für die unzureichende Nährstoffausnutzung im Darm diskutiert. — Zu einer Malabsorption und folglich einer Symptomatik wie bei der Sprue kann es weiterhin kommen, wenn die Kontaktzeit zwischen Ingesta und Darmwand stark verkürzt ist und außerdem dann, wenn es zur Stagnation von Darminhalt kommt. Die Kontaktzeit ist abgesehen von einer erheblichen Passagebeschleunigung als Folge einer gesteigerten Peristaltik vor allem nach ausgedehnten Dünndarmresektionen und bei Anastomosen zwischen höheren und tieferen Darmabschnitten, z. B. gastro-ileo-colischen Fisteln, herabgesetzt. — Während nach Darmresektion versucht werden muß, durch diätetische Maßnahmen (vgl. Kap. Diätbehandlung bei Darmerkrankungen) eine ausreichende Nährstoffversorgung zu erzielen, werden Fisteln zwischen verschiedenen Darmabschnitten nach röntgenologischer Sicherung operativ beseitigt. — Zur *Stagnation von Darminhalt* kommt es in Divertikeln (vgl. S. 68) und in blinden Schlingen, die sich vorwiegend als sackartige Ausstülpung der blinden Darmenden nach Seit-zu-Seit- und Seit-zu-End-Anastomosen am Dünndarm entwickeln. Infolge der Stase entwickelt sich in diesen Darmabschnitten eine für den Dünndarm unphysiologische Keimbesiedlung. Daß die bakterielle Besiedlung der blind endenden Darmabschnitte die Ursache der insbesondere das Fett betreffenden Resorptionsstörung ist, zeigen die Therapieerfolge mit Antibiotica. Behandelt man Kranke mit einem sog. *Blind-loop-Syndrom* mit Tetracyklin oder dem schwer resorbierbaren Neomycin, so schwindet die Steatorrhoe. Lassen sich die anatomischen Veränderungen am Darm wie z. B. bei einer ausgedehnten Divertikulose nicht operativ beseitigen, so muß durch Dauertherapie möglichst mit dem gut verträglichen Tetracyklin eine exzessive bakterielle Besiedlung verhindert werden. — Die Resorptionsstörungen als Folge der Keimbesiedlung beruhen offensichtlich auf der Dekonjugation von Gallensalzen. Die entstehenden freien Gallensäuren verhindern die Micellenbildung und schädigen möglicherweise zusätzlich die Funktion der Dünndarmepithelien.

d) Lactasemangelsyndrom (Lactose-Malabsorption, Milchzuckerunverträglichkeit)

Von den im Bereich des Bürstensaumes der Dünndarmmucosazellen lokalisierten Disaccharidasen hat lediglich der Mangel an Lactase in der Erwachsenenmedizin eine praktische Bedeutung. Beim Lactasemangel des Erwachsenen handelt es sich im Gegensatz zu der im Säuglingsalter beobachteten Form um einen erworbenen Enzymmangel. Warum im Erwachsenenalter, nachdem oft einige Jahrzehnte Milchzucker gut vertragen wurde, die Aktivität der milchzuckerspaltenden Disaccharidase abnimmt, ist unbekannt. — Ist die Aktivität dieses Enzyms vermindert, so gelangt der mit der Nahrung aufgenommene Milchzucker in tiefere bakteriell besiedelte Darmabschnitte und wird hier vorwiegend zu Milchsäure, Essigsäure und Kohlendioxyd abgebaut. Diese Spaltung der Lactosemoleküle in mehrere kleine Moleküle führt zu einer Steigerung des osmotischen Druckes und damit zu einem Wassereinstrom ins Darmlumen. Weiterhin wirken die organischen Säuren irritierend auf die Darmschleimhaut. Die Folge des Wassereinstroms und der dadurch bedingten Dehnung der Darmwand unterstützt durch den Reiz des sauren Darminhaltes ist eine Steigerung der Peristaltik, die sich in kolikartigen Schmerzen und Diarrhoen äußert.

Der sog. *sekundäre Lactasemangel* ist hingegen Folge einer hochgradigen Schädigung der Dünndarmmucosa. Da die Lactase die Disaccharidase mit der geringsten Aktivität in der Dünndarmwand ist (vgl. S. 60), wird bei einer Darmerkrankung die Lactaseaktivität als erste in einen suboptimalen Bereich absinken, so daß der Lactoseabbau bereits gestört ist, wenn die übrigen Disaccharide noch ausreichend utilisiert werden. Ein solch sekundäres Lactasemangelsyndrom findet sich fast regelmäßig bei der Sprue, bei schweren Formen der Strahlenenteritis, der chronischen Enteritis, u. U. nach Magenresektionen (Billroth II) etc.

Das **klinische Bild** ist durch krampfartige Schmerzen und Diarrhoen, die kurze Zeit nach dem Genuß von milchzuckerhaltigen Speisen (Milch, Milchprodukte, in geringen Mengen auch Joghurt und Käse) auftreten, charakterisiert.

Laboruntersuchungen — Messen des pH-Wertes in dem nach Milchzuckergabe abgesetzten Stuhl, Lactosetoleranztest (vgl. S. 61) und

Bestimmung der Lactaseaktivität in der durch Biopsie entnommenen Darmschleimhaut — können die Verdachtsdiagnose sichern. Für die Praxis sind nur die beiden erstgenannten Methoden von Bedeutung. Die Untersuchung des Stuhles erfolgt nach oraler Gabe von 50 oder 100 g Milchzucker. Gleichzeitig wird registriert, ob es nach Aufnahme des Disaccharides zu abdominellen Beschwerden und Diarrhoen kommt. Der Lactasetoleranztest wird wie auf S. 61 beschrieben mit 50 g Milchzucker — eine Menge, die etwa in einem Liter Kuhmilch enthalten ist und somit einer physiologischen Belastung entspricht — durchgeführt. Abb. 5 zeigt das Verhalten der Blutglucosekonzentration bei einem Gesunden und einem Patienten mit einem Lactasemangel sowohl nach Milchzuckerbelastung als auch nach Gabe von Glucose + Galaktose. Der geringe, unter 20 mg% liegende Anstieg der Glucosekonzentration nach Verabreichen von 50 g Milchzucker und der normale Anstieg des Blutzuckerspiegels im Anschluß an die gleichzeitige Aufnahme von 25 g Glucose + 25 g Galaktose — den beiden Monosacchariden, aus denen sich Lactose zusammensetzt — gilt, insbesondere dann, wenn nach Milchzuckergabe Diarrhoen und ein saurer pH des Stuhles auftreten, als Beweis für einen Lactasemangel.

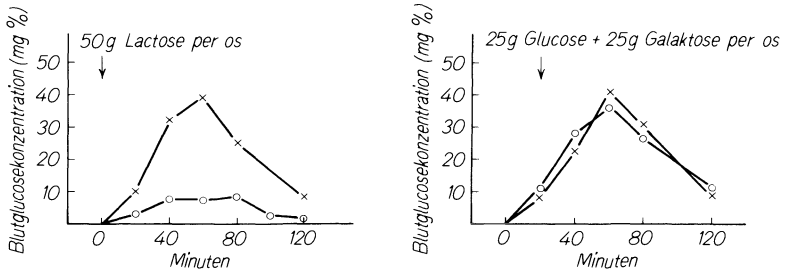


Abb. 5. Anstieg der Blutglucosekonzentration bei einer gesunden Versuchsperson (× - × - ×) und einem Patienten mit einem Lactasemangelsyndrom (o-o-o) nach oraler Gabe von 50 g Lactose und nach oraler Gabe von 25 g Glucose + 25 g Galactose

Unter einer **Therapie** mit streng milchzuckerfreier Diät sind die Kranken völlig beschwerdefrei. Beim sekundären Lactasemangel normalisiert sich die Lactaseaktivität in der Darmschleimhaut und damit die Milchzuckertoleranz, wenn die Grundkrankheit abheilt.

Während es sich in der Mehrzahl der Fälle von Milchunverträglichkeit um einen Lactasemangel handelt, ist in seltenen Fällen eine Allergie gegenüber Milcheiweiß verantwortlich für die Diarrhoe und abdominellen Beschwerden. Eine *Milchallergie* muß angenommen werden, wenn regelmäßig nach dem Genuß von Milch und milcheiweißhaltigen Speisen Diarrhoen auftreten, ohne daß sich entsprechende Symptome mit reinem Milchzucker auslösen lassen. — Auch gegen andere Nahrungsmittel z. B. Eiweiß, Fisch etc. kann der Dünndarm eine Überempfindlichkeit entwickeln.

e) Morbus Whipple (Lipodystrophia intestinalis)

Für diese 1907 erstmals von Whipple beschriebene seltene Dünndarmerkrankung ist der histologische Nachweis von Makrophagen mit PAS-positiven Einschlüssen und von Lipoidablagerungen vorwiegend in der Dünndarmschleimhaut, in Mesenteriallymphknoten aber auch in peripheren Lymphknoten, der Rectumschleimhaut und seltener der Magenschleimhaut spezifisch. Als Folge der durch die Lipoidablagerung entstehenden Störung des Lymphabflusses zusammen mit einer möglicherweise gleichzeitig gestörten Passage der Fette durch die Mucosazelle (verminderte Reveresterung) kommt es zu einer verminderten Ausnutzung des Nahrungsfettes und somit zur Steatorrhoe. Die Beeinträchtigung der Lymphzirkulation führt zu makroskopisch auf der Darmoberfläche sichtbaren Stauungen der Lymphgefäße und unter Umständen zur Ascitesbildung. Die morphologischen Veränderungen werden wahrscheinlich durch ein anaerobes Corynebacterium hervorgerufen. Für eine bakterielle Genese der Erkrankung spricht die gelungene Züchtung der Keime aus steril entnommenen Lymphknoten, der elektronenmikroskopische Erregernachweis und der therapeutische Effekt mit verschiedenen Antibiotica. Das **klinische Bild** ist gekennzeichnet durch die Folgen der Resorptionsstörung — Diarrhoe und Steatorrhoe —, durch eine Polyserositis, die sich vorwiegend in Form einer Polyarthritis, Peri- und Endokarditis aber auch als Pleuritis und Peritonitis manifestiert, weiterhin durch eine chronische Bronchitis und periphere Lymphome. Warum es bei dieser sich offensichtlich primär vorwiegend am Darm abspielenden Erkrankung zu entzündlichen Veränderungen an serösen Häuten und an der Bronchialschleimhaut kommt, ist unbekannt. Die

arthritischen Symptome bestehen oft Monate oder gar Jahre, bevor eine Diarrhoe oder Steatorrhoe manifest werden. Unter antibiotischer **Therapie** kommt es zu einer langsamen Besserung der Fettresorptionsstörung und meist einem schnellen Schwinden der arthritischen Beschwerden. Ohne Therapie führt die Erkrankung bei zunehmender Kachexie im Laufe weniger Jahre zum Tode.

Von einem sog. *„symptomatischen Whipple"* spricht man dann, wenn entzündliche oder tumoröse Veränderungen den Lymphabfluß aus der Dünndarmwand behindern und es hierdurch zu Fettresorptionsstörungen kommt.

f) Enterales Eiweißverlustsyndrom (Exsudative [Gastro-] Enteropathie, eiweißverlierende Enteropathie, Eiweißdiarrhoe, idiopathische Hypoproteinämie)

Der physiologische Durchtritt von Plasmaproteinen ins Darmlumen kann bei Lymphstauungen, Lymphfisteln, Lymphangiektasien, entzündlichen, ulcerösen und tumorösen Läsionen der Schleimhaut des Magen-Darm-Traktes um ein Vielfaches gesteigert sein. Die Aminosäuren der in den Magen- und Dünndarm sezernierten Eiweiße werden rückresorbiert und stehen somit wieder für die Eiweißsynthese zur Verfügung. Es wird daher zu keiner Verminderung des Plasmaeiweißes kommen, solange der Organismus in der Lage ist, das sezernierte Protein durch neu synthetisiertes zu ersetzen. Wird jedoch mehr Eiweiß in das Darmlumen ausgeschieden als der Syntheserate entspricht, so resultiert eine Hypoproteinämie.

Das **klinische Bild** ist gekennzeichnet durch hochgradige Ödeme der distalen Körperpartien infolge des bei der Hypoproteinämie niedrigen onkotischen Druckes (vgl. Abb. 6).

Die Diagnose einer exsudativen Gastroenteropathie wird durch den Nachweis der in den Intestinaltrakt sezernierten Eiweiße bzw. den Nachweis i.v. injizierter radioaktiv markierter Proteine oder Kunststofflösungen mit einer Molekülgröße, die der von Plasmaeiweißkörpern entspricht, in den Faeces gesichert (Gordon-Test und ^{51}Cr-Albumin-Test, vgl. S. 61). Im Gegensatz zum Eiweißverlust mit dem Harn bei dem nephrotischen Syndrom, wobei nur die Albumine betroffen sind, werden bei der exsudativen Enteropathie alle Plasmaproteine unabhängig von der Molekülgröße ins Darmlumen ausgeschieden. Dies hat zur Folge, daß sich aufgrund der unterschiedlichen Synthesekapazität für die einzelnen Eiweißfraktionen die Hypoproteinämie vorwiegend in einer Verminderung der Albumine und γ-Globuline manifestiert. Ein weiterer Hinweis auf eine exsudative Enteropathie sind eine Lymphopenie und eine Eisen-, Calcium- und Kupferverminderung im Serum. Je nachdem, welche Ursache dem Eiweißverlustsyndrom zugrunde liegt, spricht man von einem primären oder sekundären Eiweißverlustsyndrom. Ein primäres Eiweißverlustsyndrom liegt dann vor, wenn sich als Austrittsort keine Schleimhautläsion oder eine Erkrankung der Schleimhaut, die zu einer erhöhten Permeabilität führt, eruieren lassen. Bei den Kranken treten die Ödeme vorwiegend an Beinen und Armen meist schon in der Kindheit auf. Als Ursache dieser sog. *idiopathischen Hypoproteinämie* sollen sich Lymphektasien in der Darmwand nachweisen lassen. — Vom *sekundären enteralen Eiweißverlustsyndrom* spricht man dann, wenn der Eiweißverlust in den Magen-Darm-Kanal Folge einer Grundkrankheit ist, die mit einer Schleimhautläsion (Enteritis regionalis, Colitis ulcerosa, Tumoren etc.), einer gesteigerten Durchlässigkeit der Schleimhaut für Plasmaproteine (Sprue, Strahlenenteritis, Ménétrier-Syndrom etc.) oder einer Drucksteigerung in den Lymphgefäßen (Kompression des Ductus thoracicus, Morbus Whipple, extreme Venendruckerhöhung bei Rechtsherzinsuffizienz und Pericarditis constrictiva etc.) einhergeht.

Abb. 6. Hochgradige Ödeme der unteren Körperhälfte bei enteralem Eiweißverlust

Die **Therapie** der Grundkrankheit führt zum Schwinden des unphysiologisch hohen Eiweißverlustes in den Darm. Ist eine kausale Behandlung nicht möglich, so müssen Serum-

eiweiße parenteral zugeführt werden. Weiterhin kann eine diätetische Behandlung mit Fetten mittelkettiger Fettsäuren versucht werden (s. Kap. diätetische Behandlung von Dünndarmerkrankungen).

5. Die diätetische Behandlung von Dünndarmerkrankungen

Dünndarmerkrankungen werden diätetisch behandelt, wenn ein bestimmter Nahrungsbestandteil die Erkrankung auslöst (sog. spezifische Nahrungsmittelintoleranz), wenn Nahrungsbestandteile die Beschwerden vermehren ohne krankheitsauslösend zu wirken (sog. unspezifische Nahrungsmittelintoleranz) und wenn es gilt, bei hochgradig gestörter Resorptionsfunktion den Nährstoffbedarf durch orale Ernährung zu decken.

Die durch einen Nahrungsbestandteil ausgelösten Darmerkrankungen sind die einheimische Sprue (vgl. S. 69), der Lactasemangel (vgl. S. 71) und die seltenen allergischen Erkrankungen des Dünndarms (vgl. S. 72). Bei diesen drei Erkrankungen läßt sich durch diätetische Behandlung — glutenfreie Kost bei der einheimischen Sprue, milchzuckerfreie Diät beim Lactasemangel und Meiden des als Allergen wirkenden Nahrungsbestandteils bei allergischen Darmerkrankungen — eine völlige Symptomfreiheit erzielen.

Neben diesen eine Dünndarmerkrankung auslösenden Nahrungsbestandteilen gibt es solche, die zwar nicht krankmachend wirken, die aber vom Kranken „schlecht vertragen" werden, d.h. Beschwerden verursachen. Hierzu gehören Nahrungsmittel wie z.B. Hülsenfrüchte und manche Gemüsearten, die reich sind an den galaktosehaltigen Oligosacchariden, Raffinose, Stachyose und Verbascose. Diese unverdaulichen Oligosaccharide verursachen abdominelle Beschwerden und Flatulenz, weil sie sowohl beim Gesunden, aber besonders beim Dünndarmkranken, bei dem bereits oft der Dünndarm vermehrt mit Keimen besiedelt ist, bakteriell abgebaut werden. Durch den Reiz der entstehenden organischen Säuren und die Dehnung der Darmwand infolge der Gasentwicklung kommt es zu einer gesteigerten Peristaltik und schmerzhaften Kontraktionen des Darmes. — Ein weiterer Nahrungsbestandteil, der, ohne den Darm zu schädigen, die Symptome einer Darmerkrankung verschlimmern kann, ist das Fett. So wird man z.B. bei der mit Fettresorptionsstörungen einhergehenden einheimischen Sprue zu Beginn der Behandlung den Fettgehalt der glutenfreien Diät geringhalten, weil die nicht resorbierten in tiefere Darmabschnitte gelangenden Fettspaltprodukte die Peristaltik anregen und somit die Beschwerden vermehren. Hat sich die Fettresorption unter Gabe der Diät normalisiert, so kann Fett in beliebiger Menge gegeben werden. Weitere Nahrungsmittel mit einer solchen unspezifischen Intoleranz sind außer Hülsenfrüchten und Fett Kohlgemüse, rohes Obst und Vollkornbrot. Diese Nahrungsmittel müssen nicht generell von Dünndarmkranken gemieden werden, sondern nur dann, wenn sie Intoleranzerscheinungen hervorrufen.

Eine besondere Bedeutung kommt der Diätbehandlung dann zu, wenn es gilt, bei gestörter Resorptionsfunktion oder nach ausgedehnten Dünndarmresektionen den Nährstoffbedarf zu decken. Von großem Wert sind hier die seit einigen Jahren näher untersuchten und in die Therapie eingeführten Triglyceride mittelkettiger Fettsäuren, die unter der Beziehung MCT (medium-chain triglycerides) bekannt wurden. Diese Triglyceride vorwiegend der Caprylsäure (C_8) und der Caprinsäure (C_{10}), deren Brennwert mit 8,0 bis 8,3 Calorien pro Gramm unterhalb dem der langkettigen Fettsäuren liegt, haben den Vorteil, im Darmlumen sehr schnell und auch bei nur geringer Lipase- und Gallenkonzentration hydrolisiert zu werden. Die bei der Verdauung anfallenden Spaltprodukte des MCT werden im Vergleich zu denen langkettiger Fette sehr schnell resorbiert. Der Grund hierfür ist die bessere Wasserlöslichkeit und die Tatsache, daß die Spaltprodukte direkt, ohne daß vorher Micellen gebildet werden müssen, in die Mucosazelle des Darmes aufgenommen werden. Ihre Passage durch die Schleimhautzelle erfolgt, wie aus Abb. 2 ersichtlich, ohne Reveresterung und Chylomikronenbildung. Das heißt, daß MCT dann, wenn eine gestörte Reveresterung in der Mucosazelle die Ursache der Steatorrhoe ist (z.B. einheimische Sprue, Morbus Addison etc.), oder, wenn das Nahrungsfett deshalb nicht bzw. nicht ausreichend resorbiert werden kann, weil die zur Chylomikronenbildung erforderlichen β-Lipoproteide fehlen (A-β-Lipoproteidämie, extremer Eiweißmangel), noch normal resorbiert wird. Der Abtransport der mittelkettigen Fettsäuren erfolgt (vgl. Abb. 2) mit dem Pfortaderblut, also nicht auf dem Lymphwege. Folglich wird auch dann, wenn eine Steatorrhoe Folge eines gestörten Lymphabflusses ist, eine diätetische Behandlung mit MCT indiziert sein.

Eine weitere wichtige Indikation für MCT sind Erkrankungen, bei denen die Lymphproduktion im Bauchraum und damit der Druck in den Lymphgefäßen herabgesetzt werden soll. Dies sind insbesondere die exudative Enteropathie, der Chylothorax und die Chylurie. Ersetzt man die konventionellen Nahrungsfette weitgehend durch MCT, so erreicht man über eine Reduktion des Lymphdruckes eine erhebliche Verminderung der Eiweißausscheidung in

den Darm und einen geringeren Übertritt von Lymphe in die Brusthöhle und in die ableitenden Harnwege.

Bei der Anwendung von MCT ist folgendes zu beachten: Das Fett darf, da es sich bei höheren Temperaturen zersetzt und flüchtig ist, nicht über 100°C erhitzt werden. Es muß den Speisen folglich nach der Hitzebehandlung zugesetzt werden.

Höher als 1 g/kg Körpergewicht pro Tag soll MCT nicht dosiert werden. Da möglicherweise als Folge der sehr schnell ablaufenden Resorption anfänglich Unverträglichkeitserscheinungen auftreten können, sollte die Behandlung mit niedrigen Dosen, etwa 30—40 g täglich, begonnen werden. Weiterhin ist zu beachten, daß die mit dem Pfortaderblut zur Leber transportierten mittelkettigen Fettsäuren schnell metabolisiert werden. Hierdurch bedingt kann es gelegentlich zu einer Ketonämie bzw. Azotämie kommen.

Die Ernährung durch eine Magenverweilsonde ist vorwiegend bei Bewußtlosen, bei Schluckstörungen, der Anorexia nervosa, hochgradiger Inappetenz etc. indiziert. Die flüssige Nahrung wird durch eine über die Nase eingeführte Verweilsonde (dünner Plastik- oder Gummikatheter) in kleinen Portionen über den Tag verteilt oder als Dauertropf appliziert. Bei Darmkranken ist eine Sondenernährung dann angezeigt, wenn infolge von Inappetenz die spontane Nahrungsaufnahme unzureichend ist bzw. dann, wenn leicht resorbierbare optimal zusammengesetzte Diäten wegen des Geschmackes vom Kranken abgelehnt werden. Ein weiterer Vorteil der Sondenernährung ist der, daß kontinuierlich in Form eines Dauertropfes auch über Nacht (Drip-feeding) Nahrung zugeführt werden kann. Von der Industrie werden hinsichtlich der Nährstoffrelation optimal zusammengesetzte Präparate angeboten, die nach Anrühren mit Wasser per Sonde appliziert werden können. Der in den genannten Präparaten oft recht hohe Gehalt an Milchzucker kann jedoch zu Unverträglichkeitserscheinungen führen. Für Dünndarmkranke besonders geeignet sind Zubereitungen, die MCT enthalten (z. B. Portagen). Die früher häufig angewandten *Nährklysmen* haben, wegen der geringen Resorptionskapazität des Dickdarmes keine Bedeutung.

Von großer praktischer Bedeutung ist hingegen die *parenterale Ernährung*. Hierbei wird versucht, den Kranken durch Infusionen sowohl mit essentiellen Nährstoffen (Eiweiß, Vitaminen, Mineralien) als auch mit Calorien ausreichend zu ernähren. Zur Anwendung kommt die parenterale Ernährung vorwiegend im Rahmen der postoperativen Behandlung, bei Darmatonien, schweren Verlaufsformen der akuten Pankreatitis und bei hochgradigen Resorptionsstörungen. Während die parenterale Zufuhr von Vitaminen, Mineralien und Eiweiß in Form von Eiweißhydrolysaten bzw. Mischungen synthetischer Aminosäuren keine Schwierigkeiten bereitet, gelingt es unter Umständen nicht, den Calorienbedarf parenteral ausreichend zu decken. Da hochkonzentrierte Glucoselösungen die Venenwand schädigen, können maximal 10%ige Zukkerlösungen infundiert werden. Da jedoch 1000 ml 10%ige Glucoselösung nur 400 Calorien enthalten, müssen, um den Tagesbedarf von etwa 2000 Calorien in Form von Glucose zu decken, bereits 5 Liter Wasser infundiert werden. Der Nachteil der großen Volumina kann umgangen werden, wenn man den Calorienbedarf durch i.v. Gabe von Fettemulsionen, die durch Zusatz von Glucose, Sorbit, Xylit oder Glycerin dem Blut isoton gemacht sind, deckt. Eine 10%ige Fettemulsion mit Kohlenhydratzusatz enthält bereits 1200 Calorien pro 1000 ml. Unverträglichkeitserscheinungen (Temperaturanstieg, Dyspnoe, Gelenkschmerzen) können eine Anwendung der Fettemulsionen bei einem Teil der Patienten unmöglich machen. Infusionen größerer Fettmengen über längere Zeit haben regelmäßig ein Überladungssyndrom, was sich in Oberbauchschmerzen, Leber- und Milzvergrößerungen, Gerinnungsstörungen, Fieber, Ikterus etc. äußert, zur Folge.

6. Darmparasiten

Darmparasiten sind sehr häufig; sie verdienen deshalb die besondere Aufmerksamkeit des Arztes. Es handelt sich um Enthelminthen (Eingeweidewürmer) oder Protozoen. Die größere Bedeutung kommt den Wurminfektionen zu, besonders bei Kindern. Doch können manche Würmer, besonders Bandwürmer und Ascariden, auch bei Erwachsenen zu schweren Krankheitsbildern führen. Die Diagnose gründet sich auf den unmittelbaren Nachweis der Würmer oder ihrer Eier im Stuhl. Manche Würmer bewirken im Blut eine Eosinophilie.

Abb. 7. Wurmeier. (Nach Lehnartz-Meyer, Mikrobiologie und Chemie am Krankenbett, 10. Aufl. Berlin 1922)

Technik des Wurmeiernachweises. Entnahme mehrerer Proben von verschiedenen Stellen der Faeces. Kleine Stückchen werden mit etwas physiologischer Kochsalzlösung, besser 10%ige Essigsäure, verrieben und dünn ausgestrichen, mit einem Deckglas bedeckt und zunächst mit schwacher Vergrößerung mikroskopiert. Zur besseren Sichtbarmachung dient ein Zusatz von 2%iger Eosinlösung oder Lugolscher Lösung. Zur Anreicherung gibt man mehrere erbsengroße Stuhlproben zu etwa 10 cm^3 verdünnter (16—18%iger) Salzsäure oder Antiforminlösung, verreibt bis zur homogenen Emulsion, fügt die gleiche Menge Äther hinzu, schüttelt kräftig und gibt das Gemisch durch ein engmaschiges Drahtnetz in ein Zentrifugenröhrchen. Anschließend 1 min zentrifugieren, Bodensatz mit physiologischer Kochsalzlösung aufschwemmen und nochmals zentrifugieren. Die Eier finden sich im Bodensatz. — Oder: Mehrere Faecesproben mit der 20fachen Menge gesättigter Kochsalzlösung versetzen, bis zur Herstellung einer homogenen Emulsion verreiben, 30 min stehenlassen und von der Oberfläche, an der sich die Wurmeier infolge ihres geringeren spezifischen Gewichtes anreichern, etwas Material mit einer Öse zur mikroskopischen Untersuchung entnehmen.

a) Bandwürmer (Cestoden)

sind lange, platte Würmer mit einem kleinen Kopf (Scolex), der mit Saugnäpfen oder Hakenkränzen ausgerüstet ist. Sie gehören zu der Gruppe der Plathelminten (Plattwürmer). An den Kopf schließen sich die Glieder (Proglottiden) an, die um so größer sind, je weiter sie vom Kopf entfernt sind. Jedes Glied enthält einen zwittrigen Geschlechtsapparat; die Befruchtung erfolgt durch Selbstbegattung. Aus den Eiern entwickeln sich nach Aufnahme in den Magen-Darm-Kanal eines Zwischenwirtes die Embryonen, die nach Durchbohrung der Darmwand auf dem Blutweg in verschiedene Organe gelangen und dort zu sog. Finnen (Cysticercen) heranwachsen. Aus den Finnen des Zwischenwirtes entsteht nach Aufnahme in den Magen-Darm-Kanal des Endwirtes der eigentliche Bandwurm. Der Mensch ist bei den Cestoden Zwischen- und Endwirt. Im ersten Fall entwickelt sich der sog. Echinococcus (vgl. S. 127), der das Finnenstadium des Hundebandwurms (Taenia echinococcus) darstellt.

Taenia saginata (Rinderbandwurm). Bei uns der häufigste Bandwurm, 4—8 m lang. Endglieder 12—14 mm, Kopf 1—2 mm breit, mit 4 Saugnäpfen ohne Hakenkranz. Nudelförmige Proglottiden mit Uterus und seitlicher Geschlechtsöffnung, gehen oft spontan ab (Eier vgl. Abb. 8). Die Finnen finden sich in der Muskulatur des Rindes und gelangen durch den Genuß von rohem Rindfleisch in den Magen-Darm-Kanal des Menschen.

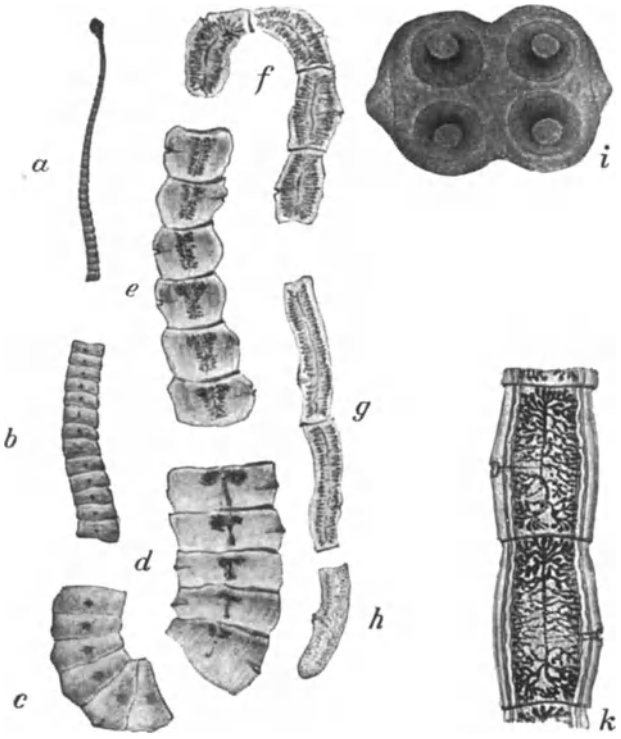


Abb. 8. Taenia saginata. *a* Kopf und Hals; *b* junge Proglottiden; *c* junge Proglottiden mit beginnender Entwicklung der Geschlechtsorgane; *d* breiteste Glieder; *e* unreife Proglottiden mit fast fertig ausgebildeten Geschlechtsorganen; *f* reife Proglottiden mit fast ausgebildeten Geschlechtsorganen; *g* reife langgestreckte Proglottiden; *h* leere Proglottiden ohne Eier; *i* Kopf mit vier Saugnäpfen ohne Hakenkranz (starke Vergrößerung); *k* Proglottiden mit reifem Uterus (starke Vergrößerung). (Nach Neumann-Mayer bzw. Zschokke)

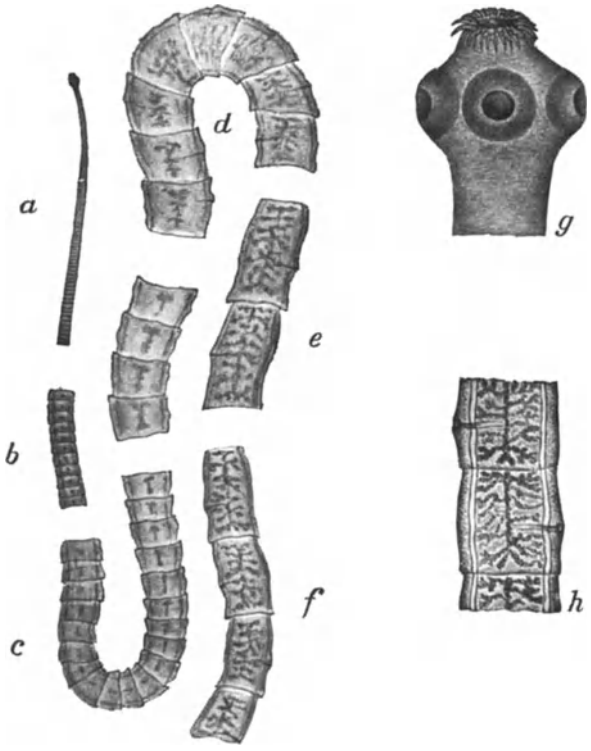


Abb. 9. Taenia solium. *a* Kopf und Hals; *b* junge Proglottiden; *c* junge Proglottiden mit beginnender Entwicklung der Geschlechtsorgane; *d* quadratische, fast reife Glieder; *e* reife Glieder; *f* dünnere Endglieder; *g* Kopf mit vier Saugnäpfen und doppeltem Hakenkranz (starke Vergrößerung); *h* Glieder mit reifem Uterus (starke Vergrößerung). (Nach Neumann-Mayer bzw. Zschokke)

Taenia solium (Schweinebandwurm). In Mitteleuropa infolge der gesetzlichen Fleischbeschau heute selten. Bis 3½ m lang. Endglieder bis 8 mm breit. Kopf etwa so groß wie der des Rinderbandwurmes, mit 4 Saugnäpfen und Hakenkranz. Uterus gröber verästelt als bei Taenia saginata (vgl. Abb. 9). Glieder gehen, im Gegensatz zu letzterer, nur mit dem Stuhlgang, nie spontan ab. Deshalb wird Taenia solium seltener erkannt. Eier sehr ähnlich denen von Taenia saginata. Die erbsengroßen, bläschenförmigen Finnen (Cysticercus cellulosae) finden sich in der Muskulatur des Schweines. Wenn durch Selbstinfektion Eier in den Magen des Menschen gelangen, kann der Mensch zum Zwischenwirt werden, dann können sich auch bei ihm Cysticercen entwickeln, besonders in Haut, Auge, Gehirn und Herzmuskulatur.

Taenia nana (Zwergbandwurm). In Mitteleuropa sehr selten, häufiger in den Mittelmeerländern, besonders bei Kindern. Wird nur 15 mm lang und nur 0,5—0,7 mm breit. Eier rund bis oval ohne die für die Eier der anderen Bandwürmer charakteristische radiäre Streifung der Hülle. Der Mensch ist gleichzeitig Zwischenwirt und Wirt, die Cysticercen leben in der Dünndarmschleimhaut.

Dibothriocephalus latus (Fischbandwurm). Hauptsächlich in Skandinavien, Finnland, Baltikum sowie am Kurischen Haff. 9 m lang. Proglottiden breiter als lang, Kopf lanzettenförmig mit 2 flachen Sauggruben. Uterus rosettenförmig. Eier größer als die der Taenien, oval, mit wabiger Struktur der Schale und häufig offenem Deckel (vgl. Abb. 10). Primäre Zwischenwirte sind Planktonkrebse (Cyclops u. a.), sekundäre Zwischenwirte Süßwasserfische (Hecht, Barsch u. a.). Der Mensch infiziert sich durch Genuß roher oder ungenügend geräucherter Fische.

Klinisches Bild der Bandwurminfektion. Krankheitserscheinungen können, insbesondere bei Infektion mit Taenia saginata und solium, ganz fehlen oder geringfügig sein. Allgemeinerscheinungen sind Kopfschmerzen, Leibschmerzen, Schwindel, Kitzeln in der Nase, dyspeptische Beschwerden, Heißhunger oder Appetitlosigkeit, Herzklopfen, bei Kindern auch zentralnervöse Erscheinungen wie Meningismus oder epileptiforme Krämpfe. Häufig kommt es zu erheblichem Gewichtsverlust. Die Kranken sehen schlecht aus, haben halonierte Augen; im Blut findet sich eine Eosinophilie, gelegentlich auch eine leichte Anämie. Nur bei Bothriocephalus latus-Infektionen können sich Anämien erheblicheren Ausmaßes von perniciosaähnlichem Charakter entwickeln (Verbrauch des Vitamins B_{12} durch den Parasiten). Im Stuhl finden sich die charakteristischen Eier. Gelegentlich können Taenien bei der Röntgenuntersuchung

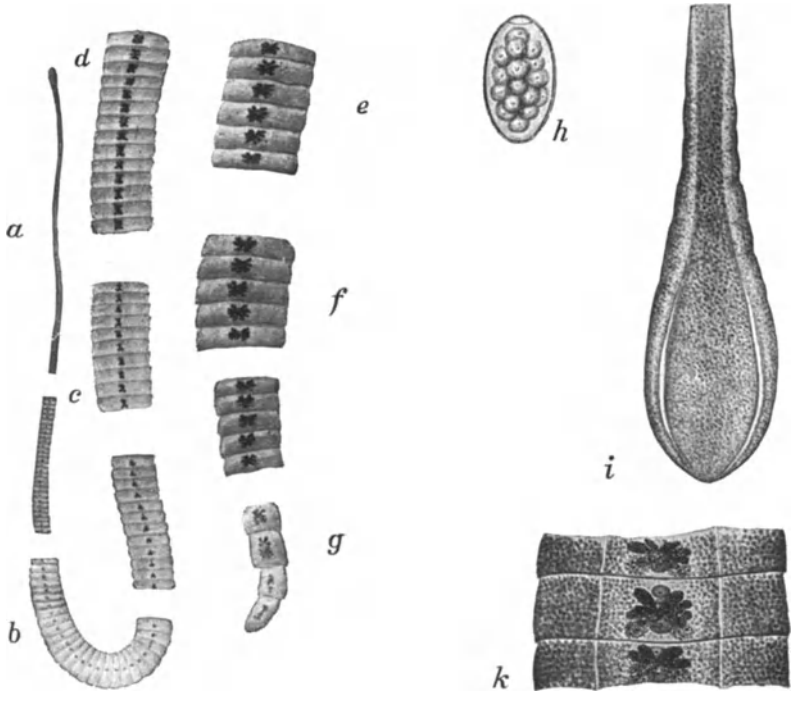


Abb. 10. Dibothriocephalus latus. *a* Kopf; *b* jüngste Glieder; *c* Glieder mit den ersten Eiern im Uterus; *d* Glieder, in denen der Uterus die ersten Windungen bildet; *e* Glieder mit völlig entfaltetem Uterus; *f* Glieder mit größter Breite; *g* Endglied; *h* Ei; *i* Scolex (starke Vergrößerung); *k* reife Proglottiden (starke Vergrößerung). (Nach Neumann-Mayer, Schürmann und Zschokke)

als bandförmige Füllungsdefekte sichtbar werden.

Therapie. Die Bandwurmbehandlung sollte heute mit dem im Gegensatz zu den früher üblichen Mitteln völlig nebenwirkungsfreien Niclosamid (N-[2 Chlor-4-Nitrophenyl]-5-Chlor-Salicylamid) erfolgen (z.B. Yomesan). Die Substanz wirkt blockierend auf den Citronensäurecyclus der Würmer und zerstört weiterhin die äußere Schutzschicht, so daß die Tiere von Darmproteasen angegriffen werden können. Die Folge hiervon ist, daß der Bandwurmkopf als Zeichen des Therapieerfolges meist nicht in den Faeces aufzufinden ist. — Erwachsene nehmen im Anschluß an das Frühstück einmalig 2 Gramm Niclosamid per os. Anschließendes Abführen ist lediglich bei Befall mit Taenia solium erforderlich, um die Gefahr einer Cysticercose durch Freiwerden von Eiern im Darm zu verhindern.

b) Nematoden

Aus der Gruppe der Nematoden (Faden-, Rund- und Spulwürmer) — hierbei handelt es sich um lange, spindel- oder fadenförmige, zylindrische Würmer, die in der Regel zweigeschlechtlich sind — haben als Parasiten für den Menschen folgende die größte praktische Bedeutung:

Ascaris lumbricoides (Spulwurm). Regenwurmartig; Männchen bis 20, Weibchen bis 40 cm lang und bis 5 mm dick. Sehr muskelkräftig und beweglich. Die relativ großen Eier sind leicht kenntlich an ihrer dicken, eigentümlich gebuckelten Hülle (vgl. Abb. 11). Sie können im Stuhl fehlen, wenn nur männliche Exemplare vorhanden sind. Die Ascariden halten sich, oft in großer Zahl (bis zu 100 Exemplaren und mehr), im Jejunum auf, wandern aber gern aufwärts, besonders bei Achylie oder auch bei allgemein geschwächten Individuen. Dann können sie in den Magen und durch den Oesophagus in die Mundhöhle und den Nasenrachenraum gelangen. Auch bohren sie sich nicht selten in enge Gänge, z.B. den Choledochus ein, wodurch sie zur Ursache von Stauungsikterus, in seltenen Fällen sogar Leberabscessen werden können. Die Infektion erfolgt durch Verschlucken der Eier. Der Ascaridenbefall ist besonders stark in Zeiten, in denen die allgemeine Hygiene absinkt. Die Ursache ist nicht selten im Genuß von kopfgedüngtem, ungenügend gereinigtem Gemüse zu suchen. Die im Dünndarm ausgeschlüpften Larven durchwandern die Darmwand und gelangen mit dem Blutstrom in die Lunge (9—16 Tage nach der Infektion), wo sie aus den Capillaren auswandern. So kommen sie in den Bronchialbaum, aus dem sie durch das Flimmerepithel in den Rachen befördert werden. Durch Verschlucken gelangen sie zum zweitenmal in den Dünndarm, wo sie nunmehr zu geschlechtsreifen Würmern heranwachsen (die ersten Eier im Stuhl erscheinen etwa 70 Tage nach der Infektion).

Abb. 11. Ascaris lumbricoides. (Nach Neumann-Mayer)

Die klinischen Erscheinungen der Ascaridiasis können gering sein oder auch ganz fehlen. Manchmal fällt das blasse Aussehen der Patienten auf; häufig sind die Augen auffallend stark haloniert. Die Beschwerden bestehen in Leibschmerzen, meist in der Nabelgegend, manchmal Durchfällen und Nasenjucken. Im Blut findet sich gelegentlich eine mäßige hypochrome oder normochrome Anämie, fast immer eine Eosinophilie, im Stuhl nicht selten okkultes Blut. Beim Durchwandern der Larven durch die Lunge können flüchtige Infiltrate entstehen, die mit hoher Bluteosinophilie einhergehen und klinisch in Form einer leichten fieberhaften Bronchitis oder Bronchopneumonie verlaufen (Löffersches eosinophiles Infiltrat, vgl. I, S. 608). Wurmeier können, falls nicht bereits geschlechtsreife Weibchen im Darm vorhanden sind, frühestens 2 Monate nach einem solchen Ereignis im Stuhl gefunden werden. Komplikationen erwachsen aus den bereits erwähnten Wanderungen der Würmer, außerdem — bei sehr starkem Befall — durch die Gefahr des Ileus. Die Diagnose ergibt sich aus der Beobachtung abgehender Würmer oder dem Nachweis von Eiern im Stuhl, der aber beim Fehlen von weiblichen Exemplaren versagen kann. Sie kann bisweilen durch die Röntgenuntersuchung gefördert werden, bei der sich die Ascariden als Aussparung des Kontrastschattens darstellen, evtl. mit dünnem, zentralem Schattenstreifen, entsprechend dem kontrastmittelgefüllten Wurmdarm.

Oxyuris vermicularis (Madenwurm, Pfriemenschwanz). Sehr häufig, besonders bei Kindern. Männchen 7 mm, Weibchen 10—12 mm lang. Die in dem Embryo enthaltenen, bohnenförmigen Eier werden nachts von den herauswandernden Weibchen in der Umgebung des Afters abgelegt und sind infolgedessen nur selten im Stuhl zu finden. Am besten gewinnt man sie durch Abschaben der Analgegend (oder durch dort aufgeklebte Cellophanstreifen). Die Würmer leben vorzugsweise im Coecum und in der Appendix. Oft finden sie sich im Stuhl, wo sie durch ihre weiße Farbe und ihre lebhaften Eigenbewegungen leicht kenntlich sind. Die Beschwerden bestehen hauptsächlich in nächtlichem Juckreiz am After, wodurch die Nachtruhe und damit das

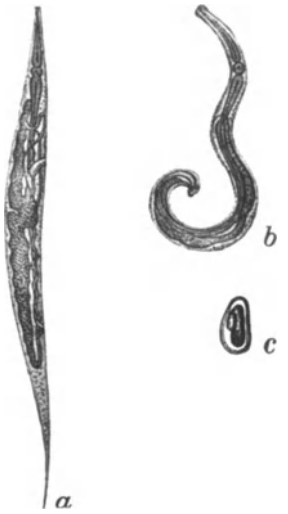


Abb. 12. Oxyuris vermicularis. *a* Weibchen; *b* Männchen; *c* Ei. (Nach Schürmann)

Allgemeinbefinden, bei Kindern auch die Leistungsfähigkeit, erheblich gestört werden kann. Durch Kratzen am After gelangen die Eier unter die Fingernägel, von da aus in den Mund, so daß die Befallenen sich immer wieder von neuem infizieren. Andere Infektionsmöglichkeiten entstehen durch Aufnahme der Wurmeier mit dem Staub. Nur bei Erwachsenen scheint auch eine rectale Retroinfektion durch Zurückkriechen der außerhalb des Afters ausgeschlüpften Larven vorzukommen. Ob auch in der Darmschleimhaut abgelegte Eier zur Entwicklung kommen, ist fraglich.

Therapie. Sowohl bei Ascariden- als auch bei Oxyurenbefall sollte die Therapie mit einem Piperazin-Präparat (z. B. Eraverm, Tasnon) erfolgen. Die Substanz ist gut verträglich. Gelegentlich beobachtete neurotoxische Erscheinungen sind im allgemeinen nur bei Überdosierung und langfristiger Applikation zu erwarten. — Geringer als bei Piperazinderivaten ist die Erfolgsquote mit Enzympräparaten, den sog. Vermolytica, welche durch Andauen die Tiere abtöten.

Trichocephalus dispar (Peitschenwurm). 4—5 cm lang, mit fadenförmigem Kopfteil und kurzem, dickem Schwanzende, das beim Männchen eingerollt ist. Ovale Eier mit knopfförmigen Auftreibungen an beiden Enden (vgl. Abb. 7). Die Infektion erfolgt ohne Zwischenwirt. Die Würmer leben im Anfangsteil des Colon bzw. im Coecum, wo sie sich mit ihrem dünnen Kopfteil in die Schleimhaut bohren. Dadurch können sie okkulte Blutungen, oft als einziges Symptom, hervorrufen.

Therapie. Nur der schwere Befall ist behandlungsbedürftig. Das Dithiazamin zeigt die besten Behandlungserfolge, ist aber nicht nebenwirkungsfrei (Erbrechen, Durchfall etc.) und darf bei gleichzeitig bestehenden entzündlichen Darmerkrankungen wegen der Gefahr einer zu großen Resorption nicht gegeben werden. — Alle übrigen Nematodenmittel wirken bei Peitschenwurmbefall nur in etwa 50% der Fälle.

Ankylostoma duodenale (Hakenwurm, Grubenwurm). In Deutschland (Ruhrgebiet) erst Ende des vorigen Jahrhunderts aus südlichen Breiten eingeschleppt. Männchen 10 mm, Weibchen bis 18 mm lang. Mundöffnung mit hakenförmigen Zähnen. Eier von ovaler Gestalt mit 2—4 kugelförmigen Furchungszellen ohne doppelt konturierte Hülle. Der Parasit lebt im oberen Dünndarm, wo er sich in der Schleimhaut festbeißt. Die mit dem Kot nach außen gelangten Eier entwickeln sich im Wasser oder in feuchter, warmer Erde. Die ausgeschlüpften Larven dringen durch die unversehrte Haut in den Körper ein und gelangen über Lunge, Bronchialbaum, Rachen in den Darm, wo sie zu geschlechtsreifen Würmern heranwachsen. Befallen werden vornehmlich Menschen, die viel in feuchter Erde arbeiten (Gruben- und Tunnelarbeiter). Bei der Infektion Rötung und Quaddelbildung der Haut an der Durchtrittsstelle der Larven. Fünf Wochen später treten die Zeichen des Wurmbefalls auf: Appetitlosigkeit, Übelkeit, kolikartige Leibschmerzen, Durchfälle. Im Stuhl findet sich okkultes Blut. Im Blut anfangs Leukocyten und Eosinophilie; später entwickeln sich eine schwere hypochrome mikrocytäre Anämie und eine starke Reduktion des Allgemeinzustandes. Von weiteren Symptomen seien Ödeme, nephritisähnliche Bilder, Herz- und Kreislaufstörungen sowie Erscheinungen von seiten des Zentralnervensystems (kombinierte Strangdegeneration) erwähnt. — Dem Ankylostoma duodenale verwandt ist die amerikanische Spielart *Necator americanus (Hookworm)*. Die klinischen Erscheinungen sind ähnlich wie bei Ankylostomabefall.

Therapie. Die wirksamste Therapie ist die mit Bephenium hydroxynaphthoat in einer einmaligen Dosis von 5 g. Nach etwa 14 Tagen sollte die Behandlung wiederholt werden.

Strongyloides stercoralis (Zwergfadenwurm). Endemisch in südlichen Breiten, bei uns sehr selten. Lebt in zwei Generationen, von denen nur eine im Dünndarm parasitiert. Länge etwa 2,2 mm. Führt zu entzündlichen Ulcerationen im oberen Dünndarm. Das Krankheitsbild (Anguillulosis) äußert sich in Leibschmerzen, Kopfschmerzen, schleimigen Diarrhoen, Abmagerungen, Anämie, gelegentlich Urticaria. Häufig besteht eine besonders hohe Bluteosinophilie.

Therapie. Die Beseitigung der Strongyloidesinfestation ist sehr schwierig. Mittel der Wahl ist das bei der Behandlung von Trichocephalus bereits beschriebene Dithiazonin.

Schistosomen (Bilharzien). Errger, der in den Tropen sehr verbreiteten Darmbilharziose sind Schistosoma mansoni und Schistosoma japonicum. Die sich in Wasserschnecken (Zwischenwirt) entwickelnden Cercarien bohren sich durch die Haut. Auf dem Blut- und Lymphweg gelangen sie zur Leber und Lunge, wo sie heranwachsen und anschließend zu den Intestinalgefäßen, wo die Eiablage erfolgt. Die Eier durchdringen die Darmwand und werden mit den Faeces ausgeschieden. Gelangen die Eier ins Wasser, so entwickeln sich hieraus Larven (Mirocidien), die in den bereits genannten Zwischenwirt eindringen und sich hier wieder zu Cercarien entwickeln. — Das klinische Bild der Darmbilharziose ist gekennzeichnet durch Fieber, Gelenkschmerzen, Bronchitis, allergische Hauterkrankungen, Darmfunktionsstörungen. — Die *Therapie* erfolgt mit den nicht ganz nebenwirkungsfreien Nitrothiazolpräparaten.

Aus der Gruppe der Protozoen findet sich gelegentlich **Lamblia intestinalis** (Cereomonas intestinalis), ein 10—20 μ langer, birnen- oder löffelförmiger Flagellat mit 8 Geißeln, der im Frischpräparat zuckende Eigenbewegungen zeigt, im Duodenum. Im normalen Stuhl treten nur die ovalen 8—14 μ langen Cysten auf. Nachweis nur im frischen Duodenalsaft möglich. Die Pathogenität ist umstritten. Viele Lamblienträger sind völlig beschwerdefrei. In anderen Fällen sind Lamblien möglicherweise Ursache hartnäckiger Diarrhoen, leichter Cholangitiden mit Lebervergrößerung und Erhöhung des Serumbilirubins sowie pankreatischer Symptome. Wenn man auch gelegentlich eine Besserung derartiger Zustände nach erfolgreicher Therapie der Lambliasis erleben kann, sollte man sich doch mit dieser Diagnose nur nach Ausschluß aller anderen Ursachen und bei positivem Parasitennachweis zufrieden geben.

Therapie. Atebrin 3 × 0,1 6 Tage lang oder Acranil.

E. Krankheiten des Dickdarms

HANS ADOLF KÜHN

Mit 3 Abbildungen

1. Anatomische und physiologische Vorbemerkungen

Der Dickdarm gliedert sich in das Colon *ascendens*, das an der rechten hinteren Bauchwand fest mit ihr verwachsen nach oben zieht, das Colon *transversum*, das infolge seines langen Mesenteriums tief herabhängen kann, und das Colon descendens, das ebenfalls fest mit der hinteren Bauchwand verbunden ist. Das Ileum mündet an der *Bauhinschen Klappe*, an der Grenze zwischen Coecum und Colon ascendens in den Dickdarm. Am unteren Ende des Coecums mündet die *Appendix* (Processus vermiformis), ein 5—10 cm langes, bleistiftdickes und auf Grund seines ziemlich langen Mesenteriolums gut bewegliches, blind endendes Darmstück. Das an das Colon descendens anschließende *Sigma* bildet eine S-förmige Schlinge (S-Romanum), bevor es in den Mastdarm *(Rectum)* übergeht. Das Rectum besitzt im unteren Abschnitt, etwa 10 cm oberhalb seiner Mündung, eine Erweiterung, die sog. *Ampulle*. Die recht- oder spitzwinklige Übergangsstelle des Quercolons in den an- bzw. absteigenden Colonast werden als rechte bzw. linke *Flexur* bezeichnet. Die linke steht infolge ihrer Fixierung am Zwerchfell höher als die am unteren Rand der Leber liegende rechte. Der Dickdarm zeigt in regelmäßigen Abständen Einschränkungen seiner Lichtung *(Haustren)*, seine Muskulatur ist in drei längsverlaufenden Bändern, sog. *Tänien*, angeordnet.

Die *arterielle Blutversorgung* des Dickdarms erfolgt über die A. mesenterica superior (Colon ascendens) sowie die A. mesenterica inferior (distales Colon, Sigma und Rectum). Die abführenden *Venen* sind die V. mesenterica inferior, die in die Pfortader einmündet (daher die Beteiligung der Leber bei entzündlichen Dickdarmerkrankungen, z. B. Colitis ulcerosa). Die Venen des Rectums haben dagegen über die V. iliaca interna Verbindung mit der unteren Hohlvene bzw. über die V. rectalis cran. zur Pfortader.

Die *Motorik* des Dickdarms erfolgt in Form der sog. Pendelbewegungen, die mit Formveränderungen der Haustren einhergehen, ferner mit den sog. großen Colonbewegungen, durch die der Inhalt schubweise über größere Strecken vorwärtsbewegt wird. Schließlich werden auch retroperistaltische Wellen beobachtet. Die Colonbewegungen unterliegen der Steuerung durch das vegetative Nervensystem. Die *Innervation* erfolgt über die Nn. splanchnici sup. und inf., die sympathische und parasympathische Fasern (aus dem Grenzstrang bzw. dem N. vagus) führen. Nur der Sphincter externus des Mastdarmes wird willkürlich (über den 4. Sacralnerven) innerviert.

Bakterien finden sich in großen Mengen im Dickdarm (Dickdarmflora). Vorwiegend handelt es sich um Coli, grampositive Kokken (Enterokokken), Anaerobier, Bac. lactis aerogenes u. a. m. Sie synthetisieren Vitamine, vor allem des B-Komplexes und Vitamin K, die jedoch entgegen früherer Ansicht nicht resorbiert werden. Die Colonbakterien sind auch die Ursache der Eiweißfäulnis, wobei giftige Abbauprodukte wie Ammoniak, Indol, Skatol, Phenol, Schwefelwasserstoff u. a. m. entstehen, die z. T. in der Leber durch Kopplung an Glucuronsäure und Schwefelsäure entgiftet werden. Durch die Wirkung der Bakterien entstehen auch die Darmgase (zusammengesetzt aus N, Ch_4, CO_2 und O_2). Der Kot besteht zu 30—50% aus lebenden oder abgestorbenen Bakterien. Der Begriff der sog. *„Dysbakterie"* hat in früheren Zeiten eine Rolle bei der Erklärung zahlreicher uncharakteristischer Allgemeinbeschwerden gespielt. Man verstand darunter Zustände, die angeblich durch das Überwuchern entarteter, d. h. biologisch „minderwertiger" Colistämme verursacht würden. Heutzutage wird solchen Varianten der Darmflora keine pathogenetische Bedeutung mehr beigemessen.

Die Aufgabe des Dickdarms besteht im wesentlichen in der Eindickung des Kotes durch Wasserresorption und seiner Weiterbeförderung, die durch die Fähigkeit zur Schleimbildung erleichtert wird. Resorbiert werden im Dickdarm Salze, Gase (CO_2, CH_4), zum geringen Teil wahrscheinlich auch Alkohol und Glucose. Endlich ist der Dickdarm ein Ausscheidungsorgan, besonders für Cholesterin, Metalle und manche organischen Gifte. Bei der Ausscheidung unphysiologischer Stoffe kann es zur *Ausscheidungscolitis* kommen (z. B. bei Quecksilbervergiftung, Urämie, s. S. 213).

2. Untersuchungsmethoden

Die wichtigste Methode zur Untersuchung des Dickdarmes ist die *Röntgenuntersuchung*. Sie erfolgt in Form des *retrograden Kontrasteinlaufes* (Abb. 1), evtl. mit nachfolgender Luftfüllung (als sog. *Doppelkontrastmethode*). Dadurch lassen sich Veränderungen des Schleimhautreliefs besonders gut

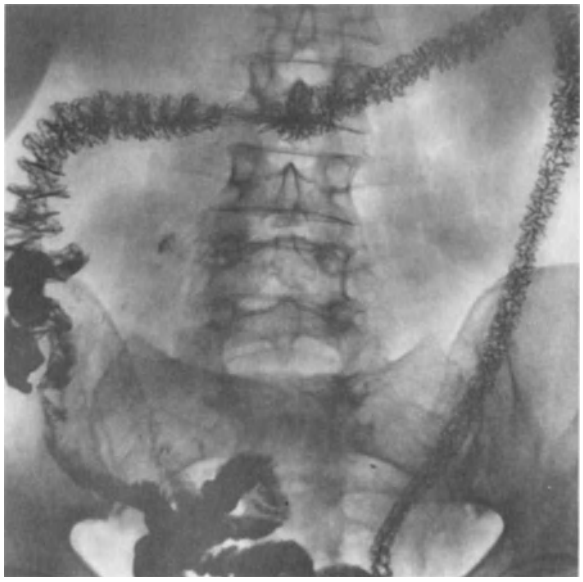


Abb. 1. Colon-Kontrasteinlauf (normaler Befund). Regelrechtes zart gefiedertes Faltenrelief der Colonschleimhaut

zur Darstellung bringen, während für die Erkennung von Strikturen und Stenosen die Vollfüllung besser geeignet ist. Die röntgenologische Darstellung des Dickdarmes durch orale Verabreichung des Kontrastmittels (Kontrolle nach 8 und 24 Std) ist nur als Behelfsmaßnahme gerechtfertigt, wenn der rectale Kontrasteinlauf technisch nicht durchführbar ist (z. B. bei zu hohem Alter des Patienten). Diese Methode erlaubt aber keine sicheren Aussagen über das Vorliegen krankhafter Veränderungen; vor ihrer Anwendung, z. B. bei Verdacht auf Coloncarcinom, ist deshalb dringend zu warnen.

Für die Untersuchung des Rectums ist die *Rectoskopie* die beherrschende diagnostische Methode und der Röntgenuntersuchung überlegen. Immer sollte die digitale Austastung der Ampulle vorausgehen. Die Rectoskopie wird nach gründlicher Vorbereitung (am Vorabend 10—15 Tropfen Tinctura opii, 2 Std vorher hoher Einlauf) mit dem Rectoskop, einem hinten mit einer Glasscheibe verschlossenen, mit einer Beleuchtungsvorrichtung und einem Gebläse versehenen Metallrohr vorgenommen und gestattet die Besichtigung des Rectums, u. U. auch des unteren Sigma (bis max. 30 cm oberhalb des Analrings). Für die Besichtigung der Ampulle und des inneren Analringes genügt das kurze *Proktoskop*. Die rectoskopische Untersuchung wird in der Weise durchgeführt, daß man mit möglichst geringer Lufteinblasung und unter optischer Kontrolle den Krümmungen des Rectums nachgeht. Probeexcisionen zur histologischen Untersuchung können durch das Rectoskop entnommen werden. Bei Tumorverdacht (Rectum-Carcinom) entnimmt man das Gewebe am besten mit einer für diesen Zweck besonders konstruierten Faßzange, bei entzündlichen Prozessen (z. B. Colitis) mit Hilfe der Saugbiopsie. Das hierfür verwendete Instrument arbeitet nach dem gleichen Prinzip wie bei der Magensaugbiopsie (s. S. 30).

Die *Reihenfolge* der besprochenen Untersuchungsmethoden bei der Untersuchung von Colon und Rectum ist im allgemeinen die folgende:

1. digitale Untersuchung,
2. Rectoskopie (evtl. mit Biopsie),
3. Röntgenkontrasteinlauf.

Nur in den Fällen, bei denen sich der begründete Verdacht auf einen im Colon lokalisierten Prozeß richtet (z. B. bei entsprechendem Palpationsbefund) kann der Kontrasteinlauf als erste Maßnahme durchgeführt werden.

Auf die Bedeutung und die Methoden der *Stuhluntersuchung* wurde bereits bei der Diagnostik der Dünndarmerkrankungen eingegangen. In der Diagnostik der Dickdarmerkrankungen ist die makroskopische Besichtigung des Stuhles wichtig. Sie berücksichtigt Konsistenz, Beimengungen von Blut und Schleim sowie die Art der Beimengung pathologischer Bestandteile. Von Hämorrhoiden stammendes Blut liegt z. B. der Kotsäule in Form roter Streifen auf oder wird im Anschluß an die Defäkation entleert, während bei höher sitzenden Blutungsquellen (Carcinom, Colitis ulcerosa) das Blut mit dem Kot vermischt ist. Die Untersuchung auf *okkultes* Blut erfolgt mit Hilfe der Benzidin- oder Guajacprobe. Die Untersuchung ist von großer Bedeutung für den Nachweis ulcerierender Prozesse im ganzen Magen-Darm-Kanal. Positiver Ausfall ist allerdings nur beweisend, wenn 3 Tage fleischfreier Kost vorausgegangen und andere Blutungsquellen (Mundhöhle, Nase) ausgeschlossen sind. Dem Nachweis von Eiweiß dient die *Triboulet'sche Probe* (Triboulets Reagens: 3,5 g Sublimat, 0,1 ml konzentrierte Essigsäure auf 100 ml Wasser). Sie fällt vornehmlich bei geschwürigen Darmprozessen positiv aus (ist also nicht spezifisch für Darmtuberkulose).

3. Form- und Lageanomalien des Dickdarmes und umschriebene Wandveränderungen

Einen nicht seltenen Röntgenbefund bei der Röntgenuntersuchung stellt das *Sigma elongatum* dar, wobei die verlängerte Sigmaschlinge bis unter die Leber oder zur linken Colonflexur hinaufreicht. Es macht im allgemeinen keine schweren klinischen Erscheinungen; gelegentlich besteht allerdings hartnäckige Obstipation. Auch das Coecum kann nach oben und unten verlagert sowie abnorm verschieblich sein *(Coecum mobile)*, eine Tatsache, die bei atypischen Verlaufsformen der Appendicitis berücksichtigt werden muß. Ein weiterer Zufallsbefund bei der Röntgenuntersuchung ist die Interposition des Colons zwischen Leber und Zwerchfell (sog. *Chilaiditisches Syndrom*), die vor Durchführung einer blinden Leberpunktion (s. S. 101) ausgeschlossen werden muß. Daß der Nachweis einer Verlagerung von Dünn- und Dickdarm für die Diagnose mancher Tumoren (Hypernephrom, Milz-, Pankreas- und Lebertumoren) nützlich sein kann, sei am Rande erwähnt. Der Prolaps des terminalen Ileums in das Coecum *(Prolaps der Ileo-Coecal-Klappe)*, seltener der retrograde Prolaps der Ileo-Coecal-Klappe in das Ileum, kann zu intermittierenden kolikartigen Leibschmerzen, sehr selten zu subileusartigen Zuständen und Darmblutungen führen.

a) Enteroptose (Glénardsche Krankheit)

Auf die allgemeine Senkung der Baucheingeweide wurde bereits bei der Besprechung der Gastroptose hingewiesen. Auch der Dickdarm ist häufig daran beteiligt. Die Ursache ist die gleiche wie bei der Magensenkung: asthenischer Habitus. Oder es handelt sich um eine sekundäre Erschlaffung der Bauchdecken (z. B. nach Schwangerschaften oder bei großen Hernien). Die Enteroptose zeigt sich röntgenologisch am Tiefstand des Quercolons, das bis in das kleine Becken hinabhängen kann, besonders am Tiefstand beider Colonflexuren. Isolierter Tiefstand der linken Flexur kann ein Hinweis auf Milzvergrößerung sein. Hinsichtlich der Beschwerden bei Enteroptose gilt das bei der Besprechung der Gastroptose Gesagte. Meist macht die Eingeweidesenkung keine stärkeren Beschwerden, ja man ist häufig erstaunt, welch hochgradige Verlagerung des Darmes (z. B. bei großen Bauchwandbrüchen) völlig beschwerdefrei ertragen wird. Die Beschwerden bei konstitutioneller Enteroptose sind allgemeiner Art, gelegentlich bestehen Obstipation und Rückenschmerzen. Die Therapie besteht in körperlichem Training, evtl. Tragen einer Leibbinde.

b) Megacolon (Hirschsprungsche Krankheit)

Das Megacolon gehört ätiologisch zu den Störungen der Innervation des Dickdarmes. Die Hirschsprungsche Krankheit im engeren Sinne ist eine angeborene Erweiterung des Dickdarms, besonders seines distalen Abschnittes; sie tritt im allgemeinen bereits in frühester Kindheit in Erscheinung (Megacolon congenitum). Die Ursache ist eine Störung der nervösen Versorgung des Enddarmes infolge einer angeborenen Aplasie seiner intramuralen Ganglien *(aganglionäres Segment)*, wodurch es zur Dauerkontraktur des Sphincter ani internus und anfangs Hypertrophie,

später Erschlaffung der Colonmuskulatur kommt. Das aganglionäre Segment hat eine Ausdehnung von 5—20 cm und liegt meist im Rectum, seltener im Sigmoid.

Klinisch ist das Krankheitsbild gekennzeichnet durch hochgradige, tage- bis wochenlang anhaltende Obstipation und Auftreibung des Leibes (Ballonbauch). Die Kinder bleiben meist im Wachstum zurück. Stärkere Beschwerden können anfangs fehlen. Im weiteren Verlauf kann es zu Entzündungen, Ulcerationen, ja sogar Perforationen kommen. Die Prognose der schweren Fälle ist zweifelhaft. Die Diagnose wird gesichert durch den Röntgenkontrasteinlauf, die eine hochgradige Erweiterung von Sigma und Colon aufdeckt. Die Therapie besteht in der operativen Entfernung des aganglionären Segmentes oder in der abdominoperinealen Resektion von Rectum und Sigmoid (nach Swenson). Von einigen Chirurgen wird neuerdings auch die Durchtrennung der Wand der Muskulatur des Rectums und Sigmas (Sigmoido-Recto-Myotomie) durchgeführt.

Hirschsprungähnliche Krankheitsbilder können auch durch organische Stenosen im Sigma hervorgerufen werden (sog. sekundäre Formen). Als „*funktionelles Megacolon*" werden Zustände von starker Dilatation des Colons bezeichnet, die bei Stoffwechselkrankheiten (Hypothyreose, Akromegalie) sowie bei Gehirn- und Rückenmarkserkrankungen, ferner bei akutem Kaliummangel, nach intensiver Verabreichung von Anticholinergica und bei fulminanter Colitis ulcerosa (s. S. 86) auftreten können.

c) Dickdarmdivertikel (Abb. 2)

Dickdarmdivertikel werden meist in der Mehrzahl angetroffen. Meist handelt es sich um sog. falsche Divertikel (Ausstülpungen der Schleimhaut und der Submucosa durch Muskellücken im Bereich von Gefäßdurchtrittsstellen). Bevorzugt betroffen sind das Colon descendens und das Sigma. Dickdarmdivertikel werden besonders bei älteren fettleibigen Männern angetroffen, häufig besteht gleichzeitig Obstipation. Die Divertikel selbst bleiben klinisch meist symptomlos und machen sich erst durch Komplikationen bemerkbar, vor allem bei Entzündungen *(Diverticulitis)*, die unter dem Bilde der Colitis und Sigmoiditis oder auch des beginnenden Colon-Carcinoms verlaufen, ferner durch Perforation mit diffuser oder häufiger im kleinen Becken abgekapselter Peritonitis, schließlich durch Darmblutungen.

Die **Diagnose** ist nur auf Grund der Röntgenuntersuchung zu stellen (Kontrasteinlauf, evtl. Doppelkontrastmethode). Ob Colondivertikel die Entwicklung eines Carcinoms begünstigen, wie früher angenommen, ist nicht sicher. Ein Coloncarcinom kann aber im Beginn ähnliche

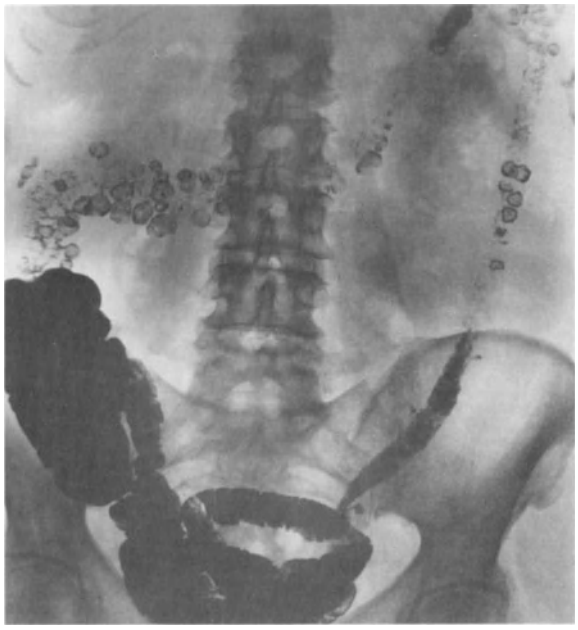


Abb. 2. Divertikulose im gesamten Colon, vorwiegend im Colon ascendens, transversum und oberen descendens. Zum Teil traubenförmig angeordnete Divertikel

Beschwerden machen und muß immer differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden.

Die **Therapie** besteht in Bekämpfung der Obstipation (schlackenreiche Diät), Paraffinum liquidum, mehrmals tägl. 1 Eßlöffel, evtl. in Einläufen mit Kochsalz oder Tanninlösung. Bei entzündlichen Komplikationen Breitbandantibiotica per os. Bei Schmerzen Spasmolytica. Perforationen machen natürlich chirurgisches Eingreifen erforderlich.

Die Besprechung der Bauchbrüche *(Hernien)* gehört nicht in den Rahmen eines Lehrbuches der inneren Medizin. An dieser Stelle sei nur noch einmal auf die epigastrischen und Nabelhernien hingewiesen, die beide Ursache unklarer Oberbauchbeschwerden sein können, auf deren Existenz deshalb bei jeder Untersuchung geachtet werden sollte.

4. Entzündliche Erkrankungen des Dickdarms (einschl. Appendicitis)

a) Unspezifische Entzündungen

α) Colitis ulcerosa (Colitis gravis)

Die Colitis ulcerosa ist ein von Dickdarmentzündungen bekannter Ätiologie (z. B. Dysenterie) abzugrenzendes chronisches Leiden, das mit Geschwürsbildungen und Schrumpfungsvorgängen am Colon und Rectum einhergeht und nach jahrelangem Verlauf zum Tode führen kann. Sie tritt bevorzugt im 3.—5. Lebensjahrzehnt auf und wird bei beiden Geschlechtern etwa gleich häufig beobachtet.

Die **Ursache** ist unbekannt. Die früher viel besprochene bakterielle Ätiologie wird heute kaum noch diskutiert, wenn auch den Bakterien für das

Fortschreiten der Erkrankung und die Entstehung von Komplikationen ohne Zweifel eine gewisse Bedeutung zukommt. Mit der Bacillen- bzw. Amöbenruhr (s. I, S. 100, 157) ist die Colitis ulcerosa sicher nicht identisch, wenn sich auch bei manchen Fällen in der Vorgeschichte eine Bacillenruhr nachweisen läßt. Auch die früher angeschuldigte „Dysbakterie" (vgl. S. 81) ist Folge oder Begleiterscheinung, sicher aber nicht die Ursache des Leidens. Ebensowenig wahrscheinlich ist die ätiologische Bedeutung einer Virusinfektion. Früher wurde dem vermehrten Auftreten eines schleimauflösenden Fermentes (Lysozym) im Stuhl Colitiskranker eine pathogenetische Bedeutung zugeschrieben. Wahrscheinlich stammt das Lysozym aber aus Eiterbeimengungen zum Stuhl (Granulocyten enthalten reichlich dieses Ferment) und ist pathogenetisch bedeutungslos.

Heute werden in der Hauptsache zwei pathogenetische Mechanismen diskutiert:

1. *allergische*, insbesondere *auto-immunologische Prozesse*,
2. *psychische* Faktoren.

Von *Fremdallergenen* scheint besonders Milcheiweiß bei manchen Fällen eine Rolle zu spielen. Solche Kranke reagieren auf Milchgenuß mit einer Verstärkung ihrer Beschwerden. Bei der Bewertung dieses Symptoms muß freilich die Möglichkeit eines — erworbenen — Lactasemangels (s. S. 71) in Betracht gezogen werden. Wichtiger scheinen *Auto-Immunmechanismen* zu sein. So wurden bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Blut zirkulierende, gegen Colonepithelzellen gerichtete Antikörper nachgewiesen. Wichtiger ist der Nachweis einer cytotoxischen Wirkung von Lymphocyten Colitis-Kranker auf fetale, in der Gewebekultur gezüchtete Colonepithelzellen. Wahrscheinlich liegt eine mit der Bildung zellständiger Antikörper einhergehende Immunreaktion vom verzögerten Typ (s. S. 411ff.) vor.

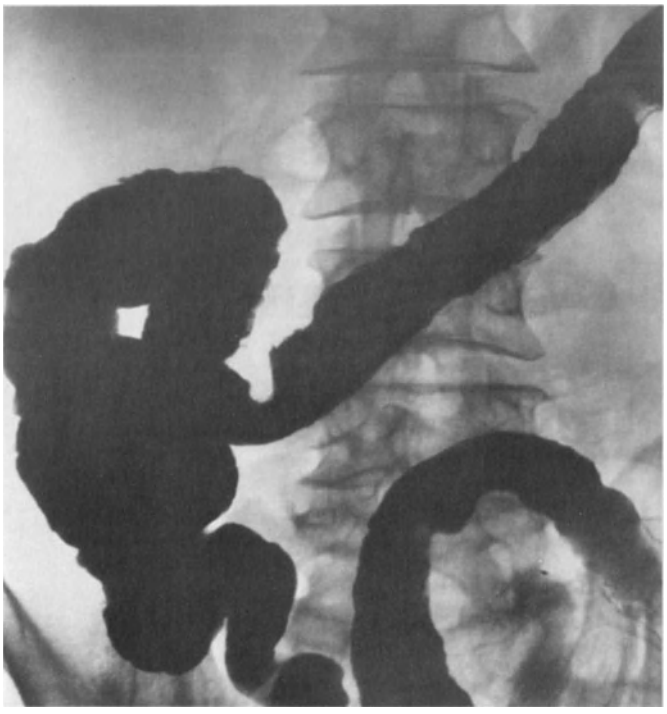
Die *psycho-somatische Theorie* der Colitis ulcerosa geht von der Beobachtung aus, daß bestimmte Charakterstrukturen bei Patienten mit Colitis ulcerosa gehäuft beobachtet werden, ferner, daß Verschlimmerungen des Leidens nicht selten in Abhängigkeit von psychischen Belastungen auftreten. Im einzelnen sind die pathogenetischen Zusammenhänge noch nicht geklärt.

Pathologische Anatomie. Die Colitis ulcerosa bevorzugt den distalen Abschnitt des Colons, das Sigma und Rectum. Erkrankung des gesamten Colons, evtl. mit Einbeziehung des terminalen Ileums (sog. Backwash-Phänomen) wird seltener beobachtet. Selten ist auch der isolierte Befall des Colon ascendens („Right-Sided-Colitis" des angelsächsischen Schrifttums). Bei der sog. *segmentalen* Colitis erkranken einzelne Abschnitte des Colon, die durch Bezirke gesunden Gewebes voneinander getrennt bleiben. Die Frage, ob es sich bei diesen Fällen um Colitis ulcerosa oder im Colon lokalisierte Formen von Enteritis regionalis (Morbus Crohn, s. S. 66) handelt, ist im Einzelfall häufig schwer zu entscheiden. Stärkere bindegewebige Infiltration, die dazu führen kann, daß die erkrankten Darmabschnitte als walzenförmige Tumoren durch die Bauchdecken zu tasten sind, Absceß- und Fistelbildungen sprechen mehr für Enteritis regionalis. Auch der relativ seltenen gleichzeitigen Erkrankung von terminalem Ileum und proximalem Colon (sog. *Ileo-Colitis*) liegt wahrscheinlich häufiger eine Enteritis regionalis als eine Colitis ulcerosa zugrunde. Die Entscheidung ist bei diesen Fällen meist erst durch die histologische Untersuchung des operativ entfernten Darmabschnittes möglich.

Im Beginn der Erkrankung ist die Schleimhaut gerötet und geschwollen, bei Berührung leicht blutend. Bald entwickeln sich unregelmäßig begrenzte *Geschwüre*, die makroskopisch und histologisch denen der bacillären Dysenterie ähneln. In schweren Fällen werden große Abschnitte des Colons ihrer Schleimhaut entkleidet. Aus den Resten entstehen durch Hypertrophie sog. *Pseudopolypen*. Bei chronischem Verlauf kommt es durch reaktive Bindegewebsvermehrung zur Schrumpfung des Organs mit Verengerung des Lumens und Verlust der Haustren. Schließlich wird der ganze Dickdarm in ein starrwandiges dünnes Rohr umgewandelt und damit funktionell (z. B. hinsichtlich der Wasserresorption) ausgeschaltet.

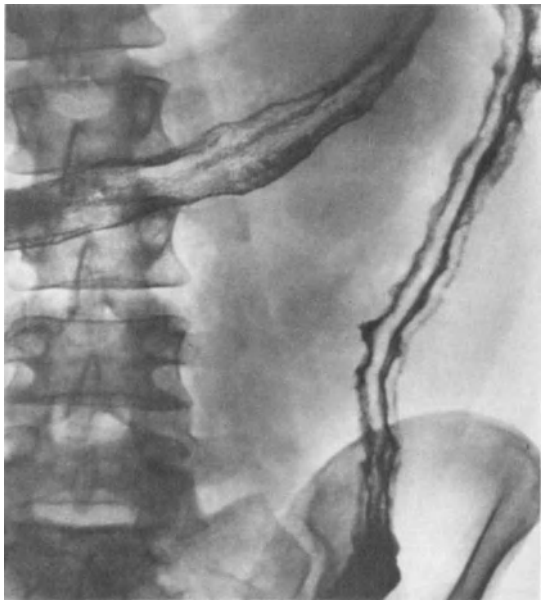
Klinisches Bild. Das Leiden beginnt meist schleichend, viel seltener wie eine Dysenterie, d. h. akut mit Fieber und profusen Durchfällen. Gelegentlich lassen sich psychische Traumen in der Vorgeschichte nachweisen. Am Beginn bestehen Durchfälle und/oder Blutabgänge, die sich langsam immer mehr steigern. Nach und nach verlieren die Stühle ihren fäkulenten Charakter und bestehen schließlich nur noch aus Schleim, Blut und Eiter, die unter quälenden Tenesmen entleert werden. Ein eigentümlich fauliger Geruch läßt den Erfahrenen häufig schon beim Betreten des Krankenzimmers die Diagnose stellen. Der Allgemeinzustand des Kranken verschlechtert sich, bald treten die Zeichen der Austrocknung und Inanition hinzu. Bei ausgedehnten Prozessen bestehen Temperaturen (besonders bei akuten Verlaufsformen). Die *Untersuchung* ergibt eine Druckschmerzhaftigkeit im Bereich des Colons, manchmal ein Ekzem in der Umgebung des Afters. Im Blut findet sich fast regelmäßig eine *hypochrome Anämie* wechselnden Ausmaßes, nicht selten eine leichte Leukocytose mit Linksverschiebung. Bei schweren Fällen ist die Kalium- und Chloridkonzentration im Blut erniedrigt, ebenso können Plasmaeiweiß- und Prothrombinkonzentration vermindert sein (Folge sekundärer Leberzellschädigung?). Die Blutkörperchen-Senkung ist fast immer beschleunigt. Die Elektrophorese ergibt eine Vermehrung der α_2- und β-Globuline, bei chronischem Verlauf auch der γ-Globuline. Das Serum-Eisen ist meist erniedrigt, das Kupfer erhöht.

Die *Rectoskopie*, die wegen der starken Schmerzhaftigkeit und der Perforationsgefahr mit besonderer Sorgfalt, evtl. nach vorheriger Anaesthesierung mit 1%iger Pantocain-Lösung vorgenommen werden muß, zeigt eine dunkel-



a

b



c

Abb. 3. a Colitis ulcerosa (Stadium I—II) im ganzen Colon, vorwiegend Transversum und Ascendens (Descendens und Sigma nicht abgebildet). Gezähnelte und ausgefranste Konturen. Spiculabildung, z. T. Doppelkonturierung. b Colitis ulcerosa (Stadium II). Ausschnitt aus dem unteren Colon descendens. Multiple Pseudopolypen, die als kleine rundliche Aussparungen des Kontrastmittels in Erscheinung treten. c Fibrös-atrophisches Stadium (III) der Colitis ulcerosa mit Wandstarre und Einengung des Lumens. Schleimhautrelief zum Teil fehlend, zum Teil längs verlaufende Falten

rote, samtartig geschwollene oder feingekörnte Schleimhaut, die bereits bei leichter Berührung zu bluten beginnt (sog. siebförmige Blutungen). In schweren Fällen erkennt man flache, unregelmäßige, mit Eiter bedeckte Geschwüre, deren Grund nach Abtupfen blutet. *Röntgenologisch* finden sich im ersten Stadium unregelmäßige Schleimhautschwellungen, evtl. mit Bildung sog. Querbalken und feiner Zähnelung der Konturen, die Schleimhautulcerationen entsprechen (Abb. 3 a). Später zeigen sich unregelmäßige, grobhöckrige bis wabige Füllungsdefekte (grobpolypöses Relief, Stadium II), schließlich wird das Schleimhautrelief gleichmäßig fein gekörnt, das Bild ist dann von einer echten diffusen Polyposis schwer zu unterscheiden (Abb. 3 b). In

den Endstadien (III) ist der ganze Dickdarm in ein starres, haustrenloses Rohr mit enger Lichtung und ohne Schleimhautrelief umgewandelt (Abb. 3 a—c).

Der **Verlauf** der Colitis ulcerosa ist in den meisten Fällen ausgesprochen chronisch, wobei Remissionen und akute Exacerbationen miteinander abwechseln. Je nach Ausdehnung des Prozesses nehmen die Allgemeinerscheinungen wie Abmagerung und Zeichen der Wasser- und Mineralstoffwechselstörung zu. Der Tod kann schließlich im Zustand extremer Kachexie eintreten. Die Letalität ist bei Erkrankung des Gesamtcolons mit etwa 50% anzunehmen. Leichtere, meist auf die distalen Abschnitte des Dickdarms beschränkte Erkrankungen können jahrzehntelang fast unverändert bestehen bleiben, dabei zeitweise völlig symptomlos verlaufen. Bei vielen Fällen besteht allerdings die Tendenz, daß der Prozeß sich nach proximal ausbreitet. Als *Komplikationen* können sich Narbenstrikturen bis zum kompletten Verschluß (Okklusions-Ileus) und Carcinome (in etwa 3—4% der Fälle) entwickeln. Ferner kann es zu schweren Blutungen, periproktitischen Abscessen mit Fistelbildungen und Perforationen mit nachfolgender diffuser Peritonitis kommen. Als toxische bzw. allergische *Fernwirkungen* sind Arthritiden, Erythema nodosum, Neuritiden, Augenerkrankungen (Iridocyclitis und Uveitis) sowie Lebererkrankungen (Fettleber, Cholangiolitis) und Thrombosen bekannt. Zu der früher gelegentlich beobachteten Sepsis im Verlauf einer Colitis ulcerosa kommt es heute unter bakteriostatischer Therapie dagegen kaum noch. Besonders bei *akuter fulminanter Colitis* ist die *toxische Colondilatation* mit Entwicklung eines paralytischen Ileus eine schwere lebensbedrohliche Komplikation.

Die **Differentialdiagnose** richtet sich in erster Linie gegen Colitiden bekannter Ätiologie, vor allem die Bacillen- und Amöbenruhr, deren Diagnose durch den Erregernachweis gesichert wird (vgl. I, S. 100, 157). Weiterhin denke man an Sigmoiditis und Proktitis bei Lymphogranuloma venereum (s. S. 87), an Enteritis regionalis (Crohn) mit Lokalisation im Colon (vgl. S. 66). Tuberkulose wird im distalen Colon nur sehr selten angetroffen. Dagegen können *Ausscheidungs-Colitiden* (Quecksilbervergiftung, Urämie) zu ähnlichen Bildern führen. Schwere Colitiden werden — freilich selten — nach der Gabe von Breitspektrum-Antibiotica beobachtet. Sie beruhen auf dem Überwuchern resistenter hämolytischer Staphylokokken und gefährden vor allem dekrepide kachektische Individuen, stellen aber auch eine gefürchtete Komplikation nach Operationen dar (sog. *postoperative Colitis*). Von den nicht entzündlichen Erkrankungen des Colons kann vor allem die echte Polyposis röntgenologisch ähnliche Bilder wie bei Colitis ulcerosa im pseudopolypösen Stadium hervorrufen. Diarrhoen mit Blutbeimengungen, allerdings niemals mit der gleichen Heftigkeit wie bei Colitis ulcerosa, werden gelegentlich bei Diverticulitis (s. S. 83) beobachtet. Der praktische Arzt, dem nicht eine schnelle Klärung durch die Röntgenuntersuchung möglich ist, muß auch an das *Dickdarm-Carcinom* denken, das, wie oben erwähnt, auch als Folge der Colitis ulcerosa vorkommt.

Therapie. Eine ursächliche Therapie der Colitis ulcerosa gibt es bei unseren mangelhaften Kenntnissen von der Ätiologie der Krankheit nicht. Für die medikamentöse Therapie haben sich *Salicylazosulfapyridin* (Salazopyrin, Azulfidine) sowie *Glucocorticoide* (Prednison oder andere Derivate) und/oder *ACTH* am besten bewährt. Salicylazosulfapyridin wird im Organismus in 5-Aminosalicylsäure und Sulfapyridin gespalten, wobei die erstgenannte Substanz eine starke Affinität zum Bindegewebe besitzt, indem sie eine Wirkung auf den Mucopolysaccharid-Stoffwechsel entfaltet. Anfangsdosis 8—10 g, bei Rückgang der Durchfälle und der allgemeinen Krankheitserscheinungen 2—3 g. Das Mittel ist auch für die Dauerbehandlung mit kleinen Dosen (1—2 g tägl.) geeignet. Nebenerscheinungen in Form von Hautausschlägen und Magenbeschwerden treten in ca. 10% der Fälle auf. Glucocorticoide und/oder ACTH sind vor allem für die Behandlung akuter Schübe der Erkrankung geeignet (Dosis 20—40 mg Prednison/Tag).

Nach Abklingen der Erscheinungen geht man am besten auf eine Dauertherapie mit Salicylazosulfapyridin über. Von weiteren Medikamenten verdienen allenfalls noch die *Breitbandantibiotica* Erwähnung, die für die Behandlung eitriger Komplikationen und schwerer akuter Schübe nützlich sind. Die früher viel geübte Lokaltherapie mit adstringierenden Lösungen ist heute verlassen. Lediglich bei auf das Rectum und Sigma beschränkten Prozessen hat sich die *rectale Applikation* von *wäßrigen Lösungen von Glucocorticoiden* [z. B. β-Methason (Betnesol)] bewährt. Bei langdauernder Durchführung dieser Therapie kann es allerdings, ebenso wie bei oraler oder parenteraler Verabreichung zu Nebenwirkungen (Cushing u. a.) kommen. Die *Diät* bei Colitis ulcerosa soll hochcalorisch, eiweiß- und vitaminreich, dagegen schlackenarm sein, so daß sie möglichst vollständig im Dünndarm resorbiert wird, und soll keine den Darm reizenden Bestandteile (z. B. scharfe Gewürze) enthalten. Zusätzlich Vitamine (B-Komplex, B_{12}, Folsäure, C, K), während akuter Schübe am besten parenteral. Bei herabgesetzter Serum-Eiweißkonzentration Infusionen von Humanplasma. Bluttransfusionen nur bei schweren Blutungen. Zur Bekämpfung der Anämie Eisen, anfangs am besten parenteral.

Bei vielen Fällen erweist sich eine zusätzliche *psychotherapeutische Behandlung* als nützlich. Sie erfolgt besser in Form der sog. „kleinen" (zudeckenden) Therapie als der großen Psychotherapie (mit Analyse), erfordert spezielle Erfahrung und muß sehr behutsam durchgeführt werden, da sonst mit Verschlechterungen des Krankheitsbildes gerechnet werden muß.

Bei internistisch nicht zu beeinflussenden Fällen (z. B. wenn bei akuter fulminanter Colitis nicht innerhalb von 3 Wochen eine entscheidende Besserung eingetreten ist oder bei chronisch rezidivierender Colitis nicht innerhalb von 3 Jahren ein Zustand erreicht ist, der dem Kranken ein einigermaßen normales Leben gestattet) muß die *chirurgische Behandlung* einsetzen. Von den meisten Autoren wird heute die totale Colektomie empfohlen. Der schwere Eingriff wird meist erstaunlich gut vertragen und scheint zu keinen ernsteren Störungen zu führen. Lediglich eine Neigung zur Steinbildung in den ableitenden Harnwegen wurde beschrieben.

β) Auf das Rectum beschränkte Entzündungen (Proctitis)

Auf die Beteiligung des Rectums bei der Colitis ulcerosa und der bacillären sowie Amöbendysenterie wurde bereits hingewiesen. Auch bei Ausscheidungs-Colitiden ist das Rectum häufig mit befallen. Es kann aber auch isoliert erkranken. Ätiologisch kommen verschiedene Faktoren in Betracht, in erster Linie wiederum die Colitis ulcerosa, ferner mechanische Schädigungen durch Skybala, Fremdkörper, ungeeignete Darmrohre, schließlich Hämorrhoiden, Analprolaps, Päderastie u.a.m. Weiterhin spielen chemische Reize (Suppositorien) oder bakterielle Infektionen eine Rolle, z. B. bei Gonorrhoe (bei Frauen durch verschlepptes Vaginalsekret), Lues (rectaler Primäraffekt) oder Lymphogranuloma inguinale, schließlich Oxyuren.

Klinisch zeigt sich die Entzündung des Rectums durch Stuhldrang, Tenesmen mit häufigen Entleerungen kleiner Stuhlmengen, die u. U. mit Schleim, Eiter und Blut bedeckt sind. Bei chronischer Proktitis sind die Symptome weniger ausgeprägt; häufig werden die Kranken durch das Nässen in der Rima ani und Brennen in der Umgebung des Afters (Folge der chronischen Dermatitis) belästigt. Bei der Untersuchung findet man bei akuten und floriden Prozessen einen gesteigerten Tonus des Sphincter ani (bei chronischer Proktitis sowie besonders beim Rectum-Carcinom ist der Tonus dagegen herabgesetzt). Die Rectoskopie ergibt je nach Art des Prozesses ähnliche Bilder wie bei Colitis ulcerosa. Durch Abtupfen der Schleimhaut kann Material zur bakteriologischen Untersuchung, durch Saugbiopsie (s. S. 82) zur histologischen Untersuchung gewonnen werden. Bei chronischen Formen findet sich häufig ein perianales Ekzem, rectoskopisch eine samtartige oder granulierte Schleimhaut, wobei die Veränderungen manchmal, besonders bei Proktitis im Gefolge von Hämorrhoiden, nur wenige Zentimeter über den Sphincter internus hinaufreichen.

Der **Verlauf** der Proktitis richtet sich nach dem Grundleiden. Die Prognose ist, wenn eine ätiologische Therapie möglich (z. B. bei Gonorrhoe oder Lues), günstig. Als Komplikationen können sich periproktitische Abscesse und Analfisteln entwickeln.

Die *Therapie* hat sich in erster Linie gegen die Ursache zu richten (z. B. Behandlung innerer Hämorrhoiden); daneben sind lokale Maßnahmen (z. B. Mikroklysmen mit Lebertran, evtl. mit Zusatz von schwerlöslichen Sulfonamiden) häufig von günstiger Wirkung. Bei auf das Rectum (evtl. auch das Sigma) beschränkten Formen von Colitis ulcerosa ist die lokale Therapie mit Glucocorticoiden (s. S. 86) die Therapie der Wahl.

Eine sehr selten vorkommende Sonderform ist die sog. *eosinophile Proktitis*, ein akutes Krankheitsbild, das mit blutig-schleimigen Durchfällen einhergeht. Im Schleim finden sich massenhaft eosinophile Leukocyten und Charcot-Leydensche Kristalle. Ursächlich sind wahrscheinlich allergische Zustände von Bedeutung (s. auch Colica mucosa). Therapeutisch haben sich die lokale Anwendung von Glucocorticoiden sowie orale oder parenterale Gaben von Antihistaminica bewährt.

Gewisse Besonderheiten des Verlaufes zeigt auch die Proktitis bei *Lymphogranuloma inguinale*. Sie geht weniger mit Geschwürsbildung als mit Schleimhauthypertrophien einher und neigt zur Stenosenbildung in etwa 5—10 cm Tiefe. Für die Diagnose entscheidend ist die *Freysche Probe*. (Intracutane Injektion von 0,1 ml eines Antigens, das durch 3 × 1stündiges Erhitzen von Lymphogranulomeiter auf 60° gewonnen wurde. Bei positivem Ausfall bildet sich nach 24—48 Std an der Injektionsstelle ein entzündliches Infiltrat von mindestens 0,5 cm Durchmesser.) Die Therapie erfolgt am besten mit Streptomycin (5 Tage lang tägl. 4 g). Auch mit Chloromycethin und Tetracyclin lassen sich gute Erfolge erzielen.

Juckreiz in der Analregion *(Pruritus ani)* kann als Folge einer anorectalen Erkrankung (besonders Hämorrhoiden) auftreten. Er ist ein häufiges Symptom bei Oxyuriasis oder Moniliasis, kann aber auch durch Ekzem und andere Hauterkrankungen (z. B. Soor) hervorgerufen werden. Auch Stoffwechselkrankheiten, insbes. Diabetes können ursächlich von Bedeutung sein. In anderen Fällen findet sich keine erkennbare Ursache. Die **Therapie** besteht, falls keine Ursache zu finden ist, in sorgfältiger Reinigung des Afters mit warmem Wasser sowie Auftragen einer glucocorticoidhaltigen Salbe.

γ) Appendicitis (Wurmfortsatzentzündung, Blinddarmentzündung)

Die Appendicitis ist eine sehr häufige und deshalb praktisch wichtige Krankheit. Bei etwa 75% aller Erwachsenen-Sektionen werden Zeichen einer abgelaufenen Blinddarmentzündung gefunden. Die Erkrankung bevorzugt das 10.—30. Lebensjahr, Männer erkranken etwas häufiger als Frauen. Bei der Appendicitis handelt es sich um eine bakterielle Entzündung, meist hervorgerufen durch Enterokokken, anhämolytische Streptokokken und andere Keime. Warum diese in der normalen Darmflora immer vorhandenen Bakterien gerade in der Appendix pathogen werden, ist nicht sicher bekannt. Wahrscheinlich spielt die besondere anatomische Struktur dieses Darmabschnittes eine Rolle: Durch das enge Lumen wird die Kotstauung begünstigt, dem Angehen der Infektion durch den Reichtum an lymphatischem Gewebe Vorschub geleistet. Ob es eine hämatogene Appendicitis gibt, ist nicht sicher. Das gelegentliche Zusammentreffen mit einer Angina läßt aber an eine solche Möglichkeit denken. Auch die Bedeutung primärer Schleimhautverletzungen durch Fremdkörper oder Parasiten (Oxyuren, Trichocephalen) ist umstritten.

Pathologische Anatomie. Die akute Appendicitis entwickelt sich aus einer umschriebenen Schleimhautläsion (sog. *Primäraffekt*), in deren Bereich es zur Ausschwitzung von Fibrin und Auswanderung von Leukocyten kommt. Von hier aus schreitet der Prozeß keilförmig in die Tiefe fort *(phlegmonöse Appendicitis)*. In diesem Stadium ist noch Spontanheilung möglich. Schreitet der Prozeß weiter fort, so kommt es zu ausgedehnteren Schleimhautnekrosen mit Geschwürsbildung, Wandabscessen und Beteiligung der Serosa in Form einer zuerst noch lokalisierten fibrinösen Peritonitis. Durch Entwicklung einer Thrombophlebitis im

Bereich des Mesenteriolums kann es zur Gangrän der ganzen Appendix kommen *(Appendicitis gangraenosa)*. Aus diesen Verlaufsformen entwickeln sich verschiedene Komplikationen, in erster Linie die *Perforation*, die innerhalb von 48 Std zur Entwicklung einer diffusen eitrigen Peritonitis führen kann (vgl. S. 152). Verläuft der Prozeß langsamer, so daß genügend Zeit zur Verklebung mit Nachbarorganen, besonders dem Netz, bleibt, so entsteht ein *periappendicitischer* oder — bei retrocöcal gelegener Appendix — extraperitonealer *paratyphlitischer Absceß*. Verschluß des Lumens proximal von der Entzündung führt zum Empyem des Wurmfortsatzes, aus dem sich, falls es nicht zur Perforation kommt, ein steriler Hydrops oder eine *Mucocele* mit schleimigem Inhalt entwickeln kann. Perforiert eine solche Mucocele in die Bauchhöhle, so kann ein sog. „*Pseudomyxoma peritonei*" entstehen (s. S. 154). Durch Fortleitung der Thrombophlebitis von den Venen des Mesenteriolums kann es zur eitrigen *Pylephlebitis* oder auch aseptischen *Pfortaderthrombose* (vgl. S. 122) kommen. Die Abheilung der akuten Appendicitis erfolgt unter Hinterlassung von Schleimhautnarben, partieller oder totaler Obliteration der Lichtung und Ausbildung von peritonealen Verwachsungssträngen in der Umgebung. Ein derart narbig veränderter Wurmfortsatz kann immer wieder frisch erkranken. Dann liegt eine „*chronische* (rezidivierende) Appendicitis" vor.

Klinisches Bild. Meist beginnt die Appendicitis plötzlich mit Leibschmerzen, Appetitlosigkeit, Übelkeit, manchmal Erbrechen und Obstipation. Die Zunge ist belegt. Die Schmerzen werden nicht selten in den Oberbauch oder die Nabelgegend lokalisiert (besonders bei Kindern), später sind sie am stärksten im rechten Unterbauch. Bei der Untersuchung des Abdomens findet sich ein Druckschmerz, am stärksten am sog. *McBurneyschen Punkt* (Mitte der Verbindungslinie zwischen Nabel und Spina iliaca superior) oder am *Lanzschen Punkt* (Grenze zwischen rechtem und mittlerem Drittel der Verbindungslinie beider Spinae iliacae ventrales). Häufig kommt es zu einer starken Schmerzsteigerung beim plötzlichen Nachlassen des Palpationsdruckes *(Loslaßschmerz, Blumbergsches Zeichen)* oder bei Palpation des Colon descendens von unten nach oben *(Rowsingsches Phänomen)*. Auch durch vaginale oder rectale Untersuchung läßt sich der Schmerz auslösen. Wichtige Symptome sind ferner die reflektorische Bauchdeckenspannung im rechten Unterbauch, das Fehlen des Bauchdekkenreflexes im rechten unteren Quadranten, das Zurückbleiben dieses Gebietes bei der Atmung sowie — bei stärkerer peritonealer Beteiligung — die Beugehaltung des rechten Oberschenkels (Psoasreiz). Die Temperatur ist bei akuter Appendicitis fast immer erhöht (meist um 38°, selten über 39°). Charakteristisch ist die große Differenz bei axillarer und rectaler Messung (über 1°). Der Puls ist entsprechend der Temperatur beschleunigt, höhere Frequenz deutet auf Komplikationen (Perforation!). Im Blut findet sich eine mäßige Leukocytose (10000—20000) mit Linksverschiebung; die Blutkörperchensenkung ist bei akuten Formen meist nicht nennenswert beschleunigt.

Der **Verlauf** der akuten Appendicitis ist unterschiedlich und im Einzelfall schwer vorauszusagen. Er hängt davon ab, wieweit die örtliche Entzündung fortschreitet, und welches Ausmaß die Reaktion des Bauchfells in der Umgebung der Umgebung der Appendix nimmt. In leichteren Fällen können sich alle Symptome binnen weniger Tage zurückbilden, in anderen kommt es rasch zur Gangrän oder Perforation mit nachfolgender Entwicklung einer diffusen Peritonitis (s. S. 152).

Die Entstehung eines *perityphlitischen Abscesses* verrät sich durch Ansteigen des Pulses, stärkere Bauchschmerzen und das Auftreten eines tastbaren, stark druckempfindlichen Tumors im rechten Unterbauch sowie einer höheren Leukocytose im Blut. Ein solcher Absceß kann in die freie Bauchhöhle oder in Nachbarorgane (Blase, Sigma) perforieren, sich retrocöcal nach oben ausbreiten und zum *subphrenischen Absceß* führen (s. S. 153). Die übrigen oben erwähnten Komplikationen werden bei den entsprechenden klinischen Krankheitsbildern besprochen.

Häufig klingt der akute Schub komplikationslos ab, um nach einiger Zeit erneut aufzuflackern. Solche chronisch-rezidivierenden Formen können sich über Jahre hinziehen. Den in wechselnden Abständen auftretenden Lokalsymptomen liegen dabei wahrscheinlich immer erneute akute Entzündungsschübe zugrunde. Im Intervall können uncharakteristische Beschwerden wie Druckgefühl im rechten Unterbauch, Obstipation, seltener Durchfälle, gelegentlich auch dyspeptische bzw. gastritische oder auf Cholecystitis verdächtige Beschwerden bestehen. Die sog. „*chronische Appendicitis*" sollte deshalb bei unklaren abdominellen Beschwerden differentialdiagnostisch mit berücksichtigt werden. Ob ein derart rezidivierender Entzündungsprozeß im Bereich der Appendix als „Focus" [im Sinne der sog. Herdlehre] wirksam werden kann, ist umstritten. Für eine solche Annahme könnte die Beobachtung sprechen, daß manche Krankheiten, z.B. Migräne, Pyelitis, Dysmenorrhoe, nach Entfernung eines chronisch-entzündeten Wurmfortsatzes ausheilen.

Diagnose und Differentialdiagnose. Die Diagnose der akuten Appendicitis ist leicht, wenn die klassischen Symptome voll ausgeprägt sind, kann aber bei atypischen Fällen und besonders bei Kindern schwierig sein. Bei retrocöcal hochgeschlagener Appendix kann das Bild einem paranephritischen Absceß ähneln; die Bauchdeckenspannung kann dann an der üblichen Stelle fehlen. Bei Frauen kann die Abgrenzung von einer rechtsseitigen Adnexitis Schwierigkeiten bereiten, doch ist bei letzterer die Blutkörperchensenkung meist stärker beschleunigt. Auch

an Extrauteringravidität muß gedacht werden (gynäkologische Untersuchung!). Weiterhin sind Pyelitis, Nephrolithiasis, Gallenblasenerkrankungen und Colonspasmen (irritables Colon, s. S. 90) auszuschließen. Leichte pyelitische Reizerscheinungen können gelegentlich eine akute Appendicitis begleiten.

Bei besonders heftigen peritonealen Reizerscheinungen (Bauchdeckenspannung, Schockzeichen) denke man an Ulcusperforation und Pankreasnekrose. Auch beim Typhus abdominale können gelegentlich appendicitisähnliche Bilder auftreten. Bei Kindern müssen die Lobärpneumonie, bei der sehr häufig Leibschmerzen geäußert werden, ferner Ascariden und Mesenterialdrüsentuberkulose differentialdiagnostisch berücksichtigt werden. Ileocöcaltumoren wie nach appendicitischer Perityphlitis werden auch durch Tuberkulose, Aktinomykose und Enteritis regionalis verursacht (s. S. 66). Differentialdiagnostisch kann u. U. die Röntgenuntersuchung weiterhelfen (orale Passage oder Kontrasteinlauf), die bei chronisch rezivierender Appendicitis im allgemeinen keine Darstellung der Appendix ergibt.

Die **Therapie** der akuten Appendicitis gehört, von seltenen Ausnahmefällen abgesehen, in die Hand des Chirurgen (Appendektomie). Am günstigsten ist die Frühoperation (in den ersten 48 Std). Bei verschleppten Fällen ist es besser, das Intervallstadium abzuwarten (frühestens 6 Wochen nach dem akuten Anfall). Die konservative Therapie kommt nur in Betracht, wenn besondere Umstände den chirurgischen Eingriff verbieten. Sie besteht in Verordnung strenger Bettruhe, Nahrungskarenz, Ruhigstellung des Darmes (2—3mal tägl. 10 Tropfen Tinctura opii), Eisblase auf den rechten Unterbauch sowie von Antibiotica (besonders Tetracyclin und andere Breitspektrum-Antibiotica). Auch die chronisch-rezidivierende Appendicitis sollte nach Möglichkeit chirurgisch (im Intervall) behandelt werden. Therapie der Komplikationen, insbes. der Peritonitis, s. S. 153.

b) Spezifische Entzündungen im Bereich des Dickdarmes

α) Tuberkulose

Die Tuberkulose tritt im Dickdarm am häufigsten im Coecum in Form der sog. *Ileocöcal-Tuberkulose* auf. Dabei kommt es zur Bildung von spezifischem Granulationsgewebe, die ein solches Ausmaß erreichen kann, daß große Tumoren mit Einengung der Darmlichtung entstehen, die klinisch zur Verwechslung mit dem Coecum-Carcinom (s. S. 93) führen können. Differentialdiagnostisch kommen auch Enteritis regionalis (s. S. 66), ferner andere seltene Darmerkrankungen (Aktinomykose, Lymphogranulomatose) in Betracht. Die Mastdarmtuberkulose geht mit Geschwürsbildung einher und neigt zur Bildung von periproktitischen Abscessen und Fisteln (s. S. 86). Die Therapie ist die gleiche wie bei der Dünndarmtuberkulose. Chirurgisches Vorgehen kann aus differentialdiagnostischen Gründen (Carcinom!) oder zur Behebung von Strikturen und Stenosen erforderlich werden.

β) Syphilis

Sie kommt im Dickdarm fast nur im Bereich des Rectums vor, in Form der *Proctitis luica* als Primäraffekt bei Päderastie, im übrigen Colon sehr selten, als Manifestation der tertiären Lues, ebenso wie im Dünndarm (s. S. 65).

γ) Aktinomykose

Die Aktinomykose beginnt meist in der Appendix und führt im weiteren Verlauf zur Ausbildung eines harten Tumors im Ileocöcalbereich. Unter Einbeziehung der Bauchdecken bilden sich Fisteln, aus denen sich dünnflüssiger Eiter entleert, dessen mikroskopische Untersuchung die typischen Actinomyces-Drusen erkennen läßt. Zur diffusen Peritonitis kommt es nur selten, da der Prozeß sehr langsam fortschreitet, so daß genügend Zeit zur Verklebung mit Netz und Nachbarorganen bleibt. Die *Therapie* besteht in Gaben von Sulfonamiden und Antibiotica in hoher Dosierung, am besten Penicillin G, evtl. auch Tetracycline sowie Erythromycin. Die Behandlung muß lange Zeit fortgesetzt werden, führt dann aber zu guten Ergebnissen. Unter Umständen muß nach ausreichender chemotherapeutischer Vorbehandlung ein chirurgischer Eingriff angeschlossen werden. Danach sollte wiederum längere Zeit chemotherapeutisch nachbehandelt werden.

5. Allergische und nervöse Dickdarmkrankheiten

a) Colica mucosa

Die Erkrankung hat in pathogenetischer Hinsicht vieles mit dem Asthma bronchiale gemeinsam, sie wird deshalb auch als „Asthma des Dickdarms" bezeichnet. Die Colica mucosa wird vor allem bei jüngeren Frauen mit psychasthenischer Konstitution beobachtet und äußert sich in Anfällen von kolikartigen Leibschmerzen mit nachfolgenden Dejektionen großer Mengen glasigen Schleimes. Dabei kann Bauchdeckenspannung wie bei akuter Appendicitis bestehen. Die Anfälle werden gelegentlich von migräne- oder menièreartigen Erscheinungen (Drehschwindel, Erbrechen) begleitet. Die Entleerungen bestehen aus weißlich-glasigen, röhren- oder bandförmigen Schleimmassen, in denen manchmal eosinophile Leukocyten und Charcot-Leydensche Kristalle nachzuweisen sind. Im Blut findet sich nicht selten eine Eosinophilie; auch können gleichzeitig andere allergische Erscheinungen wie Asthma bronchiale, Heuschnupfen und Quinckesches Ödem auftreten. Bei solchen Fällen muß man an eine echte allergische Genese denken. Die Röntgenuntersuchung (Kontrasteinlauf) ergibt lediglich eine Irritation des Schleimhautreliefs, dagegen niemals Hinweise für ulcerierende Prozesse, wie denn auch — ein wichtiger differentialdiagnostischer Befund gegenüber Colitis ulcerosa — niemals Blut in den Entleerungen nachzuweisen ist.

Für die Fälle mit allergischer Genese könnte man die früher gebräuchliche Bezeichnung

„*Colitis mucosa*" gelten lassen. Andere Fälle lassen dagegen die Zeichen einer Allergie vermissen und lenken die Aufmerksamkeit sogleich auf *psychische* Ursachen. Die Verhältnisse ähneln also sehr denen beim Bronchialasthma. Eine möglichst weitgehende ätiologische Klärung sollte in jedem Falle angestrebt werden, vor allem aus therapeutischen Gründen. Bei der echten allergischen Colica mucosa versuche man, das oder die Allergene zu ermitteln und aus der Nahrung zu eliminieren (Suchkost!) oder, wenn dies nicht möglich ist, eine unspezifische Desensibilisierung durchzuführen. Zusätzlich gibt man Antihistaminica, Calciumpräparate, u. U. A.T. 10, in schweren Fällen Glucocorticoide und/oder ACTH. Die Therapie der psychogenen Formen gehört in das Gebiet der *Psychotherapie* (s. S. 534). Im akuten Anfall wirken Atropin und andere Spasmolytica lindernd, in schweren Fällen kann die Anwendung von Sedativa (Phenotiazine, Meprobamat, Chlordiazepoxyd u. a.) erforderlich werden. Unterstützend wirken heiße Kataplasmen auf den Leib, evtl. auch Bindegewebsmassage.

Als „*irritabel Colon*" wird in der angelsächsischen Literatur ein Krankheitsbild bezeichnet, das mit unangenehmen Sensationen wie Spannungs- und Völlegefühl, manchmal auch kolikartigen Leibschmerzen einhergeht und auf einer abnormen Erregbarkeit des Colons beruht. (In der deutschen Medizin als *Colonspasmen* bekannt.) Bei der Palpation fühlt man nicht selten die spastisch kontrahierten Darmabschnitte, die meist umschrieben druckschmerzhaft sind. Röntgenologisch lassen sich eine starke spastische Haustrierung, nicht selten auch eine leichte Irritation des Schleimhautreliefs nachweisen. Es handelt sich also um Tonus-, Motilitäts- und Sekretionsstörung des Dickdarmes auf dem Boden einer allgemeinen, nicht selten psychogen verursachten vegetativen Dysregulation, deren Therapie nach den entsprechenden Grundsätzen erfolgen muß. Wichtig ist die konsequente ärztliche Führung der nicht selten psychisch labilen, hypochondrischen Patienten.

b) Habituelle Obstipation

Von großer praktischer Bedeutung in der ärztlichen Praxis ist die chronische Stuhlträgheit, die sog. habituelle Obstipation. Sie beruht auf einer Störung der fortbewegenden und austreibenden Funktion des Colons bzw. Rectums und gehört ohne Zweifel in das Gebiet der sog. Zivilisationskrankheiten. Freilich sind die Ursachen im einzelnen noch keineswegs geklärt. Frauen leiden viel häufiger an Obstipation als Männer.

Von der eigentlichen „habituellen" Obstipation zu trennen sind sekundäre Störungen der Darmmotilität, z. B. bei längerem Krankenlager oder plötzlicher Umstellung von Ernährung und Lebensweise, oder Obstipationsformen, die reflektorisch durch Erkrankungen anderer Organe ausgelöst werden (Magen, Gallenblase, Appendix, Adnexe), Obstipationen im Verlauf endokriner Erkrankungen (z. B. Myxödem), schließlich die Obstipation bei organischen Erkrankungen des zentralen Nervensystems oder bei Intoxikationen (z. B. mit Blei).

Die **Ätiologie** der echten habituellen Obstipation ist auch heute noch unklar. Von Bedeutung ist u. a. die Art unserer modernen Ernährung mit ihrer Bevorzugung cellulose-, d. h. schlackenarmer Nahrungsmittel. Weitere begünstigende Faktoren sind mangelnde körperliche Bewegung und Zwang zum Unterdrücken des Defäkationsdranges aus äußeren Gründen. In manchen Fällen mögen auch psychische Faktoren von Bedeutung sein; so findet man z. B. eine Neigung zu spastischer Obstipation nicht selten bei Psychasthenikern mit ängstlicher, hypochondrischer Gemütsverfassung. In anderen Fällen spielen angeborene endokrine Störungen oder vegetative Dysregulationen eine Rolle. Zu erwähnen ist in diesem Zusammenhang das häufige Zusammentreffen der Obstipation bei Frauen mit Cholecystopathie, Fettsucht und Migräne, ferner der Beginn der Obstipation nach der ersten Schwangerschaft, bei Männern das Zusammentreffen mit Ulcus duodeni.

Man hat früher geglaubt, durch die Trennung in atonische und spastische Obstipation bestimmte Formen pathogenetisch und klinisch voneinander abgrenzen zu können. Indessen hat sich gezeigt, daß derartig scharfe Trennungen in den meisten Fällen nicht durchführbar sind. Dagegen hat die Anwendung der Röntgenuntersuchung gewisse topographische Besonderheiten erkennen gelehrt, indem sich gezeigt hat, daß die Motilitätsstörung auf bestimmte Abschnitte des Dickdarmes beschränkt sein kann. Man spricht von Ascendens-, Transversum- und Descendenstyp sowie von der proktogenen Obstipation *(Proktostase, Dyschezie)*. Es kann aber auch die Motorik des gesamten Dickdarmes gestört sein (meist in Form einer Hypo- oder Atonie). Beim Descendenstyp überwiegt die spastische Dystonie.

Klinisches Bild. Die habituelle Obstipation beginnt bei Frauen manchmal schon kurz nach der Pubertät, häufiger nach der ersten Schwangerschaft. Allgemeinerscheinungen können fehlen: In anderen Fällen klagen die Patienten über ein Gefühl der Völle oder des Aufgeblähtseins im Leib sowie über allgemeine Beschwerden, wie Müdigkeit, Leistungsunfähigkeit, Kopfschmerzen und Schlaflosigkeit. Diese Allgemeinerscheinungen wurden früher auf eine vermehrte Re-

sorption von Darmgiften zurückgeführt, doch ist die Richtigkeit dieser Vorstellung keineswegs erwiesen, besonders nachdem sich gezeigt hat, daß bei Menschen mit künstlich hergestelltem Umgehungskreislauf der Leber (portocavaler Shunt, s. S. 123) die Zeichen einer solchen Intoxikation keineswegs regelmäßig auftreten. Wahrscheinlich sind diese Allgemeinerscheinungen Zeichen der gleichzeitig bestehenden vegetativen Dystonie.

Der Stuhlgang kann, wenn nicht medikamentös nachgeholfen wird, mehrere Tage lang ganz ausbleiben. Schließlich werden unter heftigem Pressen stark eingedickte harte Kotballen entleert. Nicht selten besteht kurz nach der Defäkation erneut Stuhldrang, dann werden mehrmals am Tag kleine Kotmengen abgesetzt (sog. „fraktionierte" Entleerung). Sind Hämorrhoiden oder Analfissuren vorhanden, so kann die Defäkation äußerst schmerzhaft werden. In solchen Fällen, oder wenn gleichzeitig eine Proktitis mit Decubitalgeschwüren besteht, sieht man auf der Oberfläche der harten Kotballen u. U. streifige Blutauflagerungen. Typisch für die spastische Obstipation ist der aus kleinen Knollen bestehende sog. „Schafkot"-Stuhl.

Die **Untersuchung** läßt gelegentlich die kotgefüllten Dickdarmabschnitte bei der Palpation erkennen. Bei der Dyschezie erweist sich das Rectum bei digitaler Untersuchung als kotgefüllt. Im Harn kann bei schweren Fällen Indican vermehrt sein, auch die Ehrlichsche Aldehydreaktion ist in der Kälte nicht selten positiv (Stercobilinogen). Auch leichte Albuminurie und Cylindrurie werden gelegentlich gefunden. Die Röntgenuntersuchung sollte immer dann durchgeführt werden, wenn Verdacht auf ein organisches Passagehindernis besteht, also vor allem bei allen älteren Patienten. Man beginnt mit einem Kontrasteinlauf des Colon, da organische Stenosen meist im Dickdarm lokalisiert sind. Die Magen-Dünndarm-Passage ist für die Differentialdiagnostik der Obstipation von geringerer Bedeutung, sie gestattet dagegen u. U. die topographische und funktionelle Klassifizierung der vorliegenden Obstipationsform.

Der **Verlauf** der habituellen Obstipation ist ausgesprochen chronisch. Viele Kranke mit leichteren Formen der Darmträgheit helfen sich ihr Leben lang mit dem regelmäßigen Einnehmen milder Laxantien; in manchen Fällen hat man den Eindruck, daß diese Mittel mehr durch die Auslösung eines bedingten Reflexes als durch ihre pharmakologischen Eigenschaften wirken. Vollständige Heilungen in dem Sinne, daß die Kranken ganz von Laxantien unabhängig werden und regelmäßigen spontanen Stuhlgang bekommen, sind bei der echten habituellen Obstipation leider selten und nur dann zu erwarten, wenn es gelingt, bestimmte ursächliche Faktoren aufzudecken und zu beseitigen (z. B. bei psychogener oder reflektorischer Obstipation).

Bedrohliche **Komplikationen** kommen kaum vor. Echte Colitis als Obstipationsfolge ist extrem selten (sie kann dagegen durch zu häufige Einläufe entstehen). Unter *„Stercoraldiarrhoen"* versteht man heftige Durchfälle, die gelegentlich bei Kranken nach langdauernder Obstipation zusammen mit kolikartigen Leibschmerzen auftreten und zur Entleerung großer Mengen faulig riechender dünnbreiiger Stühle führen. Sie beruhen wahrscheinlich auf entzündlicher Reizung der Schleimhaut durch den stagnierenden zersetzten Darminhalt. Weitere seltene Komplikationen sind die sog. Kottumoren *(Koprolithen)*, die zum Ileus führen können. Hämorrhoiden werden bei Kranken mit habitueller Obstipation häufig angetroffen, ihre Entstehung wird durch das starke Pressen beim Stuhlgang begünstigt (vgl. S. 92).

Auf die **Differentialdiagnose** der Obstipation braucht hier im einzelnen nicht noch einmal eingegangen zu werden. Man denke daran, daß sich die habituelle Obstipation in den meisten Fällen bis in die Jugend zurückverfolgen läßt und den Kranken das ganze Leben hindurch begleitet. Tritt bei einem älteren Patienten ohne längere Vorgeschichte eine Obstipation auf, so darf die Diagnose einer funktionellen Darmträgheit erst gestellt werden, wenn eine organische Ursache, insbesondere ein Carcinom des Rectums oder Colons mit Sicherheit ausgeschlossen ist. Natürlich muß in jedem Falle daran gedacht werden, daß es sich um eine sekundäre Obstipation im Gefolge organischer Erkrankungen der Gallenblase, der Appendix, der Adnexe oder einer endokrinen Erkrankung (z. B. Hypothyreose) handeln kann. Bei Frauen versäume man nie, eine gynäkologische Untersuchung zu veranlassen.

Die **Therapie** der habituellen Obstipation ist schwierig und meist undankbar. Als Grundsatz muß gelten, mit möglichst wenig Medikamenten auszukommen und das Schwergewicht der Behandlung auf diätetische, hygienische, physikalische und psychotherapeutische Maßnahmen zu legen. Die Behandlung beginnt mit einer Regelung der Ernährung, die schlackenreiche Nahrungsmittel bevorzugen soll: grobes Vollkornbrot, Hülsenfrüchte, Obst, auch in getrockneter Form, dazu saure Milch, Joghurt und relativ reichlich Fett. Besserungen kann man nach vorübergehender Verordnung von Rohkost sehen. Durch den osmotischen Reiz erklärt sich die laxierende Wirkung des Zuckers (besonders des Milchzuckers). Gelegentlich wirkt ein Glas kaltes Wasser, morgens vor dem Frühstück getrunken, oder eine Handvoll Backpflaumen günstig. Im übrigen soll der Patient angehalten werden, regelmäßig morgens nach dem Frühstück die Toilette aufzusuchen, auch wenn anfangs kein Erfolg eintritt. Manchmal stellt sich der Stuhldrang nach einem Zug aus der Zigarette ein. Sehr wichtig ist ausreichende

körperliche Bewegung (tägliche Spaziergänge). In vielen Fällen wird man aber mit diesen Maßnahmen nicht auskommen und die medikamentöse Therapie zu Hilfe nehmen müssen. Dies sollte aber nach Möglichkeit nur vorübergehend geschehen. Eine relativ milde Form der laxierenden Therapie ist das Trinken mineralischer Wässer (Glaubersalz, Bittersalz oder entsprechender Brunnen). Bei Obstipation vom Ascendenstyp bewähren sich kleine Dosen von Rizomarie, Senna, Cascara sagrada, Istizin, Magnesium perhydrol. Vor chronischem Gebrauch stärker wirksamer Mittel wie Ricinus, Phenolphthalein u. a. ist zu warnen. Bei vorwiegend spastischer Obstipation gibt man Gleitmittel wie Paraffinum liquidum und Agarol, evtl. in Kombination mit Spasmolytica (Atropin, Papaverin oder synthetische Spasmolytica). Günstig wirken häufig auch sog. Kontaktlaxativa, insbes. als Suppositorien. Von häufigen Anwendungen großer Einläufe ist abzuraten, doch können einzelne, in größeren Abständen durchgeführte subaquale Darmbäder in Kombination mit Massagebehandlung gelegentlich von günstiger Wirkung sein. Bei proktogener Obstipation bewähren sich Mikroklysmen mit Seifenwässern, Olivenöl oder Paraffin. Gute Erfolge sieht man gelegentlich, besonders bei hypokinetischer Obstipation, durch Massage (in Form der Vibrationsmassage der Bauchdecken oder besser der sog. Bindegewebsmassage im Bereich der Reflexogenen über dem Kreuzbein nach Dicke-Leube). Bei psychogener Obstipation, die viel häufiger ist als allgemein angenommen, ist u. U. Psychotherapie erforderlich (s. S. 534, 561).

6. Hämorrhoiden

Hämorrhoiden sind varicöse Erweiterungen der *Corpora cavernosa recti*, eines submukösen Schwellkörperorganes, welches für die Sphincterfunktion des Anus von großer Bedeutung ist. Sie enthalten also, im Gegensatz zu der früher herrschenden Ansicht, mehr *arterielles* als venöses Blut. Man unterscheidet äußere und innere Hämorrhoiden. Das Leiden ist bei Frauen häufiger als bei Männern und entwickelt sich selten vor dem 20. Lebensjahr. Ursächliche Faktoren sind u. a. Obstipation (starkes Pressen bei der Defäkation), Fettsucht, mangelhafte Bewegung (sitzende Lebensweise!), bei Frauen besonders die Schwangerschaft. Pfortaderstauung scheint dagegen — im Gegensatz zu der früher geltenden Meinung — keine Bedeutung für die Entwicklung von Hämorrhoiden zu haben.

Klinisches Bild. Die Beschwerden bestehen in mehr oder weniger starkem Brennen und Jucken am After, können bei leichteren Fällen aber auch ganz fehlen. Stärkere Beschwerden treten im allgemeinen erst auf, wenn es zu Thrombosen bzw. Thrombophlebitiden im Bereich der Hämorrhoiden kommt. Dann treten stechende Schmerzen auf, die die Patienten erheblich belästigen. Durch die gleichzeitig vorhandene *Proktitis* kommt es zum Nässen in der Umgebung des Afters mit Maceration der Haut, u. U. Ekzembildung. Bei der Untersuchung lassen sich äußere Hämorrhoiden als mehr oder weniger blutgefüllte Knötchen in der Umgebung des Afters erkennen [nicht zu verwechseln mit den bei älteren Menschen häufig zu findenden Hautläppchen (Carunculae ani)]. Innere Hämorrhoiden kann man durch Entfaltung des Afters, Ansaugen mit der Bierschen Saugglocke oder auch durch das Recto-, besser das Proktoskop sichtbar machen, manchmal auch bei der digitalen Austastung fühlen (pressen lassen!).

Komplikationen des Hämorrhoidalleidens bestehen in den bereits erwähnten Thrombosen und Thrombophlebitiden, von denen die letztgenannten fast immer mit einer terminalen Proktitis vergesellschaftet sind. Durch die fortschreitende Entzündung kann es zu *periproktitischen Abscessen* mit nachfolgender Ausbildung von *Analfisteln* kommen. Häufig sind *Blutungen*, entweder akut bei der Defäkation, besonders bei starkem Pressen (manchmal in Form eines dünnen Strahls), oder als chronische Blutungen, die auf die Dauer zu erheblichen sekundären Eisenmangelanämien führen können. Das Blut ist dem Stuhl in Streifen aufgelagert. Auch der Mastdarmvorfall *(Analprolaps)* kann sich auf dem Boden eines chronischen Hämorrhoidalleidens entwickeln, doch hat er, besonders bei Frauen häufiger andere Ursachen (Descensus uteri und Erschlaffung des Beckenbodens). Hinsichtlich seiner Symptomatologie und Therapie sei auf die Lehrbücher der Chirurgie verwiesen.

Hier sei auch noch auf die *Fissura ani* (Analgeschwür) hingewiesen, wenngleich ihre Entstehung keineswegs nur Folge von Hämorrhoiden ist, sondern auch durch Analekzeme anderer Ätiologie (z. B. Oxyuren) oder chronische Proktitis begünstigt wird. Meist handelt es sich um eine einzelne, sehr schmerzhafte Fissur im oberen Pol des Analringes, die sich erst nach Anaesthesierung des Afters sichtbar machen läßt. Die subjektiven Erscheinungen bestehen in heftigen Schmerzen bei der Defäkation, die u. U. noch mehrere Stunden lang anhalten können, seltener unabhängig davon auftreten.

Gelegentlich werden, auch ohne daß eine Analfissur besteht, heftige krampfartige Schmerzen im After nach der Defäkation empfunden, wahrscheinlich handelt es sich um Sphincterspasmen unklarer Ätiologie.

Als *anorectale Neuralgie* oder *Proctalgia fugax* werden äußerst heftige, dumpfe oder krampfartige Schmerzen im Bereich von Rectum und Anus bezeichnet, die anfallsweise, unabhängig von der Defäkation, besonders häufig nachts auftreten und meist nach einigen Minuten spontan abklingen. Ihre Ursache ist unbekannt; villeicht sind sexuelle Mißbräuche (Coitus interruptus, Masturbation) von Bedeutung. Solche Proktalgien dürfen nicht verwechselt werden mit der sog. *Coccygodynie*, einer Neuralgie des N. coccygicus, die sich in mehr oder weniger

heftigen Schmerzen im Bereich des Steißbeines äußert.

Therapie. Leichte Fälle von Hämorrhoiden werden konservativ mit Suppositorien (enthaltend meist Belladonna, Hamamelis, Prednisolon und Novocain) oder auch Sitzbädern behandelt, die begleitende perianale Dermatitis mit entsprechenden Salben. Sehr wichtig ist die Regelung des Stuhlganges (schlackenreiche Diät, evtl. milde Laxantien, s. S. 91), ferner sorgfältige Reinigung des Afters nach jedem Stuhlgang (mit in lauwarmem Wasser getränkter Watte). Unterstützend wirken gelegentlich Roßkastanienextrakte, peroral, i.v. oder als Suppositorium. Bei stärkeren Blutungen evtl. Klysmen mit 20 ml erwärmter 20%iger Calciumchlorid-Lösung. Bei stärkeren Beschwerden hat sich die paravenöse (submuköse) Injektionsbehandlung mit 5—20%iger Chinin-Urethanlösung sehr bewährt. Die sich danach entwickelnde lokale Entzündung führt zur Obliteration und Schrumpfung der varikösen Gefäße. Bei den damit unbeeinflußbaren Fällen bleibt schließlich die Operation. Die Therapie der Fissura ani wird ebenfalls am besten mit submukösen Injektionen durchgeführt oder man ätzt mit Argentum nitricum nach vorheriger Anaesthesierung mit Pantocain. In schweren Fällen kann in Kurznarkose verschorft werden.

7. Tumoren des Dickdarmes

a) Gutartige Tumoren

Von den gutartigen Tumoren kommt vor allem den Dickdarmpolypen praktische Bedeutung zu. Sie sind meist in der Mehrzahl vorhanden, bestehen aus einem bindegewebigen Stroma und sind von mehrschichtigem Cylinderepithel überkleidet, manchmal acinös gebaut. Manchmal ist der ganze Dickdarm von ihnen übersät (Polyposis intestinalis). Ursächlich sind vielleicht erbliche Faktoren von Bedeutung. Von der echten Polyposis ätiologisch zu trennen ist die sekundäre Bildung von Pseudopolypen im Gefolge chronischer Entzündungen (z. B. bei Colitis ulcerosa, s. S. 84). Darmpolypen brauchen keine Beschwerden zu verursachen, in anderen Fällen machen sie sich durch Blutungen bemerkbar, die freilich nur selten ein solches Ausmaß erreichen, daß stärkere Anämien resultieren. Nur selten führen Polypen zu colitisähnlichen Erscheinungen. Die sog. *villösen Adenome* können dagegen zu wäßrigen Durchfällen, u. U. sogar zu merklichen Proteinverlusten führen. Die Diagnose von Polypen wird durch die Rectoskopie bzw. Röntgenuntersuchung (Kontrasteinlauf) gesichert. Von den **Komplikationen** ist die maligne Entartung gefürchtet, über deren Häufigkeit die Ansichten allerdings weit auseinandergehen (zwischen 8 und 50%). Andere Komplikationen wie Invaginations- oder Okklusionsileus sind bei Dickdarmpolypen sehr selten. Die **Therapie** besteht bei solitären Polypen nach Möglichkeit in der chirurgischen Entfernung; bei multiplen Polypen oder ausgedehnter Polyposis kann man außer Überwachung des Patienten nichts unternehmen.

b) Bösartige Tumoren (Colon- und Rectumcarcinom)

Carcinome kommen im Dickdarm 20mal häufiger vor als im Dünndarm, insgesamt stehen sie an 3.—4. Stelle unter allen beim Menschen vorkommenden Carcinomen. Selten treten sie vor dem 50. Lebensjahr auf, häufiger bei Männern als bei Frauen. Im Colon wird der distale Anteil, besonders das Sigma, am häufigsten befallen.

Pathologisch-anatomisch unterscheidet man polypöse, in das Darminnere vorwuchernde, und medulläre, frühzeitig ulcerierende oder das Lumen ringförmig umgreifende Tumoren. Histologisch handelt es sich um Carcinome, die in Form von Adeno- und Gallertcarcinomen oder auch als Scirrhus wuchern. Das Wachstum erfolgt meist ziemlich langsam, die Neigung zur Metastasierung (auf dem Lymphweg) ist zu Beginn relativ gering, so daß die Prognose der Dickdarmcarcinome — bei rechtzeitiger Erkennung — etwas besser ist als bei anderen Eingeweidekrebsen (z. B. beim Magencarcinom).

Klinisches Bild. Der Beginn ist schleichend; subjektive Erscheinungen können lange Zeit fehlen. Beim Coloncarcinom besteht anfangs lediglich eine Neigung zu Obstipation, manchmal klagen die Kranken über unbestimmte, bohrende Schmerzen im Leib, bei Carcinomen des Sigmas und des Colon descendens gelegentlich im linken Oberbauch (linke Flexur). Ziemlich plötzlich kommt es dann zu Okklusionserscheinungen, evtl. gleich zum Bilde des kompletten *Ileus* (s. S. 63). Seltener beobachtet man intermittierende Diarrhoen, manchmal im Wechsel mit Obstipation. Der Stuhl ist äußerlich meist uncharakteristisch. Okkultes Blut ist dagegen schon frühzeitig nachweisbar, die Stuhluntersuchung mit der Benzidinreaktion sollte deshalb niemals versäumt werden, wenn sich bei einem älteren Patienten, der früher nie über Stuhlbeschwerden geklagt hat, ohne sonst ersichtlichen Grund eine Obstipation einstellt. Der sog. „*Bleistiftstuhl*", der aus einer Kotsäule von auffallend dünnem Kaliber besteht, wird nur bei Sitz des Tumors unterhalb der linken Flexur beobachtet und auch dann nur in fortgeschrittenem Stadium. Die äußere *Untersuchung* (Palpation) läßt nur große Tumoren bei günstigem Sitz (Coecum, Colon ascendens, — transversum) erkennen. Die Diagnose wird gesichert durch die Röntgenuntersuchung (Kontrasteinlauf), die gerade beim Darmcarcinom besondere Erfahrung erfordert. Um beginnende, insbesondere das Lumen kaum einengende Carcinome zu erkennen, ist die Darstellung des Schleimhautreliefs, evtl. in Verbindung mit Lufteinblasung (Doppelkontrastverfahren, s. S. 81) notwendig. In solchen Fällen ist nur die Konstanz des Befundes bei mehrmaliger Untersuchung beweisend. Von weiteren Symptomen verdienen die — keineswegs regelmäßige — sekundäre Anämie, Gewichtsabnahme, mäßige Beschleunigung der Blutkörperchensenkung, Indicanurie sowie gelegentlich auftretende leichte Temperatursteigerungen Erwähnung.

Unbehandelt führen Dickdarmcarcinome in 1—3 Jahren zum Tode. Der Tod erfolgt durch Stenosierung (Ileus), Metastasen (Leber, Peritoneum) oder Perforation mit nachfolgender Peritonitis. Die **Differentialdiagnose** richtet sich in erster Linie gegen Tuberkulose, besonders bei

Tumoren im Bereich des Coecums, ferner gegen seltene Darmerkrankungen, wie Lues, Aktinomykose, segmentale Colitis (s. S. 66) und Divertikulose.

Einige Besonderheiten in diagnostischer und prognostischer Hinsicht bietet der Krebs des Mastdarmes, das *Rectumcarcinom*. Es beginnt ebenfalls mit Obstipation, die gelegentlich mit Diarrhoen abwechselt, und anhaltendem Gefühl des Stuhldranges. Frühzeitig sind dem Stuhl Blut und Schleim aufgelagert bzw. beigemischt. Später kommt es zu durchfallartigen eitrig-blutigen Entleerungen (sog. *Pseudodiarrhoen*). Die Schmerzen können in die Blasengegend oder das Kreuz ausstrahlen oder auch ischiasartigen Charakter haben. Bei der *digitalen Untersuchung* findet man häufig einen auffallend schlaffen Tonus des Sphincter ani. In den meisten Fällen läßt sich das Rectumcarcinom digital tasten, da $^3/_4$ aller Carcinome im unteren Teil der Ampulle sitzen. Daraus geht die Wichtigkeit der digitalen rectalen Untersuchung bei allen verdächtigen Fällen hervor! Gesichert wird die Diagnose durch die Rectoskopie, evtl. mit gleichzeitiger Probeexcision. Die Röntgenuntersuchung ist für die Diagnose des Mastdarmcarcinoms erst in zweiter Linie von Bedeutung.

Die **Prognose** des Colon-, insbesondere Rectumcarcinoms ist wegen seines verhältnismäßig langsamen Wachstums und der anfangs geringen Neigung zur Fernmetastasierung relativ günstig. Deshalb ist eine möglichst *frühzeitige* Diagnose anzustreben.

Therapie. Mit Chemotherapie konnten beim Dickdarmcarcinom bislang keine Erfolge erzielt werden. Die einzig wirksame Behandlung besteht in der operativen Entfernung des Tumors, beim Coloncarcinom nach Möglichkeit durch Resektion des betroffenen Darmstückes mit End-zu-End-Anastomose, beim Rectumcarcinom als zweizeitiger Eingriff mit vorheriger Anlegung eines Anus praeter iliacalis. Der Strahlentherapie ist das Dickdarmcarcinom nur sehr begrenzt zugänglich.

Andere bösartige Tumoren sind im Colon selten. Sarkome werden häufiger im Dünndarm beobachtet. Im Rectum sind selten *Melanosarkome* beschrieben worden. Ihr Verlauf ist schneller, die Rückwirkung auf den Allgemeinzustand stärker als beim Carcinom. Zu kompletten Stenosen kommt es dagegen seltener, wegen des frühzeitigen Zerfalls des Tumors. Röntgenologisch kann sich sogar eine Erweiterung des Lumens an der Stelle des Sarkoms zeigen.

F. Krankheiten der Leber

HANS ADOLF KÜHN

Mit 13 Abbildungen

Anatomische und physiologische Vorbemerkungen

Die Leber (griechisch ἦπαρ, lateinisch iecur) ist das größte Organ des Körpers (Gewicht 1200—1500 g). Mit ihrer Hauptmasse, dem rechten Lappen, liegt sie im rechten Hypochondrium. Der linke Lappen liegt im Epigastrium und wird durch das Ligamentum falciforme vom rechten Lappen getrennt. Der Vorderrand des Ligamentum falciforme wird durch das Leber-Nabelband (Ligamentum teres) gebildet. An der Vorderkante der Leber wird durch die Incisur, in der das Ligamentum teres inseriert, die Grenze beider Lappen gekennzeichnet (Abb. 1). An der Unterseite, durch Einkerbungen abgegrenzt, liegen der kleinere Lobus caudatus und der Lobus quadratus. Die Leber ist von einem Serosaüberzug umkleidet, in den die Aufhängebänder einstrahlen.

Histologisch ist das Lebergewebe aus Läppchen aufgebaut, die durch Bindegewebe (periportale Felder, Glissonsche Scheide) voneinander getrennt werden. Die Läppchen bestehen aus den in Platten angeordneten Leberparenchymzellen und dem mächtig verzweigten Capillarnetz, den sogenannten *Sinusoiden*, denen innen die Capillarwandzellen tapetenartig anliegen. Ihre aktivierten Elemente werden als v. Kupffersche Sternzellen bezeichnet. Die Wand der Sinusoide besteht aus einem Gitterfasernetz und ist, im Gegensatz zu den Capillaren anderer Körpergebiete, für Makromoleküle, z. B. Eiweiß, durchlässig. Einen durch eine Grundmembran vollständig abgeschlossenen Lymphspalt zwischen Capillarwand und Leberzellen gibt es in der Leber normalerweise nicht; er tritt nur unter pathologischen Bedingungen (z. B. bei Capillardrucksteigerung oder Schrumpfung der Leberzellen) lichtoptisch in Erscheinung. Der sog. „*Dissesche Spaltraum*" stellt sich bei elektronenoptischer Untersuchung als schmaler Spalt zwischen Leberzellen und Endothelzellen dar, in den zahlreiche zottenartige Vorwölbungen der Leberzelloberfläche (Mikrovilli) hineinragen. Diese Strukturen dienen dazu, die Kontaktfläche zwischen Leberzelle und Blutstrom zu vergrößern. Die geringe Strömungsgeschwindigkeit in dem intervillösen Raum erleichtert zudem den Stoffaustausch zwischen Blut und Leberzelle. Zwischen den Leberparenchymzellen verlaufen die *Gallencapillaren (Canaliculi)*, deren Wände keine eigenen Strukturelemente sind, vielmehr von dem verdichteten Ektoplasma der Leberzellen gebildet werden, das sich ebenfalls in Form von Zotten (Mikrovilli) in das Capillarlumen vorstülpt. Im *periportalen Bindegewebe* finden sich die Äste der Pfortader und der Arteria hepatica, ferner die Lymphgefäße, Nerven und ableitenden Gallengänge, in deren feinste Verzweigungen (*Ductuli*, in der älteren Nomenklatur auch als *präcapilläre Gallengänge*, *Schaltstücke* oder *Cholangiolen* bezeichnet) die Gallencapillaren mit einer Erweiterung, der sog. *Ampulle*, einmünden. Die Ductuli, kenntlich an ihrem regelmäßigen einschichtigen flachkubischen Epithel mit runden gleichmäßigen Zellkernen, reichen stellenweise eine Strecke in das Leberläppchen hinein. Im Läppchenzentrum findet sich die *Zentralvene*, die das Blut aus den Sinusoiden sammelt. Die Zentralvenen fließen zu den *Sublobular-*, diese zu den *Lebervenen* zusammen, die schließlich dicht unter dem Zwerchfell, d. h. unmittelbar vor dem Herzen, in die untere Hohlvene münden. Diese topographischen Verhältnisse sind wichtig für das Verständnis der Erkrankungen der Leber bei Einflußstauung infolge constrictiver, im rechten Herzzwerchfellwinkel lokalisierter Perikarditis (s. I, S. 539).

Dreidimensionale Rekonstruktionsmodelle haben unsere Anschauungen über die Struktur des Leberparenchyms insofern modifiziert, als sie gezeigt haben, daß die Leberzellen in Form einschichtiger Platten angeordnet sind, die sich zu einem von Lacunen unterschiedlicher Größe durchgezogenen Maschenwerk zusammenfügen (Elias) (Abb. 2). Damit findet eine bereits vor 100 Jahren von Hering geäußerte Ansicht ihre Bestätigung, daß das Leberparenchym aus einer zu-

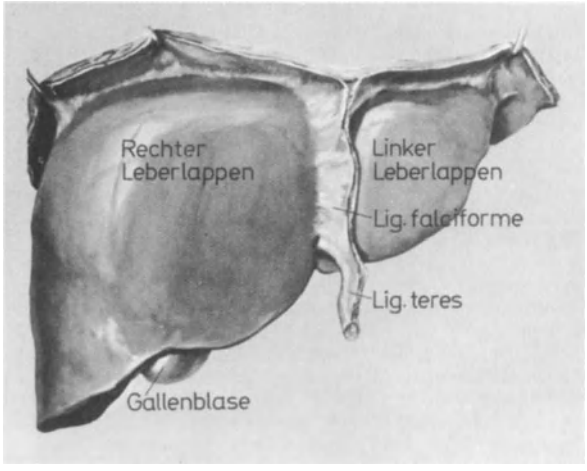


Abb. 1. Vorderansicht der Leber. (Nach Netter)

Abb. 2. Sterisches Modell des Leberparenchyms. (Nach Netter)

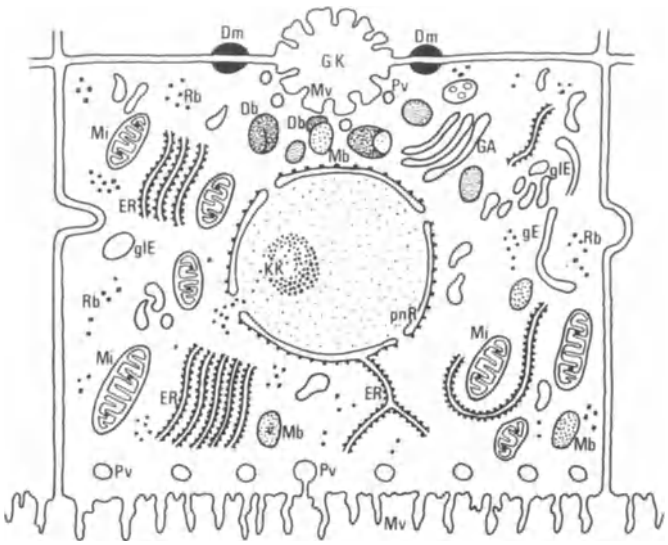


Abb. 3. Submikroskopische Strukturen der Leberzelle

sammenhängenden Zellmasse bestünde, die von den Sinusoiden durchzogen und in einschichtige Zellplatten aufgeteilt würde.

Gegen das periportale Feld ist das Parenchym durch eine zusammenhängende Zellage abgeschlossen. Diese „*Grenzlamelle*" wird nur durch die in die Läppchen eintretenden Blutgefäße bzw. die austretenden Ductuli durchbrochen, stellt sonst aber eine geschlossene Zellschicht dar. Ihre Zerstörung durch vom periportalen Feld ausgehende entzündliche Zellinfiltrate ist ein charakteristischer Befund bei der progressiven chronischen Hepatitis (s. S. 111).

Auch der anatomische Begriff des *Leberläppchens* (Kierner) bedarf aufgrund neuerer Untersuchungen mit Injektionstechnik insofern einer Korrektur, als sich gezeigt hat, daß es mit der funktionellen Gewebseinheit nicht identisch ist (Rappaport). Diese orientiert sich vielmehr um einen aus zuführendem Pfortaderast, Arteriole und ableitendem Ductulus bestehenden „Stiel" in der Weise, daß die Zentralvene des „anatomischen" Leberläppchens in der Peripherie mehrerer aneinander grenzender Funktionsacini („periportale Läppchen") liegt. Die Bezirke, die am weitesten vom „portalen Stiel" entfernt liegen, sind bezüglich der Sauerstoffversorgung am schlechtesten gestellt.

Das eigentliche funktionelle Element der Leber, die *Leberparenchym-(Epithel-)Zelle* hat eine polyedrische Form, ihr Durchmesser beträgt zwischen 18 und 30 µ. Die Elektronenmikroskopie hat grundlegende Erkenntnisse über ihren Feinbau ermöglicht (Abb. 3). Ihre dem Disseschen Raum zugewendete Oberfläche besitzt die bereits erwähnten fingerförmigen Mikrovilli, die der Oberflächenvergrößerung dienen. Auf der gegenüberliegenden Seite wird durch Auskehlung der Oberfläche zwischen zwei aneinandergrenzenden Leberzellen die Gallencapillare gebildet, in die ebenfalls zahlreiche Mikrovilli hineinragen. Der Intercellularspalt wird durch Verdichtungen des Cytoplasmas (Desmosomen) bds. der Gallencapillare abgeschlossen. Im Innern der Zelle findet sich der runde *Zellkern*, der unter normalen Umständen 46, häufig (bei Polyploidie) aber auch das mehrfache an Chromosomen enthält. Im Cytoplasma finden sich zahlreiche *Mitochondrien*, die als Sitz der die energetischen Funktionen steuernden Enzymsysteme, insbesondere des Fettsäure- und Citronensäurecyclus, das eigentliche „Kraftwerk" der Zelle darstellen. Ein weiterer wichtiger Bestandteil der submikroskopischen Struktur ist das *endoplasmatische Reticulum*. Das granulierte (rauhe) Reticulum besteht aus vielfach gekrümmten doppelkonturierten Lamellen, die mit feinen Körnchen (Ribosomen, Pallade-Granula) besetzt sind. Sie sind der Ort der Proteinsynthese. Das glatte (ribosomenfreie) Reticulum enthält dagegen Enzymsysteme, die besonders für die Entgiftungsfunktion (z. B. auch die Konjugation des Bilirubins mit Glucuronsäure) von Bedeutung sind. Die sog. *Cytosomen* schließlich sind kleinste rundliche oder ovale Organellen, die als sog. „*Mikrobodies*" über das ganze Cytoplasma verstreut sind, als „*dense bodies*" oder „*peribiliäre Körperchen*" besonders in der Umgebung der Gallencapillaren angetroffen werden. Sie entsprechen der bei präparativer Ultrazentrifugierung erhaltenen sog. *Lysosomenfraktion* und sind der Sitz wichtiger hydrolytischer Enzymsysteme, spielen somit beim Abbau zahlreicher, in die Leberzellen aufgenommenen, Substanzen eine Rolle. Bei Zellschädigung können die in den Lysosomen enthaltenen Enzyme auch im Sinne einer Autodigestion wirksam werden. Die Lysosomen sind auch für die Speicherung und den intracellulären Transport von Pigmenten von Bedeutung. Der im Lichtmikroskop in der Nähe des Gallenpoles erkennbare sog. „*Golgi-Apparat*" wird wahrscheinlich durch eine Verdichtung des Ergastoplasmas am Gallenpol der Leberzelle gebildet, zusammen mit einer Anhäufung peribiliärer Körperchen.

Die Leber erhält ihr *Blut* aus der *Pfortader* und der *Arteria hepatica* (70—90% des Gesamtvolumens über die Pfortader, 10—30% über die A. hepatica). Der Pfortaderblutstrom teilt sich innerhalb der Leber in der Weise, daß das Blut aus der Milzvene und der V. epigastrica inferior mehr den linken, das der V. epigastrica superior mehr den rechten Lappen durchströmt. Dadurch erklärt sich die gelegentlich zu beobachtende unterschiedliche Beteiligung beider Lappen bei manchen Erkrankungen. Die Pfortader deckt etwa 55—60%, die Leberarterie 40—45% (unter besonderen Bedingungen bis 70%) des Sauerstoffbedarfes der Leber. Bei Abklemmung der Leberarterie nimmt die Pfortaderdurchblutung zu und umgekehrt. Unterbindung der Leberarterie führt, jedenfalls beim Menschen, zur Nekrose der Leber, während das Organ nach Pfortaderunterbindung nur atrophisch wird. Beim Hund läßt sich die Nekrose des Lebergewebes nach Arterienunterbindung durch Breitbandantibiotica verhindern (wahrscheinlich durch Hemmung des Wachstums von Anaerobiern). Die Blutdurchströmung der Leber beträgt beim gesunden Menschen etwa 25% des Herzminutenvolumens. Die *Leberlymphe* enthält — im Gegensatz zu der Lymphe der Körperperipherie — fast ebensoviel Eiweiß wie das Blutplasma; sie speist etwa zur Hälfte den Ductus thoracicus.

Bei der **äußeren Untersuchung** der Leber durch Palpation und Perkussion ist zu berücksichtigen, daß der Unterrand, der den Rippenbogen normalerweise in der Medioclaviculartinie schneidet (Abb. 4), bei Zwerchfelltiefstand, z. B. Lungenemphysem, erheblich tiefer treten kann. Die nicht vergrößerte und an normaler Stelle befindliche Leber ist nicht zu palpieren. (Technik der Palpation s. I, S. 20.) Man versäume deshalb niemals die Festlegung des *oberen*, mit der unteren Lungengrenze zusammenfallenden Randes durch *Perkussion*. Der *untere* Leberrand wird dagegen besser durch *Palpation* festgelegt, da bei der Perkussion der tympanitische Schall des darunter gelegenen Dickdarmes die Leberdämpfung übertönen kann. Die Projektionsfigur der Leber auf die vordere Brust- bzw. Bauchwand in der Medioclaviculartinie, gemessen vom Beginn der oberen relativen Dämpfung bis zum palpablen unteren Rand, beträgt beim Mann im Durchschnitt 15 ± 2 cm, ist allerdings stark abhängig vom Habitus (beim Astheniker größer, beim Pykniker infolge der Hochdrängung und Querlagerung der Leber kleiner). Bei Untersuchung in linker Seitenlage beträgt die Leberdämpfung in der Axillartinie 6,5 — 7 cm. Verkleinerung der Leberdämpfung findet sich besonders bei Meteorismus, Ascites (Kantenstellung) sowie bei akuter Leberdystrophie (s. S. 113). Das Verschwinden der Leberdämpfung bei Pneumoperitoneum wurde bereits (S. 151) erwähnt. Einen guten Anhalt für die Größe der Leber vermittelt die *Szintigraphie* (Abb. 5). Dazu werden γ-Strahlen emittierende Isotope verwendet (z. B. ^{198}Au, ^{131}J-markiertes Albumin oder ^{99}M-Tech-

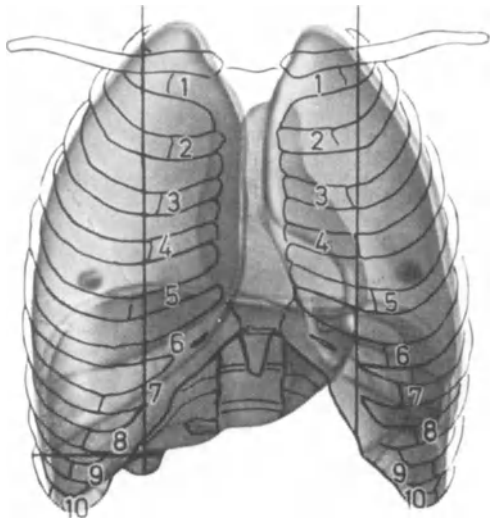


Abb. 4. Projektion der Lebervorderfläche auf die vordere Brustwand. (Nach Netter)

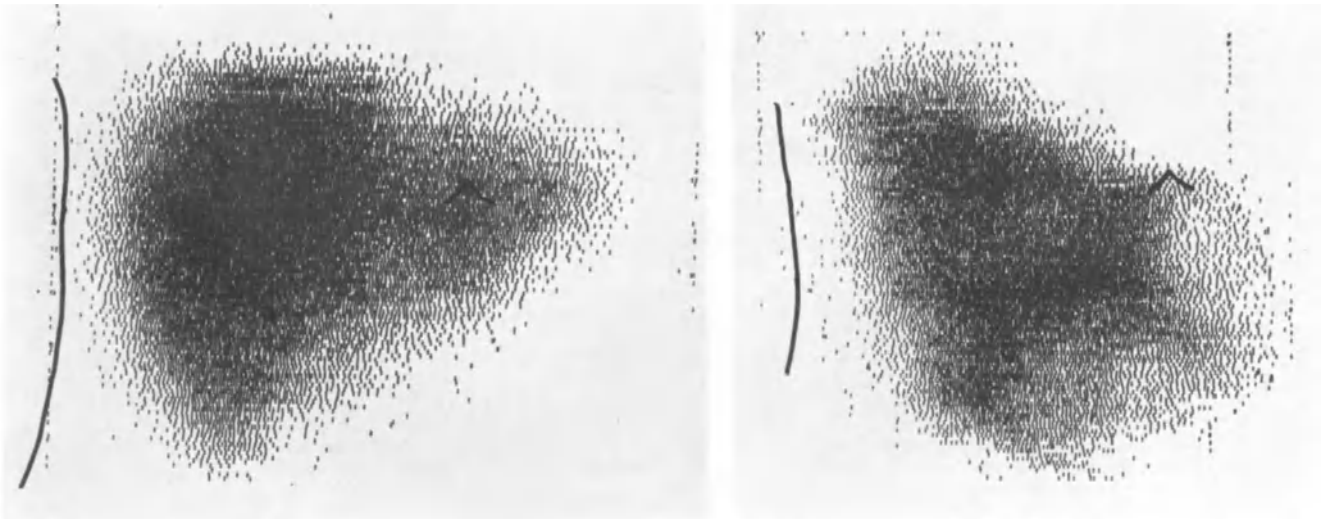
netium). Speicherungsdefekte geben unter Umständen einen Hinweis auf Tumormetastasen (vgl. auch S. 127).

Die **physiologischen Leistungen der Leber** im intermediären Stoffwechsel und bei der Gallensekretion können im Rahmen dieses Lehrbuches nur kurz gestreift werden; es sei auf die einschlägigen Darstellungen der normalen und pathologischen Physiologie verwiesen. Die wichtigsten Methoden der *experimentellen Leberpathologie* sind die Umleitung des Portalblutes in die untere Hohlvene (sog. *Eckfistel*), die *totale Leberexstirpation* (Mann u. Maggath), die *Vergiftung* mit *hepatotropen Giften*, die *einseitige*, insbes. *Eiweißmangelernährung*, schließlich die *Durchströmung der isolierten überlebenden Tierleber*.

Im folgenden werden die wichtigsten Funktionen der Leber kurz besprochen, dabei wird jeweils auf die klinische Prüfungsmethode der betreffenden Funktion und ihre Bedeutung im Rahmen der klinischen Diagnostik eingegangen. Die technischen Einzelheiten der Leberfunktionsprüfungen sind in den speziellen Lehrbüchern nachzulesen.

Leberdurchblutung (Durchschnittswerte 1500 ml/min beim Mann, 1000 ml/min bei der Frau). Messung beim Menschen möglich mit einer Clearance-Methode mit Bromsulphalein oder Indocyaningrün, bei der Lebervenenblut mittels eines von der Cubitalvene durch das rechte Herz in die Vena hepatica geführten Katheters (vgl. I, S. 456) gewonnen wird. Die Berechnung erfolgt nach der Fickschen Formel. Auch die Verschwinderate von Substanzen, die in der Leber gespeichert werden [z. B. radioaktives kolloidales Gold, mit Isotopen (^{131}J) markierte gallenpflichtige Farbstoffe (z. B. Bengalrot) oder mit ^{131}J markiertes hitzedenaturiertes Humanalbumin], kann zum Studium der Leberdurchblutung verwendet werden. Andere Methoden beruhen auf der indirekten Messung der Wärmekonvektion zwischen einem in die Spitze eines Herzkatheters eingebauten Element und dem vorbeifließenden Blut, dessen Strömungsgeschwindigkeit somit gemessen wird. Auch dieses Verfahren verlangt das Einführen eines Katheters in die Lebervenen und kommt damit für die breitere klinische Anwendung kaum in Betracht. Dagegen kann die sog. *Äther-* bzw. *Acetylenresorptionsprobe* (Henning), bei der die Zeit bis zum Erscheinen des betreffenden Gases in der Atemluft nach Insufflation in das Rectum bzw. Duodenum bestimmt wird, für die Diagnose von Strömungshindernissen im Pfortaderkreislauf und damit auch in der Leber herangezogen werden. Eine stark verminderte Leberdurchblutung findet sich besonders bei Lebercirrhosen (s. S. 123).

Kohlenhydratstoffwechsel. Die Leber nimmt im Kohlenhydratstoffwechsel eine zentrale Stellung ein, indem sie die aus dem Darm zuströmenden Zucker (Glucose, Fructose, Galaktose) zu Glykogen aufbaut und bei Bedarf als Glucose wieder in das Blut abgibt. Der Tod der Versuchstiere nach totaler Leberexstirpation erfolgt im hypoglykämischen Schock. Daneben kann, wenn nicht genügend Zucker zur Verfügung steht, Glykogen aus bestimmten („glucoplastischen") Aminosäuren und — in geringem Umfang — auch aus Fett (Glycerin) gebildet werden *(Gluconeogenese)*. Schließlich wird die durch Muskelarbeit entstehende Milchsäure zu etwa $^2/_3$ in der Leber zu Glykogen resynthetisiert. Fructose (Lävulose) kann besonders leicht zu Glykogen aufgebaut werden. Zwischen Glykogensynthese und Gallensekretion besteht ein rhythmischer Antagonismus (Forsgren). Galaktose wird normalerweise in der Leber in Glucose umgewandelt. Darauf beruht die *Galaktosebelastung*. (40 g Galaktose in 1000 ml Lindenblütentee morgens nüchtern. Danach dürfen innerhalb von 3 Std nicht mehr als 2,5 g im



a b

Abb. 5. a Normales Scintigramm der Leber. b Leberscintigramm bei Metastasenleber

Harn ausgeschieden werden.) Bessere Ergebnisse liefert die Bestimmung des Blut-Galaktosespiegels 90 min nach oraler Gabe der gleichen Menge. Die Probe ist leicht durchzuführen und hat sich in der Klinik bewährt. Alle anderen Funktionsproben auf dem Gebiet des Kohlenhydratstoffwechsels (z. B. einfacher oraler oder i.v. Glucosetoleranztest, Traubenzuckerdoppelbelastung nach Staub-Traugott, Insulinbelastung) leiden an dem Umstand, daß der Kohlenhydratstoffwechsel außer von der Leber noch von verschiedenen Organen beeinflußt wird (Zwischenhirn, Pankreas, Nebennieren), so daß diese Proben nicht sehr leberspezifisch sind. Sie spielen deshalb in der Routinediagnostik der Leberkrankheiten heute keine große Rolle mehr.

Die Leber ist auch eine der zentralen Stätten des **Eiweißstoffwechsels.** Der Abbau der aus der fermentativen Aufspaltung des Eiweißes stammenden Aminosäuren durch Desaminierung und Decarboxylierung geschieht außer in den Nieren vornehmlich in der Leber. Die Harnstoffbildung erfolgt beim Menschen wohl ausschließlich in diesem Organ. Auch bei der Eiweiß*synthese* nimmt die Leber eine hervorragende Stelle ein (etwa die Hälfte der Gesamteiweiß-Synthese des Organismus findet in der Leber statt). Die *Plasmaeiweißkörper*, die Transportform des Körpereiweißes, werden zum großen Teil in der Leber gebildet, vor allem das Serum-Albumin, ferner das Fibrinogen, das Prothrombin und andere Gerinnungsfaktoren, schließlich Transferin, Coeruloplasmin, Glykoprotein u.a. mehr. So wird verständlich, daß es bei Leberschäden zu Störungen des Eiweißstoffwechsels, und zwar sowohl der Eiweißbildung als auch des Eiweiß- bzw. Aminosäurenabbaus kommen kann. Die Eiweißbildungsinsuffizienz äußert sich dabei u.a. in einer Abnahme des Albumingehaltes des Plasmas, Veränderungen seiner kolloidalen Struktur sowie Störungen der Blutgerinnung. In gewissem Umfang kann in der Leber wahrscheinlich auch Eiweiß gespeichert werden. Das sog. „labile Eiweiß" besteht zum überwiegenden Teil aus Enzymeiweiß. Der hohe Proteinumsatz kommt in der sehr kurzen Lebenszeit der Lebereiweiße (7 Tage gegenüber durchschnittlich 17 Tagen in anderen Organen) zum Ausdruck. Von praktischer Bedeutung ist die Erkenntnis, daß *chronischer Eiweißmangel* zu Leberschäden führen kann. Im Tierexperiment lassen sich durch eine besondere Form der Mangelernährung massive Lebernekrosen erzeugen, deren Ursache in dem Fehlen schwefelhaltiger Aminosäuren (Cystin und Methionin) zu suchen ist. Die Sulfhydrilgruppen sind für den Leberstoffwechsel, insbes. die Entgiftungsfunktionen, unentbehrlich. So erklärt sich auch die Schutzwirkung, die diese Aminosäuren gegenüber der Einwirkung spezieller Lebergifte (z. B. Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff) entfalten. Eine besondere Bedeutung kommt dabei dem Methionin zu, da es außer der Sulfhydrilgruppe über eine labile Methylgruppe verfügt, die zur Bildung von Cholin verwendet werden kann. Cholin aber ist für den Fettstoffwechsel unentbehrlich, da es zur Bildung der Phospholipide, der Transportform der Fette dient.

Die **Funktionsproben auf dem Gebiet des Eiweißstoffwechsels** dienen z.T. der Prüfung des intermediären Stoffwechsels bzw. des Eiweißabbaus, z.T. der Prüfung der synthetischen Funktion der Leber (besonders der Bildung der Plasmaeiweißkörper). Den Methoden zur Erfassung einzelner Zwischen- oder Abbaustufen, z. B. Harnstoff oder Aminosäuren, kommt in der klinischen Leberdiagnostik keine große Bedeutung zu; erwähnenswert ist lediglich das Auftreten von Leucin und Tyrosin im Harn bei akuter Leberdystrophie (mikroskopisch oder mit der Millonschen Probe, die die Oxyphenylgruppe des Tyrosins anzeigt), ferner der Anstieg des Aminosäurengehaltes des Blutes (Hauptbestandteil des Residual-N) und des Aminostickstoffes im Harn bei schweren Leberschäden. Neuerdings werden die Papierchromatographie und die Hochspannungselektrophorese zum Studium der Aminosäurenausscheidung im Harn herangezogen. Auf dem Abbau der aus dem Tyrosinstoffwechsel stammenden p-Oxyphenylbrenztraubensäure in der Leber beruht die von Felix und Teske angegebene Belastungsprobe (mit Testacid), bei der die Ausscheidung dieser Säure im Harn nach oraler Gabe von 2 g gemessen wird. Die Probe ist umständlich, da eine zweitägige Vorbeobachtung vorausgehen muß, dafür aber weitgehend leberspezifisch. Dies gilt nur sehr bedingt für die sog. *Serumlabilitätsproben*. Sie prüfen die kolloidale Stabilität des Serums, die im wesentlichen von der Zusammensetzung der Plasmaeiweißkörper abhängt, deren Menge und Qualität neben der Leber aber noch von zahlreichen anderen Faktoren (Nieren, immunglobulineproduzierende Zellsysteme, Nahrung) bestimmt werden. Die Serumlabilitätsproben erfreuen sich jedoch wegen ihrer Einfachheit und Schnelligkeit in der Klinik großer Beliebtheit. Die wichtigsten derartigen Proben sind: *Takata-Ara-Reaktion* (Fällung mit Sublimat) bzw. die auf dem gleichen Prinzip beruhende *Grossscher Reaktion*, das *Weltmannsche Coagulationsband* (Prüfung der Hitzestabilität nach Zusatz von Calciumchlorid), *Thymoltrübungs- und -flockungsreaktion*, *Cephalin-Cholesterintrübung*, *Zinksulfattrübung*, *Cadmiumsulfattrübung*, *Formol-Gel-Reaktion* u.a.m. In der Praxis kommt man im allgemeinen mit 2—3 Proben aus. Auf die dem positiven Ausfall der einzelnen Proben zugrunde liegenden Veränderungen der Plasmaeiweißkörper (meist Zunahme der γ-Globuline mit entsprechender Abnahme der Albumine) kann hier im einzelnen nicht eingegangen werden. Wird, wie heute in den meisten Laboratorien, die *Elektrophorese* (s. I, S. 344) routinemäßig durchgeführt, so kann man auf die Serumlabilitätsproben verzichten, da ihre Ergebnisse der γ-Globulinvermehrung weitgehend parallelgehen. Eine Ausnahme bildet die Thymoltrübungs-Reaktion, die — z. B. nach durchgemachter Hepatitis — noch lange Zeit positiv ausfallen kann, obgleich die Elektrophorese sich bereits normalisiert hat. Im übrigen gelten für die Elektrophorese hinsichtlich ihrer Spezifität als Leberfunktionsprobe die gleichen Einschränkungen wie für die Serumlabilitäts-Reaktionen. Sie ist aber als Orientierungsreaktion sowie zur Verlaufs- und Therapiekontrolle bei chronischen Leberkrankheiten, bes. chronischen Hepatitiden und Cirrhosen, heute allgemein gebräuchlich. Weitere Methoden, so besonders die *Immunelektrophorese* zur Trennung der verschiedenen Immunglobuline, bleiben speziellen Fragestellungen vorbehalten (s. auch I, S. 346). Zu den Funktionsproben des Eiweißstoffwechsels gehört auch die Bestimmung der *Gerinnungsfaktoren*, deren Bildung ebenfalls in der Hauptsache der Leber obliegt. Dazu ist die Anwesenheit von Vitamin K nötig. Auf dieser Tatsache beruht die Leberfunktionsprobe nach Koller: Bestimmung der *Thromboplastinzeit (Quick-Wert)* vor und nach parenteraler Applikation von Vitamin K. Die Probe ist besonders bei der Differentialdiagnose des Ikterus von Wert (s. S. 101). Auf die Bestimmung einzelner Gerinnungsfaktoren, insbes. der Faktoren V und VII, kann bei der klinischen Routine-Leberfunktionsprüfung verzichtet werden. Der Faktor VII geht im allgemeinen dem Prothrombin parallel, der Faktor V sinkt dagegen erst bei sehr schweren Leberparenchymschäden ab. Die Bestimmung des Plasmaantithrombins (Antithrombin III) kann für die Differentialdiagnose des Ikterus wertvoll sein.

Da die Leber eine der wichtigsten Stätten der *Enzymbildung* ist, liegt es nahe, auch die *Bestimmung von Fermentaktivitäten* im Blut zur Leberdiagnostik heranzuziehen. Die meisten dieser Fermente sind allerdings nicht streng leberspezifisch, ihre Aktivität kann auch bei Erkrankungen anderer Organe verändert sein. Die wichtigsten derartigen Fermente sind in der Tabelle 1 zusammengestellt. Sog. „Gallenenzyme" sind die *alkalische Serumphosphatase* sowie die *Leucin-Aminopeptidase* (LAP). Beide Enzyme sind vor allem für die Differentialdiagnose des Ikterus wichtig, da sie bei Verschlußikterus meist stärker erhöht sind als beim Parenchymikterus. Die *γ-Glutamyl-Transpeptidase* ist bei Lebermetastasen häufig stark erhöht. Weitere für die klinische Leberdiagnostik wichtige Enzyme sind: die *Aldolase* und die *Cholinesterase*. Besondere Bedeutung für die Leberdiagno-

Tabelle 1. *Tabelle einiger in der Leberdiagnostik gebräuchlicher Enzyme*

Enzym[a]	Abkürzung	Reaktion	Bewertung in der Leberdiagnostik
1.* Alkalische Phosphatase	AP	Spaltung organischer Phosphorverbindungen in alkalischem Milieu	Differentialdiagnose des Ikterus. Metastasenleber
2. Leucin-Aminopeptidase	LAP	Spaltung von d-Glycyl-L-Leucin	Differentialdiagnose des Ikterus (als Kontrollreaktion bei erhöhter alkalischer Phosphatase)
3. 5'-Nukleotidase		Spaltung von 5'-Nucleotid in Nucleosid + Phosphat	Wie 2
4. γ-Glutamyl-Transpeptidase	GGTP	Übertragung von γ-Glutamyl-Resten von Peptiden auf Aminosäuren oder andere Peptide	Diagnose der Metastasenleber
5.* Glutamat-Oxalacetat-Transaminasen	GOT	L-Glutamat + Oxalat ↓ α-Ketoglutarat + Aspartat	Bei Leberschäden erhöht. Diagnose und Verlaufskontrolle akuter und chronischer Leberkrankheiten. Differentialdiagnose des Ikterus (nicht leberspezifisch)
6.* Glutamat-Pyruvat-Transaminase	GPT	L-Glutamat + Pyruvat ↓ α-Ketoglutarat + Alanin	Wie 5 (de Ritis-Quotient: GOT/GPT)
7. Aldolase (Muskel-Aldose) (Fructose-1,6-Diphosphat-Aldolase)	ALD	Fructose-1,6-Diphosphat-Glycerinaldehydphosphat + Dioxyacetonphosphat	Bei Leberschäden erhöht (nicht leberspezifisch)
8. 1-Phosphofruct-Aldolase (Leber-Aldolase)	1-PFA	Fructose-1-Phosphat ↓ Dioxyacetonphosphat + d-Glycerinaldehyd	Bei Leberschäden erhöht *(leberspezifisch)*
9. Sorbitdehydrogenase	SDH	Sorbit → D-Fructose	Wie 8 (leberspezifisch)
10. Lactatdehydrogenase	LDH	Pyruvat → Lactat	Bei Leberschäden erhöht (Fraktion 5, nach Auftrennung in Isoenzyme!) Lebermetastasen
11. Glutamatdehydrogenase	GLDH	L-Glutamat + H_2O ↓ α-Ketoglutarat + NH_4	Bei Leberschäden (insbesondere Leberzellnekrosen) erhöht. Differentialdiagnose des Ikterus (zusammen mit GOT + GPT)
12. Cholinesterase (Pseudo-Ch.E.)	Ch.E.	Spaltung von Benzoyl-Cholin	Bei Leberparenchymschäden erniedrigt

[a] Die mit einem * versehenen Enzyme sollten zum Standardprogramm der Routine-Leberdiagnostik gehören. Dieses Programm kann je nach Fragestellung erweitert werden (bei Verdacht auf Lebermetastasen, z.B. durch die LAP, LDH [Isoenzyme!] und GGTP).

stik haben die *Transaminasen* erlangt, Enzyme, die die Aminogruppe von einer Aminosäure auf eine Ketosäure übertragen. In der Differentialdiagnose des Ikterus sowie der Verlaufskontrolle der akuten und chronischen Hepatitis hat sich besonders die Bestimmung der *Glutamat-Oxalat-Transaminase* (GOT) sowie der *Glutamat-Pyruvat-Transaminase* (GPT) bewährt. Die *Milchsäure* (Lactat-)Dehydrogenase (LDH) läßt sich elektrophoretisch in 5 Isoenzyme aufspalten, von denen die Fraktion V besonders reichlich in der Leber vorkommt. Ein weitgehend leberspezifisches Ferment ist die *Sorbit-Dehydrogenase* (SDH) sowie die *1-Phosphofructaldolase*. Die Lokalisation einiger für die Leberdiagnostik wichtiger Enzyme innerhalb der Zelle zeigt die Tabelle 2. Man unterscheidet danach „unilokuläre" und „bilokuläre" Enzyme. Zu ersteren gehören die GPT, LDH und GLDH, zu letzteren die GOT. Die Aktivität der meisten Enzyme ist bei Leberparenchymschäden im Serum erhöht, wobei die Transaminasen am empfindlichsten reagieren, was sie — trotz ihrer fehlenden Leberspezifität — als Suchreaktion und für die Verlaufskontrolle besonders geeignet macht. Als rein mitochondriales Enzym erlaubt die *Glutamat-Dehydrogenase* (GLDH) Aussagen über das Ausmaß einer Zellschädigung. Die *Cholinesterase* zeigt bei Lebererkrankungen als einziges der genannten Enzyme eine verminderte Aktivität im Serum. Ihre Bildung in der Leber geht weitgehend der Albuminsynthese parallel. Die Vielfalt der für die Leberdiagnostik anwendbaren Enzymbestimmungen erscheint auf den ersten Blick verwirrend. In der klinischen Praxis kommt man aber mit relativ wenigen Reaktionen aus, die in der Tabelle 1 besonders bezeichnet sind.

Tabelle 2. *Intracelluläre Enzymlokalisation*

	Cytoplasma	Mitochondrien
GOT	+	+
GPT	+	−
GLDH	−	+
LDH	+	−

Fettstoffwechsel. Auch im Fettstoffwechsel nimmt die Leber eine wichtige Stellung ein. Der Abbau der Fettsäuren (β-

Oxydation) und die intermediären Stoffwechselvorgänge bei der Umsetzung von Fett, Eiweiß und Kohlenhydraten spielen sich vorwiegend in der Leber ab. Wichtig sind die Vorgänge bei der Leberverfettung. Das der Leber zuströmende Neutralfett muß, um wieder aus ihr herausbefördert werden zu können, in seine Transportform, die Phosphatide, umgewandelt werden. Dazu wird Cholin als integrierender Bestandteil der Phospholipide benötigt. Cholin wiederum kann der Organismus aus den labilen Methylgruppen des Methionismus bilden. Bei Mangel an diesen „*lipotropen*" *Faktoren* bleibt das Fett als Neutralfett in der Leberzelle liegen. So erklärt sich die Entstehung der Leberverfettung bei Eiweißmangel. Die Leber ist außerdem eine wichtige, wenn auch nicht die einzige Bildungsstätte des *Cholesterins*, das mit der Galle ausgeschieden wird, bzw. seiner Ester. Diese Veresterung ist eine spezifische Funktion der Leberparenchymzellen. Die Bestimmung des Cholesterins im Serum (freies Cholesterin und Cholesterinester) ist deshalb ebenfalls als Leberfunktionsprobe zu gebrauchen (Anstieg des Gesamtcholesterins bei Gallengangsverschluß, Absinken, bes. der Ester, beim Leberparenchymschaden (s. S. 113). Die Bestimmung der α- und β-Lipoproteide mittels der Lipidelektrophorese ist für die praktische Leberdiagnostik im allgemeinen entbehrlich. Das gleiche gilt für die chemische Bestimmung der Gesamtlipide und der Phospholipide.

Gallenfarbstoffwechsel und Gallensekretion. Die Leber ist neben ihren vielfältigen Aufgaben im intermediären Stoffwechsel auch ein Exkretionsorgan. Die Galle ist allerdings zugleich Sekret und Exkret. Durch sie wird der Gallenfarbstoff, das *Bilirubin*, in den Darm ausgeschieden. Bilirubin entsteht unter normalen Bedingungen zu mehr als 80% aus dem Häm der im RES abgebauten reifen Erythrocyten. Untersuchungen mit radioaktiv markierten Vorstufen (Glycin bzw. δ-Aminolaevulinsäure) haben gezeigt, daß 10—20% des im Plasma zirkulierenden Bilirubins nicht erst nach 120 Tagen (der durchschnittlichen Lebenszeit der Erythrocyten) sondern bereits nach einigen Stunden bis Tagen entsteht. Dieses „*early labeled Bilirubin*" entstammt z. T. Häm-Fermenten der Leber (Cytochrom und Katalase), z. T. einer ineffektiven Erythropoese im Knochenmark. Vermehrte Bildung dieser letztgenannten Fraktion kann zur Hyperbilirubinämie führen (sog. „*Shunt-Hyperbilirubinämie*"). Das als Säure bei physiologischem pH schlecht wasserlösliche Bilirubin ist im Serum an Albumin gebunden (Konzentration etwa 0,5 mg/100 ml). Um es wasserlöslich und damit ausscheidungsfähig zu machen, wird es in der Leberzelle mit *Glucuronsäure* (zum geringeren Teil auch mit Schwefelsäure) verestert. Die Glucuronsäure muß dafür in einer aktivierten Form (als Uridin-Diphosphoglucuronsäure) zur Verfügung stehen. Das für die Konjugation erforderliche Enzym, die *Glucuronyltransferase*, findet sich in der Mikrosomenfraktion der Leberzelle. Die Ausscheidung des Bilirubins in die Galle erfolgt in der Hauptsache als Diglucuronid, in einer Menge von 250—300 mg pro Tag. Im Darm wird das Bilirubin durch die Darmbakterien zu *Stercobilinogen* reduziert. Das um 4 Wasserstoffatome ärmere *Urobilinogen* ist wahrscheinlich ein Zwischenprodukt bei der Stercobilinogenbildung; möglicherweise kann es zu einem kleinen Teil auch extraintestinal durch Fermenteinwirkung in Leber und Galle entstehen. Die Frage des enterohepatischen Kreislaufs der Gallenfarbstoffe (Friedrich v. Müller) ist heute, nach der Aufdeckung des Strukturunterschiedes zwischen Urobilinogen und Stercobilinogen, wieder Gegenstand der Diskussion; die Ehrlichsche Aldehydreaktion bzw. die Reaktion mit Schlesingers Reagens (Zinkacetat in alkoholischer Lösung) im Harn kann deshalb nur mit gewissen Vorbehalten als Leberfunktionsprobe verwendet werden. Die Reaktion wird z. B. nicht selten bei Obstipation positiv, wahrscheinlich infolge vermehrter Stercobilinogenresorption aus dem Enddarm. Bei der Aldehydreaktion ist nur die in der Kälte auftretende rote Farbe, deren Messung für eine semiquantitative Farbstoffbestimmung verwendet werden kann (nach Watson), für den vermehrten Gehalt an Urobilinogen und/oder Stercobilinogen beweisend. Die bei Erwärmung entstehende Farbe beruht auf der Anwesenheit von Indoxyl. *Koproporphyrin* wird bei Leberschäden im Harn fast immer stark vermehrt gefunden (bei Cirrhosen meist vom isomeren Typ III, bei Hepatitis dagegen mehr vom Typ I). Der auf ein konstantes spezifisches Gewicht bezogene Gesamtfarbstoffgehalt des Harns [*reduzierter Harnfarbwert (Fo)* nach Heilmeyer] ist bei Leberschäden (z. B. Cirrhosen) sowie bei ikterischen Erkrankungen erhöht. Die fortlaufende Bestimmung des Fo im Harn erlaubt auf sehr einfache Weise die Kontrolle der Gallenfarbstoffstörung bei akuter Hepatitis.

Der Nachweis des Bilirubins im Serum erfolgt mit der *Diazoreaktion* nach Hijmans v. d. Bergh, wobei ein intensiv roter Farbstoff entsteht (quantitativ am besten mit der Modifikation nach Jendrassik und Cleghorn). Nach der Fähigkeit, ohne Zusatz eines Lösungsvermittlers oder nur bei Anwesenheit derartiger Stoffe, wie Alkohol oder Coffein, mit Diazobenzolsulfonsäure zu reagieren, unterscheidet man sog. *indirektes* und *direktes* Bilirubin. Ersteres findet sich im normalen Serum und bei hämolytischem Ikterus, es geht nicht in den Harn über. Das direkte Bilirubin entspricht im wesentlichen dem veresterten (wasserlöslichen) Bilirubin, geringe Mengen des indirekten (nicht konjugierten) Bilirubins gehen allerdings in die Reaktion mit ein, so daß die direkte Diazoreaktion etwas mehr Farbstoff ergibt, als der tatsächlich vorhandenen Menge konjugierten Bilirubins entspricht. *Direktes* Bilirubin findet sich im Serum bei *hepatischem* Ikterus (d. h. bei Leberschädigung und Gallenstauung, s. S. 102), es tritt leicht in den Harn über. Im *Harn* wird Bilirubin mit der *Gmelinschen* Reaktion oder besser nach vorheriger Anreicherung mit Bariumchlorid mit Fouchets Reagens (Trichloressigsäure und Ferrichlorid) nachgewiesen. Als „*ätherlösliches Bilirubin*" wird der Farbstoffanteil bezeichnet, der beim Schütteln des nativen (d. h. nicht angesäuerten) Serums mit Äther in diesen übergeht. Aus ikterischen Seren läßt sich, vor allem bei Verschlußikterus, ein wechselnder Farbstoffanteil in den Äther überführen. Beträgt dieser Anteil mehr als 10% des Gesamtfarbstoffgehaltes des Serums, so besteht der Verdacht auf das Vorliegen eines malignen Gallengangsverschlusses. Die chemische Natur des ätherlöslichen Bilirubins konnte in letzter Zeit aufgeklärt werden. Es handelt sich um einen *Bilirubin-Lecithin-Komplex*.

Die *Galle* enthält außer Farbstoff als wichtigste Bestandteile *Gallensäuren*. Sie sind ein spezifisches Produkt der Leberparenchymzellen, in denen sie aus Cholesterin über verschiedene Zwischenstufen gebildet werden. Die „primären" Gallensäuren, *Cholsäure* (Trihydroxycholansäure) und — in geringerer Menge — *Chenodesoxycholsäure* (Dihydroxycholansäure) werden in Bindung an Glycin und Taurin (als *Glyko-* bzw. *Taurocholat*) ausgeschieden und im Darm durch die Bakterien zu den „sekundären" Gallensäuren *(Desoxycholsäure* und *Lithocholsäure)* umgewandelt. Sie spielen eine wichtige Rolle bei der Fettverdauung und unterliegen einem enterohepatischen Kreislauf, der wahrscheinlich die Cholesterinsynthese in der Leber kontrolliert. Ihre Bestimmung im Serum ist technisch schwierig und für die Leberdiagnostik bislang ohne praktische Bedeutung.

Außerdem enthält die Galle unverestertes Cholesterin sowie — in geringer Konzentration — zahlreiche organische und anorganische Bestandteile. Die Galle wird kontinuierlich sezerniert, in der Gallenblase gespeichert und eingedickt und nur bei Bedarf (Fettverdauung) durch Kontraktion der Gallenblase sowie Öffnung des Sphincter Oddi in den Darm abgegeben.

Die **Ausscheidungsfunktion** der Leber läßt sich in der Klinik prüfen durch Injektion gallenfähiger Farbstoffe in die Blutbahn und Prüfung ihres Verschwindens aus dem Blut bzw. ihres Übertrittes in den Harn, wenn die Ausscheidung durch die Leber gehemmt ist *(Chromocholoskopie)*. Die wichtigsten derartigen Farbstoffe sind *Bromsulphalein*, *Indocyanin-*

grün und ^{131}*J-markiertes Bengalrot*. Vor allem Bromsulphalein wird heute in großem Umfange in der klinischen Leberdiagnostik verwendet. Der Farbstoff wird in der Leber zu einem Teil an *Glutathion* gebunden und unterliegt in geringem Umfange einem enterohepatischen Kreislauf. Die Bewertung des Testes kann in verschiedener Weise erfolgen, entweder durch Angabe der Retention in Prozent der injizierten Menge 45 min nach Injektion von 5 mg/kg Körpergewicht (Normalwerte 5 bis max. 10%) oder durch Messung der Plasmakonzentration des Farbstoffs 60 min nach Injektion (Normalwert bis max. 0,4 mg/100 ml). Auf die technisch zwar nicht schwierige, aber zeitraubende Trennung der beiden, den Ausfall der Probe bestimmenden Vorgänge (Speicherung in der Leber und Ausscheidung in die Galle) kann in der klinischen Praxis verzichtet werden.

Entgiftungsfunktion. Die Leber entgiftet die aus dem Darm zuströmenden Eiweißfäulnisprodukte (Indol, Scatol, Phenole u.a.) durch Bindung an Schwefelsäure bzw. Glucuronsäure. Daneben führt sie zahlreiche weitere Entgiftungen durch, z.T. durch Koppelung mit anderen Stoffen, z.T. durch Oxydation. Die klinische Leberfunktionsprüfung macht davon Gebrauch bei der *Hippursäureprobe* nach Quick, die auf der Koppelung von per os oder i.v. zugeführtem *Natriumbenzoat* mit *Glykokoll* zur *Hippursäure* beruht.

Auf die Bedeutung der Leber im **Wasser-, Mineral- und Hormon-Stoffwechsel** kann im Rahmen dieses Lehrbuches nicht näher eingegangen werden. Praktisch wichtig ist die Tendenz zur Wasserretention bei Leberparenchymerkrankungen. Der Volhardsche Wasserversuch (s. S. 192) oder besser der 6 Stunden-Wasserversuch nach Kauffmann-Wollheim kann deshalb auch zur Leberfunktionsprüfung verwendet werden.

Mit dieser Übersicht sind nur die wichtigsten Funktionen der Leber und die Methoden ihrer Prüfung im Rahmen der klinischen Leberdiagnostik skizziert. Es bedarf keiner besonderen Erwähnung, daß die Zahl der möglichen Leberfunktionsproben um ein Vielfaches größer ist. Für die klinische Leberdiagnostik genügt es, einige bewährte Funktionsproben in einer der jeweiligen Fragestellung entsprechenden Kombination durchzuführen. Durch sinnvolle Anwendung solcher „*Testbatterien*" lassen sich ziemlich weitgehende Aussagen über den Funktionszustand der Leber machen (s. Tabelle 3). Allerdings erlaubt das pathologische Ergebnis dieser oder jener Leberfunktionsprobe nur selten Rückschlüsse auf das zugrunde liegende *anatomische* Substrat. Diese Erkenntnis ist wichtig für die Differentialdiagnose und besonders die Frühdiagnose von Leberkrankheiten, bei der die Funktionsdiagnostik nicht selten versagt; aber auch bei fortgeschrittenen Cirrhosen kann ein Teil der erwähnten Leberfunktionsproben normal ausfallen.

Hier tritt die **bioptische Leberuntersuchung** als Hilfe ein. Sie erfolgt in Form der „blinden" *Leberpunktion* (im 10. Intercostalraum bzw. an der Stelle der stärksten Dämpfung in tiefster Exspirationsstellung in der vorderen bzw. mittleren Axillarlinie), am besten in Form der sog. „*Sekundenbiopsie*" nach Menghini, oder der „gezielten" Leberpunktion (d.h. in Verbindung mit der *Laparoskopie*, s. S. 151). Der Hauptvorzug der letztgenannten Methode besteht in der Möglichkeit, die Leber auch makroskopisch zu beurteilen, denn dem Erfahrenen vermag bereits das Oberflächenbild der Leber wichtige Aufschlüsse zu vermitteln. Das ist z.B. wichtig bei der Diagnostik der Lebercirrhose, bei der die histologische Beurteilung der durch blinde Leberpunktion gewonnenen Gewebszylinder u.U. schwierig ist. Auch für die Verlaufskontrolle chronischer Leberkrankheiten und die Feststellung der endgültigen Ausheilung einer Hepatitis besitzt die Leberpunktion heute eine große Bedeutung. Leberpunktionen dürfen nur vorgenommen werden, wenn die Gerinnungsfähigkeit des Blutes normal ist und keine extrahepatische Gallenstauung besteht.

Tabelle 3. *Test-Kombinationen für bestimmte Fragestellungen in der Leberdiagnostik*

I. *Such*-Teste bei *Verdacht* auf Leberkrankheit (bei klinisch stummen, insbesondere *anikterischen* Fällen)

Im Blut:	*Im Harn:*
1. Bilirubin (gesamt und direkt)	*Urobilinogen*
2. Transaminasen	
3. Elektrophorese (γ-Globuline!)	
4. Thymoltrübungsreaktion (nicht selten positiv trotz normaler Elektrophorese)	
5. Bromsulphaleinausscheidung	

II. Teste zur Differentialdiagnose des *Ikterus*
1. Bilirubin (gesamt und direkt)
2. Transaminasen (GOT und GPT)
3. Alkalische Phosphatase
4. Serum-Fe
5. Serum-Cu

evtl. zusätzlich:
6. Cholesterin
7. Leucin-Aminopeptidase (LAP)
8. Koller-Test
9. Ätherlösliches Bilirubin

III. Bei *Verdacht auf Lebermetastasen*
1. Alkalische Phosphatase
2. LDH
3. Serum-Fe
4. Serum-Cu
5. Elektrophorese (α_2-Globulin-Erhöhung)

evtl. zusätzlich:
6. LAP
7. GLDH
8. γ-Glutamyl-Transpeptidase (γ-GT)
9. Bromsulphaleinausscheidung

IV. Teste zur *Verlaufskontrolle* von Leberkrankheiten

A. Bei *akuter Hepatitis:*
1. Bilirubin (gesamt und direkt)
2. Transaminasen
3. Thymoltrübungsreaktion
im Harn: F_0, Bilirubin

B. Bei *chronischer Hepatitis und Lebercirrhose:*
1. Bilirubin (gesamt und direkt)
2. Transaminasen
3. Elektrophorese (γ-Globulin-Erhöhung)
4. Thymoltrübungsreaktion

evtl. zusätzlich:
5. alkalische Phosphatase
6. Bromsulphaleinausscheidung
7. Cholinesterase

Allgemeine Symptomatologie der Leberkrankheiten

Vergrößerung der Leber ohne Konsistenzvermehrung wird bei akuter Hepatitis und bei Fettleber beobachtet. Eine normale Variante ist der sog. „Riedelsche Lappen" — ein zungenförmiger Fortsatz des rechten Leberlappens, der gelegentlich bis zum Nabel reichen kann. Meist ist die Vergrößerung des Organs verknüpft mit einer *Verhärtung*, z.B. bei chronischer Hepatitis, Cholangitis, Lebercirrhose und Metastasenleber. Bei letzterer ist die höckrige Oberfläche oft durch

die Bauchdecken zu tasten. Über *Ascites* im Gefolge von Leberkrankheiten s. S. 116 und 151. *Subjektive Symptome* bei Leberkrankheiten betreffen bevorzugt den Magen und Darm (Übelkeit, besonders morgens, Unverträglichkeit von Fett, schlechter Geschmack im Mund, Meteorismus). Häufig wird auch über Druck im rechten Oberbauch, seltener über Schmerzen geklagt. Chronisch Leberkranke zeigen nicht selten eine schlechte Gesichtsfarbe und eine gedrückte hypochondrische Stimmungslage. (Über Haut- und Zungenveränderungen s. S. 115).

Ikterus (Pathogenese und klinische Syndrome) (Abb. 6)

Ein sehr wichtiges, freilich keineswegs obligates Symptom bei Leberkrankheiten ist die Hyperbilirubinämie bzw. ihr optisches Signal, der *Ikterus*. Er entsteht, wenn die Serum-Bilirubin-Konzentration etwa 2 mg/100 ml überschreitet. Ursachen der Hyperbilirubinämie sind:

1. verstärkte Bilirubinbildung *(Überproduktionsikterus)*, z. B. bei hämolytischem Ikterus (s. I, S. 363). Sehr selten ist die Entstehung eines Ikterus durch gesteigerte Bildung von „early labeled" Bilirubin, wahrscheinlich infolge einer ineffektiven Erythropoese im Knochenmark (sog. *„Shunt-Hyperbilirubinämie"*). Ein solcher Mechanismus ist für die Entstehung der Hyperbilirubinämie bei der perniciösen Anämie von Bedeutung. Ob es außerdem noch eine Steigerung der Bilirubinkonzentration im Blut infolge gesteigerter Bilirubinbildung aus Häm-Fermenten in der Leber gibt (s. S. 100), ist zweifelhaft.

2. Retention des in normaler Menge gebildeten, im Blut zirkulierenden Bilirubins *(Retentionsikterus)*. Ursache ist eine Störung der Aufnahme des Bilirubins aus dem Blut in die Leberzelle oder der Konjugation infolge angeborenen oder erworbenen Enzymdefektes. Der erste Mechanismus ist wahrscheinlich verantwortlich für manche Fälle von angeborener nicht hämolytischer Hyperbilirubinämie *[Morbus Gilbert, Icterus juvenilis intermittens (Meulengracht)]*, der zweite bei der Entstehung des Neugeborenenikterus. Auf einem Fehlen der Glucuronyltransferase beruht das Crigler-Najjar-Syndrom (s. S. 103).

Die vorgenannten Ikterusformen beruhen also auf einer Aufstauung des Bilirubins vor der Leberzelle, sie können deshalb auch unter dem Begriff des *prähepatischen* oder besser *prähepatocellulären Ikterus* zusammengefaßt werden. Seine Kennzeichen sind: indirekte Diazoreaktion des Serum-Bilirubins, kein Übertritt von Bilirubin in den Harn oder von anderen Gallenbestandteilen (z. B. Gallensäuren) in Blut und Harn.

3. Störung der Ausscheidung des konjugierten (direkten) Bilirubins. Der Sitz dieser Störung kann die Leberzelle selbst sein [Hemmung des intracellulären Bilirubintransportes und Störung der gerichteten Sekretion mit Rückdiffusion des konjugierten Bilirubins ins Blut *(„Parapedese")*]. Dieser Mechanismus ist von Bedeutung bei der Entstehung des Ikterus durch *intrahepatische Cholestase*, z. B. bei Intoxikationen (s. S. 120), aber auch bei manchen Formen von Leberparenchym-Erkrankungen (z. B. Hepatitis oder Cirrhose).

Eine weitere Störung betrifft die Ableitung des von der Leberzelle in die Gallencapillaren ausgeschiedenen Bilirubins, entweder durch Defekte im ableitenden System (z. B. bei Leberzellnekrosen), mechanischen oder funktionellen

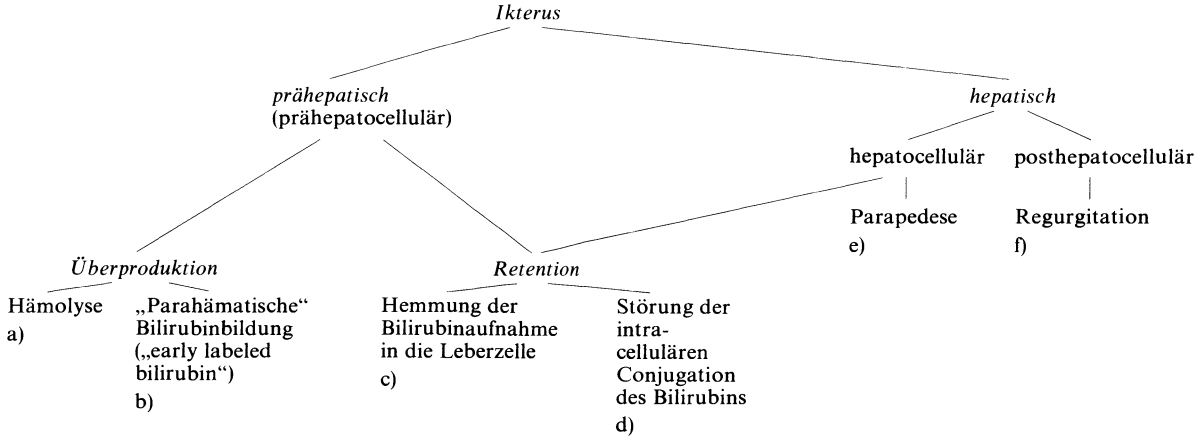


Abb. 6. Schema der Ikterus-Pathogenese. a) Gesteigerter Erythrocytenumsatz, z. B. bei allen Formen von hämolytischem Ikterus. b) Ineffektive Erythropoese im Knochenmark („Shunt"-Hyperbilirubinämie) oder gesteigerte Bilirubinbildung aus Hämfermenten in der Leber (?). c) Pathophysiologischer Mechanismus ungeklärt. d) Angeborener oder erworbener Defekt der Glucuronyltransferase. e) Störung des intracellulären Bilirubintransports mit Rückdiffusion conjugierten Bilirubins ins Blut. f) Durch mechanische Schädigungen oder funktionelle Störungen des ableitenden Systems (intra- oder extrahepatisch)

Defekten der Übergangsstrukturen zwischen intralobulärem und periportalem Gallengangssystem [z.B. bei Cholangitis, primärer biliärer Cirrhose (s. S. 117)] oder bei mechanischem Verschluß der extrahepatischen Gallenwege. Für diese Ikterusformen gilt der Begriff des sog. „*Regurgitationsikterus*" (oder auch „*posthepatocellulärer*" Ikterus). Alle diese „*hepatischen*" Ikterusformen sind durch das Auftreten von direktem (konjugiertem) Bilirubin und anderen Gallenbestandteilen in Blut und Harn gekennzeichnet.

Im Einzelfall kombinieren sich diese pathophysiologischen Mechanismen häufig, das gilt besonders bei der Entstehung des Ikterus bei der Hepatitis (s. S. 107).

Ikterus kann somit ein Symptom verschiedener Krankheiten sein, sein diagnostischer Wert als solcher ist deshalb begrenzt. Die Differentialdiagnose ikterischer Zustände ist durch die modernen Untersuchungsmethoden zwar erheblich verbessert worden, kann im Einzelfall aber immer noch beträchtliche Schwierigkeiten bereiten. Von großer praktischer Bedeutung — wegen der therapeutischen Konsequenzen — ist die Unterscheidung zwischen Ikterus durch *Erkrankungen des Leberparenchyms* (z.B. Hepatitis) und *Verschluß der extrahepatischen Gallenwege* durch Steine oder Carcinome (vereinfachend als „*Parenchymikterus*" oder „*internistischer*" und „*Verschlußikterus*" oder „*chirurgischer*" Ikterus bezeichnet). Im einzelnen wird darauf bei den entsprechenden Krankheitsbildern eingegangen (vgl. auch Tabelle 4).

Durch kongenitale Bilirubinstoffwechsel- bzw. Ausscheidungsstörungen bedingte Ikterusformen. Im folgenden werden einige Ikterusformen besprochen, die als isolierte Störungen des Stoffwechsels bzw. der Ausscheidung des Bilirubins erklärt werden müssen, und deren Kenntnis aus differentialdiagnostischen Gründen wichtig ist. Da bei ihnen kein morphologisches Substrat in der Leber vorliegt, werden sie auch unter dem Begriff der „*Funktionellen Hyperbilirubinämien*" zusammengefaßt.

1. Icterus juvenilis intermittens (Meulengracht), Cholémie simple familial (Gilbert). Diese harmlose Störung wird besonders bei jungen Männern angetroffen. Die Serumbilirubin-Konzentration übersteigt selten 3 mg/100 ml, wobei es sich ausschließlich um indirektes (unkonjugiertes) Bilirubin handelt. Der Harn enthält demzufolge kein Bilirubin. Alle Leberfunktionsproben fallen normal aus, lediglich injiziertes indirektes Bilirubin wird verzögert ausgeschieden. Die Leber bietet histologisch ein normales Bild. Der Serum-Bilirubinspiegel zeigt starke Schwankungen, kann z.B. nach körperlichen und seelischen Belastungen ansteigen, dann klagen die Patienten gelegentlich über Druck in der Lebergegend, seltener über dyspeptische Beschwerden und uncharakteristische Allgemeinsymptome wie bei „vegetativer Dystonie". Wie der von Gilbert geprägte Name besagt, handelt es sich um eine vererbte Störung. Die Patienten sind heterozygote Merkmalsträger. Der pathogenetische Mechanismus ist noch nicht genau geklärt, wahrscheinlich ist er nicht einheitlich. Einerseits scheint eine Störung bei der Aufnahme des Bilirubins aus dem Blut in die Leberzelle vorzuliegen, bei Fällen mit stärkerem Ikterus wurde aber auch ein Defekt der Glucuronidbildung nachgewiesen. Die Differentialdiagnose richtet sich besonders gegen den kongenitalen hämolytischen Ikterus (s. I, S. 362) sowie die posthepatitische Hyperbilirubinämie (s. S. 111).

2. Die sog. primäre Shunt-Hyperbilirubinämie wurde bereits auf S. 100 erwähnt. Dieser extrem seltenen Störung liegt eine gesteigerte ineffektive Hämatopoese im Knochenmark zugrunde. Ob außerdem noch eine vermehrte Bilirubinbildung in der Leber selbst zur Hyperbilirubinämie führen kann, ist umstritten. Klinisch besteht eine leichte — indirekte — Hyperbilirubinämie, vermehrte Stercobilin- und Urobilinausscheidung im Stuhl und Harn, Reticulocytenvermehrung, aber keine Zeichen eines gesteigerten Erythrocytenumsatzes in der Peripherie. Die Überlebenszeit der Erythrocyten (s. I, S. 351) ist normal, die Halbwertzeit für ^{59}Fe dagegen verkürzt, der Plasmaeisen-Turnover erheblich gesteigert. Die Neigung zur Bildung von Gallensteinen (Pigment-Steinen) ist ebenso wie beim kongenitalen hämolytischen Ikterus (s. I, S. 362) erhöht.

3. Crigler-Najjar-Syndrom. Hierbei handelt es sich um einen schweren Ikterus bei *Neugeborenen* mit den Zeichen der Gehirnschädigung (Kernikterus). Das nur indirekt reagierende (unkonjugierte) Serum-Bilirubin kann Werte bis 40 mg/100 ml übersteigen. Die Kinder vollenden nur selten das 1. Lebensjahr. Ursache ist ein kongenitaler Mangel an Glucuronyltransferase. Der gleiche „Inborn error" liegt dem Ikterus der sog. „Gunn"-Ratten zugrunde, einem homozygoten Rattenstamm mit indirekter Hyperbilirubinämie.

Eine andere Form von Ikterus bei Neugeborenen beruht anscheinend auf der intrauterinen Übertragung von Stoffen, die die Aktivität der Glucuronyltransferase hemmen. Über die Natur dieser Substanzen herrscht noch keine Klarheit. Dieser Ikterus klingt in den ersten Lebensmonaten ab. Auch in der Muttermilch können — freilich sehr selten — Glucuronyltransferase-Hemmstoffe enthalten sein, die zum Ikterus bei den gestillten Kindern führen. Die wirksame Substanz ist ein Steroid [Pregnan-3 (α)-20-(β)-diol].

4. Dubin-Johnson(Sprinz-Nelson)-Syndrom und Rotor-Syndrom. Diese von *Dubin und Johnson* bzw. *Sprinz und Nelson* gleichzeitig (1954) beschriebene Ikterusform wird auch bei Erwachsenen beobachtet und beruht auf einer vererbten, im einzelnen noch ungeklärten Ausscheidungs-

störung für Bilirubin. Im Gegensatz zum Morbus Gilbert ist auch das direkte (konjugierte) Bilirubin im Serum erhöht. Die Leberfunktionsproben fallen normal aus, lediglich die Bromsulphaleinausscheidung erfolgt verzögert, wobei ein Wiederanstieg der Farbstoffkonzentration im Blut nach 60 min beobachtet wird. Auch Gallenkontrastmittel (z.B. Biligrafin) werden unzureichend ausgeschieden. Die Lebern dieser Kranken zeigen eine eigentümlich schiefergraue Farbe, die durch ein chemisch noch nicht identifiziertes Pigment in den Leberzellen hervorgerufen wird.

Ein ähnliches Bild bietet der von *Rotor* beschriebene familiär auftretende Ikterus, bei dem ebenfalls unkonjugiertes und konjugiertes Bilirubin im Serum vermehrt sind. Im Gegensatz zum Dubin-Johnson-Syndrom fehlt aber das für diese Krankheit charakteristische Pigment in den Leberzellen. Ob der zum Ikterus führende pathophysiologische Mechanismus ein anderer ist als beim Dubin-Johnson-Syndrom ist fraglich. Eine Zusammenstellung der wichtigsten Unterscheidungsmerkmale der 3 beim Erwachsenen vorkommenden kongenitalen Ikterusformen zeigt die Tabelle 4.

Tabelle 4. *Funktionelle Hyperbilirubinämien*

	Icterus juvenilis intermittens (Morbus Gilbert)	Dubin-Johnson-Syndrom	Rotorsche Hyperbilirubinämie
Direktes Bilirubin	∅	+	+
Bromsulfaleinausscheidung	wechselnd, meist normal	verzögert (erneuter Anstieg nach 60 min)	verzögert
Cholecystographie	positiv	negativ	meist negativ
Graues Pigment	∅	+	∅

Coma hepaticum (Leberkoma)

Unter Coma hepaticum wird ein im Verlauf akuter oder chronischer Leberkrankheiten auftretender *Zustand von Bewußtlosigkeit* verstanden. Das Leberkoma kann im Endstadium einer schweren (malignen) unter dem Bild der *akuten Leberdystrophie* (vgl. S. 113) verlaufenden *Virushepatitis* oder bei Vergiftungen auftreten, es kann sich aber auch in der *Terminalphase einer Lebercirrhose* entwickeln. Die Ursache ist wahrscheinlich eine Schädigung des Gehirns durch toxische Stoffwechselprodukte oder Substanzen, die — besonders bei der akuten Leberdystrophie — aus zerfallenden Leberzellen freiwerden *(Leberzerfallskoma)*. Von diesem echten *(endogenen)* Leberkoma zu trennen sind vorübergehende Zustände von Bewußtlosigkeit (auch als *exogenes Koma*, „*Leberdelir*" oder „*Leberstupor*" bezeichnet), die besonders bei Lebercirrhosen mit stark ausgebildetem Kollateralkreislauf, oder auch nach portocavalen Shunt-Operationen (s. S. 123) auftreten. Sie werden häufig von psychischen Störungen (Desorientiertheit) und neurologischen Symptomen eingeleitet, z.B. von einem eigentümlich grobschlägigen („Flapping") Tremor der Hände oder Störungen der Koordination (Schriftbild!) und beruhen wahrscheinlich in erster Linie auf einer cerebralen Intoxikation mit *Ammoniak*, das im Darm unter der Einwirkung von Bakterien auf Eiweiß und andere stickstoffhaltige Substanzen entsteht und unter Umgehung der Leber durch portocavale Kollateralen unmittelbar in den großen Kreislauf gelangt. Normalerweise wird dieses endogene Ammoniak (ebenso wie das durch Desaminierung der Aminosäuren in der Leber entstehende) in der Leber selbst zur Harnstoffsynthese verwendet (s. Abb. 7).

Wie die toxische Wirkung des Ammoniaks auf das Gehirn zustande kommt, ist im einzelnen noch nicht geklärt. Im Gehirn wird aus Ammoniak und Glutaminsäure Glutamin gebildet, Glutaminsäure entsteht aus α-Ketoglutarsäure. Letztere kann infolge schlechter Passage durch die Blut-Liquorschranke nicht schnell genug ergänzt werden, dadurch kommt es zu Störungen im Citronensäurecyclus. Die Abnahme der cerebralen A.V.-Differenz für Ammoniak im Coma hepaticum läßt aber auch daran denken, daß das Ammoniak selbst gar nicht den toxischen Faktor darstellt, sondern seine Umsetzung infolge Fehlens eines von der gesunden Leber gelieferten Faktors im Gehirn unmöglich wird. Die schwere Störung der Gehirntätigkeit im Coma hepaticum zeigt sich auch im Elektroencephalogramm (bilaterale träge Wellen vom δ-Typ).

Ob auch andere im Darm entstehende toxische Substanzen (z.B. Phenolkörper, Amine) an der Entstehung des Leberkomas beteiligt sind, ist noch nicht genügend geklärt. Für diese Möglichkeit spricht u.a. die Beobachtung, daß durch orale Gaben von Methionin bei Lebercirrhosen stuporöse Zustände ausgelöst werden können, ohne daß die Ammoniakkonzentration im Blut dabei ansteigt.

Die letztgenannten Komaformen werden auch unter dem Begriff des *Leber-„Ausfalls"-Komas* zusammengefaßt. Bei den meisten Fällen sind wahrscheinlich beide Mechanismen wirksam. Ein dritter Mechanismus schließlich ist die Störung des Elektrolythaushaltes, die bei chronisch Leberkranken ebenfalls zu komaartigen Zuständen führen kann *(Elektrolyt-Koma)*. Meist handelt es sich um eine *Hypokaliämie*.

Die **Therapie** des Leberkomas ist bislang nur beim Leberausfalls-Koma (exogenem Koma) einigermaßen erfolgreich. Sie besteht in strenger Eiweißkarenz, Verhinderung der bakteriellen Eiweißzersetzung durch orale Gabe von Antibiotica

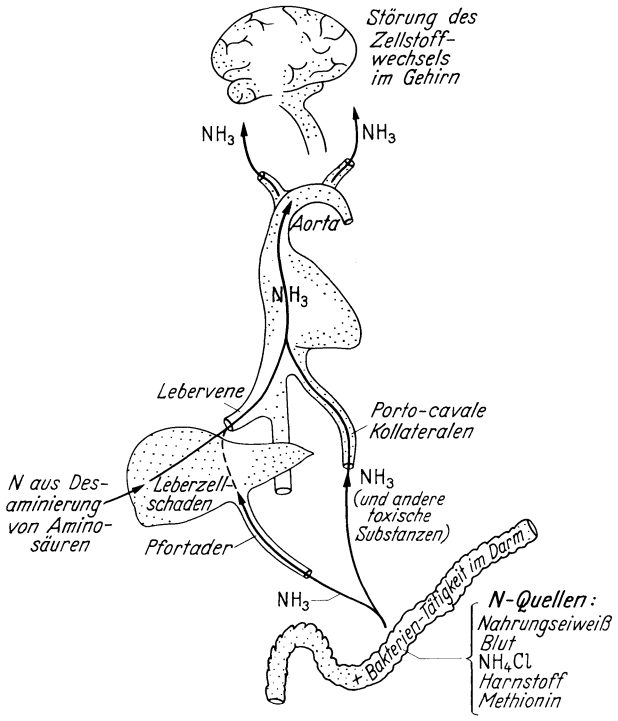


Abb. 7. Entstehung der cerebralen Ammoniakintoxikation bei Lebercirrhose

(evtl. durch die Sonde), am besten Neomycin (3—4 g täglich), Reinigung des Darmes durch hohe Einläufe. Versuche, durch hohe Dosen von Glutaminsäure das Ammoniak im Blut zu binden oder seine Umsetzung durch Zufuhr einzelner Zwischenglieder des Harnstoffcyclus (z. B. Arginin) zu beschleunigen, haben zu keinen überzeugenden Ergebnissen hinsichtlich der Senkung des Ammoniakspiegels im Blut geführt. Dennoch hat man gelegentlich den Eindruck einer vorübergehenden Besserung des Allgemeinzustandes. Zur Prophylaxe des exogenen Komas hat sich Lactulose bewährt, ein synthetisches Disaccharid, das zur Senkung des pH der Faeces und milden Diarrhoen führt, wodurch die Bildung toxischer stickstoffhaltiger Substanzen (insbes. Ammoniak) gehemmt wird.

Sehr viel problematischer ist die Therapie des echten (endogenen) Leberzerfallskomas bei akuter Leberdystrophie. Darauf wird auf S. 114 eingegangen.

Virushepatitis [Hepatitis epidemica und hämatogene (Serum-)Hepatitis]

Die häufigste und wichtigste akute Erkrankung der Leber ist die Virushepatitis. Sie ist mit der früher als **Icterus catarrhalis** oder **Icterus simplex** bezeichneten Krankheit identisch. Der Gedanke an eine infektiöse Natur des Leidens ist schon in früheren Zeiten geäußert worden, da immer wieder ein gehäuftes Auftreten von Gelbsuchterkrankungen beobachtet wurde. Die letzten Zweifel an der Richtigkeit dieser Auffassung haben die Erfahrungen des 2. Weltkrieges und der Nachkriegsjahre beseitigt, in denen die Hepatitis in den Armeen aller am Kriege beteiligten Nationen, in Europa auch in der Zivilbevölkerung in seuchenhafter Form auftrat. Somit wäre es eigentlich folgerichtig, die Virushepatitis im Kapitel über Infektionskrankheiten zu besprechen. Nachdem aber der Icterus catarrhalis seit jeher bei den Leberkrankheiten abgehandelt wird, sei diese Einteilung auch hier beibehalten. Das ist auch deshalb zweckmäßig, weil enge Beziehungen zwischen der Virushepatitis und anderen Leberkrankheiten, so besonders der akuten Leberdystrophie und der Lebercirrhose, bestehen.

Die Virushepatitis ist über den ganzen Erdball verbreitet. Männer und Frauen erkranken etwa gleich häufig. Das jugendliche Alter wird bevorzugt betroffen (Epidemie in Kindergärten und Schulen!). Der Erreger, ein sehr kleines Virus, konnte bislang noch nicht isoliert werden. Eine Übertragung auf Tiere (Mäuse, Kanarien) ist vielfach versucht worden und angeblich auch gelungen, doch sind diese Versuche nicht allgemein anerkannt. Wahrscheinlich hat es sich in den meisten Fällen um eine Aktivierung tiereigener Viren gehandelt. Neuerdings wurde über eine gelungene Übertragung auf eine südamerikanische Halbaffenart (Totenkopf-Äffchen) berichtet. In großem Umfang und mit Erfolg ist jedoch die Übertragung auf Menschen (Freiwillige) in Amerika durchgeführt worden. Die Inkubationszeit betrug dabei 2—6 Wochen. Das Virus wird in der präikterischen Phase und wahr-

scheinlich noch in den ersten Tagen des ikterischen Stadiums mit dem Stuhl ausgeschieden. Mit dem Vorkommen von Dauerausscheidern muß gerechnet werden. Die Infektion erfolgt auf *oralem Wege*, am häufigsten wohl durch verunreinigtes Trinkwasser, vielleicht auch durch Nahrungsmittel, Staub und Insekten. Für diese Form der Virushepatitis gilt die Bezeichnung *Hepatitis epidemica* [im angelsächsischen Schrifttum *Infectious Hepatitis (I.H.)*]. (Virus A.) Die Erkrankung hinterläßt eine wahrscheinlich lang anhaltende Immunität. Die serologische Diagnostik (durch Komplementbindungsreaktion) befindet sich noch im Versuchsstadium und hat noch keine für die klinische Diagnostik brauchbaren Ergebnisse geliefert. Seren von Hepatitiskranken agglutinieren in einem hohen Prozentsatz Erythrocyten von Rhesusaffen, doch ist auch diese Reaktion wahrscheinlich nicht spezifisch.

Daneben gibt es eine zweite Form, die sog. *Serum-Hepatitis* oder hämatogene Hepatitis, bei der die Infektion auf dem *Blutwege* erfolgt, vornehmlich durch mangelhaft sterilisierte Injektionsspritzen, daher auch der Name „Spritzenhepatitis", aber auch durch Bluttransfusionen, insbesondere bei Verwendung von Konserven, die Blut mehrerer Spender enthalten. Kleinste Serummengen genügen für die Übertragung. Das Virus (B) ist außerordentlich widerstandsfähig, insbes. auch hitzebeständig, wird nicht mit dem Stuhl ausgeschieden und kann sich wahrscheinlich sehr lange im Körper ehemals Erkrankter infektionstüchtig halten. Die Inkubationszeit bei dieser Form der Hepatitis ist länger (30—160 und mehr Tage), wobei die Dauer der Inkubation wahrscheinlich u.a. von der Infektionsdosis bestimmt wird. Ob es sich bei dem Erreger um ein grundsätzlich anderes Virus handelt als bei der epidemischen Hepatitis, ist noch nicht geklärt. Auch besteht nach überstandener Serum-Hepatitis offenbar keine Immunität gegen Hepatitis epidemica und umgekehrt (keine sog. „gekreuzte" Immunität). Die hämatogene Hepatitis befällt im Gegensatz zur Hepatitis epidemica ältere Menschen in gleicher Weise wie Jugendliche. Das klinische Bild ist das gleiche, ebenso die pathologische Histologie, der Krankheitsverlauf aber nicht selten schwerer und langwieriger. Eine Gegenüberstellung einiger charakteristischer klinischer, epidemiologischer und virologischer Merkmale von Hepatitis epidemica und hämatogener (Serum-)Hepatitis zeigt Tabelle 5.

Tabelle 5. *Gegenüberstellung einiger charakteristischer Merkmale der Hepatitis epidemica (infektiöse Hepatitis [I.H.]) und der Serum-Hepatitis (hämatogene Hepatitis [S.H.]) sowie ihrer Erreger Virus A und Virus B*

	Hepatitis epidemica	Serum-Hepatitis
	Klinische und epidemiologische Merkmale	
Inkubationszeit	15 – 40 Tage	30 – 160 Tage
Beginn	plötzlich	schleichend
Fieber (im Beginn)	häufig	selten
Jahreszeitliche Häufung	Herbst – Winter	keine Häufung
Bevorzugtes Erkrankungsalter	Kinder und Jugendliche	jedes Alter
	Eigenschaften und Verhalten des Erregers	
	Virus A	Virus B
Filtrierbarkeit		
Seitz E.K.-Filter	passiert	passiert
Gradocol-Membran mit Porengröße 52 mμ	?	passiert
Empfänglicher Wirt	nur Mensch	nur Mensch
Virus in den Faeces	in der akuten Phase der Erkrankung	nicht nachgewiesen
Virus im Duodenalsaft	in der akuten Phase der Erkrankung	?
Virus im Blut	3 Tage vor Ikterusbeginn und in der akuten Phase der Erkrankung	während der Inkubationszeit und in der akuten Phase der Erkrankung
Infektionsweg bei (experimenteller Infektion)	oral und parenteral	parenteral
Dauer des Virus-Träger- bzw. Ausscheidungsstadiums		
im Blut	unbekannt	wahrscheinlich bis zu 5 Jahren, vielleicht auch länger
in den Faeces	bis zu 16 Monaten (in einem Fall nachgewiesen)	Virus nicht nachgewiesen
Immunität		
homologe	vorhanden (wahrscheinlich viele Jahre)	zweifelhaft
heterologe	wahrscheinlich nicht	wahrscheinlich nicht
Erfolg der Prophylaxe mit γ-Globulin	gut	zweifelhaft oder fehlend

1965 wurde von Blumberg u. Mitarb. im Serum eines australischen Ureinwohners ein Antigen entdeckt, das mit Seren von Patienten, die mehrfach Bluttransfusionen erhalten hatten, im Diffusionstest nach Ouchterlony eine Präcipitationsreaktion ergab. Dieses Antigen konnte später in einem hohen Prozentsatz bei Patienten mit akuter und chronischer Hepatitis sowie Lebercirrhose, schließlich auch im Prodromalstadium der Serumhepatitis [nicht dagegen der Hepatitis epidemica (infectiosa)] nachgewiesen werden. Möglicherweise handelt es sich bei diesem *Australia/SH-Antigen* um den Erreger der Serum-Hepatitis bzw. Bestandteile des Virus. Im Präcipitat der mit positiven Seren ablaufenden Reaktionen konnten elektronenoptisch virusähnliche Partikel nachgewiesen werden.

Pathologische Anatomie. Im akuten Stadium der Hepatitis ist die Leber vergrößert, von rotbrauner Farbe und glatter Oberfläche. Histologisch finden sich zu Beginn entzündliche Infiltrate im periportalen Bindegewebe. Bald kommt es im Innern des Läppchens zu verstreuten Nekrosen einzelner Leberzellen sowie zu einer starken Wucherung und Schwellung der v. Kupfferschen Sternzellen (sog. *Reticuloendothelreaktion*). Bei schweren Verlaufsformen gehen im Läppchenzentrum auch zusammenhängende Leberzellkomplexe zugrunde, dann entstehen größere Parenchymlichtungen in der Umgebung der Zentralvene. Die Abheilung erfolgt unter Ersatz der zugrunde gegangenen Epithelzellen durch mitotische und amitotische Teilung der restlichen Zellen. Bei unkomplizierten Erkrankungen kommt es zur Restitutio ad integrum. Bei foudroyant [klinisch unter dem Bild der akuten Leberdystrophie (vgl. S. 113)] verlaufenden Erkrankungen gehen große Teile des Parenchyms im Läppchenzentrum, u. U. auch der Intermediärzone, unter Verfettung der peripheren Zellen zugrunde. Heilen solche Fälle aus, so resultiert die grobknotige Atrophie (Narben- oder Kartoffelleber). Bei langdauerndem Krankheitsverlauf kann sich durch immer neuen Untergang einzelner Zellen, progrediente Bindegewebswucherung und Fortdauer der entzündlichen Veränderungen das Bild der chronischen Hepatitis (s. S. 111) und schließlich der posthepatitischen Lebercirrhose vom postnekrotischen oder — seltener — portalen Typ entwickeln.

Klinisches Bild. Die Krankheit beginnt mit einem *Prodromalstadium*, das mit uncharakteristischen Allgemeinsymptomen wie Mattigkeit und Müdigkeit, dyspeptischen Beschwerden, Druck im Oberbauch, gelegentlich rheumatischen Gliederschmerzen einhergeht. Dann folgt häufig, aber keineswegs regelmäßig, ein kurzer (meist nur 1—2 Tage andauernder) Temperaturanstieg, der sich der klinischen Beobachtung oft entzieht. Höheres, länger anhaltendes Fieber wird seltener beobachtet; es kündigt meist einen schweren Krankheitsverlauf an. Sehr selten sieht man ein kurzdauerndes varicellenähnliches oder morbiliformes Exanthem. 2—3 Tage später tritt Ikterus auf. Die Gelbsucht erreicht ziemlich schnell ihren Höhepunkt, das Serum-Bilirubin steigt auf 10—20 mg/100 ml an, kann bei schweren Verlaufsformen aber auch 30 und mehr mg/100 ml betragen. Dabei handelt es sich zum überwiegenden Teil (60—80% des Gesamtbilirubins) um direkt reagierendes (konjugiertes) Bilirubin. Die Haut zeigt ein gelb-rötliches Kolorit (Rubinikterus). In leichteren Fällen erreicht der Ikterus nur ein geringeres Ausmaß. In den Harn tritt das Bilirubin schon frühzeitig über [empfindlichster Nachweis mit Fouchets Reagens (s. S. 100)]. Häufig bemerkt der Kranke selbst zuerst die dunkle Farbe des Urins. Die Ehrlichsche Aldehydreaktion ist in diesem Stadium stark positiv.

Bei der *Untersuchung* findet sich eine leicht vergrößerte, aber nicht wesentlich verhärtete, druckempfindliche Leber, nur selten erweist sich auch die Milz als palpatorisch vergrößert (häufiger bei der Röntgenuntersuchung).

Auf der Höhe des Ikterus gehen die subjektiven Erscheinungen meist schnell zurück. Oft fühlen sich die Kranken wie erlöst von den Beschwerden des Prodromalstadiums. In diesem Stadium ist der *Urin* bierbraun gefärbt und enthält reichlich Bilirubin (gelber Schaum beim Schütteln), nicht selten dagegen — bei völligem Sistieren des Gallenflusses — weder Sterco- noch Urobilinogen. Im Harnsediment finden sich gallig inhibierte Cylinder, vereinzelt Leukocyten und Erythrocyten. Der *Stuhl* ist gelb, bei totaler Acholie hellgrau (Mergel- oder Tonfarben). Bei schweren Fällen, vor allem bei sog. cholestatischen Verlaufsformen (s. S. 108) bestehen Hautjucken und Bradykardie. Die *Leberfunktionsproben* fallen meist mehr oder weniger stark pathologisch aus. Von den *Serumlabilitätsproben* wird am häufigsten die Thymolreaktion positiv. Die *Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit* ist zu Beginn meist nicht beschleunigt, kann jedoch im Verlauf der Erkrankung, insbesondere bei protrahiertem Verlauf, zu mäßig erhöhten Werten ansteigen. Regelmäßig ist der *Eisengehalt* des Serums erhöht (über 160 µg/100 ml). Das *Blutbild* zeigt anfangs nicht selten eine Vermehrung der Erythrocyten und des Hämoglobins (Eindickung!); der mittlere Erythrocytendurchmesser ist meist etwas erhöht (7,7—8,0 µ), die Price-Jones-Kurve (s. I, S. 349) dementsprechend nach rechts verschoben, die Resistenz der Erythrocyten gegenüber hypotonischer Kochsalzlösung gesteigert. Das weiße Blutbild ist im allgemeinen uncharakteristisch, gelegentlich findet sich eine leichte Leukopenie mit relativer Lymphocytose. Von den *Fermentreaktionen* ergeben besonders die Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) und die Glutamat-Oxalat-Transaminase (GOT) stark erhöhte Werte, wobei der Quotient GOT/GPT (sog. deRitis-Quotient) unter 1 liegt. Auch andere Enzyme, so die Serum-Aldolase, die 1-Phosphofructaldolase und Sorbitdehydrogenase sind stärker erhöht, während die Aktivität der alkalischen Phosphatase meist nur leicht gesteigert oder auch normal ist. Die Aktivität der Transaminasen ist nicht selten schon im präikterischen Stadium erhöht, ein Zeichen dafür, daß bereits zu diesem Zeitpunkt Leberzellen geschädigt oder zugrunde gegangen sind.

Der **weitere Verlauf** ist sehr unterschiedlich. Bei leichten Fällen kann der Ikterus schon nach wenigen Tagen wieder zurückgehen. Im allgemeinen ist mit etwa 4—6 Wochen bis zur Normalisierung des Serum-Bilirubins zu rechnen. Entsprechend dem wieder einsetzenden Gallenfluß nimmt der Stuhl seine normale Farbe wieder an. Häufig ist er vorübergehend auch besonders farbstoffreich infolge der Ausscheidung des im Körper gestauten Bilirubins mit der Galle (sekundäre Pleiochromie). Die Aldehydreaktion im Harn wird in der Abheilungsphase wieder stark positiv. Wichtig ist die durch bioptische Untersuchungen gewonnene Erkenntnis, daß mit dem Verschwinden der Gelbsucht der anatomische Prozeß in der Leber noch keineswegs beendet ist. Dies bedeutet, daß man einen Patienten zu diesem Zeitpunkt noch nicht als gesund betrachten darf.

Bei etwa 5—10% der Fälle kommt es in der Phase des abklingenden Ikterus oder auch erst nach der Normalisierung des Serum-Bilirubins zu einem *Rezidiv* mit Wiederanstieg des Bilirubins und der Enzymaktivitäten, das aber meist leichter verläuft als der erste Schub der Erkrankung. Besonders häufig sieht man solche Rückfälle bei zu schneller Beendigung einer Glucocorticoidbehandlung (s. S. 109).

Besondere Verlaufsformen und Komplikationen (s. auch Abb. 8)

Von dem geschilderten Verlauf gibt es zahlreiche Abweichungen. Man kennt *abortive* Formen, die sich nur mit dyspeptischen Beschwerden, einem flüchtigen Anstieg des Serum-Bilirubins auf etwas über normale Werte (1—2 mg/100 ml), vorübergehender Urobilinogenurie und einer leichten Schwellung und Druckempfindlichkeit der Leber äußern. Nicht selten bleibt der Serumbilirubinspiegel auch ganz normal (*„anikterische Hepatitis"*). Solche Erkrankungen werden häufig als „Magenverstimmung", „Dyspepsie" oder auch „Magen-Darm-Grippe" verkannt oder auch gar nicht zur Kenntnis genommen. Ob sie als Ursache sog. „primär" chronischer Hepatitiden in Betracht kommen (vgl. S. 111), läßt sich nicht mit Sicherheit entscheiden. Bei Säuglingen und Kleinkindern scheint die Krankheit besonders häufig leicht und anikterisch zu verlaufen. Die *schwerste akute Verlaufsform* ist die sog. *„fulminante"* Hepatitis, die unter dem Bild der *akuten* oder *subakuten Leberdystrophie* verläuft (s. S. 113).

Bei wieder anderen Fällen findet sich neben der Erhöhung der Transaminasen auch ein starker Anstieg der Aktivität der cholestatischen Enzyme (alkalische Phosphatase und Leucinaminopeptidase), so daß differentialdiagnostische Schwierigkeiten gegenüber dem Verschlußikterus entstehen können. Man spricht von *cholestatischer Verlaufsform*. Solche Erkrankungen können sich über Monate hinziehen, wobei auch die Haut einen zunehmend grünlichen Farbton im Sinne eines *Verdinikterus* annimmt. Vor der Verwechslung mit dem extrahepatischen Verschlußikterus schützt meist die stärkere Erhöhung der Transaminasen und des Serumeisens.

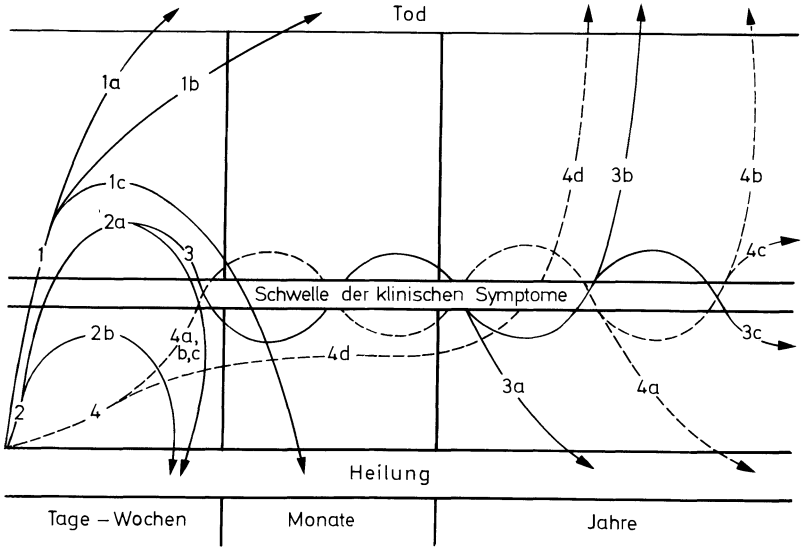


Abb. 8. Verlaufsformen der Virushepatitis. *1* Maligne Virushepatitis (Leberdystrophie): *1a* akuter tödlicher Verlauf; *1b* subakuter tödlicher Verlauf; *1c* Heilung. *2* Akute benigne (reversible) Virushepatitis: *2a* gewöhnlicher Verlauf; *2b* anikterischer Verlauf. *3* „Sekundär" chronische Hepatitis: *3a* Ausheilung; *3b* Übergang in Cirrhose; *3c* persistierender (nicht zur Cirrhose führender) Verlauf. *4* „Primär" chronische Hepatitis: *4a* Ausheilung; *4b* Übergang in Cirrhose; *4c* persistierender Verlauf; *4d* Übergang in Cirrhose nach jahrelangem, klinisch stummem Verlauf („Kryptogenetische" Cirrhose?)

Man hat früher auch die Möglichkeit diskutiert, daß bei diesen Fällen ein sekundärer aszendierender bakterieller Gallengangsinfekt vorliegen könnte (deshalb auch die Bezeichnung „cholangiolitische" Verlaufsform der Hepatitis). Heute neigt man indessen mehr zu der Ansicht, daß eine besondere Form der viralen Leberzellschädigung, vielleicht mit Beteiligung der Ductulusepithelien, zu dieser eigentümlichen Konstellation der Leberfunktionsproben führt. Auch diese cholestatischen Verlaufsformen der Hepatitis können folgenlos abheilen, freilich meist erst nach monatelangem Krankheitsverlauf. Sie sprechen im allgemeinen gut auf eine Therapie mit Glucocorticoiden an.

Die **Differentialdiagnose** der Hepatitis richtet sich in erster Linie gegen andere, mit Gelbsucht einhergehende Krankheiten. *Gelbfieber* kommt in Mitteleuropa nicht in Betracht. Auch die Abgrenzung von dem *Weilschen Ikterus* (s. I, S. 142) macht im allgemeinen keine Schwierigkeiten. Leichte Steigerungen des Serum-Bilirubins werden gelegentlich bei *kardialer Stauung*, *Pneumonie*, *Ulcus duodeni*, stärkere bei *Sepsis* sowie bei *infektiöser Mononucleose* beobachtet. Bei der letztgenannten Infektionskrankheit (s. I, S. 400) besteht häufig eine Mitbeteiligung der Leber in Form einer leichten Hepatitis („Pfeiffer Hepatitis"). Von großer praktischer Bedeutung ist die Differentialdiagnose gegenüber dem Ikterus durch *Gallengangsverschluß*. Diese Frage erhebt sich bei jeder länger als 6 Wochen dauernden Gelbsucht. Das Verhalten des Gallenfarbstoffes in Blut, Stuhl und Harn kann für diese Differentialdiagnose nur selten herangezogen werden, da bei schwerer Hepatitis der Gallenfluß völlig stocken kann, so daß praktisch die gleichen Verhältnisse vorliegen, wie beim mechanischen Gallengangsverschluß, andererseits bei inkomplettem Verschluß nur ein geringfügiger Ikterus zu bestehen braucht und der Farbstoffgehalt des Stuhles nur wenig herabgesetzt ist. Nur wenn die Entfärbung der Stühle und eine negative Aldehydreaktion im Harn über sehr lange Zeit anhalten, ist eine Hepatitis unwahrscheinlich. Verschiedene Möglichkeiten der *Differentialdiagnose des Ikterus* in der Klinik zeigt Tabelle 6. Besonders bewährt haben sich die Bestimmung des *Serum-Eisens*, das bei der Hepatitis fast immer erhöht, beim Verschlußikterus dagegen normal oder erniedrigt ist, sowie der *alkalischen Serumphosphatase* und der *Leucinaminopeptidase*, die beim Verschlußikterus, im Gegensatz zur Hepatitis, fast regelmäßig stärker erhöht sind, sowie der *Transaminasen*, die ein umgekehrtes Verhalten zeigen. In klinisch und biochemisch nicht zu klärenden Fällen bleibt als letzte Möglichkeit die *Laparoskopie*, die bei Hepatitis eine rotbraune, bei komplettem Verschlußikterus dagegen eine grüne Farbe der Leber ergibt (über Diagnose des inkompletten Gallengangsverschlusses s. S. 132). In seltenen Fällen, den cholestatischen *(cholangiolitischen?) Verlaufsformen* der Hepatitis sowie den sog. *cholestatischen Hepatosen* (vgl. S. 120) kann allerdings auch die laparoskopische Untersuchung versagen, da es hierbei zu einer intrahepatischen Gallenstauung kommt, so daß die Leber eine grüne Farbe wie beim extrahepatischen Verschluß annimmt. Hier kann unter Umständen die *direkte (percutane) Cholangiographie* die Klärung herbeiführen (s. S. 130). Auch die ascendierende *Cholangitis* (s. S. 133) kann gelegentlich differentialdiagnostische Schwierigkeiten machen, doch ist die Temperatur dabei fast regelmäßig erhöht, die Milz vergrößert, im Blut findet sich eine Leukocytose mit Linksverschiebung. Über Ikterus in der Schwangerschaft s. S. 121.

Therapie. Kranke mit akuter Hepatitis sollen Bettruhe einhalten. Von ambulanter Behandlung ist abzuraten. Die *Diät* enthält im akuten Stadium nur leicht verdauliche Speisen. In den ersten Tagen, in denen meist eine erhebliche Inappetenz besteht, vermeide man es, den Patienten zum Essen zu zwingen. Am besten sind Fruchtsäfte, Keks, etwas Brei und Kompott. Dazu gibt man Vitamine des B-Komplexes und C, anfänglich parenteral. Durch Glucose oder Lävulose kann die Kost angereichert werden. Der Patient erhält mehrmals täglich *heiße Kataplasmen* auf die Lebergegend. Als sehr wohltuend werden auch *Fangopackungen* empfunden. Weitere Maßnahmen sind bei unkomplizierter Hepatitis entbehrlich. Bei schweren und protrahiert verlaufenden Erkrankungen (d. h. wenn das Serum-Bilirubin nicht innerhalb von 8—10 Tagen unter der oben beschriebenen Behandlung abzusinken beginnt) hat sich die Behandlung mit *Glucocorticoiden* (Prednison und seinen fluorierten und methylierten Derivaten) bewährt. Man gibt 300—500 mg Prednison innerhalb von 10—14 Tagen (beginnend mit 40—50 mg pro Tag) in fallender Dosierung und beendet die Medikation sehr langsam ausschleichend; damit erreicht man in den meisten Fällen einen überraschend schnellen Rückgang des Ikterus und der Enzymaktivitäten im Serum sowie eine Hebung des Appetits und des Allgemeinzustandes. Dann kann bald eine calorisch ausreichende kohlenhydrat-, eiweiß- und vitaminreiche, aber noch relativ fettarme Diät verabreicht werden (viel Milch und Milchprodukte).

Folgezustände der Virushepatitis (Abb. 8)

1. Ohne morphologisches Substrat einhergehende Funktionsstörungen (Posthepatitis-Syndrom und posthepatitische Hyperbilirubinämie). Nach einer Hepatitis können eine Zeitlang Leberfunktionsstörungen und subjektive Beschwerden zurückbleiben, ohne daß noch morphologische Veränderungen in der Leber bestehen. Die von den Patienten geäußerten Beschwerden können denen der chronischen Hepatitis (s. S. 112) sehr ähnlich sein. Sie bestehen meist in Druckgefühl im rechten Oberbauch, Unverträglichkeit von schweren, besonders fettreichen Speisen, Nei-

Tabelle 6. *Verwertbare Befunde zur Differentialdiagnose des Ikterus bei hämolytischem Ikterus, akuter Hepatitis, akutem und chronischem Gallengangsverschluß*

	Normal	Hämolytischer Ikterus	Akute Hepatitis[a]	Kompletter Verschlußikterus	
				akut[b]	nach Wochen
Klinisch:					
Hautfarbe		gelblich	rotgelb (Rubinikterus)	gelb	grünlich (Verdinikterus, bei sehr langem Verlauf Icterus melas)
Leberfarbe (bei der Laparoskopie)	rot-braun	rot-*braun*	rot-*rot*braun	braun-grün marmoriert	grün
Milz	∅	*vergrößert!* bei erworbenem HI bisweilen normal)	normal, höchstens leicht vergrößert	normal	selten vergrößert
Harn:					
Ehrlichsche Aldehydprobe (Kälte)	∅	+	+ bei totaler Acholie auch ∅	∅	bleibt ∅
Schlesinger-Probe	∅	+	+	∅	bleibt ∅
Bilirubinproben	∅	∅	+	+	+
Stuhl:					
Farbe	braun	dunkelbraun	gelb, auf dem Höhepunkt u. U. grau	hellgrau (tonfarben)	bleibt hellgrau
Blut:					
Bilirubin, gesamt	bis 1,0 mg/100 ml	bis 5 mg/100 ml	bis ~ 30 mg/100 ml	bis ~ 30 mg je 100 ml	bis ~ 20 mg/100 ml
Bilirubin, direkt	∅	∅	60 – 80 % des Gesamtbilirubins	60 – 80 %	60 – 80 %
Cholesterin, gesamt	160 – 200 mg/100 ml	normal	uncharakteristisch	erhöht	erhöht
Cholesterin, Ester	100 – 140 mg/100 ml	normal	erniedrigt	erhöht	normal-erniedrigt
Alkalische Phosphatase	bis 50 mU/ml	normal	normal oder leicht erhöht	stark erhöht	stark erhöht
Leucin-Aminopeptidase (LAP)	bis 20 mU/ml	normal	normal	erhöht	erhöht
Glutamat, Oxalacetat, Transaminase (GOT)	bis 12 mU/ml	normal	stark erhöht	leicht bis mäßig erhöht	normal oder leicht bis mäßig erhöht
Glutamat, Pyruvat, Transaminase (GPT)	bis 12 mU/ml	normal	stark erhöht	leicht bis mäßig erhöht	normal oder leicht bis mäßig erhöht
Glutamatdehydrogenase (GLDH)	0,9 mU/ml	normal	erhöht (besonders bei nekrotisierendem Verlauf) (Quotient $\frac{GOT+GPT}{GLDH} = 30-50$)	erhöht (Quotient $\frac{GOT+GPT}{GLDH} = 5-15$)	erhöht
Lactatdehydrogenase (LDH)	200 mU/ml	stark erhöht (Fraktion I und II)	leicht, bei malignem Verlauf u. U. stark erhöht	bei Metastasenleber häufig stark erhöht	
Thymoltrübungsreaktion:	∅	∅ – (+)	meist +	∅	∅
Prothrombinzeit	100 %	normal	normal-erniedrigt	erniedrigt	erniedrigt
nach Vitamin K	100 %	normal	steigt nicht oder wenig an	steigt stark wechselnd an	
Eisen	90 – 130 µg/100 ml	erhöht	stark erhöht	normal oder erniedrigt	erniedrigt oder normal
Kupfer	100 – 120 µg/100 ml	normal bis leicht erhöht	leicht erhöht	normal oder erhöht (je nach Grundkrankheit)	erhöht (besonders bei Malignom)
Elektrophorese		normal	uncharakteristisch, evtl. γ-Globulin-Erhöhung	β-Globulin-Erhöhung	β-Globulin-Erhöhung

[a] Bei akutem Schub der chronischen Hepatitis kann die Konstellation der blutchemischen Werte der bei akuter Hepatitis sehr ähnlich sein. Einen Hinweis gibt häufig nur die stärkere Erhöhung der γ-Globuline bei chronischer Hepatitis.

[b] Zwischen extra- und intrahepatischem Verschluß keine sicheren blutchemischen Unterscheidungsmöglichkeiten.

gung zu Meteorismus. Aber auch über zahlreiche andere uncharakteristische Allgemeinerscheinungen wie Müdigkeit, Mattigkeit, herabgesetzte Leistungsfähigkeit u.a. wird geklagt. Eine gewisse hypochondrische Einstellung ist dabei häufig unverkennbar. Die äußere Untersuchung ergibt bei solchen Kranken meist einen normalen Befund, nur selten erweist die Leber sich bei der Palpation noch als leicht vergrößert und druckempfindlich. Von den Leberfunktionsproben fällt gelegentlich die Thymolprobe pathologisch aus, manchmal ist auch das indirekt reagierende Serum-Bilirubin nocht leicht erhöht. Dieser Symptomenkomplex wird als „*Posthepatitissyndrom*" bezeichnet. Seine Abgrenzung von der chronischen Hepatitis bzw. der posthepatitischen Cirrhose — aus prognostischen Gründen wichtig — gelingt mit letzter Sicherheit nur durch die Leberpunktion, die bei allen diesen Fällen — schon zur Beruhigung der Patienten — durchgeführt werden sollte. Der histologische Befund der Leber ist normal, gelegentlich finden sich geringe Fetteinlagerungen in einzelnen Leberzellen oder die Reste der vorausgegangenen Hepatitis in Gestalt von periportalen und perizentralen Bindegewebsvermehrungen. Diese posthepatitischen Beschwerden pflegen im allgemeinen nach unterschiedlich langer Zeit (1—2 Jahre) spontan abzuklingen.

Ob es statthaft ist, isolierte Erhöhungen des Serum-Bilirubins als *posthepatitische „Hyperbilirubinämie"* von dem o.g. Posthepatitissyndrom abzutrennen, ist fraglich. Meist handelt es sich um jugendliche Patienten, häufiger Männer als Frauen, bei denen nach einer Hepatitis für längere Zeit (u.U. jahrelang) eine Erhöhung des indirekt reagierenden Serum-Bilirubins auf 2—3 mg/100 ml zurückbleibt. Solche Patienten können über ähnliche Beschwerden klagen wie bei dem oben besprochenen Posthepatitissyndrom, sie können aber auch ganz beschwerdefrei sein. Auch bei diesen Patienten ist die Leber histologisch unauffällig. Die Pathogenese dieser Zustände ist noch nicht ganz geklärt. Bei einem Teil der Fälle läßt sich eine herabgesetzte Aktivität der Glucuronyltransferase nachweisen, bei anderen ist die Aktivität dieses Enzyms dagegen normal. Diskutiert wird die Möglichkeit, daß der gleiche Mechanismus vorliegt, wie beim Morbus Gilbert (s. S. 103), daß es sich also um Träger der gleichen Erbanlage handelt, die aber erst durch den hinzutretenden Virusinfekt manifest wird. Auch diese Patienten neigen nicht selten zu einer hypochondrischen Verarbeitung ihrer Beschwerden. Die ärztliche Aufgabe besteht deshalb in der Hauptsache darin, dem Patienten die Harmlosigkeit seiner Störung klarzumachen, wozu häufig die Durchführung einer Leberpunktion notwendig ist.

Das gehäufte Auftreten von **Gallenblasenerkrankungen,** insbes. Cholelithiasis (s. S. 131), das früher aufgrund laparoskopischer Beobachtungen bei der akuten Hepatitis postuliert worden war, ist nach neueren katamnestischen Untersuchungen ehemals Hepatitiskranker unwahrscheinlich. Wir selbst konnten in einem Kollektiv derartiger Kranker bei Kontrolluntersuchungen nicht häufiger Gallensteine nachweisen, als bei einer nach Alter und Geschlecht gleich zusammengesetzten Kontrollgruppe.

Auch die Frage, ob die **Entwicklung anderer Organkrankheiten** durch eine Hepatitis begünstigt wird, läßt sich nicht mit Sicherheit beantworten. Ganz vereinzelt ist über das Auftreten von *hämolytischem Ikterus*, in neuerer Zeit auch über *Panmyelopathien* im Anschluß an eine Virushepatitis berichtet worden. Doch kann es sich bei solchen Beobachtungen auch um ein zufälliges Zusammentreffen gehandelt haben. Ob Störungen anderer Organe des Verdauungssystems (Magen, Darm, Pankreas) nach einer Hepatitis zurückbleiben können, ist ebenfalls sehr fraglich. Die im Rahmen des „Posthepatitissyndroms" nicht selten geklagten dyspeptischen Beschwerden auf eine Pankreas-Fermentschwäche zurückzuführen, ist nicht statthaft.

2. Chronische Hepatitis. Die chronische Hepatitis kann sich aus einer akuten Hepatitis entwikkeln. Dies dürfte in etwa 10% der Fälle von akuter Hepatitis der Fall sein. Der Übergang erfolgt meist schleichend, d.h. trotz Rückbildung der klinischen Erscheinungen, insbesondere des Ikterus, dauert der entzündliche Prozeß in der Leber an. Die zelligen Infiltrate in den periportalen Feldern und die Reaktion des intralobulären RES bilden sich nicht zurück, vereinzelt finden sich auch noch Einzelnekrosen, bes. in der Peripherie der Läppchen.

Pathologisch-anatomisch unterscheidet man eine „*persistierende*" Form, die dadurch gekennzeichnet ist, daß die Grenzlamelle zwischen periportalem Feld und Läppchen nicht zerstört wird, die Infiltrate also auf das periportale Feld beschränkt bleiben (Typ 1). Die zweite, als „*progrediente*" oder „*aggressive*" chronische Hepatitis bezeichnete Form (Typ 2) ist dadurch gekennzeichnet, daß die periportalen Zellinfiltrate keilförmig in das Läppchen einbrechen, die Grenzlamelle also durchbrochen wird. In der Läppchenperipherie werden Zellkomplexe durch die entzündlichen Infiltrate abgesprengt, die Leberzellen gehen zugrunde, wodurch eine mottenfraßähnliche Destruierung der Läppchenbindegewebsgrenze entsteht (sog. *Piecemeal-* oder *Mottenfraßnekrosen*). Dadurch kommt es mit der Zeit zur Zerstörung des normalen Läppchenaufbaues, zur Bindegewebsbildung, ferner zur Bildung von knötchenförmigen Parenchym-Regeneraten, schließlich kann sich das Bild der *posthepatitischen Lebercirrhose* entwickeln (s. S. 115).

Der so beschriebene Übergang einer akuten Hepatitis in posthepatitische Cirrhose dürfte in etwa 0,5—1% der akuten Hepatitiden vorkommen.

Nicht jede chronische Hepatitis entwickelt sich nachweislich aus einem Krankheitsbild, das als akute Hepatitis imponiert. In der Vorgeschichte vieler Fälle läßt sich keine akute Gelbsuchterkrankung nachweisen. Man spricht dann von „*primär*"-chronischer Hepatitis, während die Fälle, die sich nachweislich aus einer akuten Hepatitis entwickelt haben, als „*sekundär*"-chronische Hepatitis bezeichnet werden (vgl. Abb. 8). Dabei muß man sich freilich der Fragwürdigkeit dieser Begriffe bewußt sein. Da ein nicht geringer Teil der akuten Hepatitiden anikterisch verläuft und sich

damit dem klinischen Nachweis entzieht, ist es natürlich nie mit Sicherheit auszuschließen, daß im Beginn einer „primär"-chronischen Hepatitis doch eine akute aber anikterisch verlaufende Hepatitis gestanden hat. Mit der Unterscheidung in „persistierende" und „aggressive" (progrediente) Hepatitis sind diese Begriffe nicht identisch. Beide Formen (d.h. persistierende und progrediente chronische Hepatitis) können sowohl „primär" als auch „sekundär" auftreten.

Das **klinische Bild** der chronischen Hepatitis kann sehr uncharakteristisch sein. Die Patienten klagen über nachlassende Leistungsfähigkeit, Müdigkeit, manchmal Druck im rechten Oberbauch, Unverträglichkeit schwerer Speisen, Übelkeit, Neigung zu Meteorismus. In anderen Fällen fehlen alle subjektiven Beschwerden, und die Krankheit wird durch Zufall — etwa bei aus anderem Grunde durchgeführter Untersuchung — erkannt. Erste Hinweise kann der Tastbefund der Leber geben, die vergrößert und konsistenzvermehrt erscheint. Ein normaler Tastbefund schließt indessen eine chronische Hepatitis keinesfalls aus. Die Milz ist selten palpabel. Hautveränderungen, wie sie bei der Lebercirrhose häufig angetroffen werden (s. S. 115), fehlen meist; sind sie vorhanden, so ist das ein wichtiger Hinweis. Von den Leberfunktionsproben sind für die Diagnose der chronischen Hepatitis besonders geeignet die Enzymteste (GOT und GPT, wobei die GOT häufig stärker erhöht ist als die GPT), die Elektrophorese (γ-Globulinvermehrung), die Thymoltrübungsreaktion und die Bromsulphaleinausscheidung. Das Serum-Bilirubin ist meist nur leicht erhöht, nicht selten auch normal. In Zeiten stärkerer Aktivität des Prozesses steigen Bilirubinkonzentration und Transaminaseaktivitäten im Serum an, das Bild kann dann dem der akuten Hepatitis ähnlich werden. Für chronische Hepatitis spricht die stärkere Erhöhung der Gammaglobuline. Häufig ist eine sichere Unterscheidung allerdings nur durch die Leberpunktion möglich.

Verlauf. Der Verlauf der chronischen Hepatitis erstreckt sich meist über viele Jahre. Bei der *persistierenden* Form wechseln Zeiten stärkerer Beschwerden mit solchen völliger Beschwerdefreiheit ab, dem entsprechend fallen die Ergebnisse der Leberfunktionsproben wechselnd aus. Trotz u. U. jahrelangem Verlauf kommt es bei diesen Fällen nicht zum Übergang in Lebercirrhose. Der Prozeß kann schließlich unter Hinterlassung einer bindegewebigen Verbreiterung der periportalen Felder abheilen. Es kann aber auch — freilich seltener — ein Übergang in die *progrediente (aggressive)* Verlaufsform erfolgen. Bei der letztgenannten fallen die Leberfunktionsproben stärker pathologisch aus, besonders die Zeichen der Entzündung (γ-Globulinvermehrung im Elektrophoresediagramm) sind stärker ausgeprägt. Diese Formen gehen schließlich nach kürzerem oder längerem Verlauf in das Bild der posthepatitischen Cirrhose über.

Eine besonders bösartige Verlaufsform der chronischen Hepatitis ist die sog. *„lupoide"* Hepatitis, besser als *„chronische aggressive Hepatitis mit Allgemeinsymptomen"* bezeichnet. (Frühere Bezeichnungen wie „plasmacelluläre" oder „hyper-γ-globulinämische" Hepatitis sollten heute im Sinne einer einheitlichen Nomenklatur vermieden werden.) Sie ist gekennzeichnet durch eine besonders starke Steigerung der γ-Globuline (über 3 g/100 ml). Die Gesamteiweißkonzentration ist dementsprechend ebenfalls erhöht. Charakteristisch ist das Auftreten *antinucleärer Faktoren* (vgl. I, S. 270), die mit dem Antiglobulinkonsumptionstest und der Immunfluorescenz nachgewiesen werden können. Gelegentlich wird auch ein positives LE-Zellphänomen (s. I, S. 270) beobachtet. In der Immunelektrophorese sind besonders die IgG-Globuline vermehrt.

Die pathogenetische Bedeutung dieser zirkulierenden Antikörper ist umstritten. Dagegen ist es wahrscheinlich, daß zellgebundene Immunreaktionen im Sinne der Immunreaktion vom verzögerten Typ (s. S. 411 ff.) für das Fortschreiten der Erkrankung von Bedeutung sind; wahrscheinlich spielen autoimmunologische Vorgänge bei dem Ablauf dieser Form der chronischen Hepatitis eine Rolle.

Die lupoide Hepatitis kommt bei Frauen wesentlich häufiger vor als bei Männern, häufiger nach der Menopause, gelegentlich aber auch schon in jungen Jahren. Sie führt fast regelmäßig nach kürzerem oder längerem Verlauf zur posthepatitischen Cirrhose. Gelegentlich geht sie mit Fieber sowie mit extrahepatischen Manifestationen wie Arthritiden und Pleuritiden einher. Mit dem Lupus erythematodes visceralis (s. I, S. 269) ist sie dagegen nicht identisch.

Granulomatöse Hepatitis. Unter dieser Bezeichnung werden *herdförmige* Entzündungen der Leber zusammengefaßt, die immer Folge der Miterkrankung der Leber bei anderen, primär meist extrahepatisch lokalisierten Erkrankungen sind. Histologisch finden sich in der Leber mehr oder weniger dichtgestreute miliare Herde, die gelegentlich — bei ausgedehntem Befall — auch zu größeren Herden zusammenfließen können und in ihrem geweblichen Aufbau das Bild der betreffenden Grundkrankheit bieten. Die häufigsten Ursachen solcher granulomatöser Hepatitiden sind die *Sarkoidose* (*Morbus Boeck*, s. I, S. 241) und die *Tuberkulose*. Auch bei *Brucellose* (*Morbus Bang*, s. I, S. 105) kommen granulomatöse Herdbildungen in der Leber vor. Besonders bei Morbus Boeck ist die Leber häufig befallen, hierbei — freilich selten — auch als Erstmanifestation der Erkrankung. Die Laparoskopie in Verbindung mit der Leberpunktion ist deshalb eine der ergiebigsten Methoden zur Diagnose der Sarkoidose. Auch bei der Miliartuberkulose (auch bei diskreten Streuungen) ist die Leber häufig befallen. Die *Lymphogranulomatose* (s. I, S. 402) kommt in der Leber sowohl in miliarer als auch in Form größerer Knoten vor.

Die Erscheinungen von Seiten der Leber sind bei granulomatösen Hepatitiden meist nur diskret. Bei den Leberfunktionsproben findet sich gelegentlich eine leichte Erhöhung der Transaminasen, häufiger der alkalischen Phosphatase. Ikterus vom cholestatischen Typ wird gele-

gentlich bei Lymphogranulomatose beobachtet, auch ohne daß sich ein extrahepatisches Gallenabflußhindernis, etwa in Form von Lymphknoten an der Leberpforte, nachweisen läßt. Der Verlauf der granulomatösen Hepatitis richtet sich nach dem des betreffenden Grundleidens, die Entwicklung einer Lebercirrhose ist, wenn sie überhaupt vorkommt, sicher sehr selten.

Die **Therapie** der chronischen Hepatitis richtet sich nach der Schwere, insbesondere dem Aktivitätsgrad der Erkrankung. Bei inaktiven (persistierenden) Formen ist eine spezielle Therapie nicht erforderlich. Hier genügt Überwachung der Patienten. Bei aktiver (progredienter) chronischer Hepatitis empfiehlt sich die Behandlung mit *Glucocorticoiden* (vgl. auch Therapie der aktiven Lebercirrhose, S. 118). Bei der chronischen aggressiven Hepatitis mit Allgemeinsymptomen (sog. „lupoide Hepatitis") sind gute Ergebnisse mit *Immunsuppressiven Substanzen* (6-Mercaptopurin, Azathioprin) beobachtet worden (Dosierung 100 mg tgl. über Wochen und Monate). Dabei muß sorgfältig auf das Auftreten von Nebenwirkungen, insbesondere Leukopenie und Thrombocytopenie geachtet werden. Die diätetischen Richtlinien, Vitaminzufuhr usw. entsprechen im wesentlichen denen, die auch für die Therapie der Lebercirrhose gelten (s. S. 118).

Akute und subakute Leberdystrophie

Dieser schweren, meist zum Tode führenden Krankheit liegt anatomisch ein ausgedehnter nekrotischer Untergang des Leberparenchyms zugrunde. Besonders gefährdet sind Frauen jenseits der Menopause.

Ätiologisch kommen verschiedene Erkrankungen in Betracht. An erster Stelle steht die *Virushepatitis* (als sog. „maligne" oder „fulminante" Hepatitis). In einzelnen Epidemien, besonders nach dem Ende des 2. Weltkrieges, verliefen bis zu 20% der Erkrankungen tödlich unter dem Bilde der akuten Leberdystrophie. Seltenere Ursachen sind *Vergiftungen* (Knollenblätterschwamm, Phosphor, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff u. a.).

Pathologisch-anatomisch findet sich eine stark verkleinerte Leber mit gerunzelter Oberfläche und rötlicher oder lehmgelber Schnittfläche. *Histologisch* sieht man entweder die Zeichen der Virushepatitis in besonders starker Ausprägung, d. h. mit ausgedehnten läppchenzentralen Nekrosen, dichten periportalen Infiltraten, gewucherten und geschwollenen v. Kupfferschen Sternzellen und Verfettung des restlichen Leberparenchyms. Oder aber — bei Vergiftungen, besonders bei perakutem Verlauf — es fehlen alle Zeichen der entzündlichen Reaktion und man findet u. U. eine Totalnekrose des Leberparenchyms. Bei subchronischen Verlaufsformen kommt es zu starker Bindegewebsbildung mit Gallengangswucherungen, so daß schließlich cirrhoseähnliche Bilder resultieren. (Postnekrotische Cirrhose, vgl. auch S. 114.) In seltenen Fällen kann der Prozeß unter Hinterlassung großer Narben ausheilen, es resultiert dann die sog. grobknotige Atrophie, auch als Narben- oder Kartoffelleber bezeichnet, die aber — im Gegensatz zur Cirrhose — keine Tendenz zum Fortschreiten zeigt.

Klinisch lassen sich 2 Verlaufsformen unterscheiden, die allerdings fließend ineinander übergehen. Im ersten Fall erfolgt nach einem kurzen Prodromalstadium innerhalb weniger Tage ein brüsker Anstieg des Serum-Bilirubins mit starker Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes. Der Ikterus nimmt schnell an Intensität zu und kann extreme Grade erreichen (40 mg/100 ml Serum-Bilirubin und darüber). Sub- und anikterische Verlaufsformen sind außerordentlich selten. Bald kommt es zu zentralnervösen Erscheinungen: Somnolenz, Erregungszustände, Delirien, Krämpfen, schließlich zu tiefem Koma. (Leberzerfallskoma, s. S. 104.) Die Atemluft riecht eigentümlich süßlich — leberartig (Foetor hepaticus) —, Puls und Temperatur steigen an. Die Untersuchung des Abdomens ergibt eine Verkleinerung, u. U. sogar ein völliges Schwinden der Leberdämpfung. Der Leib ist meteoristisch aufgetrieben, gelegentlich läßt sich an den Flanken etwas Ascites nachweisen. Die Milz ist nur selten tastbar. Als Zeichen der Blutgerinnungsstörung können schwere Magen-Darm-Blutungen mit Bluterbrechen und Teerstühlen sowie multiple Hautblutungen auftreten. Im Blut findet sich außer der erwähnten hochgradigen Bilirubinvermehrung (mit überwiegend direktem Bilirubin) eine starke Verschiebung der Serum-Eiweißkörper mit Zunahme der γ-, weniger der β-Globuline und entsprechend pathologischem Ausfall der Serumlabilitätsproben, ferner einer Vermehrung der Aminosäuren (Anstieg des Residual-N). Das Serum-Eisen ist anfangs meist erhöht, präfinal häufig erniedrigt. Auch das Cholesterin, besonders die Esterfraktion, kann bei besonders schwerem Verlauf und gegen Ende auf unternormale Werte absinken (sog. „Estersturz"). Im Harn finden sich ebenfalls vermehrt Aminosäuren, besonders Leucin und Tyrosin, die gelegentlich im Sediment in Form typischer Kristalle nachweisbar sind. Die Millonsche Reaktion ist dementsprechend meist positiv. Die Ehrlichsche Aldehydreaktion ist auf der Höhe des Ikterus negativ. Die gelegentlich dabei auftretende Grünfärbung beruht auf der Anwesenheit von Nitriten und ist nicht spezifisch für akute Leberdystrophie. Nicht selten stellen sich die Zeichen der Niereninsuffizienz mit Anstieg des Rest-N, Albuminurie und Ödemen ein. Leichtere Ödeme können allerdings auch allein auf Grund der durch den Leberschaden verursachten Hypalbuminämie und Capillarschädigung entstehen.

Die zweite Form ist durch einen *protrahierteren* Verlauf gekennzeichnet **(subakute Leberdystrophie).** Meist entwickelt sich das schwere Krankheitsbild aus einer Hepatitis nach 2—3-wöchentlichem, manchmal auch längerem Verlauf. Vorboten des drohenden Unheils sind Benommenheit, Foetor hepaticus sowie Anstieg des Pulses.

Die **Prognose** der akuten und subakuten Leberdystrophie ist auch heute noch schlecht. Setzt die Behandlung frühzeitig [d. h. im Stadium des drohenden Komas (Präkomas)] ein, so läßt sich in vielen Fällen noch eine Wendung des Krankheitsbildes herbeiführen. Befindet sich der Kranke aber bereits im voll ausgebildeten Koma, so ist nur noch selten eine Besserung zu erreichen (Letalität 80—90%). In tiefer Bewußtlosigkeit, manchmal unter hohem Temperaturanstieg, tritt der Tod ein. Die Differentialdiagnose macht nur bei den sehr seltenen subikterischen Verlaufsformen Schwierigkeiten. Hier sind komatöse Zustände anderer Ätiologie (Urämie, Diabetes, cerebrales Koma) auszuschließen. Bei jedem Fall denke man an die Möglichkeit von Vergiftungen.

Eine spezifische *Therapie* der akuten und subakuten Leberdystrophie gibt es nicht. Für die Behandlung derjenigen Formen, die sich aus einer Virushepatitis entwickeln, gelten anfangs die gleichen Richtlinien, die auf S. 109 ausgeführt wurden. Sobald der Zustand sich zu verschlechtern beginnt, die Kranken somnolent werden oder ein Foetor hepaticus auftritt, gibt man *intravenös Dauertropfinfusionen* in folgender Zusammensetzung: 500 ml physiologische NaCl- oder Ringer-, Tutofusin- oder Sterofundinlösung, dazu Lävulose, Cholin (z. B. als Laevocholin), Vitamin B-Komplex und Vitamin K_1 in hoher Dosierung (100 mg). In jedem Fall ist ein Versuch mit Glucocorticoiden angezeigt, die man am besten in Form wasserlöslicher Präparate in einer Dosierung von 200—500 mg (u. U. bis 1000 mg!) Prednisolon der Dauertropfinfusion zusetzt. Zur Stützung des Kreislaufs eignet sich Arterenol (Aktamin, Novadral); einer Herzmuskelschwäche muß mit Strophanthin begegnet werden. Sorgfältige Kontrolle des Elektrolythaushaltes, ggf. Substitution ist erforderlich. Bei den Formen, die ihre Entstehung einer Vergiftung verdanken, wird die Infusionstherapie in gleicher Weise durchgeführt. Eine Entfernung des aufgenommenen Giftes (z. B. Phosphor, Tetrachlorkohlenstoff) ist nur in den seltensten Fällen möglich. Bei der Bekämpfung der häufig schwer zu beherrschenden initialen Erregungszustände hilft man sich am besten mit Scopolamin. Barbiturate und phenothiazinhaltige Präparate sind nach Möglichkeit zu vermeiden. In manchen Fällen muß man allerdings schließlich doch zu Morphin [etwa in Form von Scopolamin-Eukodal-Ephetonin (SEE)] greifen.

In jüngster Zeit sind verschiedene andere Methoden zur Bekämpfung des Leberzerfallskomas bei akuter Leberdystrophie versucht worden. Die wichtigsten sind: *Austauschtransfusion*, *Hämodialyse* und Perfusion einer überlebenden Schweineleber *(heterologe Leberperfusion)*. Die mit diesen Methoden erzielten Ergebnisse sind aber bislang nicht ermutigend, die Überlebenschance konnte damit noch nicht sicher verbessert werden. Die besten Erfolge scheint noch die Austauschtransfusion zu bringen.

Lebercirrhose

Der Name Cirrhose (von κιρρός = gelb, nach der bei Fettcirrhosen gelben Schnittfläche) ist erstmals 1799 von Laennec geprägt worden. Man versteht darunter eine Verhärtung der Leber infolge Vermehrung ihres Bindegewebes und knötchenförmiger Regeneration des Parenchyms, wodurch der Bauplan des Organs zerstört und seine Blutversorgung schwerwiegend verändert wird. Die „*Schrumpfleber*" stellt das Endstadium pathogenetisch verschiedenartiger chronischer Prozesse dar (ähnlich wie die Schrumpfniere), aber auch bei der narbigen Ausheilung akuter Leberkrankheiten (z. B. nach schwerer Virushepatitis) können Bilder entstehen, die klinisch dem der Lebercirrhose ähneln.

Bei der *Morphogenese* der Lebercirrhose müssen verschiedene Vorgänge unterschieden werden. Entweder handelt es sich um chronisch-entzündliche Prozesse, die sich primär im periportalen Bindegewebe abspielen, gelegentlich mit Beteiligung der intralobulären Gefäßwandzellen, zur Aufsplitterung der Leberläppchen von der Peripherie her und zu fortschreitender Verwerfung der Struktur führen. Dieser Verlauf führt zu der sog. „*portalen*" oder „*septalen*" Cirrhose (z. B. bei Cholangitis, manchen Formen der chronischen Hepatitis und bei Fettleber-Hepatitis). In anderen Fällen ist die Cirrhose Folge immer wiederholter, teils disseminierter, teils zusammenhängender Parenchymuntergänge mit nachfolgender Entwicklung kollagenen Bindegewebes (sog. „*postnekrotische*" Cirrhose). Diesem Modus verdanken die meisten posthepatitischen Cirrhosen ihre Entstehung. In vielen Fällen ist freilich eine scharfe Trennung in septale und postnekrotische Cirrhose nicht möglich, weil im gleichen Organ beide morphologische Veränderungen angetroffen werden können. Für die Definition des Begriffes Cirrhose ist die Zerstörung des Bauplanes des Organs mit Ausbildung von Pseudolobuli (knötchenförmige Parenchymregenerate) erforderlich. Die Größe der Regeneratknoten (makro- und mikronoduläre Cirrhose) besagt hinsichtlich der Ätiologie nicht viel. Der Begriff der „Laennecschen" Cirrhose schließt die Endstadien sowohl der portalen als auch der postnekrotischen Cirrhose ein. Von manchen Autoren wird er auch nur für Cirrhosen mit gleichmäßig gehöckerter Oberfläche (sog. Pflasterstein-Leber) verwendet.

Die *biliären Cirrhosen* entstehen auf dem Boden einer von dem Gallengangssystem ausgehenden Schädigung, wobei sich entzündliche Vorgänge im periportalen Bindegewebe sowie degenerative Veränderungen der Leberzellen in der Läppchenperipherie kombinieren (sog. *Cholangiohepatitis*). Die Ursache ist in der Mehrzahl der Fälle ein organisches Gallenabflußhindernis, in dessen Gefolge es zur Gallenstauung und aszendierenden Infektion kommt. Sehr selten sind die sog. *primären biliären Cirrhosen*, die ihre Entstehung einer ätiologisch noch nicht geklärten Erkrankung der kleinsten intrahepatischen Gallengänge verdanken.

Das *makroskopische Bild* der fortgeschrittenen (Laennecschen) Lebercirrhose ist gekennzeichnet durch die Hökkerung der Oberfläche. Das Organ kann im ganzen vergrößert oder verkleinert sein, in den Endstadien ist es immer verkleinert. Eine grundsätzliche Trennung in atrophische und hypertrophische Formen der Lebercirrhose wird heute nicht mehr durchgeführt. *Histologisch* findet sich ein Umbau der Leberstruktur in der Weise, daß die typische Läppchenzeichnung verlorengegangen ist. In den Pseudolobuli liegen die Zentralvenen entweder exzentrisch oder sind gar nicht zu erkennen. Das Bindegewebe ist je nach der Floridität des Prozesses mehr oder weniger stark zellig infiltriert. Die Leberparenchymzellen können, besonders bei Alkoholcirrhosen, reichlich Fett enthalten.

In den Endstadien der Lebercirrhose ist eine morphogenetische und damit (mit Vorbehalt!) auch *ätiologische* Differenzierung meist nicht mehr möglich. Im Frühstadium gelingt eine solche Diagnose dagegen u. U. durch die Leberpunktion, die z. B. bei der posthepatitischen Cirrhose noch das Bild der chronischen aggressiven Virushepatitis (vgl. S. 111) erkennen läßt. Auch die postdystrophische Narbenleber, die übrigens mit einer fortschreitenden postnekrotischen Cirrhose kombiniert sein kann, kann durch die bioptische Untersuchung (am besten Laparoskopie und gezielte Leberpunktion) erkannt werden.

Die **Ätiologie** der Lebercirrhose wurde eingangs bereits gestreift; sie ist nicht einheitlich. Bekannte Ursachen sind der *Alkohol* [hier entwickelt sich die Cirrhose wahrscheinlich auf dem Wege über eine Fettleber oder eine sog. Alkoholhepatitis (s. S. 120)], die *Virushepatitis* und die chronische *Cholangitis*. Ohne Zweifel gibt es aber noch zahlreiche andere Ursachen [z. B. Speicherkrankheiten, Hämochromatose (Siderophilie), Morbus Wilson u. a.]. In neuerer Zeit ist man auf die Bedeutung der *Mangelernährung*, insbes. des *Eiweißmangels* aufmerksam geworden. Bekannt ist die Häufigkeit der Lebercirrhose bei manchen sehr eiweißarm ernährten Bevölkerungsanteilen in Indien und Afrika. Ob die Cirrhose sich bei diesen Fällen über eine primäre Fettleber entwickelt, oder ob die Leber durch die chronische Unterernährung nur besonders anfällig gegenüber anderen Schädigungen, vielleicht auch der Virushepatitis wird, ist noch Gegenstand der Diskussion. Die als *Kwashiorkor* bekannte, mit Ödemen und Wachstumsstörungen einhergehende Erkrankung, die in weiten Teilen Afrikas besonders bei Kindern beobachtet wird und mit Sicherheit Folge eines chronischen Eiweißmangels ist, führt zwar zu einer hochgradigen Verfettung der Leber; Lebercirrhosen sollen sich danach aber nur selten entwickeln. In zahlreichen Fällen (bei uns etwa $^1/_3$) läßt sich schließlich trotz sorgfältigster Erhebung der Vorgeschichte kein ätiologisches Moment auffinden, das für die Entstehung der Cirrhose verantwortlich gemacht werden könnte („kryptogenetische" Cirrhose). Vielleicht liegt einem Teil dieser Fälle eine chronische anikterisch verlaufende Hepatitis (im Sinne einer „primär" chronischen Hepatitis) zugrunde (s. S. 111). Die Lebercirrhose ist vornehmlich eine Erkrankung des mittleren und höheren Lebensalters, doch tritt sie, besonders im Gefolge der Virushepatitis, gelegentlich auch bei jüngeren Menschen auf.

Faßt man alle Fälle zusammen, so finden sich Cirrhosen bei Männern zwei- bis dreimal so häufig wie bei Frauen, die Geschlechtsverteilung variiert freilich stark nach der Art der Cirrhose. Die primäre biliäre Cirrhose (s. S. 117) ist z. B. bei Frauen sehr viel häufiger als bei Männern.

Klinisches Bild. Als die Lebercirrhose noch als ein pathogenetisch einheitliches Krankheitsbild angesehen wurde, war man der Meinung, daß die Krankheit zu ihrer Entwicklung sehr lange Zeit brauche. Das ist für manche Formen (z. B. die Alkoholcirrhose) sicher richtig. Andererseits wissen wir heute, daß in vielen Fällen das Vollbild der Lebercirrhose schon nach relativ kurzem Krankheitsverlauf entwickelt sein kann. So kann z. B. eine Hepatitis aus dem ikterischen Stadium bereits nach mehrmonatigem Verlauf in eine Cirrhose übergehen. Häufiger treten indessen die ersten Symptome erst 2—3 Jahre nach scheinbarer Abheilung der Primärkrankheit auf. *Frühsymptome* der Lebercirrhose sind dyspeptische Beschwerden (Übelkeit, Appetitlosigkeit). Häufig besteht ein auffallender Meteorismus. Im übrigen ähneln die Symptome denen der chronischen Hepatitis (s. S. 112). In vielen Fällen führen aber erst *Komplikationen*, insbes. die Zeichen der *portalen Hypertension*, die Kranken zum Arzt. Meist ist das die Zunahme des Leibesumfanges (Folge des sich entwickelnden *Ascites*). Oder die Krankheit macht sich erstmals durch eine *Hämatemesis* (Ösophagusvaricenblutung) bemerkbar. Gelegentlich fällt auch bei diesen Kranken, auch wenn sie sich noch nicht im Präkoma befinden, ein eigentümlich süßlich-leberartiger Geruch (Foetor hepaticus) auf.

Die *äußere Untersuchung* braucht im Frühstadium der Erkrankung noch keinen kennzeichnenden Befund zu ergeben. Häufig tastet man jedoch bereits die verhärtete und vergrößerte Leber, nicht selten auch die Milz. Ist der Pfortaderkreislauf stärker behindert, so treten auf der Bauchhaut geschlängelte Venen in Erscheinung *(Caput medusae)*. Im Frühstadium sind sie oft erst bei Untersuchung im Rotlicht (z. B. mit Röntgenbrille) zu erkennen (Abb. 9). Am Hals und auf der Brust findet man häufig kleine sternförmige Gefäßfiguren (sog. *Spinnennaevi*), an den Handflächen eine auf Capillarerweiterung beruhende Hautrötung *(Palmarerythem)*. Die Zunge ist meist glatt und rot, ebenso die Lippen *(„Lacklippen")*. Auffallend sind ferner der Verlust von Achsel- und Schambehaarung sowie — freilich seltener — bei Männern das Auftreten einer *Gynäkomastie* (beides Zeichen des gestörten Sexualhormonstoffwechsels). Gelegentlich findet man bereits im Frühstadium der Erkrankung an den dem Licht ausgesetzten Körperteilen (Gesicht, Hände) zahlreiche feine Teleangiektasien, was zur Bezeichnung *„Geldscheinhaut"* geführt hat. Eine *weißliche Fleckung der Haut* tritt am deutlichsten am Gesäß, besonders nach Abkühlung, in Erscheinung. Auch *Nagelanomalien* (Uhrglasnägel und Weißfärbung) finden sich häufig. Kranke mit alkoholischer Lebercirrhose sollen gehäuft an *Dupuytrenscher Kontraktur* leiden. Der Versuch, aufgrund bestimmter Symptom-Konstellationen zu ätiologischen Schlüssen zu gelangen, etwa eine Unterscheidung zwischen posthepatitischer und alkoholischer Cirrhose durchzuführen, kann nach unseren Erfahrungen nicht befriedigen.

Der *weitere Verlauf* wird durch die Entwicklung von *Komplikationen* bestimmt, worunter die *portale Hypertension* die wichtigste ist (s. S. 122). Es kommt zur Ausbildung eines *Ascites* (Abb. 10), der schließlich extreme Grade errei-

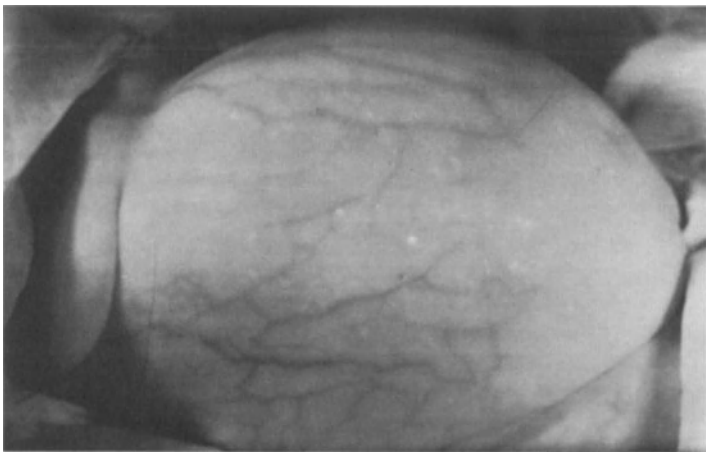


Abb. 9. „Caput Medusae" bei dekompensierter Lebercirrhose (Infrarotaufnahme)

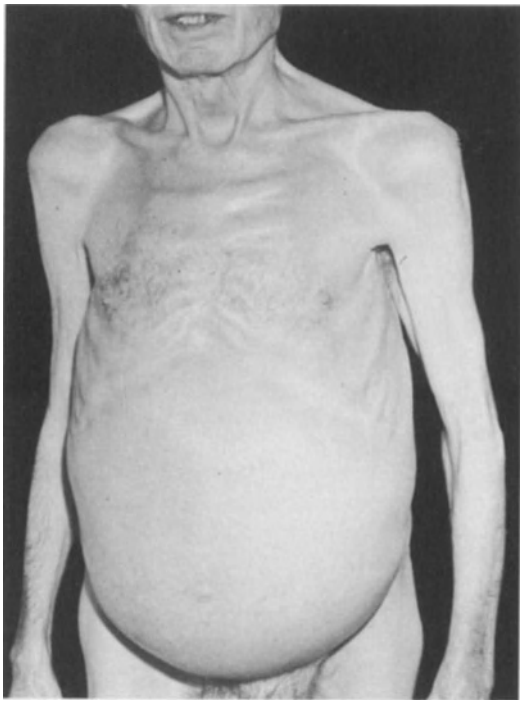


Abb. 10. Patient mit fortgeschrittener Lebercirrhose, Kachexie und Ascites

chen kann (20 l und mehr, Eiweißgehalt 1—2 g/100 ml, spezifisches Gewicht meist unter 1015). Stärkerer Ikterus fehlt im allgemeinen, häufig ist allerdings das Serumbilirubin leicht erhöht (indirektes und direktes Bilirubin). Gelegentlich beobachtet man intermittierendes Fieber, ohne sonstige Zeichen eines bakteriellen Infektes. Nicht selten kommt es zu kolikartigen Schmerzanfällen (*„Leberkoliken"*) im Oberbauch. Im Blut besteht meist eine hypochrome Anämie mäßigen Ausmaßes. Seltener sind makrocytäre Anämien von perniciosaähnlichem Charakter. Peptische Ulcera des Magens und Duodenums sind bei Kranken mit Lebercirrhose überdurchschnittlich häufig („hepatogenes Ulcus").

Ergebnisse der Leberfunktionsproben. Die γ-Globuline im Serum sind vermehrt, das Albumin entsprechend vermindert, die Serum-Labilitätsreaktionen (z. B. Takata-, Thymol- und Kephalin-Cholesterinreaktion) fallen positiv aus. Das Weltmannsche Coagulationsband ist nach rechts verschoben (Linksverschiebung schließt eine Cirrhose mit Sicherheit aus). Im Elektrophoresediagramm fällt die breite Form der γ-Zacke auf (Abb. 11). Im Spätstadium nimmt auch der Gesamteiweißgehalt des Plasmas ab. Die Gerinnungsfähigkeit des Blutes ist im fortgeschrittenen Stadium meist gestört. Ursache ist sowohl eine verminderte Bildung von Gerinnungsfaktoren [Faktor II (Prothrombin), VII und X, bei schwerer Leberzellinsuffizienz auch Faktor V und Fibrinogen] als auch eine Steigerung des fibrinolytischen Potentials [infolge Umwandlung des Plasminogens durch einen hepatischen Aktivator in Plasmin (Fibrinolysin)]. Bei portaler Hypertension mit Milztumor kommt es außerdem nicht selten zur Thrombocytopenie. Die Serumfermente verhalten sich unterschiedlich. Die Aktivität der Cholinesterase ist vermindert, die der Transaminasen, Aldolasen und Sorbiddehydrogenase meist erhöht, besonders im Verlauf akuter Schübe. Auch die alkalische Phosphatase ist meist vermehrt, besonders bei cholangitischen Cirrhosen. Die Serumeisenkonzentration kann im Verlauf nekrotischer Schübe ansteigen; stark erhöht ist sie immer bei Hämochromatose (Siderophilie, vgl. S. 124). Im Harn ist die Aldehydprobe meist positiv. Auch Koproporphyrin (meist vom Isomerentyp III) wird vermehrt ausgeschieden. Im Stuhl ist nicht selten okkultes Blut nachzuweisen.

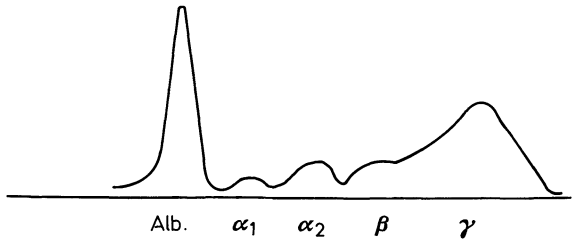


Abb. 11. Elektrophoresediagramm bei Lebercirrhose. Starke Vermehrung der γ-Globuline mit Verbreiterung der γ- und Verschmelzung mit der β-Zacke

Der **Verlauf** der Lebercirrhose kann sich über viele Jahre erstrecken. Ist allerdings die Dekompensation des Pfortaderkreislaufes eingetreten, insbes. mit Entwicklung eines Ascites, so beträgt die Zeit bis zum Tode selten länger als 1—2 Jahre. Der Tod erfolgt schließlich an der Leberinsuffizienz *(Coma hepaticum)*, wobei sich terminal häufig ein mehr oder weniger starker Ikterus entwickelt. Manchmal erholen sich die Kranken nach vorübergehenden Zuständen von Bewußtlosigkeit *(„episodischer Stupor")* wieder ganz gut, doch sind solche Zustände immer von übler Vorbedeutung (vgl. S. 104). Die nächst häufige Todesursache ist die *Blutung aus Oesophagusvaricen*. Viele Cirrhosekranke gingen früher an interkurrenten Infekten (Bronchopneumonie, Tuberkulose, Peritonitis, Cystopyelitis) zugrunde, doch sind diese Todesursachen seit Einführung der Antibiotica und Tuberculostatica selten geworden. Dagegen sieht man jetzt häufiger in der Terminalphase von portal dekompensierten Cirrhosen mit Ascites eine *Niereninsuffizienz* mit Anstieg der harnpflichtigen Substanzen im Blut und Oligurie. Sie ist wahrscheinlich Folge einer Verminderung des effektiven renalen Plasmaflusses. In 15—20% der Lebercirrhosen schließlich kommt es zur Entwicklung eines *primären Lebercarcinoms*. Ein solches Ereignis macht sich u. U. in einem starken Anstieg der alkalischen Phosphatase und einer Zunahme des Ikterus bemerkbar.

Die **Diagnose** der Lebercirrhose bereitet bei ausgebildeten Fällen keine Schwierigkeiten. Im Frühstadium sowie beim Fehlen von Zeichen der Pfortaderstauung kann sie dagegen schwierig sein. Auch die Leberfunktionsproben lassen bei der Frühdiagnose häufig im Stich, sie fallen sogar bei voll ausgebildeten Erkrankungen in etwa 5—10% der Fälle normal aus. Sicher läßt sich die Lebercirrhose im Frühstadium nur durch die *bioptische Untersuchung*, am besten mit der Laparoskopie in Verbindung mit der Leberpunktion (s. S. 101) diagnostizieren. Dabei ist auch die beginnende Pfortaderstauung früher als durch alle anderen Untersuchungsmethoden zu erkennen (an der vermehrten Gefäßinjektion des Peritoneums). Die blinde Leberpunktion kann bei Cirrhosen gelegentlich zu falschen Ergebnissen führen, insbesondere wenn nur wenig Gewebe gewonnen wird und dies aus einem größeren Regeneratknoten stammt.

Die **Differentialdiagnose** hat in erster Linie besondere Formen der Cirrhose zu berücksichtigen, z. B. die Stauungscirrhose (Pick) bei chronischer Rechtsinsuffizienz und Einflußstauung. Dabei handelt es sich um eine diffuse (intralobuläre) Sklerosierung des Organs, meist ohne Umbau der Struktur, nicht selten aber mit erheblicher Behinderung des Pfortaderkreislaufes. Zur Entwicklung einer schweren Leberinsuffizienz führt die Stauungscirrhose im allgemeinen nicht. Bei der Differentialdiagnose der mit Ascites einhergehenden Lebercirrhose sind besonders die zu einem prä- bzw. posthepatischen Pfortaderblock führenden Erkrankungen (s. S. 123), ferner Bauchfellcarcinose und Tuberkulose auszuschließen, was am besten und sichersten durch die Laparoskopie gelingt. Doch leitet häufig schon die Probepunktion auf den richtigen Weg, da es sich bei den letztgenannten Fällen meist um ein hämorrhagisches Exsudat handelt, das zudem häufig Tumorzellen oder Tuberkelbakterien enthält. Beim Auftreten einer Hämatemesis denke man auch an die Möglichkeit einer Ulcusblutung.

Als **besondere Formen** der Lebercirrhose seien noch die Cirrhose bei *Bantischer Krankheit* erwähnt, bei der der Milztumor der Lebercirrhose vorausgeht (s. I, S. 413), ferner die Lebercirrhose bei der *Wilsonschen Sklerose* (Linsenkerndegeneration), die auf einer Störung des Kupferstoffwechsels, nämlich einem Mangel an kupferbindendem α_2-Globulin (Coeruloplasmin) im Blut, beruht. [Stammhirn und Leber enthalten dabei reichlich Kupfer.]

Eine weitere Speicherkrankheit als Ursache einer Lebercirrhose ist die *Hämochromatose (Siderophilie)*, die auf S. 124 besprochen wird. Die auf einer angeborenen Galaktosestoffwechselstörung (Mangel an Galaktose-1-Phosphaturidyl-transferase) beruhende *Galaktosämie* (s. S. 353) führt bereits kurz nach der Geburt zu einer diffusen Fettleber mit nachfolgender Entwicklung einer makronodulären Cirrhose.

Die *biliären* Cirrhosen gehen häufig mit stärkerem Ikterus vom cholestatischen Typ einher, während der Ascites lange Zeit fehlen kann. Die Leber ist vergrößert, glatt, von grüner Farbe. Ursache ist meist eine chronische Gallenabflußstörung, kombiniert mit Infektion der kleinsten intrahepatischen Gallengänge (Cholangiolitis, s. S. 133). Dann spricht man von *sekundärer* biliärer (oder auch cholangitischer) Cirrhose. Cholangitische Cirrhosen können sich allerdings (besonders bei inkomplettem Gallengangsverschluß, s. S. 132) auch ohne stärkeren Ikterus entwickeln. Auf die ursächliche Bedeutung der Gallenwegsentzündung weist dann u. U. nur die auffallende Erhöhung der Gallenenzyme (alkalische Phosphatase, Leucinaminopeptidase) hin. Die früher als „Hanotsche"-Cirrhose beschriebene Krankheit ist wahrscheinlich mit der sog. cholangiolitischen (cholestatischen) Verlaufsform der Virushepatitis identisch (s. S. 108), z. T. dürfte es sich auch um sekundäre und primäre biliäre Cirrhosen gehandelt haben.

Die seltene *primäre biliäre Cirrhose* (p.b.C.), die klinisch ein sehr ähnliches Bild bietet, beruht weder auf einer extrahepatischen Gallenabflußstörung noch einer aszendierenden bakteriellen Infektion. Das Krankheitsbild beginnt meist mit schwerem Pruritus, dem ein kleinpapulöses Exanthem zugrunde liegt. Nach unterschiedlich

langer Dauer dieses Initialstadiums, manchmal erst nach Jahren, kommt es zur Entwicklung eines Ikterus mit den blutchemischen Zeichen des *Verschlußikterus*. Dabei findet sich — wie bei den sekundären biliären Cirrhosen — eine starke Aktivitätssteigerung der Gallenenzyme (alk. Phosphatase, Leucinaminopeptidase); auch das Serum-Kupfer ist meist stark erhöht. Besonders kennzeichnend ist der Anstieg der Serumlipide. Die Cholesterinkonzentration im Serum kann 1000 mg/100 ml überschreiten. Steigen die Gesamtlipide auf Werte über 1800 mg/ml an, so entwickeln sich *Hautxanthome*, die Kranken bieten dann das von Thannhauser erstmals als „*xanthomatöse biliäre Cirrhose*" beschriebene Bild, das somit als eine Verlaufsvariante der primären biliären Cirrhose mit besonders stark ausgeprägter Hypercholesterinämie angesehen werden muß. Histologisch finden sich in der Leber Veränderungen im Sinne einer chronischen nicht eitrigen destruierenden Cholangiolitis mit granulierender Pericholangiolitis und nachfolgender Bindegewebsvermehrung. Die Ursache ist unbekannt; wahrscheinlich handelt es sich um eine primäre Schädigung der Epithelien der kleinsten Gallengänge durch autoimmunologische Prozesse. Im Serum von Kranken mit p.b.C. lassen sich gegen Mitochondrien gerichtete Antikörper, nicht selten auch antinucleäre Faktoren nachweisen. Ob sich auch aus einer cholestatischen Hepatose, z. B. einem Drogenikterus (s. S. 120) eine p.b.C. entwickeln kann, ist fraglich. Der Verlauf der p.b.C. ist sehr langwierig. Zeichen der portalen Hypertension treten erst relativ spät auf. Die Kranken leiden dagegen sehr unter dem schweren Juckreiz. Der Tod erfolgt schließlich, wie bei den Cirrhosen anderer Ätiologie, im Coma hepaticum oder an einer Blutung aus Oesophagusvaricen.

Die *splenomegalen* Cirrhosen als eigenes Krankheitsbild von den anderen Formen der Cirrhose abzugrenzen, ist nicht gerechtfertigt. Die Milz kann bei jeder Lebercirrhose vergrößert sein. Bei manchen Fällen überwiegt freilich der Milztumor klinisch den Leberbefund. Ob es sich aber pathogenetisch um etwas anderes handelt als bei der „Laennecschen" Lebercirrhose, ist keineswegs sicher. Die Auswirkungen der Milzvergrößerung auf das Blutbild (Verminderung einzelner oder aller corpusculären Blutbestandteile) werden heute — jedenfalls bei der Lebercirrhose — weniger als Folge eines (humoral übertragenen?) depressorischen Effektes auf das Knochenmark als eines gesteigerten Abfangmechanismus für die zirkulierenden Blutzellen angesehen.

Therapie. Die Behandlungsmöglichkeiten der Lebercirrhose sind in den letzten 20 Jahren durch die Forschungen auf dem Gebiet der Pathophysiologie der Leber sowie die Fortschritte in der Frühdiagnostik verbessert worden. Die *diätetischen* Prinzipien sind heute andere als früher. Da der Leber nur durch ausreichende Eiweißzufuhr die notwendigen Aminosäuren zur Verfügung gestellt werden, wird heute eine relativ eiweißreiche Kost (100—150 g Eiweiß pro Tag) bevorzugt. Außerdem soll die Diät kohlenhydrat- und vitaminreich, aber relativ fettarm, im ganzen hochcalorisch und cellulosearm sein (3000—4000 Calorien). Bei fortgeschrittenen Fällen mit portaler Hypertension und stark ausgebildetem Umgehungskreislauf, ebenso nach portocavaler Shuntoperation (s. S. 123) muß die Eiweißzufuhr wegen der Gefahr der hepato-portalen Encephalopathie allerdings eingeschränkt werden, u. U. auf 20—30 g pro Tag (vgl. S. 104). Vitamine, insbesondere die des B-Komplexes, evtl. auch B_{12} sollten, insbesondere bei schlechten Ernährungsverhältnissen, zusätzlich gegeben werden. Auch *Aminosäurengemische* (Eiweißhydrolysate) werden empfohlen. Wäßrige *Leberextrakte* bzw. *-hydrolysate* wurden vor etwa 20 Jahren in die Therapie der Lebercirrhose eingeführt, heute ist ihre Anwendung auf inaktive Cirrhosen (ohne wesentliche Erhöhung der Transaminasen) beschränkt. Sie werden in einer Dosis bis zu 10 ml mit Traubenzucker, Lävulose verdünnt, i.v., u. U. auch i.m. über mehrere Monate gegeben und führen auch bei portal dekompensierten Fällen gelegentlich zur Besserung des Allgemeinzustandes. Ein Einfluß auf den Leberprozeß selber ist fraglich. Gelegentlich entfalten sie einen leichten diuretischen Effekt. Empfohlen wird ferner die Gabe von *anabolen Steroiden* (chemischen Abwandlungsprodukten des Testosteron), die am besten parenteral (auch in Depotform) verabreicht werden. Die *Glucocorticoide* (Prednison und seine Derivate) sind bei noch nicht zu weit fortgeschrittenen posthepatitischen Cirrhosen, insbesondere bei aktiven progressiven chronischen Hepatitiden bzw. Cirrhosen [besonders denen vom Typ der sog. lupoiden Hepatitis (s. S. 112)] geeignet. Auch bei akuten Schüben anderer Cirrhosen, soweit sie mit Ikterus und Transaminasenanstieg im Serum einhergehen, ist ein Versuch mit Glucocorticoiden gerechtfertigt. Man gibt 20—30 mg Prednison pro Tag oder die entsprechende Menge eines Derivates über 4 Wochen und länger. Bei chronisch progressiver Hepatitis (bzw. Cirrhose) wird auch eine kontinuierliche Langzeittherapie (über viele Monate) mit kleineren Dosen (10—15 mg Prednison) durchgeführt. Dann muß sorgfältig auf Komplikationen, wie die Entwicklung eines Steroiddiabetes, eines Magen- oder Duodenalulcus sowie einer Osteoporose, geachtet werden. Portal dekompensierte Fälle, insbesondere solche mit Oesophagusvaricen, sind für die Steroidtherapie weniger geeignet. Immunosuppressive Substanzen (6-Mercaptopurein, Azathioprin) sind bei fortgeschrittenen Cirrhosen im allgemeinen nicht indiziert, ihr Anwendungsgebiet sind vor allem die chronische aggressive Hepatitis (s. S. 113), bzw. die Übergangsstadien dieser Hepatitis in die Cirrhose. Bei cholangitischen Cirrhosen kann man gelegentlich von *antibiotischer* Behandlung (Tetracyclin u. a. Breitbandantibiotica) Gutes sehen, evtl. in Verbindung mit kleinen Prednisondosen. Bei sekundären biliären (cholangitischen) Cirrhosen versäume man niemals die sorgfältige Untersuchung der extrahepatischen Gallenwege, da die Ursache in der Mehrzahl der Fälle in einem Gallenabflußhindernis (z. B. Choledochusstein) zu suchen ist. Diese Cirrhosen können bei Wiederherstellung normaler Gallenabflußverhältnisse noch nach langer Zeit ausheilen. Die *primären biliären Cirrhosen* sind bislang keiner Therapie zugänglich: Sie sprechen weder auf Glucocorticoide noch auf Antibiotica an. Zur Behandlung des Juckreizes eignet sich am besten das Kunstharzpräparat Cholestyramin (Cuemid, Quantalan), das die Gallensäuren im Darm bindet und zur Ausscheidung bringt und damit ihren enterohepatischen Kreislauf unterbricht.

Die *Therapie* der im Gefolge der Lebercirrhose sich entwickelnden *portalen Hypertensionen* wird — soweit es sich um operative Maßnahmen handelt — auf S. 123 besprochen. An dieser Stelle soll lediglich auf die Möglichkeiten der Behandlung des *Ascites* eingegangen werden, der im allgemeinen keine Indikation für chirurgische Eingriffe, insbesondere die portocavale Shuntoperation darstellt. Die früher viel durchgeführte Ascitespunktion (Paracentese) ist durch die Entwicklung der modernen Diuretica weitgehend verdrängt worden, sie sollte auch — wenn irgend möglich — vermieden werden, da der mit ihr verbundene Eiweiß- und Mineralverlust zu rapiden Verschlechterungen des Zustandes, u. U. sogar zum Koma führen kann. Lediglich bei sehr

starkem Ascites mit Behinderung von Atmung und Kreislauf sind vor Einleitung der medikamentösen Behandlung kleine Entlastungspunktionen (1—2l) gestattet (vgl. S. 152). Die *internistische Therapie* richtet sich, soweit möglich, gegen die bei der Entstehung des Ascites wirksamen pathophysiologischen Mechanismen (Hypalbuminämie, Hyperaldosteronismus). Sie besteht in Verabreichung einer Na-armen Kost (nicht mehr als 0,5 g Na = 22 mEq pro Tag), Hebung des Serum-Albuminspiegels durch Infusionen von Na-armem Humanalbumin, eiweißreicher Kost (u. U. durch Na-freie Ersatzpräparate) und anabolen Steroiden. Von den Diuretica haben sich der Aldosteron-Antagonist Spironolacton (Aldactone A) am besten bewährt. Ähnlich wirkt Triamteren (Jatropur). Thiacide (z. B. Esidrix) und Furosemid (z. B. Lasix) bzw. Etacrynsäure (z. B. Hydromedin) führen im Gegensatz zu den o.g. Mitteln auch zu einer vermehrten Kalium- und Bicarbonatausscheidung im Harn mit der Gefahr der Entwicklung einer Hypokaliämie. Diese Mittel sollten deshalb nicht allein, sondern nur in Verbindung mit Aldactone oder Jatropur gegeben werden. Dann lassen sich stärkere Mineralhaushaltsstörungen im allgemeinen vermeiden. Auf die Entwicklung eines Na-Verlust-Syndroms (s. S. 172, 173, 205) muß allerdings bei jeder forcierten Diurese bei Kranken mit Lebercirrhose geachtet werden. Bei terminaler Niereninsuffizienz mit Oligurie und Azotämie versagt schließlich jede Therapie, diese Zustände kündigen fast immer das nahende Ende an.

Umschriebene entzündliche Erkrankungen der Leber

Leberabsceß. Leberabscesse entstehen entweder cholangiogen aus einer eitrigen Cholangitis (meist multipel), sehr selten durch in den Gallenwegen aufwandernde Ascariden oder auf dem Wege über die Pfortader von entzündlichen Herden in ihrem Quellgebiet (z. B. eitrige Appendicitis, Colitis ulcerosa), schließlich durch Vermittlung einer eitrigen Pylephlebitis. Solitäre Leberabscesse kommen besonders bei *Amöbenruhr* vor (I, S. 157).

Klinisch können solitäre Leberabscesse sich lange Zeit dem Nachweis entziehen. Bei großen Abscessen, besonders wenn in der Mehrzahl vorhanden, besteht ein schweres Krankheitsbild mit remittierenden Temperaturen, Schüttelfrösten, Leukocytose und Linksverschiebung im Blutbild. Die Leber ist vergrößert und schmerzhaft. Die Schmerzen strahlen, besonders beim Sitz der Abscesse im rechten Leberlappen, in die rechte Schulter aus und lassen sich durch Erschütterung des Thorax verstärken. Gelegentlich besteht auf der Seite des Abscesses ein Pleuraerguß, nicht selten findet man bei der Röntgenuntersuchung streifenförmige Atelektasen im rechten Lungenunterlappen. Stärkerer Ikterus pflegt zu fehlen. Als Komplikationen drohen der Durchbruch in die freie Bauchhöhle mit Entwicklung einer diffusen Peritonitis oder der subphrenische Abscess (s. S. 153). Die Therapie besteht in der chirurgischen Eröffnung des Abscesses, unter Schutz mit hohen Dosen von Antibiotica.

Spezifische Entzündungen der Leber

1. Lebersyphilis. Syphilitische Erkrankungen der Leber kommen in Deutschland heute nur noch selten zur Beobachtung. Die Leber kann dabei in verschiedener Weise erkranken. Die *kongenitale Lues* manifestiert sich in der Leber in Form einer diffusen interstitiellen Hepatitis mit miliaren Gummen *(Feuersteinleber)*. Das Organ enthält dabei massenhaft Spirochäten. Klinisch besteht eine Leber-, meist auch Milzvergrößerung. Fast immer finden sich auch andere Zeichen der konnatalen Lues. Die Krankheit verläuft unbehandelt in Richtung einer grobhöckrigen Cirrhose.

Die *erworbene Lues* macht vor allem im Tertiärstadium Erscheinungen an der Leber, meist in Form von Gummen, durch deren narbige Ausheilung eine grobknotige Atrophie der Leber entsteht *(Hepar lobatum)*. Ähnliche Veränderungen können aber auch nach Ausheilung einer schweren Virushepatitis zurückbleiben (s. S. 113). Ob die Syphilis auch als Ursache der Lebercirrhose beim Erwachsenen eine Rolle spielt, ist umstritten.

Das klinische Bild der Leberlues entspricht im wesentlichen dem der Cirrhose. Ikterus ist selten. Manchmal treten kolikartige Schmerzanfälle und vorübergehende Temperaturen auf. Die Diagnose wird gesichert durch den positiven Ausfall der Lues-spezifischen Reaktionen im Blut. (Die Wa.R. kann auch bei Cirrhosen anderer Ätiologie positiv ausfallen.) Die Therapie richtet sich nach den Richtlinien der modernen Syphilisbehandlung (Antibiotica).

Der bei der Salvarsanbehandlung der Syphilis früher gelegentlich beobachtete Ikterus (sog. *Salvarsan-Ikterus*) war nach heutiger Auffassung in der Mehrzahl der Fälle wohl Folge einer hämatogen inoculierten Virushepatitis (Serumhepatitis). Er trat meist während der 2. Salvarsankur auf, entsprechend der langen Inkubationszeit der Serumhepatitis. Von diesem Salvarsan-Spätikterus zu unterscheiden war eine andere Ikteruserkrankung, die meist etwa am 9. Tage der ersten Kur auftrat und wahrscheinlich durch eine allergische Entzündung im Bereich der kleinsten Gallengänge hervorgerufen wurde. Klinisch und blutchemisch verlief dieser „*Frühikterus*" unter dem Bild des intrahepatischen Verschlußikterus (vgl. S. 120).

2. Lebertuberkulose. Wie die Anwendung der Leberpunktion gelehrt hat, ist die Leber bei miliaren Streuungen häufiger befallen als früher angenommen. Symptome von seiten der Leber treten dabei im allgemeinen kaum auf oder aber sie werden durch das Grundleiden überdeckt. Das gleiche gilt für den *Morbus Boeck (Sarkoidose)* der Leber. (Vgl. im übrigen das Kapitel über granulomatöse Hepatitis, S. 112.)

Die sog. „*Peliosis hepatis*", eine seltene Leberveränderung, mit Ausbildung bluthaltiger Hohlräume innerhalb der Läppchen, ist — im Gegensatz zu der früher vertretenen Ansicht — für Tuberkulose nicht spezifisch. Sie wurde — freilich nur ganz vereinzelt — auch unter Behandlung mit androgenen und anabolen Hormonen beschrieben.

Lymphogranulomatose kommt in der Leber sowohl in miliarer als auch in Form größerer konfluierender Knoten

vor. Die Diagnose ist nur durch Laparoskopie und Leberpunktion zu stellen. Das gleiche gilt für die sehr seltene *Aktinomykose* der Leber.

Toxische Leberschäden

Daß Vergiftungen zu schweren Leberschädigungen führen können, wurde bereits erwähnt. Besonders bekannt sind das Gift des Knollenblätterschwamms (Phalloidin), Phosphor, Arsen, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff und Atophan. Die Wirkung dieser „*direkten*" oder „*primären*" Lebergifte besteht in der Erzeugung einer massiven Lebernekrose. Das klinische Bild bei schweren Vergiftungen entspricht dem der akuten oder subakuten Leberdystrophie (vgl. S. 113).

Eine andere Form der toxischen Leberschädigung verläuft unter dem Bilde des *intrahepatischen Verschlußikterus* mit starker Steigerung der alkalischen Phosphatase und anderer Gallenenzyme sowie gelegentlich auch des Cholesterins bei nur geringfügigem Anstieg der Transaminasen. Diese Erkrankungen, die unter dem Begriff des „*Drogenikterus*" zusammengefaßt werden, wurden zuerst nach Verabreichung von phenothiazinhaltigen Medikamenten, besonders nach Chlorpromazin (Megaphen, Largactil), später auch nach zahlreichen anderen Medikamenten (z. B. Cytostatica, Ajmalin u. v. a.) beobachtet. Auch nach Methyltestosteron sowie Ovulationshemmern wurden derartige „*cholestatische Hepatosen*" beschrieben. Schließlich scheinen auch noch unbekannte exogene oder endogene Toxine bei der Entwicklung derartiger cholestatischer Ikterusformen eine Rolle zu spielen, denn bei manchen Fällen läßt sich keine vorhergehende Einnahme von Medikamenten nachweisen.

Histologisch lassen sich 3 Typen von Veränderungen unterscheiden. Bei manchen Fällen finden sich nur die Zeichen der intrahepatischen Cholestase in Form von zentrolobulären Gallenthromben und Gallepigmentablagerungen in den Leberzellen (z. B. beim Ikterus nach Methyltestosteron). Hier liegt anscheinend eine isolierte Störung des Galle-sezernierenden Apparates der Leberzellen vor (vgl. S. 100). Diese Erkrankungen werden folgerichtig als „*cholestatische Hepatosen*" bezeichnet. Bei anderen (z. B. nach Chlorpromazin) finden sich lockere Einstreuungen von Entzündungszellen in den periportalen Feldern, darunter u. U. reichlich Eosinophile, was an *allergische Vorgänge* denken läßt. Schließlich gibt es noch Fälle, bei denen die Epithelien der Ductuli bzw. der kleinen periportalen Gallengänge Zeichen der Schädigung erkennen lassen, so z. B. beim sog. Salvarsan-Frühikterus. Hier liegt also eine toxische *Cholangiolitis* (besser *Cholangiolotoxikose*) vor, die zur intrahepatischen Gallenstauung führt.

Schließlich gibt es auch toxische Leberschäden, die klinisch, blutchemisch und hinsichtlich des histologischen Leberbildes der *Virushepatitis* ähneln. Derartige Erkrankungen wurden z. B. nach Iproniazid beobachtet.

All diese toxisch-allergischen Ikterusformen können beträchtliche differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten. Ihre Abgrenzung gegenüber dem extrahepatischen Gallengangsverschluß einerseits, der Virushepatitis, insbesondere ihrer cholestatischen Verlaufsform andererseits, ist auf den ersten Blick häufig unmöglich; sie gelingt erst durch die Beobachtung des Verlaufes, u. U. durch die Laparoskopie (mit der Leberpunktion sei man bei der Möglichkeit eines extrahepatischen Gallengangsverschlusses wegen der Gefahr des Austrittes von Galle ins Peritoneum zurückhaltend). Dagegen kann die direkte (percutane) Cholangiographie zur Unterscheidung zwischen intra- und extrahepatischem Verschluß herangezogen werden (vgl. S. 130). Dabei muß allerdings die Möglichkeit bestehen, ggf. sofort den operativen Eingriff anzuschließen.

Alkoholschädigung der Leber

Bei schwerem Alkoholismus kann sich eine relativ akut verlaufende Form der Leberschädigung entwickeln, die im angelsächsischen Schrifttum als „*alkoholische Hepatitis*" bezeichnet wird und von der im Gefolge des chronischen Alkoholismus auftretenden Fettleber (s. S. 121) abgetrennt werden muß. Das klinische Bild ist durch neuropsychiatrische Störungen (Delirium tremens), gelegentlich Fieber, Erbrechen und Durchfälle gekennzeichnet. Im Blut findet sich nicht selten eine polymorphzellige Leukocytose. Im weiteren Verlauf kann sich ein schwerer Ikterus entwickeln, der u. U. cholestatischen Charakter annimmt.

Histologisch finden sich in der Leber außer Verfettungen herdförmige, von gelapptkernigen Leukocyten umgebene Nekrosen, entzündliche Reaktionen des Mesenchyms sowie im Cytoplasma der Leberzellen hyaline Tropfen, toxische Degenerationsprodukte des Ergastoplasmas (Mallorys-alkoholisches Hyalin).

Ein weiteres bei Alkoholikern vorkommendes Syndrom besteht in der Kombination von Fettleber, Hyperlipämie und transitorischer hämolytischer Anämie *(Zieve-Syndrom)*. Die pathogenetische Verknüpfung dieser Erscheinungen ist noch nicht geklärt.

Fettleber. Geringe Einlagerungen von Neutralfett in den Leberparenchymzellen finden sich häufig, meist in Abhängigkeit von der Ernährung. Ihnen kommt kein Krankheitswert zu. Überschreitet der Anteil verfetteter Leberzellen 50%, so spricht man von „*Fettleber*". Ihre häufigste *Ursache* beim Menschen sind der *chronische Alkoholismus* sowie der *Diabetes*. Sie kommt aber auch bei *Überernährung* (Adipositas) vor, besonders bei überreichlicher Zufuhr von Kohlenhydraten *(Mastfettleber)*, sowie bei einseitiger Mangelernährung, besonders *Eiweißmangel*.

Der ursächliche Faktor ist im letztgenannten Falle ein Mangel an lipotropen Faktoren (s. S. 98). Auch die alkoholische Fettleber ist wahrscheinlich nicht allein Folge der toxischen Wirkung des Alkohols, sondern auch der den Alkoholismus häufig begleitenden Ernährungsstörungen (einseitige Kohlenhydrat-Ernährung).

Die **klinische Diagnose** der Fettleber ist schwierig. Die Patienten klagen meist über Druckgefühl, nicht selten auch leichte Schmerzen im rechten Oberbauch, die — freilich sehr selten — auch kolikartigen Charakter annehmen können. Die Leber ist palpatorisch meist etwas vergrößert und druckempfindlich, dagegen nicht nennenswert verhärtet. Das Bilirubin kann leicht erhöht sein, ebenso die Aktivität der Transaminasen. Von weiteren Funktionsproben fällt besonders die Bromsulphaleinbelastung gelegentlich pathologisch aus. Die Differentialdiagnose gegenüber der chronischen Hepatitis bzw. der beginnenden Lebercirrhose ist mit Sicherheit nur durch die Leberpunktion möglich. Ob aus einer chronischen Fettleber eine Lebercirrhose entstehen kann, wie früher allgemein angenommen, wird neuerdings bezweifelt. Gegen diese Möglichkeit scheinen u.a. die Erfahrungen beim Kwashiorkor (vgl. S. 115) zu sprechen, bei dem trotz schwerster, über Jahre bestehender Fettleber, nur selten Cirrhosen beobachtet werden. Andererseits ist nicht zu bezweifeln, daß es im Verlauf einer Fettleber zur Aktivierung des Mesenchyms kommen kann (sog. Stadium II), die nicht selten auch nach Verschwinden des Fettes aus den Leberparenchymzellen fortbesteht und den weiteren Fortgang des Leidens bestimmt (Stadium III). Für die Frage des Fortschreitens der Veränderung ist wahrscheinlich die Natur der ursächlichen Noxe von Bedeutung, so ist z.B. bei alkoholischer Fettleber durchaus mit dieser Möglichkeit zu rechnen, während bei der Mastfettleber ein Übergang in Cirrhose bislang nicht beobachtet wurde.

Die **Therapie** der Fettleber besteht in der Fernhaltung ursächlicher Noxen, Zufuhr lipotroper Substanzen (Methionin, Cholin) sowie einer eiweiß- und vitaminreichen Ernährung (vgl. auch Therapie der Lebercirrhose S. 118). Die Wirkung des fettmobilisierenden Pankreasfaktors (Lipocaic) ist umstritten.

Leber und Schwangerschaft

In der normalen Schwangerschaft zeigt die Leber weder funktionell noch morphologisch Abweichungen von der Norm. Bei der pathologischen Schwangerschaft, insbesondere bei *Gestosen*, ist die Leber gelegentlich im Rahmen der Allgemeinerkrankung mit beteiligt, ohne daß ihr indessen eine zentrale Stellung im Krankheitsgeschehen zukommt. Bei schwerer *Hyperemesis* kann es zu einem — meist nur leichten — Anstieg des Serum-Bilirubins und pathologischem Ausfall mancher Leberfunktionsproben kommen (wahrscheinlich Folge des durch das Erbrechen verursachten Inanitionszustandes). Bei der *Eklampsie* werden die durch ausgedehnte Lebernekrosen hervorgerufenen Leberfunktionsstörungen im allgemeinen durch die übrigen Erscheinungen, insbesondere von seiten der Nieren, überdeckt.

Ikterus in der Schwangerschaft tritt in etwa 0,07% auf. Er kann verschiedene Ursachen haben. Am häufigsten ist auch hier die Virushepatitis, deren Verlauf durch die Gravidität nicht ungünstig beeinflußt wird. Die Neigung zu Frühgeburten ist allerdings bei Frauen, die in den letzten Monaten der Schwangerschaft eine Hepatitis aquirieren, größer.

Eine schwangerschaftseigentümliche Erkrankung ist der sog. **rekurrierende benigne Schwangerschaftsikterus.** Er entwickelt sich meist im letzten Trimester der Gravidität, nur selten früher, und bietet die Zeichen der *intrahepatischen Cholestase* (s. S. 120), geht mit Juckreiz einher, ohne indessen das Allgemeinbefinden sonst stärker zu beeinträchtigen. Bei der Differentialdiagnose muß bedacht werden, daß alkalische Phosphatase, Cholesterin und Kupfer-Konzentration am Ende der Gravidität auch normalerweise im Serum erhöht sind. Vor Verwechslung mit Hepatitis schützt aber der — im Verhältnis zur Höhe des Serum-Bilirubins — nur geringfügige Anstieg der Transaminasen sowie der normale oder sogar erniedrigte Serum-Eisenspiegel sowie die Erhöhung auch anderer cholestatischer Enzyme (z.B. der Leucinaminopeptidase). **Histologisch** finden sich die Zeichen der centrolobulären Gallenstauung, dagegen keine Leberzellnekrosen und keinerlei entzündliche Veränderungen (wie bei cholestatischer Hepatose, s. S. 120). Der Ikterus klingt nach der Entbindung schnell ab, neigt aber dazu, bei jeder erneuten Schwangerschaft zu rezidivieren (daher die Bezeichnung rekurrierender Schwangerschaftsikterus). Die Ursache ist unbekannt, diskutiert wird die Bildung atypischer Steroide in der Gravidität mit cholestatischer Wirkung (entsprechend der des Methyltestosterons, s. S. 120) oder einer atypischen (vererbten?) Reaktion der Leberzellen auf physiologische Schwangerschaftssteroide. Bemerkenswert in diesem Zusammenhang ist die Beobachtung, daß Frauen, die an rezidivierendem Schwangerschaftsikterus erkranken, auch nach der Einnahme von konzeptionsverhütenden Mitteln gelegentlich Zeichen von Cholestase entwickeln.

Im Gegensatz zu dem rekurrierenden benignen Schwangerschaftsikterus stellt die **akute Schwangerschaftsfettleber** eine lebensbedrohliche Komplikation der Schwangerschaft dar. Diese außerordentlich seltene Erkrankung entwickelt sich gegen Ende der Schwangerschaft. Sehr schnell kommt es zur Ausbildung eines schweren Ikterus, der weitere Krankheitsverlauf entspricht dem der auf S. 113 beschriebenen akuten Leberdystrophie. *Histologisch* findet sich eine intensive, feinsttropfige Verfettung der Leberepithelzellen in den zentralen und intermediären Läppchenbezirken, dazwischen Einzelzellnekrosen, in den v. Kupfferschen Sternzellen eine intensive Speicherung von Zellzerfallspigment (ähnlich wie bei der Virushepatitis, S. 107), während größere zusammenhängende Nekrosebezirke fehlen. Die Erkrankung endet fast immer tödlich, auch das Kind wird meist tot geboren. Die Ursache der Erkrankung ist unbekannt, die einzige Therapie besteht in der rechtzeitigen Unterbrechung der Schwangerschaft.

Ein ähnliches Krankheitsbild wurde bei Frauen beschrieben, die in der Gravidität wegen einer Pyelonephritis mit großen Dosen Tetracylin parenteral behandelt worden waren. Die histologischen Leberveränderungen entsprachen denen der akuten Schwangerschaftsfettleber. Mit der Tetracyclintherapie, insbesondere in parenteraler Form, sollte deshalb in der Schwangerschaft Zurückhaltung geübt werden.

Leberschäden bei Erkrankungen des Kreislaufs und der Gefäße

Die besondere Einschaltung der Leber in den Blutkreislauf, ihre Lage unmittelbar vor dem rechten Herzen, bringt es mit sich, daß sich Blutstauungen sehr schnell und nachhaltig an ihr auswirken. Solche Stauungen werden verursacht durch Versagen des rechten Herzens (Mitralfehler, Lungenemphysem, Pulmonalsklerose) oder Einflußstauung infolge constrictiver Perikarditis.

Pathologisch-anatomisch ist die akute Stauungsleber vergrößert, von dunkelblauroter Farbe; histologisch sind die Zentralvenen erweitert, mit Blut gefüllt, die läppchenzentralen Epithelien häufig nekrotisch. Chronische Stauung führt zu einer Verfettung der peripheren Zellen bei Atrophie der Läppchenzentren, wodurch makroskopisch eine auffällig kontrastreiche Zeichnung entsteht (sog. Muskatnußleber). Bei chronischem Verlauf kommt es zu Bindegewebsvermehrung, besonders in der Umgebung der Zentralvenen, evtl. auch diffus im ganzen Läppchen (Fibrose oder Sklerose). Zur Verwerfung der Struktur wie bei Laennecscher Cirrhose kommt es nur selten, doch kann die Pfortaderstrombahn erheblich behindert werden.

Die *subjektiven Symptome* bei Stauungsleber bestehen vor allem in Spannungs- und Druckgefühl im Oberbauch. Bei akuter Stauung kann es auch zu kolikartigen Schmerzen und Erbrechen kommen. Meist bestehen Meteorismus und dyspeptische Beschwerden. Objektiv findet sich eine Lebervergrößerung, manchmal ein positiver Venenpuls. Das Serum-Bilirubin kann leicht erhöht sein, dabei handelt es sich meist um indirektes Bilirubin. Der Harn ist spärlich, farbstoffreich, sein spezifisches Gewicht hoch, die Aldehydprobe fast immer positiv. Besteht Ascites, so ist er Teilerscheinung eines allgemeinen kardialen Hydrops oder — besonders bei chronischer Einflußstauung — Folge der Behinderung der intrahepatischen Strombahn (intrahepatischer, postsinusoidaler Block) durch die fortgeschrittene Sklerosierung der Leber. *Therapie* siehe Kapitel über Kreislaufkrankheiten, I, S. 484.

Von den *intrahepatischen Kreislaufstörungen* (prä- und postsinusoidaler Block, s. auch S. 123) verdienen besonders die **intrahepatische Pfortaderthrombose** und die **Lebervenenthrombose** Erwähnung. Letztere führt innerhalb einiger Monate unter dem Bild der Lebercirrhose mit starkem Ascites und Milztumor zum Tode. Als Ursache sind Blutkrankheiten (Marchiafava-Anämie, Polycytämie), Thrombophlebitis migrans und andere Krankheiten bekannt. Die Lebervenenthrombose kommt auch als idiopathisches Krankheitsbild vor *[Endophlebitis hepatica obliterans (Budd-Chiari-Syndrom)]*. Die Ursache ist unklar. In Jamaika wird eine mehr akut verlaufende Form des Lebervenenverschlusses beobachtet, die auf den Genuß von sog. „Buschtee" zurückgeführt wird *(Veno-Occlusiv-Disease* oder *Bush-Tea-Disease)*. Das ursächliche Toxin ist das in den Sennesblättern enthaltene Alkaloid Monocrotalin.

Die *intrahepatische Pfortaderthrombose* entwickelt sich meist aus einer Pfortaderstammthrombose (s. S. 123). Ihre Symptomatologie ist ähnlich wie bei der Lebervenenthrombose, die Neigung zum Ascites allerdings nicht so groß wie beim postsinusoidalen Block. Die Unterscheidung von der Lebercirrhose ist klinisch bei beiden Erkrankungen ohne bioptische Untersuchung kaum möglich (vgl. auch die Ausführungen über portale Hypertension, S. 123).

Eine intrahepatische Pfortaderthrombose liegt wahrscheinlich auch dem sog. *Cruveilhier-Baumgarten-Syndrom* zugrunde, einer sehr seltenen, bei Jugendlichen vorkommenden Krankheit, die zur Ausbildung eines hochgradigen Caput medusae, besonders in der Umgebung des Nabels, führt. Bei manchen dieser Fälle findet man eine *Fehlentwicklung der Pfortader* (sog. *kavernöse Transformation*) sowie eine Persistenz der Umbilicalvenen. Über dem Nabel hört man gelegentlich ein Geräusch von eigentümlich murmelndem Charakter.

Portale Hypertension und Pfortaderthrombose (vgl. Abb. 12).

Bei Behinderung des Pfortaderkreislaufes steigt der Druck in der Pfortader (normalerweise 5—10 cm H_2O) auf Werte über 20—30 cm an; man spricht dann von *portaler Hypertension*. Das

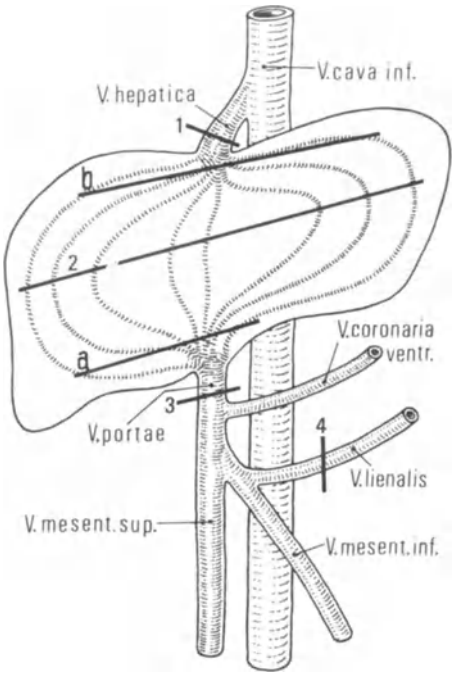


Abb. 12. Verschiedene Formen der Blockbildung bei portaler Hypertension: *1* Posthepatischer Block durch Stenose der V. hepatica (z. B. bei Budd-Chiarischer Krankheit). *2* Intrahepatischer Block: *a* präsinusoidal; *b* postsinusoidal (häufigste Form bei Lebercirrhose und Narbenleber). *3* Prähepatischer Block durch trunkuläre Pfortaderthrombose. *4* Milzvenenthrombose (kann bei atypischer Einmündung der V. coronaria ventr. in die Milzvene zu Oesophagusvaricen führen)

Strömungshindernis liegt in der Mehrzahl der Fälle in der erkrankten Leber. Die häufigste Ursache ist die *Lebercirrhose* (sog. *intrahepatischer Block*). Dabei kann das Hindernis *vor* oder *hinter* dem Capillarbett der Leber liegen [*präo*der *postsinusoidal* (2a u. b der Abb. 13)]. Das Hindernis kann sich aber auch — in Richtung des Blutstromes — *vor* der Leber befinden, d. h. im Stamm der Pfortader oder in einem ihrer größeren Äste, besonders der Milzvene *(prähepatischer Block)* oder *hinter* der Leber im Bereich der Lebervene oder der unteren Hohlvene *(posthepatischer Block)*. Das letztere ist besonders bei der Endophlebitis hepatica obliterans und der kardialen Einflußstauung der Fall (vgl. I, S. 481ff.). Die *klinischen Zeichen* der portalen Hypertension sind: *Milztumor, Oesophagusvaricen* und *Ascites*, wobei der letztere das am wenigsten konstante Symptom darstellt. Der Ascites tritt vor allem bei intra- und posthepatischem Block auf; für seine Entstehung sind außer der capillären Drucksteigerung noch weitere Störungen verantwortlich, die sich im Gefolge der Leberzellschädigung entwickeln, nämlich die Hypalbuminämie, die gesteigerte Bildung und der gehemmte Abbau von Aldosteron sowie möglicherweise eine verminderte Inaktivierung des antidiuretischen Hormons (vgl. S. 282), schließlich eine gesteigerte Lymphbildung in der Leber.

Die internistische *Therapie* der portalen Hypertension hat wenig Aussicht auf Erfolg. Deshalb ist man in der letzten Zeit immer mehr dazu übergegangen, auf chirurgischem Wege eine Entlastung des Pfortaderkreislaufes herbeizuführen. Man erreicht dies durch die bereits auf S. 97 erwähnte Herstellung einer Verbindung zwischen Pfortader und unterer Hohlvene, am besten durch Seit-zu-Seit-Anastomose zwischen Pfortaderstamm und Vena cava caudalis (sog. *porto-cavaler Shunt*). Die Hauptindikation für diesen Eingriff stellen blutende Oesophagusvaricen dar, während der Ascites wegen der zahlreichen anderen, für seine Entstehung verantwortlichen Ursachen (vgl. S. 151) nur selten allein durch die Drucksenkung in der Pfortader nachhaltig gebessert wird. Die Operation sollte nur durchgeführt werden, wenn die Leberfunktion noch nicht zu stark beeinträchtigt ist, da die Kranken sonst bald an Leberinsuffizienz (Koma) zugrunde gehen. Nach der Anlegung eines portocavalen Shunts müssen die Patienten relativ eiweißarm ernährt werden, da sie sonst durch eine intestinale Ammoniakintoxikation mit der Ausbildung einer hepato-portalen Encephalopathie gefährdet sind. (Zur internistischen Therapie der *Oesophagusvaricenblutung*, vgl. S. 21.)

Thrombosen der Pfortader entstehen entweder fortgeleitet von den Mesenterialvenen, z. B. bei entzündlichen Prozessen in ihrem Quellgebiet (Appendicitis), oder bei Pfortaderstauung, insbesondere bei Lebercirrhose, schließlich bei erhöhter Gerinnungsbereitschaft des Blutes (z. B. Polycythämie).

Die **akute Pfortaderstammthrombose** verursacht ein schweres Krankheitsbild mit Blutstühlen, u. U. blutigem Erbrechen sowie Ascites und führt innerhalb weniger Tage zum Tode. Die *chronische* Pfortaderthrombose kann von einer Lebercirrhose klinisch nur schwer zu unterscheiden sein. Meist entwickelt sich ein großer Milztumor, während Ascites zu fehlen pflegt. Fast regelmäßig finden sich Oesophagusvaricen, die zu schweren rezidivierenden Blutungen führen können. Dabei bestehen eine erhebliche Anämie und Leukopenie, wahrscheinlich infolge gesteigerter Abfangfunktion der Milz, weniger durch eine sog. splenopathische Markhemmung. Bei der isolierten *Milzvenenthrombose* kommt es nie zum Ascites, hier beherrschen Milztumor und — gelegentlich bei Einmündung der V. coronaria ventriculi in die Milzvene statt in den Stamm der Pfortader (s. Abb. 12) — Oesophagusvaricen das klinische Bild. Die Unterscheidung von dem sog. *Bantischen Syndrom* (s. I, S. 413) gelingt am besten durch die Röntgendarstellung der Milzvene nach Injektion eines Kontrastmittels in die Milz (sog. *Splenoportographie*, s. Abb. 13).

Eine wirksame interne *Therapie* der Pfortaderthrombose gibt es nicht. Chirurgisch kann die Herstellung einer Verbindung zwischen Milzvene und linker Nierenvene *(splenorenaler Shunt)* versucht werden. Bei der isolierten Milzvenenthrombose ist die Splenektomie die Therapie der Wahl.

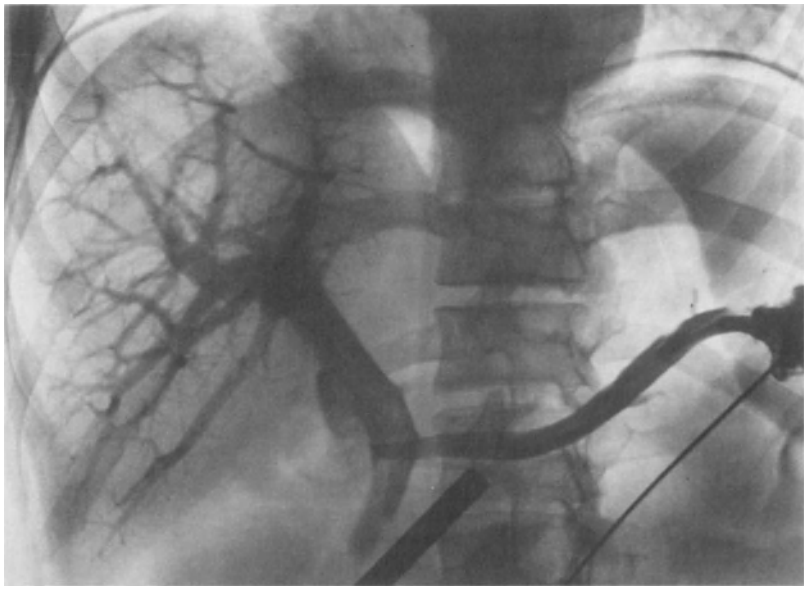


Abb. 13. Laparoskopisches Splenoportogramm, normaler Befund. Darstellung der V. lienalis, der V. portae und ihrer intrahepatischen Verzweigungen. Im unteren Bildabschnitt die Schatten des Laparoskopes und der in die Milz eingeführten Punktionsnadel

Leberveränderungen bei Speicherkrankheiten

Hämochromatose (Siderophilie) und sekundäre Siderosen. Wenn auch die primäre Stoffwechselstörung bei diesen Erkrankungen nicht in der Leber lokalisiert ist, so manifestieren sich ihre Folgen doch an diesem Organ in besonders eindrucksvoller Weise, so daß ihre Besprechung im Kapitel „Leberkrankheiten" berechtigt erscheint.

Die Leber nimmt im Eisenstoffwechsel eine zentrale Stellung ein. Sie speichert das aus der Nahrung stammende, ihr über die Pfortader zufließende Eisen, um es bei Bedarf an andere Organe, vorzugsweise das Knochenmark zur Erythropoese abzugeben. Im Serum ist das Eisen an ein spezifisches Transportprotein, das Transferin (Siderophilin) gebunden (pro Molekül Transferin 2 Eisenatome in dreiwertiger Form). In der Leber wird das Eiweiß an den Eiweißkörper Apoferritin gebunden und als Ferritin gespeichert. Eine weitere Speicherform des Eisens ist das wesentlich eiweißärmere Hämosiderin. Im Serum findet sich Eisen in einer Konzentration von 120—140 µg/100 ml beim Mann und 80—120 µg/100 ml bei der Frau. Die Gesamteisenbindungskapazität beträgt ca. 360 µg/100 ml. Die Regulation des Eisenstoffwechsels erfolgt ausschließlich durch die Resorption im oberen Dünndarm, die Ausscheidung von Eisen-Ionen durch Harn und Faeces ist außerordentlich gering.

Die *Leber* wird durch Störungen des Eisenstoffwechsels ausschließlich in Form einer *vermehrten Speicherung* dieses Metalls betroffen. Dadurch kommt es zur Schädigung der Leberzellen mit nachfolgender entzündlicher Reaktion des Mesenchyms und vermehrter Bindegewebsbildung. Der vermehrten Eisenspeicherung in der Leber können verschiedene pathogenetische Mechanismen zugrunde liegen. Entweder handelt es sich um einen primären endogenen Defekt der Steuerung der Eisenresorption, dann liegt eine *primäre* (idiopathische) Eisenspeicher-Krankheit *(Hämochromatose, Siderophilie)* vor, oder die Eisenüberladung erfolgt exogen, z. B. durch vermehrte orale oder parenterale Eisenzufuhr (z. B. infolge gehäufter Bluttransfusionen). Dann spricht man von *sekundärer Hämosiderose* oder besser *Siderose*.

1. Primäre idiopathische Eisenspeicherkrankheit (Hämochromatose, Siderophilie)

Die von v. Recklinghausen Ende des vorigen Jahrhunderts geprägte, heute noch international gebräuchliche Bezeichnung geht von der Annahme einer Beziehung zwischen Eisenablagerung und Störung des Blutfarbstoffwechsels aus. Nachdem es heute aber als gesichert gelten kann, daß das in der Leber (und anderen Organen) abgelagerte Eisen in der Hauptsache aus der Nahrung stammt, scheint die von Kalk vorgeschlagene Bezeichnung „*Siderophilie*" pathogenetisch besser begründet.

Der der vermehrten Eisenresorption zugrunde liegende Stoffwechseldefekt ist im einzelnen noch nicht bekannt. Er ist in den Dünndarmepithelien lokalisiert, wahrscheinlich enzymatischer Natur und wird anscheinend dominant vererbt. Darauf weist das familiär gehäufte Auftreten der Erkrankung hin. Nicht ausgeschlossen ist auch die Möglichkeit, daß ein unter normalen Bedingungen vorhandener, die Eisenresorption hemmender Faktor fehlt. Bemerkenswert in diesem Zusammenhang ist die Beobachtung, daß bei Lebercirrhose vermehrt Eisen resorbiert wird, daß Galle von Leberkranken die Eisenresorption im Dünndarm steigert und Pankreasextrakt sie hemmt. Das Wesen der Krankheit ist

also eine *über Jahre erfolgende, vom Bedarf unabhängige vermehrte Eisenresorption aus der Nahrung*. Da die Möglichkeit der Eisenausscheidung — wie gesagt — äußerst begrenzt ist, kommt es im Verlauf von Jahren zu einer schließlich hochgradigen Eisenüberladung des Organismus, die sich am stärksten in Leber und Pankreas manifestiert.

Klinisch ist die Siderophilie im Stadium der voll ausgebildeten Krankheit gekennzeichnet durch die Trias: *Lebercirrhose*, *Diabetes* und *Dunkelfärbung der Haut*. Das Zusammentreffen der beiden letztgenannten Symptome hat der Erkrankung auch den Namen „*Bronzediabetes*" gegeben. Die Krankheit tritt bei Männern etwa zehnmal so häufig auf wie bei Frauen, bei letztgenannten fast nur jenseits der Menopause (da dann der natürliche Eisenverlust durch die Menstruation wegfällt). Die klinischen Erscheinungen von seiten der Lebercirrhose entsprechen den auf S. 115 beschriebenen. Frühsymptome sind gelegentlich bei Männern Impotenz, nicht selten wird die Erkrankung auch erst durch den Diabetes entdeckt. Weitere Hinweise gibt die starke Erhöhung des Serum-Eisenspiegels (200—300 µg/100 ml), der Nachweis von Eisen in den Makrophagen des Knochenmarkes und in der durch Saugbiopsie gewonnenen Magenschleimhaut. Auch in der Haut findet sich vermehrt Eisen, doch ist die eigentümliche graubraune Farbe mehr durch Melanin als durch Hämosiderin bedingt. Gesichert wird die Diagnose durch die bioptische Untersuchung der Leber, die das Bild der Cirrhose mit extremer Speicherung von Eisen (sowohl in den Leberepithelzellen als auch im Bindegewebe) ergibt. Schon bei der Laparoskopie fällt die rostbraune Farbe des Organs auf.

Der *weitere* **Verlauf** wird durch die Komplikationen von seiten der Leber, insbesondere die sich entwickelnde portale Hypertension mit ihren Folgen (s. S. 123) bestimmt.

2. Sekundäre Siderosen

Beträchtliche Eisenablagerungen in der Leber kommen nach gehäuften Bluttransfusionen, Panmyelopathien, bei sideroachrestischen und hämolytischen Anämien vor (hier wäre die Bezeichnung „Hämo"-Chromatose somit pathogenetisch besser begründet). Weitere Ursachen sind langdauernde Eiweißmangel-Ernährung, übermäßige orale Eisenzufuhr (z. B. bei Bantunegern, die ihre Nahrung in Eisentöpfen zubereiten, hier wahrscheinlich in Verbindung mit alimentärem Eiweißmangel). Auch bei Fettlebern, vor allem alkoholischer Genese, sowie bei der Porphyria cutanea tarda (s. S. 126), schließlich nach portocavalen Shuntoperationen werden erhebliche Eisenablagerungen in der Leber beobachtet. Bei allen diesen Fällen kommt es aber im allgemeinen nicht zur Entwicklung einer Lebercirrhose, wahrscheinlich weil die Eisenablagerungen und die dadurch verursachte Leberzellenschädigung nicht das Ausmaß erreicht, wie bei der primären (idiopathischen) Siderophilie, bei der die vermehrte Eisenaufnahme infolge des angeborenen Stoffwechseldefektes bereits in früher Jugend beginnt. Im übrigen wird auch bei Lebercirrhosen anderer Ätiologie, insbesondere bei alkoholischen Cirrhosen, nicht selten reichlich Eisen in der Leber angetroffen. Hier dürfte es sich z. T. um eine verstärkte Eisen-Phanerose durch Mangel an Apoferritin handeln, wodurch das Eisen histologisch in Erscheinung tritt.

Therapie. Bei den sekundären Siderosen ist eine spezielle Therapie im allgemeinen nicht erforderlich, sie richtet sich vielmehr gegen das Grundleiden. Bei der primären Siderophilie ist dagegen eine Entfernung des Eisens aus dem Organismus anzustreben. Dies geschieht entweder durch wiederholte Aderlässe (anfangs wöchentlich 400 ml, dann in 2—3-wöchentlichen Abständen), evtl. mit Re-Infusion des Plasmas, um zu starken Eiweißverlusten vorzubeugen, oder durch den Chelatbildner Desferrioxamin, der das Eisen bindet und in wasserlöslicher Form im Harn zur Ausscheidung bringt. Damit gelingt es, etwa 10—20 mg Eisen pro Tag zu entfernen. Der Nachteil dieser Behandlung ist die Notwendigkeit täglicher intramuskulärer Injektionen, außerdem ist die Aderlaßtherapie im allgemeinen wirkungsvoller. Der Diabetes bei Hämochromatose ist fast immer insulinbedürftig.

3. Weitere Speicherkrankheiten mit Leberbeteiligung

Eine besondere Beteiligung der Leber findet sich bei der *Glykogenspeicherkrankheit*. Die Leber vergrößert sich schon bald nach der Geburt und kann im Verlauf des 1. Lebensjahres zu gewaltiger Größe heranwachsen (Einzelheiten s. S. 351). Auch die *Amyloidose* führt zu einer Vergrößerung der Leber, doch sind meist auch andere Organe befallen. Zwischen der Dauer der Grundkrankheit und dem Ausmaß der Amyloidose bestehen keine sicheren Beziehungen. Die Leberfunktionsproben bleiben lange Zeit normal, am empfindlichsten scheint die Bromsulphaleinprobe zu reagieren. Ikterus fehlt meist. Für die Diagnose ist die Kongorotprobe nach Bennhold von Bedeutung, die Diagnose kann freilich nur durch die Leberpunktion gesichert werden.

Hepatische Porphyrien

1. Akute hepatische Porphyrie. Die Erkrankung hat ihren Namen von dem „akuten" (d. h. in diesem Fall anfallsweisen) Auftreten der Symptome. Die auch im anfallsfreien Intervall vorliegende Stoffwechselstörung wird als „*Porphyrismus*" bezeichnet. Die Erkrankung tritt bevorzugt zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr auf, das weibliche Geschlecht wird sehr viel häufiger betroffen als das männliche. Das Krankheitsbild wird von *abdominellen* und *neurologischen* Symptomen beherrscht. Es besteht keine Photosensibilität, demzufolge kommt es auch nicht zu Hauterscheinungen. Die abdominellen Symptome bestehen in krampfartigen Leibschmerzen, Obstipation, u. U. ileusartigen Zustandsbildern, bzw. dem Bild des akuten Abdomens. Deshalb werden solche Patienten immer wieder unter der Fehldiagnose einer Appendicitis, Ulcusperforation oder eines Ileus laparotomiert. Bei jedem nicht eindeutig geklärten, mit kolikartigen Leibschmerzen einhergehenden Krankheitsbild, soll-

te deshalb an das Vorliegen einer akuten Porphyrie gedacht und der Harn auf Porphyrine oder seine Vorstufen untersucht werden. Im Anfall bzw. danach ist der Harn burgunderrot gefärbt. Die Symptome von seiten des Nervensystems bestehen in den Zeichen einer Polyneuropathie mit Schmerzen, Paraesthesien, schlaffen Lähmungen sowie psychischen Störungen, die an echte Psychosen erinnern, mit Unruhe, Verwirrtheit, häufig schweren Schlafstörungen. Als Zeichen der Störung des vegetativen Nervensystems kann sich eine Hypertonie entwickeln. Der Tod erfolgt nicht selten unter dem Bild der Landryschen Paralyse.

Die **Diagnose** wird durch die Harnuntersuchung gesichert. Die rote Farbe entwickelt sich allerdings häufig erst nach längerem Stehen, durch den Übergang des farblosen Uroporphyrinogen III in Uroporphyrin III. Wichtig ist der Nachweis von Porphyrinvorstufen, insbesondere *Porphobilinogen*, das leicht mit dem Schwarz-Watson-Test nachgewiesen werden kann. (Zusatz von Ehrlichs-Reagens und anschließendes Ausschütteln mit Chloroform. Das intensiv rot gefärbte Kondensationsprodukt des Porphobilinogens bleibt in der wäßrigen Phase.) Noch einfacher ist der Zusatz von einigen Tropfen Harn zu 5 ml Ehrlichs-Reagens. Bei Anwesenheit von Porphobilinogen entsteht ein leuchtend roter Farbstoff. Außer Porphobilinogen enthält der Harn reichlich δ-Aminolaevulinsäure (δ-ALS).

Der der Erkrankung zugrunde liegende Stoffwechseldefekt besteht nach neueren Untersuchungen in einem Mangel an dem Enzym Porphobilinogen-Deaminase. Dadurch kommt es zu einer Blockierung des Überganges von Porphobilinogen zu Uroporphyrinogen III. Dieser Block führt regulatorisch zu einer gesteigerten Anflutung von Vorstufen, d. h. Porphobilinogen und δ-Aminolaevulinsäure. Als Ursache dieser gesteigerten Bildung wird die Aufhebung eines Depressormechanismus mit nachfolgender Steigerung der Aktivität der δ-ALS-Synthetase diskutiert.

Als Substanzen, die bei latentem Porphyrismus das Krankheitsbild manifest werden lassen und schwere Exacerbationen auslösen können, sind besonders Schlafmittel (Barbiturate, Derivate der δ-substituierten Allylessigsäure u. a. m.), Alkohol und Sulfonamide bekannt. Auch in Zeiten hormoneller Umstellung (Schwangerschaft, Lactation, Klimakterium) kann die Erkrankung manifest werden.

Eine spezifische **Therapie** der akuten Porphyrie ist nicht bekannt. Vorübergehende Besserungen der abdominellen — nicht der neurologischen — Symptome erreicht man mit Chlorpromazin (Megaphen). Die neurologischen Störungen sprechen gelegentlich auf Glucocorticoide (z. B. Prednison) an.

2. Porphyria cutanea tarda. Im Vordergrund des Krankheitsbildes stehen Hautveränderungen an den belichteten Körperpartien (Gesicht, Handrücken). Hier kommt es zu Pigmentierung, Blasenbildung und oberflächlichen Ulcerationen, die unter Hinterlassung flacher Narben ausheilen *(Lichtdermatose)*. Ursache ist eine Photosensibilisierung durch Porphyrine. Die Erkrankung ist bei Männern wesentlich häufiger als bei Frauen und bevorzugt das mittlere Lebensalter. In der Vorgeschichte der Kranken ist häufig Alkoholabusus anzutreffen, seltener andere Leberschädigungen (z. B. salvarsanbehandelte Lues, Unterernährung). Der Sitz der Porphyrin-Stoffwechselstörung ist die Leber, ihre Ursache wahrscheinlich ein Mangel an dem Ferment Uroporphyrinogen-Decarboxylase, welches Uroporphyrinogen III in Koproporphyrinogen III umwandelt. Man nimmt heute an, daß dieser latent vorhandene, angeborene Enzymdefekt durch exogene Leberschäden (insbesondere Alkohol, Schlafmittel, Hepatitis) manifest wird.

Im Harn dieser Kranken wird reichlich Uroporphyrin, weniger Koproporphyrin ausgeschieden, er ist infolgedessen häufig dunkelrot verfärbt. Der qualitative Nachweis der Porphyrine im Harn erfolgt durch Ausschütteln des angesäuerten Harns mit Äther und anschließende Untersuchung im UV-Licht. Auch die Leber enthält vermehrt Uroporphyrin, nicht selten in Mengen, die das Hundertfache der Norm betragen. Demzufolge zeigt das durch Punktion gewonnene Lebergewebe im UV-Licht eine intensive Rot-Fluorescenz, bei sehr hohem Porphyringehalt fluoresciert auch die Kochsalzlösung, in die man den Punktionszylinder eingebracht hat.

Histologisch findet sich in der Leber fast immer eine Verfettung mäßigen bis schweren Grades, ferner Ablagerungen von Eisen, gelegentlich das Bild der chronischen Hepatitis, seltener der Lebercirrhose. Der *Serum-Eisengehalt* ist fast immer erhöht, auch die Kombination mit Diabetes ist überdurchschnittlich häufig. Das läßt daran denken, daß Beziehungen zwischen der Porphyria cutanea tarda und der Hämochromatose (Siderophilie) bestehen. Auch die *Therapie* ist ähnlich wie bei der letztgenannten Krankheit. Sie besteht in wiederholten *Aderlässen*, wodurch es fast immer gelingt, die Hautveränderungen weitgehend zu bessern. Die Ernährung soll eiweiß- und vitaminreich sein, auf strenge Alkoholkarenz ist zu dringen.

Porphyria variegata

Bei dieser Erkrankung handelt es sich um eine Mischform, die durch das Zusammentreffen von Hautsymptomen wie bei Porphyria cutanea tarda und abdominellen sowie nervalen Symptomen wie bei akuter Porphyrie gekennzeichnet ist. Die Erkrankung wurde bislang nur unter der weißen Bevölkerung von Südafrika beobachtet. Im Harn wird reichlich Uroporphyrin ausgeschieden, in den Faeces Koproporphyrin und Protoporphyrin. Bei akuten Exacerbationen finden sich auch Porphobilinogen und δ-Aminolaevulinsäure im Harn. Auch hier handelt es sich um eine vererbte Enzymopathie mit dominantem Erbgang. Der biochemische Stoffwechseldefekt ist noch nicht im einzelnen bekannt.

Tumoren der Leber

Primäre Lebertumoren sind selten. Von *gutartigen* Tumoren gewinnen die *Adenome* gelegentlich klinische Bedeutung, freilich nur, wenn sie eine gewisse Größe erreichen. Dann können sie die intrahepatischen Gallengänge komprimieren und zum Ikterus führen. Auch die *Cystenleber*, die gelegentlich zusammen mit Cystennieren vorkommt, macht nur selten klinische Erscheinungen, kann allerdings zur Vergrößerung des Organs führen und dann differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten. Meist handelt es sich um einen belanglosen Nebenbefund bei Laparotomien oder Laparoskopien.

Bei den *bösartigen* Lebertumoren handelt es sich fast immer um *Carcinome*. *Primäre Lebercarcinome* sind bei der weißen Rasse nicht häufig, sie entwickeln sich fast ausschließlich auf dem Boden einer Lebercirrhose (vgl. S. 117). In Ostasien, wo Lebercarcinome häufiger vorkommen als bei uns, scheint ein Zusammenhang mit bestimmten Leberparasiten, besonders Clonorchis sinensis, zu bestehen. Merkwürdig und bislang noch nicht geklärt ist die Häufigkeit des primären Lebercarcinoms bei den Bantunegern Südafrikas sowie den Malayen in Indonesien. Meist handelt es sich um maligne Hepatome, viel seltener um Cholangiome. Die *Diagnose* des primären Lebercarcinoms ist schwierig und gelingt häufig erst durch die Laparoskopie, besonders wenn sich ein Carcinom auf eine schon lange bestehende Lebercirrhose aufpfropft. Verdächtig sind das Ansteigen der alkalischen Serum-Phosphatase und der Lactatdehydrogenase sowie die Entwicklung eines Ikterus vom cholestatischen Typ bei bis dahin anikterischem Verlauf der Cirrhose. Sehr selten sind *maligne Endotheliome (Kavernome)*, die zu hochgradiger Vergrößerung des Organs führen können.

Im Gegensatz zu der Seltenheit primärer Lebertumoren ist die Leber häufig der Sitz von **Metastasen,** deren Primärtumor meist ein Carcinom im Quellgebiet der Pfortader ist (Magen-Darm-Kanal, Pankreas). Aber auch bei Krebsen anderer Organe (Bronchien, Urogenitalsystem) werden häufig Lebermetastasen beobachtet. Klinisch bleiben diese Metastasen oft lange Zeit stumm, in anderen Fällen vergrößert sich die Leber rasch und kann schließlich ein enormes Ausmaß erreichen. Bei dünnen Bauchdecken ist die höckrige Oberfläche und die derbe Konsistenz des Organs zu tasten. Nicht selten bestehen unregelmäßige Temperaturen. Ikterus kann bis zuletzt fehlen, in anderen Fällen tritt er schon frühzeitig in Erscheinung. Die *Diagnose* kann, wenn kein Primärtumor bekannt ist, schwierig sein. Von den verschiedenen Enzymtesten liefern die Bestimmung der Glutamatdehydrogenase (GLDH), der γ-Glutamyl-Transpeptidase (GGPT) sowie der aklalischen Phosphatase den sichersten Hinweis. Auch die Auftrennung der Lactatdehydrogenase in ihre Isoenzyme kann diagnostisch weiterführen. Weitere Möglichkeiten ergeben sich durch die röntgenologische Darstellung der Lebergefäße mittels *Coeliacographie* sowie die *Szintigraphie* der Leber (s. S. 97). Verwertbare Befunde ergeben diese Methoden allerdings erst, wenn der Durchmesser der Metastasen 3 cm überschreitet. Die ergiebigste Methode, besonders bei der Differentialdiagnose zwischen Metastasenleber und Lebercirrhose, ist die *Laparoskopie*.

Auch *Melanosarkome* kommen meist metastatisch in der Leber vor. Sie führen zu starker Vergrößerung des Organs. Für die Diagnose ist die Reaktion auf Melanogen im Urin nach *Thormählen* von Bedeutung*. Beim Vorhandensein von Melanin ist der Harn schmutzig graubraun gefärbt.

Parasiten der Leber

Leberparasiten spielen in Mitteleuropa, im Gegensatz zu den Tropen und Ostasien, keine große Rolle. Nur dem *Echinococcus*, dem Finnenstadium des Hundebandwurmes *(Echinococcus granulosus)*, kommt bei uns eine praktische Bedeutung zu. Meist handelt es sich um den *cystischen (unilokulären)* Echinococcus (s. I, S. 160) Diese Form kommt in Deutschland besonders im Norden vor. Die Infektion erfolgt in der Weise, daß die Eier mit der Nahrung in den Darm gelangen, wo die Embryonen ausschlüpfen. Sie erreichen durch die Pfortader die Leber. Im Lauf mehrerer Monate wachsen sie zu Echinococcusblasen heran, die schließlich ein erhebliches Ausmaß erreichen können. Die Tochterblasen wachsen nach innen, an ihrer Innenfläche entstehen in großer Zahl die sog. Keimblasen, die histologisch eine Wand aus Chitinlamellen sowie Köpfchen *(Scolices)* mit 4 Saugnäpfen und einem Hakenkranz erkennen lassen. Die Flüssigkeit im Innern der Echinococcusblase enthält u. a. Kochsalz und Bernsteinsäure. Klinische Erscheinungen treten erst auf, wenn der Echinococcus eine gewisse Größe erreicht hat, manchmal werden die ersten Beschwerden im Anschluß an Traumen geäußert. Dann können unbestimmte Sensationen im rechten Oberbauch den Patienten zum Arzt führen. Die Untersuchung ergibt bei großen Echinokokken und Sitz an der Oberfläche der Leber eine prall-elastische Geschwulst, bei deren stoßweisem Betasten ein eigentümliches Vibrieren, das sog. „Hydatidenschwirren", zu fühlen ist.

Röntgenologisch kann die Hochdrängung des rechten Zwerchfells Hinweise geben. Im Blut besteht meist eine erhebliche Eosinophilie. Die Diagnose kann durch die Komplementbindungs-

* Technik wie bei der Legalschen Probe auf Aceton. Bei positivem Ausfall schlägt die Farbe nach Zusatz von Eisessig in Blaugrün um.

Reaktion sowie die Intracutanprobe (mit 0,1 ml Cystenflüssigkeit) gefördert werden. *Komplikationen* entstehen durch Perforation der Cyste in die freie Bauchhöhle (klinisch unter dem Bild der Perforationsperitonitis) oder in die rechte Pleurahöhle sowie durch Sekundärinfektion mit Vereiterung des Cysteninhaltes. Dann entwickelt sich das klinische Bild des Leberabszesses.

Eine andere Form ist der bei uns seltene *multilokuläre (alveoläre)* Echinococcus. Bei ihm kommt es zur Bildung zahlreicher kleiner Cysten, aus denen immer neue Bläschen aussprossen. Schließlich ist die ganze Leber von ihnen durchsetzt. Das Parenchym geht dabei zugrunde, an seiner Stelle entwickelt sich ein riesenzellhaltiges Granulationsgewebe, das z.T. wiederum der Nekrose verfällt. Der Verlauf dieser Krankheit ist ausgesprochen chronisch. Das klinische Bild ähnelt dem der Lebercirrhose bzw. dem des primären Lebercarcinoms. Meist besteht Ikterus, die Leber ist vergrößert, von derber Konsistenz mit höckriger Oberfläche. Bei starker Ausdehnung kann es zu Pfortaderstauung und Milztumor kommen. Röntgenologisch findet man gelegentlich in der Leber teils fleckförmige, teils konfluierende Verkalkungen.

Über die Ursache des unterschiedlichen Echinokokkenwachstums besteht noch keine Klarheit. Möglicherweise handelt es sich um 2 verschiedene Varianten des Parasiten. Beide Wuchsformen können auch nebeneinander vorkommen.

Die *Therapie* ist nur bei unilokulärem Echinococcus einigermaßen aussichtsreich, sie besteht in der chirurgischen Entfernung der Cyste. Bei alveolärem Echinococcus kann ein Versuch mit Thymol unternommen werden, z.B. in Form eines Thymol-Palmitinsäure-Esters, der in Einzeldosen von 1 ml (enthaltend 0,37 g Thymol) täglich über längere Zeit i.m. injiziert wird. In etwa 30% der Fälle soll es zur Selbstheilung durch Absterben der Parasiten kommen.

Auf die verschiedenen Formen der *Leberegel* sei hier nur anhangsweise eingegangen, da sie bei uns kaum beobachtet werden. Vereinzelt wurde in den letzten Jahren über Infektionen mit dem *großen Leberegel (Fasciola hepatica, Distomum hepaticum)* berichtet. Klinisch besteht eine unklare Lebervergrößerung und starke Eosinophilie. Die Eier sind im Duodenalsaft nachzuweisen. Infektionen mit dem *Katzenleberegel (Opisthorchis felineus)* sind in Mitteleuropa sehr selten, in anderen Gegenden, z.B. in Sibirien dagegen häufig. In Ostasien spielt die Infektion mit dem *chinesischen Leberegel (Clonorchis sinensis)* eine große Rolle.

G. Krankheiten der Gallenwege

HANS ADOLF KÜHN

Mit 2 Abbildungen

1. Anatomische und physiologische Vorbemerkungen

Die extrahepatischen Gallenwege setzen sich zusammen aus dem Ductus hepaticus und dem Ductus choledochus sowie der Gallenblase mit dem Ductus cysticus. Sie dienen der Ableitung und Speicherung der Galle. Der Ductus choledochus mündet an der Papilla Vateri in das Duodenum. Die letzte Strecke verläuft häufig zusammen mit dem Ductus pancreaticus, eine Tatsache, die für die Pathologie der Gallenblase und des Pankreas von Bedeutung ist. Die Ringmuskulatur des Ductus choledochus bildet an der Einmündungsstelle in das Duodenum einen Schließmuskel, den *Sphincter Oddi*. Die Gallenblase besitzt in ihrer Wand eine aus longitudinalen und zirkulären Fasern bestehende Muskelschicht, die am Gallenblasenhals besonders kräftig ausgebildet ist (sog. *Collum-Cysticussphincter*). Bei Verdauungsruhe ist der Sphincter Oddi geschlossen, der Collum-Cysticussphincter dagegen geöffnet, so daß die von der Leber kontinuierlich gelieferte, hellgelbe Gallenflüssigkeit in die Gallenblase fließt. Deren Aufgabe ist die Eindickung der Galle zu einer dunkelbraunen, zähen Flüssigkeit, wobei einzelne Bestandteile bis auf das 18fache ihrer Konzentration angereichert werden. Bei Bedarf (Fettverdauung) steht die Galle somit in hochkonzentrierter Form zur Verfügung. Die Entleerung der Gallenblase erfolgt durch Kontraktion der Fundusmuskulatur bei gleichzeitiger Öffnung des Collum-Cysticussphincters und des Sphincter Oddi. Bei der Steuerung dieses komplizierten Mechanismus greifen humorale und nervale Mechanismen ineinander. Von körpereigenen, „cholekinetisch" wirksamen Substanzen ist besonders das *Cholecystokinin* bekannt, das wahrscheinlich in der Schleimhaut des oberen Dünndarms gebildet wird. Das im Duodenum entstehende *Secretin* wirkt dagegen auf die Gallensekretion (d. h. choleretisch). In gleicher Weise wirken die Gallensäuren. Weitere *Cholekinetica* sind das Pituitrin der Hypophyse, ferner Vagusreizstoffe (Pilocarpin, Acetylcholin u. a.), von Nahrungsmitteln hauptsächlich Eigelb und Fett, ferner manche Salze (z. B. Magnesiumsulfat). Der eigentliche Funktionsnerv der extrahepatischen Gallenwege ist der Vagus. Zu starker Vagusreiz führt zu einem Krampf des Sphincter Oddi sowie des Collum-Cysticussphincters und damit zur Entleerungsbehinderung (*hypertonische* Stauungsgallenblase). Bei Sympathicusreiz erschlafft die Gallenblasenmuskulatur (*hypotonische* Stauungsgallenblase). Diese, im Tierexperiment besonders von Westphal gewonnenen Erkenntnisse sind von Bedeutung für das Verständnis funktioneller Störungen der Gallenwegsmotorik beim Menschen, der sog. Dyskinesien.

2. Untersuchungsmethoden

Für die Untersuchung der Gallenwege, besonders der Gallenblase, stehen uns verschiedene Methoden zur Verfügung. Die erste ist die *Duodenalsondierung*. Dabei wird eine dünne Plastiksonde bei rechter Seitenlage des Patienten bis zu einer Tiefe von etwa 80 cm, vom Mund an gerechnet, eingeführt. Über die richtige Lage des Sondenkopfes (vor der Papilla Vateri) orientiert man sich am besten vor dem Röntgenschirm. Die zuerst abfließende goldgelbe Flüssigkeit stellt eine Mischung von Choledochus- und Lebergalle sowie Duodenalsaft dar (sog. *A-Galle*). Nach Eingießen von 20 cm^3 20%iger Magnesiumsulfatlösung, Olivenöl oder Pepton durch die Sonde bzw. subcutaner Injektion von 2 cm^3 Hypophysin erscheint dunkelbraune, zähflüssige Blasengalle *(B-Galle)*. Erst die nach abgeklungenem Gallenblasenreflex abfließende, wieder hellgelbe *C-Galle* stellt unvermischte Lebergalle dar. Die auf diese Weise gewonnene Gallenflüssigkeit kann auf ihren Gehalt an Farbstoffen und anderen Gallenbestandteilen (Gallensäuren, Cholesterin), auf zellige Bestandteile (Leukocyten), Bakterien und Parasiten (Lamblien) untersucht werden. (Über Pankreasdiagnostik mit Hilfe der Duodenalsondierung s. S. 139.)

Eine wertvolle Methode zur Diagnostik inkompletter Gallengangsverschlüsse ist die Bestimmung der *Erscheinungszeit von Bromsulphalein* in der Duodenalgalle nach i.v. Injektion des Farbstoffes *(Caroli)*. Man läßt in eine Reihe von Reagensgläsern, die einige Tropfen Na-Bicarbonatlösung oder Natronlauge enthalten, Gallenflüssigkeit eintropfen und bestimmt den Zeitpunkt, in dem zuerst eine Violettfärbung der Galle eintritt. Unter normalen Verhältnissen ist dies nach 5—15 min der Fall. 16—20 min stellen Grenzwerte dar, während Erscheinungszeiten über 20 min auf ein extrahepatisches Gallenabflußhindernis hindeuten. Bei der Hepatitis werden dagegen normale oder sogar verkürzte Werte gefunden.

Die wichtigste Methode der Gallenwegsdiagnostik ist die *Röntgenuntersuchung*. Kalkhaltige Konkremente kom-

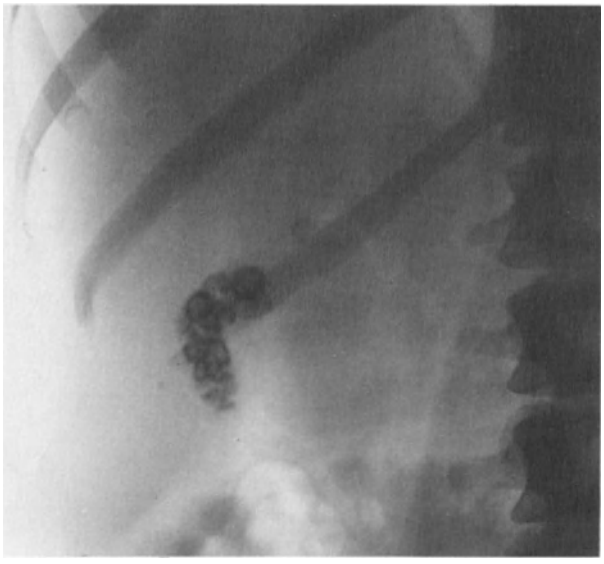


Abb. 1a. Gallensteine (Cholesterin-Pigment-Kalk-Steine) in der kontrastmittelfreien Gallenblase (Leeraufnahme)

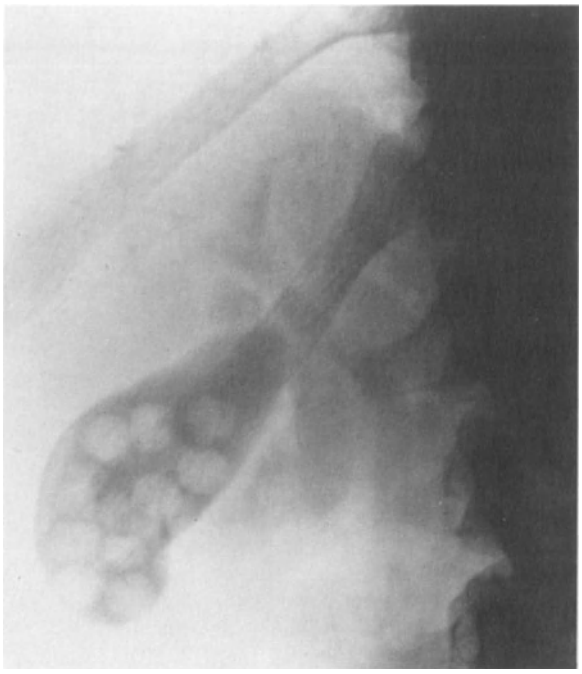


Abb. 1 b. Gallensteine in einer mit Kontrastmittel gefüllten Gallenblase. Die Konkremente erscheinen als Aussparungen des Gallenblasenschattens. Zwischen Gallenblase und Wirbelsäule der Schatten des kontrastmittelgefüllten Ductus choledochus

men gelegentlich schon auf der Leeraufnahme zur Darstellung (Abb. 1 a). Wichtiger ist die Untersuchung nach vorangehender Verabfolgung von schattengebenden (jodhaltigen) Substanzen, die in die Galle ausgeschieden werden. Diese „Kontrastmittel" werden entweder 12—14 Std vor der Röntgenuntersuchung per os verabfolgt (z. B. Biloptin) oder kurze Zeit (1 Std) vorher i.v. injiziert (Biligrafin). Die Untersuchung mit den modernen i.v. Kontrastmitteln zeichnet sich, da der Unsicherheitsfaktor der enteralen Resorption entfällt, durch große Zuverlässigkeit aus und erlaubt auch eine Röntgendarstellung der Gallenwege, insbesondere des Ductus choledochus, was besonders wertvoll für die Erkennung von Konkrementen in den Gallengängen ist. Die Gallenblase stellt sich nach Kontrastmittelgabe im Röntgenbild als birnen- oder eiförmiger Schatten dar. Konkremente erscheinen als Aussparungen (s. Abb. 1b). Fehlende Füllung der Gallenblase spricht mit über 90% Wahrscheinlichkeit für organische Erkrankung (chronische Entzündung, Obliteration, Cysticusverschluß). Die große Sicherheit der röntgenologischen Gallenblasendiagnostik (insbesondere bei Verwendung intravenöser Kontrastmittel) macht eingreifendere diagnostische Maßnahmen im allgemeinen entbehrlich. Eine wichtige Ergänzung hat die Röntgenuntersuchung der Gallenwege dagegen durch die *direkte percutane (transhepatische) Cholangiographie* erfahren. Dabei wird ein über einen dünnen Mandrin geschobener Kunststoffkatheter unter Röntgenkontrolle (Bildschirm) in die Leber eingeführt, der Mandrin zurückgezogen und durch den Katheter Röntgen-Kontrastmittel unmittelbar in einen — bei Vorliegen eines extrahepatischen Gallengangsverschlusses immer erweiterten — intrahepatischen Gallengang injiziert. Die intra- und extrahepatischen Gallenwege kommen danach sehr kontrastreich zur Darstellung (Abb. 2). Beim Vorliegen eines extrahepatischen Gallengangsverschlusses sollte die Operation möglichst bald angeschlossen werden. Die Laparoskopie braucht zur Gallenblasendiagnostik nur in den seltenen Fällen herangezogen zu werden, in denen mit den genannten Methoden keine Klärung zu erreichen ist.

Die Erkrankungen der Gallenwege lassen sich in 4 Gruppen einteilen: 1. die *Konkremente (Cholelithiasis)*, 2. die *Entzündungen (Cholecystitis und Cholangitis)*, 3. die *funktionellen Betriebsstörungen (Dyskinesien)*. Sie werden

Abb. 2. Transhepatisches (percutanes) Cholangiogramm bei komplettem Gallengangsverschluß durch Pankreaskopfcarcinom. Hochgradige Erweiterung des Ductus choledochus und der intrahepatischen Gallengänge. Kein Abfluß des Kontrastmittels in das Duodenum

unter dem Begriff der *Cholecystopathien* zusammengefaßt. Die Berechtigung dazu ergibt sich aus den zwischen ihnen bestehenden engen pathogenetischen Zusammenhängen. Eine 4. Gruppe der Gallengangserkrankungen bilden schließlich die *Tumoren* (besonders das Carcinom).

3. Die Cholelithiasis (Gallensteinleiden)

Gallensteine sind außerordentlich häufig. In Deutschland werden sie etwa bei jedem 4. über 60 Jahre alten Menschen gefunden. Frauen erkranken 4—5mal häufiger als Männer; im jugendlichen Alter ist der Geschlechtsunterschied wahrscheinlich noch größer. In anderen Ländern (z. B. Rußland und Japan) ist das Gallensteinleiden seltener.

Auf die *Morphologie* der Gallenkonkremente kann an dieser Stelle nicht ausführlich eingegangen werden. Am häufigsten sind die immer in der Mehrzahl vorhandenen, aus Cholesterin, Pigment und Kalk bestehenden, facettierten sog. Herdensteine. Außerdem kommen Solitärsteine vor, die entweder nur aus Cholesterin bestehen oder durch Anlagerung verschiedener Schichten an einen Cholesterinkern entstanden sind (sog. Kombinationssteine). Multiple kleine, sehr harte Konkremente aus Bilirubinkalk bilden den sog. Gallengrieß.

Die *Ursache* der Gallensteinbildung ist im Einzelfall meist nur schwer zu klären, wenngleich heute über die der Steinbildung zugrundeliegenden allgemein-pathogenetischen Prinzipien gut begründete Vorstellungen herrschen. Das Entscheidende ist in jedem Fall eine Störung des kolloidalen Milieus der Galle, in der zahlreiche schwer lösliche Stoffe in hoher Konzentration in Lösung gehalten werden. Eine Störung der Eukolloidalität kann von den verschiedensten Seiten her erfolgen, z. B. durch Sekretion einer unphysiologisch zusammengesetzten, z. B. gallensäurearmen Galle oder durch verstärkte Rückresorption lösungsfördernder Substanzen (insbesondere wiederum der Gallensäuren). Da die Resorptionsleistung der Gallenblase durch den Parasympathicus gesteuert wird, ergeben sich somit Beziehungen zwischen Gallensteinbildung und *Störungen im vegetativen Nervensystem*, eine Tatsache, die die Bevorzugung des weiblichen Geschlechtes bei der Cholelithiasis vielleicht zu erklären vermag. Auch die Tatsache, daß Gallensteine häufig bei Frauen mit Fettsucht und anderen neurohormonalen Störungen (Dysmenorrhoe, Obstipation, Migräne) beobachtet werden, weist auf die Bedeutung des vegetativen Systems hin. Das häufige Zusammentreffen der Gallensteinbildung mit der *Schwangerschaft* wird mit der am Ende der Gravidität bestehenden *Hypercholesterinämie* erklärt. Doch sind dabei sicher auch funktionelle Stauungszustände von Bedeutung (verstärkter Vagustonus). Das kolloidale Milieu der Galle kann auch durch Hinzutreten unphysiologischer Gallenbestandteile gestört werden. Dazu gehört in erster Linie das in der normalen Galle nicht enthaltene Eiweiß, das gegensinnig geladene Ionen ausfällt. Eine solche „*Proteinocholie*" kommt bei manchen Leberkrankheiten vor, außerdem natürlich bei Entzündungszuständen im Bereich der Gallenwege (Cholecystitis, Cholangitis). Auch *Bakterien* können das kolloidale Gefüge der Galle verändern. Damit ergeben sich Beziehungen zwischen *Entzündung* und Konkrementbildung, wie auch umgekehrt Gallensteine den Anlaß zu einer ascendierenden Infektion geben können. Andererseits ist daran zu erinnern, daß manche Bakterien jahrzehntelang in der Gallenblase als Saprophyten leben können (z. B. Typhusbakterien), ohne daß sich Konkremente bilden. Nach Aschoff sind die Cholesterin-Pigmentkalksteine vorwiegend entzündlichen Ursprungs, die solitären Cholesterinsteine dagegen metabolisch entstanden, doch erscheint es nach dem oben Gesagten fraglich, ob sich eine solch scharfe Trennung wirklich durchführen läßt. Gallensteine können sich in seltenen Fällen auch in den intrahepatischen Gallengängen entwickeln, manchmal in ungeheurer Zahl (*Lebersteine*). Im *Tierexperiment* (bes. bei Goldhamstern) konnten Gallensteine sowohl durch Verfütterung besonderer Diäten als auch durch Injektion von Taurolithocholsäure erzeugt werden.

Klinisches Bild. Gallensteine brauchen sich ihrem Träger zeitlebens nicht bemerkbar zu machen. Wahrscheinlich bieten nur etwa 50% der Gallensteinträger Symptome. Die Beschwerden können durchaus uncharakteristisch sein. Viele Kranke klagen nur gelegentlich über dyspeptische Beschwerden, Übelkeit, besonders morgens, Druckgefühl im rechten Oberbauch oder auch im epigastrischen Winkel, manchmal leichte ziehende, nach rechts in den Rücken oder auch in die rechte Schulter ausstrahlende Schmerzen. Nicht selten äußern Gallenkranke *Herzbeschwerden*, von leichten stenokardischen Sensationen bis zu schweren pectanginösen Anfällen. Häufig werden fette Speisen, insbesondere Fettgebackenes, harte Eier, grobe Gemüse, z. B. Hülsenfrüchte, und Kaffee schlecht vertragen. Solche Beschwerden werden nicht selten als Zeichen einer chronischen Gastritis oder auch als nervöse Magenbeschwerden mißdeutet (zumal oft gleichzeitig eine Subacidität besteht), bis dann eines Tages eine typische *Gallenkolik* auf die Natur des Leidens aufmerksam macht. Ein solches Ereignis kann aber auch ganz ausbleiben oder vielleicht nur einmal im Laufe des Lebens auftreten, und die Kranken können danach lange Zeit völlig beschwerdefrei bleiben. Bei Frauen mit Magenbeschwerden denke man deshalb immer an die Gallenblase.

In anderen Fällen werden die Kranken häufiger von echten *Gallensteinkoliken* geplagt. Diese Koliken treten in Form heftigster, krampfartiger Schmerzen im rechten Oberbauch auf, nicht selten in den Abendstunden oder nachts, manchmal nach Diätfehlern. Die Schmerzen sind außerordentlich intensiv und strahlen nach rechts in den Rücken und die rechte Schulter, manchmal auch bis in den rechten Arm aus. Häufig kommt es während oder nach dem Anfall zum Erbrechen. Der Kranke ist blaß, die Stirn schweißbedeckt, der Puls ist klein und frequent. Objektiv findet sich eine Abwehrspannung im rechten Oberbauch (in leichten Fällen fehlt nur der rechte obere Bauchdeckenreflex). Zarteste Palpation steigert den Schmerz ins unerträgliche. Manchmal finden sich eine hyperaesthetische (Headsche) Zone im Bereich des 6.—10. Dorsalsegmentes rechts, manchmal auch des 3.—4. Cervicalsegmentes sowie ein umschriebener Druckpunkt rechts am Rücken in Höhe des 10.—12. Brustwirbels. Während des Anfalls besteht meist Meteorismus (durch reflektorische

Hemmung der Darm-Motorik), die Temperatur kann nach dem Anfall vorübergehend leicht erhöht sein. Das Serumbilirubin ist unmittelbar nach dem Anfall nicht selten etwas vermehrt, die Aldehydprobe im Harn positiv. Ikterus entwickelt sich nur, wenn die Kolik zur Austreibung eines Steines aus der Gallenblase in den Ductus choledochus geführt hat.

Die **Differentialdiagnose** der Gallensteinkolik hat in erster Linie rechtsseitige Nieren- und Ureterkoliken, Ulcusperforation und akute Pankreasnekrose zu berücksichtigen, seltener phlegmonöse Appendicitis, besonders bei retrocöcal gelegener Appendix. Man denke auch an Angina pectoris, deren Verlauf durch ein gleichzeitig bestehendes Gallensteinleiden intensiviert werden kann (wenngleich dabei häufiger Linksschmerz) sowie an tabische Krisen. Darm-, insbesondere Colonspasmen kommen häufig bei Nervösen und Psychopathen vor (irritables Colon, s. S. 90); sie verursachen jedoch niemals ein so schweres Krankheitsbild wie die echte Gallensteinkolik, insbesondere fehlt die Abwehrspannung.

Der weitere **Verlauf** des Gallensteinleidens ist im Einzelfall nie vorauszusagen. Er ist sowohl von der Größe und Menge der Konkremente abhängig als auch von dem Umstand, ob Komplikationen eintreten. Wie erwähnt, bleibt in einem großen Teil der Fälle das Leiden stumm oder geht in ein Latenzstadium mit verhältnismäßig geringen Beschwerden über. Komplikationen drohen durch Steineinklemmung im Choledochus mit seinen Folgen (Verschlußikterus), Sekundärinfektion (Cholecystitis und ascendierende Cholangitis), akute Pankreatitis (s. S. 141), schließlich durch Carcinomentwicklung.

Die *Einklemmung* eines Steines erfolgt meist vor der Papilla Vateri. Bei komplettem Verschluß des Gallenganges kommt es zu schnellem Anstieg des Serumbilirubins und der übrigen Gallenbestandteile im Blut (Gallensäuren, Cholesterin, alkalische Serumphosphatase). Für die klinische Differentialdiagnose gegenüber dem Parenchymikterus, besonders der Hepatitis, sind neben der Vorgeschichte besonders das Verhalten der alkalischen Serumphosphatase, der Transaminasen und des Serumeisens bedeutungsvoll (s. S. 110). Bleibt der Gallengangsverschluß längere Zeit bestehen, so nimmt die Haut einen mehr grünlichen Farbton an *(Verdinikterus)*. Häufig besteht quälender Juckreiz, die Haut des Patienten ist infolgedessen mit Kratzeffekten übersät. Der Stuhl ist entfärbt (Lehm- oder Mergelfarbe), im Harn findet sich reichlich Bilirubin, dagegen kein Uro- und Stercobilinogen.

Das Serumbilirubin erreicht Werte bis 20 mg/100 ml und darüber, davon geben 60—80% die direkte Diazoreaktion. Die Serum-Eiweißlabilitätsproben können lange Zeit normal bleiben, besonders wenn keine Infektion hinzutritt. Das Serumeisen ist — im Gegensatz zur Hepatitis — normal oder — bei Hinzutreten einer Infektion — erniedrigt (unter 100 γ/100 ml), das Serumkupfer erhöht. In den meisten Fällen von länger bestehendem Steinverschluß kommt es allerdings zu einer ascendierenden Gallengangsinfektion. Dann treten Temperaturen auf, und die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit ist beschleunigt.

Häufiger führen Steine im Ductus choledochus nicht zu einem kompletten Verschluß, die Galle findet vielmehr neben dem Stein noch ihren Weg in den Darm, was durch die meist eintretende starke Erweiterung des Choledochus begünstigt wird. Ein solcher *inkompletter Gallengangsverschluß* kann differentialdiagnostisch außerordentliche Schwierigkeiten bereiten. Es besteht dann ein *chronischer Subikterus*, manchmal von *intermittierendem* Charakter. Gelegentlich fehlt aber auch über lange Zeit jede Erhöhung des Serumbilirubins. Der Stuhl ist dementsprechend zeitweise gefärbt, die Aldehydreaktion im Harn positiv. Meist haben die Kranken infolge der gerade bei inkomplettem Verschluß fast regelmäßig ascendierenden Gallengangsinfektion subfebrile Temperaturen. Die Beschwerden können gering sein, unter Umständen auch ganz fehlen. In anderen Fällen kommt es immer wieder zu typischen Koliken. Die Differentialdiagnose gegenüber der chronischen subikterischen Hepatitis ist manchmal nur durch die Laparoskopie möglich, die bei inkomplettem Gallengangsverschluß eine charakteristische grünbraune Marmorierung der Leberoberfläche ergibt. Auch bei inkomplettem Verschluß kann die Bestimmung der alkalischen Serumphosphatase sowie der Serum-Eisen- und -Kupferkonzentration differentialdiagnostisch von großem Nutzen sein. Bleiben Gallensteine längere Zeit im terminalen Choledochus, insbesondere vor der Papilla Vateri liegen, so kann es durch Druckschädigung der Schleimhaut und sekundär-entzündliche Vorgänge zur Bindegewebsvermehrung und zur Verengerung der Papille kommen (sog. *Papillensklerose*, *stenosierende Papillitis*). Klinisch besteht das Bild des inkompletten Gallengangsverschlusses. Die ergiebigste *diagnostische Methode* bei allen Formen des inkompletten Gallengangsverschlusses ist die *Röntgenuntersuchung* mit *i.v. Injektion* des Kontrastmittels (z. B. Biligrafin) oder — bei negativem Cholangiogramm — die *percutane transhepatische Cholangiographie* (s. S. 130). Schließlich hat sich die Bestimmung der Bromsulphalein-Erscheinungszeit (vgl. S. 129) gerade bei der Diagnostik von Choledochuskonkrementen bewährt.

Gallenstauung kann von der Leber verhältnismäßig lange ertragen werden. Schließlich kommt es zur biliären Cirrhose, deren Entwicklung allerdings durch die gleichzeitige chronische Entzündung (Cholangitis) wesentlich mitbestimmt wird (vgl. S. 133).

4. Cholecystitis und Cholangitis

Die akute Cholecystitis ist meist eine Begleiterscheinung des Gallensteinleidens, seltener kommt sie in steinfreien Gallenblasen vor. Die Infektion erfolgt entweder vom Duodenum aus (cholangiogen), gelegentlich hämatogen über die Pfortader, sehr selten über die A. hepatica, wobei die Keime wahrscheinlich von der Leber in die Galle ausgeschieden werden. Als *Erreger* werden vornehmlich Colibacillen und Enterokokken gefunden, daneben aber auch Strepto- und Staphylokokken sowie Typhus- und Paratyphusbacillen. Wahrscheinlich gibt es auch eine abakterielle (chemische) Cholangitis, z. B. durch Übertritt von Pankreassaft in die Gallenblase (bei gemeinsamer Mündung von Ductus choledochus und pancreaticus).

Pathologisch-anatomisch finden sich alle Grade der entzündlichen Wandveränderung, vom Ödem über das fibrinös-eitrige Exsudat bis zu schwerster, ulceröser und gangränöser Entzündung. Die ganze Gallenblase kann in einen eitergefüllten Sack umgewandelt sein. Bei Verschluß des Cysticus kann sich schließlich aus einem solchen Gallenblasenempyem ein steriler Hydrops der Gallenblase entwickeln. Das Empyem kann in die freie Bauchhöhle perforieren und zur diffusen eitrigen Peritonitis oder — bei protrahiertem Verlauf — wenn genügend Zeit zur Verklebung mit Nachbarorganen (Netz, Colon) bleibt, zum pericholecystischen Abceß führen. Auch ein subphrenischer Abceß (s. S. 153) kann seinen Ausgang von einer eitrigen Cholecystitis nehmen. Die Abheilung erfolgt bei leichteren Formen unter Hinterlassung von strangförmigen Schleimhautnarben. Bei chronischem Verlauf kann die Gallenblase zunehmend schrumpfen und ihres Lumens verlustig gehen, somit schließlich funktionell ausgeschaltet werden. Dabei kommt es meist zu ausgedehnten pericholecystitischen Verwachsungen mit Netz und Nachbarorganen. Peritoneale Verwachsungsstränge im rechten Oberbauch, die man bei Laparotomien und Laparoskopien nicht selten als Nebenbefund sieht, verdanken ihre Entstehung fast immer einer überstandenen Cholecystitis.

Das **klinische Bild** der akuten Cholecystitis wird bestimmt durch die Zeichen der Entzündung: Fieber, Schmerzen im rechten Oberbauch (nicht von kolikartigem Charakter); im Blut Leukocytose mit Linksverschiebung und Beschleunigung der Blutkörperchensenkung. Schüttelfröste und stärkere Abwehrspannung lassen an die Entwicklung eines Empyems denken. Die Kranken sind völlig appetitlos, die Zunge ist belegt. Die Aldehydreaktion im Harn ist meist positiv. Das Serumbilirubin kann leicht erhöht sein, stärkerer Ikterus gehört dagegen nicht zu dem Bild der unkomplizierten Cholecystitis und weist auf Komplikationen (Cholangitis oder Steineinklemmung) hin. Die Duodenalsondierung ergibt entweder keinen Gallenblasenreflex oder, falls doch etwas B-Galle gewonnen wird, eine eiweiß-, leukocyten- und bakterienreiche Galle.

Bei der Röntgenuntersuchung ist das Cholecystogramm meist negativ.

Beim *Gallenblasenempyem* ist das Krankheitsbild schwerer, die Leukocytose höher, die Temperaturen können septischen Charakter annehmen.

Im Gegensatz zu dem charakteristischen Bild der akuten Cholecystitis kann die *chronische Cholecystitis* diagnostische Schwierigkeiten bereiten. Sie ist nicht selten mit einer Cholelithiasis kombiniert und verursacht ähnliche uncharakteristische Symptome von seiten des Magen-Darm-Kanals wie diese. Bei sorgfältiger Untersuchung finden sich aber doch häufig Zeichen, die auf einen *entzündlichen* Vorgang hinweisen: gelegentliche geringe Temperatursteigerungen, meist auch eine leicht bis mäßig beschleunigte Blutkörperchensenkung. Der Palpationsbefund ist ziemlich uncharakteristisch, manchmal werden Schmerzen bei tiefer Palpation in der Gallenblasengegend geäußert. Bei der Duodenalsondierung finden sich Leukocyten und Bakterien in der B-Galle. Diese Zustände können lange Zeit unerkannt bleiben; erst das negative Cholecystogramm weist schließlich auf das Bestehen einer chronischen Gallenblasenerkrankung hin.

Die akute *Cholangitis* entwickelt sich in den meisten Fällen aus einer Cholecystitis. In anderen Fällen entsteht sie nach einer Cholecystektomie, dann zeichnet sie sich durch große Rezidivneigung aus. Die Infektion erfolgt also fast immer durch in den Gallenwegen aufwandernde Erreger, d. h. ascendierend. Ob es auch eine descendierende (hämatogene) Cholangitis gibt (sog. „*Ausscheidungscholangitis*"), ist umstritten. Die Ausscheidung von Bakterien aus dem Blut in die Galle (z. B. bei Sepsis) ist allerdings eine gesicherte Tatsache.

Bei der *ascendierenden intrahepatischen Cholangitis* ist die Leber vergrößert und druckschmerzhaft. Histologisch finden sich entzündliche Infiltrate aus gelapptkernigen Leukocyten in der Umgebung der kleinsten Gallengänge, deren Epithel von ihnen durchsetzt wird. Aus einer solchen leukocytären Cholangitis können multiple Leberabscesse entstehen.

Klinisch besteht bei akuter ascendierender Cholangitis meist ein schweres Krankheitsbild mit Ikterus, septischen Temperaturen, unter Umständen Schüttelfrösten, Linksverschiebung sowie einer Erhöhung der alkalischen Serumphosphatase, der LAP und der Serum-Kupferkonzentration. Die Leber ist vergrößert und druckschmerzhaft. Auch die Leberfunktionsproben (z. B. Transaminasen) können mehr oder weniger stark pathologisch ausfallen, ein Zeichen dafür, daß das Leberparenchym von der Schädigung mit betroffen wird *(„Cholangiohepatitis")*.

Bei *chronischem* Verlauf ist das Bild weniger eindrucksvoll, hier kommt es nur gelegentlich zu kurzdauernden, manchmal allerdings in regelmäßigen Abständen wiederkehrenden, gelegentlich von Schüttelfrösten eingeleiteten Tempera-

tursteigerungen, Schmerzen in der Lebergegend und Schwellung des Organs, während Ikterus und charakteristische Blutveränderungen fehlen können. Auch bei diesen Fällen ist die Milz meist vergrößert, die Blutkörperchensenkung mittel- bis hochgradig beschleunigt. Solche chronisch-remittierenden Cholangitiden kommen nicht selten als Begleitkrankheit einer chronischen Cholecystitis, aber auch nach Cholecystektomie vor. Sie verlaufen über viele Jahre und münden schließlich in eine *cholangitische Lebercirrhose* aus. Gelegentlich läßt sich dabei auch eine Beteiligung des Pankreas nachweisen (s. S. 142). Bei Behinderung des Gallenabflusses durch Choledochussteine, entzündliche Papillensklerosen und Tumoren (Papillen- und Pankreaskopf-Carcinom) ist die chronische ascendierende Cholangitis eine sehr häufige Begleiterscheinung. Unter „*Cholangitis lenta*" versteht man ein sehr seltenes chronisches Krankheitsbild, das durch *Streptococcus viridans* hervorgerufen wird und seine Entstehung einer hämatogenen descendierenden Infektion mit besonderer Lokalisation im Bereich der kleinsten präcapillaren Gallengänge verdankt. Klinisch besteht das Bild einer schleichenden Sepsis mit Leber- und Milzvergrößerung. Manchmal lassen sich auch Zeichen einer Endokarditis nachweisen (vgl. I, S. 492). Die Frage, ob es sich bei der Cholangitis lenta wirklich um eine besondere Krankheitseinheit handelt, ist umstritten.

Die **Diagnose** der intrahepatischen Cholangitis gründet sich im wesentlichen auf das klinische Bild und den blutchemischen Befund (Senkungsbeschleunigung, Erhöhung der alkalischen Serumphosphatase, Leucin-Aminopeptidase und Serum-Kupfer-Konzentration); sie muß aber in jedem Fall durch eine sorgfältige röntgenologische Untersuchung der extrahepatischen Gallenwege vervollständigt werden. Dabei gilt es vor allem, kein Choledochuskonkrement (insbesondere keinen Papillenstein) und keine Papillensklerose zu übersehen. Die Leberpunktion ist bei intrahepatischer Cholangitis wegen der Möglichkeit der Infektion des Peritoneums nicht ungefährlich. Bei allen ätiologisch unklaren Fällen dringe man auf die operative Revision der Leberpforte.

Als *primär stenosierende („sklerosierende") Cholangitis* wird ein sehr seltenes Krankheitsbild bezeichnet, das durch eine lokalisierte oder — selten — diffuse chronische Entzündung der extrahepatischen Gallenwege hervorgerufen wird. *Histologisch* liegt eine mit starker Bindegewebsbildung einhergehende Entzündung der submukösen und subserösen Wandschichten vor mit histio-lymphocytären Infiltrationen und Bildung kleiner Neuromknoten. Das *klinische Bild* entspricht dem des inkompletten bzw. kompletten Verschlußikterus. Die *Ätiologie* ist ungeklärt, das vereinzelt beobachtete Zusammentreffen mit einer retroperitonealen Fibrose läßt an Beziehungen zu den sog. „Kollagenosen" (s. I, S. 269) denken. Die *Therapie* ist chirurgisch (Aufbougierung der Stenose mit temporärer Einlage eines T-Drains oder Hepato- bzw. Cholecystoduodenostomie).

5. Die Dyskinesien der Gallenwege

Funktionelle Störungen der Gallenwegsmotorik sind sehr häufig, besonders bei Frauen, bei denen sie nicht selten in Abhängigkeit vom menstruellen Cyclus auftreten. Bedenkt man die Art der nervösen Steuerung der Gallenblasentätigkeit, so ist es leicht verständlich, daß die Gallenblase, ebenso wie andere Organe (Herz, Magen-Darm-Kanal), das Ausdrucksorgan vegetativer Dysregulationen sein kann. Das klinische Bild der Gallenwegsdyskinesie kann von dem der organischen Gallenblasenerkrankungen, insbesondere der Cholelithiasis, nur schwer zu trennen sein. Auch bei den funktionellen Störungen bestehen uncharakteristische Beschwerden, die meist in den rechten Oberbauch lokalisiert werden, manchmal im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme, häufiger dagegen in Abhängigkeit von der seelischen Verfassung auftreten. Gerade dieser letztgenannte Umstand macht das Vorliegen einer Dyskinesie wahrscheinlich. Die Beschwerden können sich bis zu kolikartigen Schmerzen steigern, doch sind die Anfälle meist nicht so heftig wie bei echter Steinkolik. Häufig besteht gleichzeitig starke Obstipation. Bei der Röntgenuntersuchung findet sich manchmal eine besonders gute Kontrastdarstellung der Gallenblase (Folge vermehrter Konzentrationsarbeit durch gesteigerten Vagustonus), dagegen eine mangelhafte Entleerung auf Reiz (Fett-Ei-Mahlzeit), wohl infolge eines Krampfes des Collum-Cysticussphincters (sog. *hypertonische* Stauungsgallenblase). Die *hypotonische* Form ist gekennzeichnet durch eine sehr große, schlaffe, nur schwach kontrastmittelgefüllte Gallenblase. Ob es auch isolierte Motilitätsstörungen des Sphincter Oddi gibt, erscheint fraglich. Wahrscheinlich sind auch diese Dyskinesien Teilerscheinung einer Störung im Zusammenspiel aller Abschnitte des extrahepatischen gallenableitenden Systems. In manchen Fällen dürften die Dyskinesien das Vorstadium einer organischen Gallenblasenerkrankung, insbesondere einer Cholelithiasis sein.

6. Therapie der Cholecystopathien

Bei der Behandlung des Gallensteinleidens hat man zu bedenken, daß ein großer Teil der Steinträger praktisch das ganze Leben lang beschwerdefrei bleibt, und daß auch nach einer Zeit mit mehr oder weniger heftigen Beschwerden wieder völlige Beschwerdefreiheit eintreten kann. Andererseits ist die Gefahr der *Komplikationen* nicht gering zu veranschlagen. Von diesen Komplikationen macht der *Gallengangsverschluß* (auch der *inkomplette* Verschluß) in jedem Fall das Eingreifen des Chirurgen erforderlich. Die Abtreibung eines im Choledochus festgeklemmten Steines gelingt nur in den seltensten Fällen. Auch die Abtreibung kleiner Steine aus der Gallenblase mit Hilfe der sog. *Ölkur* (100—200 cm^3 Olivenöl tägl.) ist problematisch. Eine medikamentöse Steinauflösung gibt es (im Gegensatz zu der bei Laien weitverbreiteten Ansicht) nicht. Dagegen scheinen *Spontanauflösungen* (oder -zertrümmerungen) von Gallensteinen gelegentlich vorzukommen (besonders wohl bei reinen Cholesterinsteinen).

Bei der *konservativen Therapie* des Gallensteinleidens nimmt die *Diät* die erste Stelle ein. Sie soll alle Speisen vermeiden, zu deren Verdauung größere Gallenmengen erforderlich sind, und die eine cholekinetische Wirkung entfalten. Ferner müssen Nahrungsmittel, die den Magen-Darm-Kanal stark belasten, vermieden werden (Hülsenfrüchte, grobe Gemüse). In der Nahrung ist also besonders das Fett, vor allem schwer verdauliches Fett (Schweinefett, Rindertalg, Cocosfett) zu beschränken. Besonders schlecht vertragen werden meist Speisen, in die das Fett in heißem Zustand eingezogen ist (also Fettgebackenes). Auch Bohnenkaffee und Alkohol

sind zu meiden, ebenso starke Gewürze. Häufige kleine Mahlzeiten sind anzuraten, jede Überlastung des Magens ist schädlich. Die *medikamentöse Therapie* stützt sich auf *choleretisch* wirkende Mittel wie gallensaure Salze (Präparate: Decholin, Choleval u. a.), 1-Phenylpropanol (Felicur), p-Oxyphenylsalicylamid (Driol), Rettichextrakt (z. B. Raphabil), ferner Präparate aus verschiedenen exotischen Curcumaarten, deren wirksames Prinzip das p-Tolymethylcarbinol darstellt (Präparate: Temoebilin, Synthobilin). Darüber hinaus gibt es noch zahlreiche andere pflanzliche Choleretica, deren Wirksamkeit allerdings den Curcumaextrakten nachsteht, z. B. aus Chelidonium maius, Artemisia absinthium (Wermut), Silybrum Marianum (Mariendistel), Taraxacum (Löwenzahn) u. a. m. Sie bilden den wirksamen Bestandteil einer großen Zahl von Industriepräparaten.

In vielen Fällen chronischer Cholecystopathie bewähren sich *Trinkkuren mit Minneralwässern* (Karlsbader, Mergentheimer, Kissinger). Diese Wässer wirken zum Teil durch ihren cholagogen, zum Teil durch ihren laxierenden Effekt. *Regelung der Darmtätigkeit* ist überhaupt ein wichtiger Bestandteil der Gallentherapie. Auch vorsichtige physikalische Maßnahmen beeinflussen die Beschwerden häufig günstig (Wärmeapplikation in Form von heißen Leibwickeln, Fangopackungen, Kurzwellen, evtl. auch subaquale Darmbäder). Die *akute Gallensteinkolik* erfordert die Anwendung von *spasmolytisch* wirkenden Mitteln (Atropin und Derivate, Nitrite). Häufig ist eine gleichzeitige Morphingabe nicht zu umgehen. Niemals Morphin allein, da es den Tonus des Sphincter Oddi erhöht. Auch heiße Kataplasmen auf die Lebergegend können im akuten Fall schmerzlindernd wirken. Die Coupierung des Schmerzanfalls gelingt häufig durch eine paravertebrale Novocaininjektion.

Die Therapie der entzündlichen Gallenwegskrankheiten ist durch die *Sulfonamide* und bes. die *Antibiotica* heute erheblich erleichtert. Die meisten modernen Sulfonamide sind gut gallengängig. Sie können bei akuter Cholecystitis und Cholangitis unbedenklich gegeben werden, solange kein stärkerer Ikterus besteht. Noch wirkungsvoller sind meist Antibiotica. Sowohl Penicillin (insbesondere die modernen *halbsynthetischen Penicilline mit Breitspektrum-Wirkung*) wie Streptomycin werden in die Galle ausgeschieden, am besten haben sich die *Tetracycline* bewährt. Beim Versagen der Therapie empfiehlt es sich, die Empfindlichkeit der aus der Duodenalsonde gezüchteten Keime gegen das Antibioticum zu testen.

Bei *chronischer Cholecystitis* mit Verschluß des Ductus cysticus versagt die Chemotherapie gelegentlich, da das Medikament nicht in die Gallenblase gelangt und auch vom Blutweg her infolge der bindegewebigen Wandverdickung nicht mehr in ausreichender Konzentration an den Herd der Entzündung herankommt. Hier tritt die *chirurgische Therapie* in ihr Recht. Sie ist außerdem immer indiziert beim Hydrops der Gallenblase. Die chirurgische Behandlung des unkomplizierten Gallensteinleidens ist immer dann zu empfehlen, wenn sich durch konservative Maßnahmen keine Beschwerdefreiheit oder zumindest kein erträglicher Zustand erreichen läßt. Entscheidend sind oft soziale Gesichtspunkte, doch sollte man immer die Gefahr von Komplikationen im höheren Alter, insbesondere die der Carcinomentwicklung (vgl. S. 136) berücksichtigen. Deshalb raten viele Autoren heute zur Frühoperation. Zu bedenken ist freilich, daß nicht alle Kranken nach der Operation völlig beschwerdefrei werden. Die Angaben über die Häufigkeit *postoperativer Beschwerden* schwanken zwischen 5 und 40% (im Durchschnitt dürften sie um 10% liegen). Wenn sich die Operation als unumgänglich erweist, sollte nicht zu lange gewartet werden, da die Operationsmortalität nach dem 50. Lebensjahr erheblich ansteigt. Reine Dyskinesien sind niemals Gegenstand chirurgischer Intervention.

Die *nach einer Cholecystektomie zurückbleibenden oder erneut auftretenden Beschwerden* bestehen meist in Schmerzen, die krampfartigen Charakter annehmen können, nicht selten aber auch in Form eines Dauerschmerzes mit gelegentlichen Exacerbationen das klinische Bild bestimmen. Ihre Ursache ist wohl weniger in den zu oft angeschuldigten Verwachsungen als in Dyskinesien zu suchen, deren Entstehung durch die veränderten Druckverhältnisse im gallenableitenden System (Fortfall der druckausgleichenden Gallenblase!) begünstigt wird. Dafür spricht die Beobachtung, daß solche Beschwerden bevorzugt nach Entfernung einer noch funktionstüchtigen Gallenblase auftreten. Möglicherweise sind auch Amputationsneurome im zurückgelassenen Cysticusstumpf von Bedeutung. Die Diagnose eines solchen „*Postcholecystektomie-Syndroms*" darf erst gestellt werden, wenn organische Ursachen der Beschwerden (insbesondere Choledochussteine, chronische Pankreatitis, Papillensklerose) oder Krankheiten außerhalb der Gallenwege (z. B. Ulcus duodeni) mit Sicherheit ausgeschlossen sind. Die Therapie ist eine schwierige und häufig undankbare Aufgabe. Spasmolytica, Diät und Wärmeapplikation sind ihre wesentlichen Hilfsmittel. In schweren, konservativ nicht zu beeinflussenden Fällen kann die transthorakale Sympathektomie (nach Cux) versucht werden.

7. Tumoren der Gallenwege

Gutartige Tumoren der Gallenwege sind so selten, daß sie hier übergangen werden können. Ganz vereinzelt sind Fälle von Verschlußikterus durch ein *Gallengangsadenom* beschrieben worden. Gelegentlich kommen *Polypen* der Gallenblasenschleimhaut röntgenologisch zur Darstellung und können zur Verwechslung mit Konkrementen Anlaß geben.

Von den *malignen* Geschwülsten gewinnt vor allem der *Krebs der Gallenblase* und der großen Gallengänge, speziell der *Papilla Vateri*, praktische Bedeutung. Histologisch handelt es sich in der Mehrzahl der Fälle um Adenocarcinome. Sie machen etwa 3—4% aller Carcinome aus.

Das *Gallenblasencarcinom* entwickelt sich meist auf dem Boden einer chronischen Cholecystitis bzw. Cholelithiasis (in etwa 7% aller Gallensteinfälle kommt es zur Carcinomentwicklung, in etwa 60% aller Gallenblasencarcinome enthält die Gallenblase gleichzeitig Gallensteine). Dementsprechend erkranken Frauen wesentlich häufiger an Gallenblasenkrebs als Männer (3—5mal so häufig). Diese Tatsache ist eine gute Stütze für die Lehre von der Bedeutung chronischer Reize für die Carcinogenese; sie mahnt, bei der Indikationsstellung zur Cholecystektomie nicht allzu zurückhaltend zu sein, insbesondere, wenn sich Zeichen einer chronischen Entzündung nachweisen lassen.

Das **klinische Bild** des Gallenblasenkrebses ist im Anfangsstadium so uncharakteristisch, daß die Erkrankung meist erst diagnostiziert wird, wenn es für die chirurgische Therapie zu spät ist. Manchmal bestehen im Beginn uncharakteristische Symptome wie bei Cholecystopathie (Druckgefühl im rechten Oberbauch, dyspeptische Beschwerden), die den Kranken um so weniger aufmerken lassen, als es sich meist um Gallensteinträger handelt, die sich längst mit ihren Beschwerden abgefunden haben. Nur selten bestehen zu diesem Zeitpunkt schon andere auf Tumor verdächtige Symptome (Anämie, Ge-

wichtsverlust). In vielen Fällen führt erst der unvermittelt einsetzende Ikterus den Kranken zum Arzt, besonders dann, wenn das Carcinom seinen Ausgang vom Gallenblasenhals nimmt und gegen den Choledochus vorwächst. Dann kommt es rasch zur Gelbsucht mit allen Zeichen des kompletten Verschlußikterus. Die Blutkörperchensenkung ist fast immer beschleunigt. Da das Gallenblasencarcinom frühzeitig in die Leber metastasiert, ist diese meist schon vergrößert, wenn der Patient den Arzt aufsucht. Auch die Gallenblase kann — besonders wenn der Tumor im Halsteil sitzt — vergrößert und von außen als prall-elastischer Tumor tastbar sein, in anderen Fällen entzieht sie sich dem palpatorischen Nachweis.

Der **weitere Verlauf** wird von der fortschreitenden Durchwachsung der Leber durch den Tumor bzw. die Metastasierung bestimmt, die infolge der reichlichen Lymphbahnen zwischen Gallenblase und Leber besonders schnell und ausgiebig vor sich geht. Auch die Lymphknoten an der Leberpforte erkranken frühzeitig. Nicht selten kommt es auch zur Aussaat in das Peritoneum mit ausgedehntem Ascites.

Die **Diagnose** des Gallenblasencarcinoms ist klinisch kaum zu stellen. Frühdiagnosen sind meist Zufallsbefunde bei Cholecystektomien, die unter der Diagnose Cholelithiasis oder chronische Cholecystitis vorgenommen wurden. Die Röntgenuntersuchung (Cholecystographie) liefert fast immer negative Ergebnisse. Die Darstellung eines Tumors als Füllungsdefekt bei kontrastmittelgefüllter Gallenblase gehört zu den größten Seltenheiten. Auch bei der Laparoskopie ist das Gallenblasencarcinom erst zu erkennen, wenn es die Wand durchsetzt hat und Veränderungen an der Serosa hervorruft. Die **Prognose** des Gallenblasenkrebses ist infolgedessen sehr schlecht.

Das *Carcinom der Papilla Vateri* macht sich schon frühzeitig durch die schmerzlose Entwicklung eines Ikterus vom Verschlußtyp (Verdinikterus, s. S. 110) bemerkbar. Meist besteht starkes Hautjucken. Die Gallenblase kann maximal erweitert sein und bei der Palpation als großer, prall-elastischer, schmerzloser Tumor imponieren *(Courvoisiersches Zeichen)*. Der laparoskopische Befund einer grünen Leber bei hochgradig gestauter Gallenblase spricht für Sitz des Verschlusses im Ductus choledochus. In seltenen Fällen läßt sich ein Papillentumor bei der Röntgenuntersuchung (Duodenographie, s. S. 62) als rundlicher Füllungsdefekt im Duodenum darstellen. Die Symptomatologie ähnelt im übrigen weitgehend der des Prankreaskopfcarcinoms (s. S. 147).

Die **Therapie** der Gallenwegscarcinome kann nur chirurgisch sein, doch kommt sie bei der Neigung dieser Tumoren zu frühzeitiger Metastasierung meist zu spät. Bei Carcinomen der Papille kann die totale Duodeno-Pankreatektomie versucht werden. Auch bei inoperablen Tumoren empfiehlt sich der Versuch einer Cholecysto-Duodenostomie. Danach kommt es häufig vorübergehend zu einem Rückgang des Ikterus, Aufhören des Juckreizes sowie erstaunlicher Besserung des Allgemeinzustandes. Der weitere Verlauf wird dann durch Geschwindigkeit und Ausmaß der Metastasierung oder die Art der Ausbreitung des Primärtumors bestimmt. Die internistischen Maßnahmen beschränken sich im wesentlichen auf die Bekämpfung des Juckreizes [Kleiebäder, Waschungen mit Franzbranntwein; Desitin- und Calmitolsalbe, Versuch mit parenteralen Gaben von Antihistaminica (Antistin, Pyribenzamin, Avil, Luvistin) und andere Präparate].

H. Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse

KURT BECK

Mit 2 Abbildungen

Erkrankungen des Pankreas spielen in der täglichen Praxis insofern eine besondere Rolle, als sie einmal zu häufig, ein anderes mal zu selten diagnostiziert und behandelt werden. Dies liegt nicht zuletzt an der schweren Zugänglichkeit des Organs. So ist es fast unmöglich, eine sog. Pankreopathie als Ursache unklarer Oberbauchbeschwerden auszuschließen. Und man mag versucht sein, eine Behandlung mit Pankreasfermentpräparaten zu beginnen, wo viel eher ein psychotherapeutisches oder sozialpädagogisches Angehen des Leidens angebracht wäre.

Andererseits kann die Manifestation wirklicher Affektionen des Pankreas so uncharakteristisch verlaufen, daß sie auch einer subtilen Diagnostik entgeht.

Da bei der Autopsie das Pankreas selten intakt ist, auch wenn der Betroffene zu Lebzeiten niemals an seiner Bauchspeicheldrüse gelitten hatte, läßt sich beim heutigen Stand unseres Krankheitsbegriffes schwer sagen, wie häufig Bauchspeicheldrüsenerkrankungen wirklich sind.

I. Entwicklung und Anatomie des Pankreas, Anomalien; Physiologie

Das Pankreas entwickelt sich zusammen mit der Leber und den Gallenwegen aus dem Darmrohr. Es entsteht aus einer kleineren ventral-caudalen und einer größeren dorsal-cranialen Anlage. Beide wandern bei der Darmdrehung auf die linke Seite — die ventral-caudale nach dorsal um den Darm herum — und verschmelzen. Aus der ventral-caudalen entsteht der caudale Anteil des Pankreaskopfes mit dem bis zur Flexura duodeno-jejunalis reichenden Processus uncinatus. Das ganze übrige Pankreas mit den restlichen Anteilen des Kopfes, dem Körper und dem Schwanz stammt von der dorsal-cranialen Sprosse ab. Schließlich legt sich der Pankreaskopf ganz in die Konkavseite des Duodenums hinein und ist mit dieser fest verwachsen. So wird es verständlich, daß sich anatomische Veränderungen des Pankreaskopfes an der inneren Kontur des Duodenums widerspiegeln. Der Pankreaskörper zieht vom Kopf aus nach cranial über den 1.—2. Lendenwirbelkörper hinweg, um lateral davon in den Pankreasschwanz überzugehen. Dieser endet hoch oben am Milzhilus. Insgesamt liegt das Organ retroperitoneal und ist von der freien Bauchhöhle noch durch die Bursa omentalis getrennt.

Anomalien. Zum *Pancreas anulare* kommt es durch eine gestörte Wanderung der ventral-caudalen Pankreasanlage bei der Darmdrehung. Es resultiert eine ringförmige Einengung der Pars descendens des Duodenums durch Pankreasgewebe. Dabei kann sich eine Duodenalstenose unterhalb der Gallengangseinmündung entwickeln, die zu chronischem galligem Erbrechen führt. Die Stenose ist dann entweder durch operative Durchtrennung des Pankreasgewebes zu beseitigen oder durch eine Enteroanastomose zu umgehen.

Versprengte Reste des Pankreas finden sich zuweilen im Magen, Duodenum, Jejunum oder in einem Meckelschen Divertikel. Meist bleiben sie harmlos. Prinzipiell können sie jedoch von jeder Erkrankung des eigentlichen Pankreas wie Pankreatitis, Cystenbildung, Entartung, Inselzelladenom befallen werden. Mitunter treten sie als Ulcus pepticum in Erscheinung und führen zu Blutungen. Die Heilung geschieht durch lokale Excision des ektopischen Gewebes.

Pankreasgangsystem. Das Pankreas wird in der Regel entsprechend seiner Anlage von 2 Gängen drainiert, die jedoch bei der Verschmelzung der beiden Sprossen derart fusionieren, daß der Hauptpankreasgang, der Ductus Wirsungianus, über die ursprünglich ventral-caudale Anlage in die untere größere Papille, die Papilla Vateri, mündet, während der kleinere Ductus Santorini cranial davon in der Papilla minor endet. Häufig kommunizieren die beiden Gänge über mehr oder weniger ausgeprägte Zwischenverbindungen. Abweichungen während der Verschmelzung können zu den verschiedensten noch nicht unter den Begriff Anomalie fallenden Variationen führen.

Klinisch wichtiger sind die Beziehungen des Pankreas und seines Gangsystems zum Gallenwegssystem. Der distale Teil des Ductus choledochus ist auf eine größere Strecke in den Pankreaskopf eingebettet und bleibt deshalb von dessen Schicksal nicht verschont. Zudem mündet er in etwa 70% mit dem Ductus Wirsungianus zusammen nach einer unterschiedlich langen gemeinsamen Ampulle in die Papilla Vateri, eine Folge davon, daß die ventral-caudale Pankreassprosse häufig nicht direkt vom Darmrohr ausgeht, sondern sich vom Gallenwegsanteil der Leberanlage abzweigt.

Gefäßversorgung. Arteriell wird das Pankreas vor allem von Ästen der A. coeliaca versorgt, so der Kopf durch die Verzweigungen der aus der A. hepatica stammenden A. gastroduodenalis, Korpus und Schwanz durch Äste der A. lienalis. Diese kommunizieren mit weniger bedeutungsvollen, von caudal her kommenden Ästen der A. mesenterica cranialis.

Klinisch und diagnostisch wesentlich sind auch die engen Lagebeziehungen des Pankreas zur Pfortader, die unmittelbar hinter dem oberen Rand des Pankreashalses ihre Wurzel hat, und zur Vena lienalis, der das Pankreas mit Korpus und Schwanz unmittelbar aufliegt.

Physiologie. Der Funktion des Pankreas als Exkretions- und Inkretionsorgan entspricht sein histologischer Aufbau. Es ist eine Drüse mit Acini und dem dazugehörigen Ausführungsgangsystem, in die eingestreut vor allem im Bereich des Korpus und Schwanzes sich der inkretorische Anteil — er macht nur 3% des Pankreasgesamtgewichtes aus — in Form der Langerhansschen Inseln findet.

Die Acinuszellen bilden die Verdauungsfermente, die in deren apikalem Ende als Zymogengranula gespeichert und während der Verdauungsphase in das Acinuslumen ausgestoßen werden. Folgende Verdauungsenzyme werden produziert: Amylase, Lipase, Ribo- und Desoxyribonuklease, Trypsin, Chymotrypsin, Carbopeptidase, Elastase, Phospholipase A. Ihre verschiedenen pH-Optima reichen vom Neutralen bis zum leicht Alkalischen (pH 6,8—9). Nur die Amylase, die Lipase und die Nukleasen werden vom Pankreas bereits als aktive Enzyme ausgeschieden. Dabei wird die Aktivität der Lipase noch durch die Gallensäuren gesteigert. Die übrigen Enzyme liegen in ihrer inaktiven Form, d.h. als Proenzyme vor. Der erste Schritt der Aktivierung ist die Bildung von Trypsin aus Trypsinogen durch die Einwirkung der Enterokinase des Darmes. Trypsin bildet dann nicht nur weiteres Trypsin aus Trypsinogen durch Autokatalyse, sondern aktiviert auch die übrigen Proenzyme in der üblichen Weise durch Absprengung eines Peptidrestes.

Eine andere „tryptische" Möglichkeit mit klinischer Bedeutung ist die Bildung des kreislaufwirksamen Kallikreins aus Kallikreinogen.

Neben den Enzymen produzieren die Acinuszellen Enzyminhibitoren zum Schutz gegen eine vorzeitige Enzymaktivierung.

Das Pankreas scheidet pro Tag etwa 1,5 Liter Flüssigkeit aus. Sie stammt ebenso wie das zur Aufrechterhaltung ihrer Alkalität notwendige Bicarbonat aus den Epithelien des Gangsystems und der Schaltstücke. Letztere ragen weit in das Acinuslumen hinein, so daß die Enzyme sofort ausgespült werden können. Die Bildung von Bicarbonat wird durch die in diesen Zellen reichlich vorhandene Carboanhydrase bewirkt.

Gesteuert wird die Pankreassekretion einmal nerval, vor allem durch den Nervus vagus, zum anderen hormonell über die Gewebshormone Pankreozymin und Secretin. Diese werden von der Duodenalschleimhaut ins Blut ausgeschüttet, wenn Nahrungsbestandteile oder Magensäure ins Duodenum gelangen. Pankreozymin stimuliert wie der Vagus vornehmlich die Enzymausschüttung, Secretin hauptsächlich die Wasser- und Bicarbonatproduktion.

Das exokrine Pankreas ist das Hauptdigestionsorgan, sein vollständiger Funktionsausfall kann vom Organismus nicht kompensiert werden.

II. Allgemeine diagnostische Methoden

Wie erwähnt, ist die Pankreasdiagnostik bei der versteckten Lage des Organs besonders schwierig. Den üblichen klinischen Untersuchungsverfahren wie Palpation und Perkussion ist es kaum zugänglich. Auch mit den modernen endoskopischen Methoden ist es nur ausnahmsweise zu Gesicht zu bekommen, geschweige denn einer Biopsie zugänglich zu machen. Selbst chirurgische Biopsien werden wegen des Mißverhältnisses der Aussagekraft des histologischen Befundes zum Risiko des Eingriffes (Pankreasfistel) meist abgelehnt.

Röntgendiagnostik. Leider gibt es bis heute kein Röntgenkontrastmittel, das vom Pankreas selektiv ausgeschieden und die Ausführungsgänge oder das Pankreas darstellen würde.

In der Routine bedient man sich indirekter röntgenologischer Zeichen: Verdrängungen, sekundäre Wandveränderungen und funktionelle Störungen der Nachbarorgane werden mit Hilfe von Magen-Darmpassage, Colonkontrasteinlauf und Cholecysto-Cholangiographie erfaßt. Bei der subtileren Technik der hypotonen Duodenographie wird die Kontur des Pankreaskopfes nach medikamentöser Erschlaffung der Duodenalmuskulatur besonders gut zur Darstellung gebracht.

Weitere differenzierte Röntgenmethoden sind Gefäßdarstellungen des Pankreas durch die Arteriographie nach Katheterisierung der A. coeliaca und ihrer Äste sowie der A. mesenterica cranialis, ferner die Splenoportographie zur Darstellung pankreasbedingter Veränderungen an Milzvene und Pfortader. Gerade die sukzessive Verfeinerung der selektiven Arteriographie — etwa durch gleichzeitige Stimulation der Durchblutung mit Secretin — läßt auf wesentliche diagnostische Fortschritte hoffen (s. Abb. 1).

Isotopendiagnostik. Man macht sich den enormen Eiweißumsatz des Pankreas und seine Affinität zur Aminosäure Methionin zunutze, um das Organ szintigraphisch darzustellen. Das Selenisotop 75 Se, in Form von Selenmethionin verabreicht, wird im Pankreas gespeichert. Dabei wirkt sich jedoch die gleichzeitige Speicherung

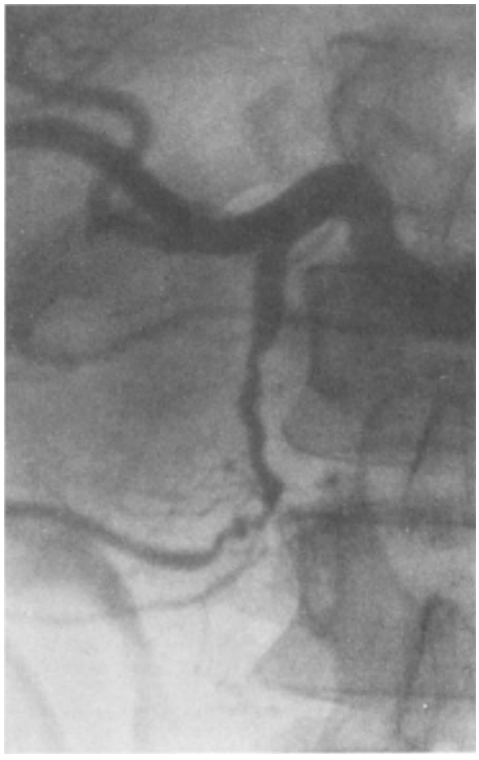


Abb. 1. Pankreaskopf-Carcinom, Arteriographie. Typische Wandunregelmäßigkeiten an der A. Gastroduodenalis. (Prof. H. Weißleder, Deutsche Klinik für Diagnostik, Wiesbaden)

der markierten Aminosäure in der Leber störend aus. Es wurden deshalb sog. Subtraktionsmethoden entwickelt, bei denen nach Darstellung der Leber mit einem anderen Isotop das Pankreasszintigramm vom Leberszintigramm isoliert betrachtet werden kann. Die nur grobe Veränderungen anzeigende Methode ist vorerst auf die Tumordiagnostik beschränkt.

Ultraschalldiagnostik. Das Echomuster der Ultraschalltomographie registriert Konsistenzveränderungen in den untersuchten Organen, ist also ebenfalls zur Tumordiagnostik besonders geeignet. Ihre Anwendung in der Pankreasdiagnostik wird wie die anderer Methoden durch die versteckte Lage des Pankreas erschwert, Pankreaskopftumoren und v.a. Pankreascysten können jedoch häufig nachgewiesen werden. Ihr Vorteil liegt in der besonders geringen Belästigung des Patienten — „bed-side"-Diagnostik beim kachektischen Kranken.

Laparoskopie. Relativ selten und meist nur beim fortgeschrittenen Pankreasmalignom gelingt es, einen von retroperitoneal ins Abdomen vorgewölbten Tumor laparoskopisch einzusehen bzw. mit Hilfe einer Tastsonde darzustellen. Durch den Nachweis indirekter Zeichen bietet jedoch die Laparoskopie in der Pankreastumordiagnostik ein wichtiges Hilfsmittel. So weisen z.B. eine große gestaute Gallenblase mit grüner Verschlußikterusleber auf ein Papillen- oder Pankreaskopfcarcinom hin. Im Zweifelsfalle kann die laparoskopische Cholecysto-Cholangiographie oder die transhepatische Cholangiographie den Befund weiter klären. Maligne Kontrastmittelabbrüche am intrapankreatischen Anteil der ableitenden Gallenwege können dabei besonders gut zur Darstellung kommen.

Mitunter wird ein abgelaufener pankreatitischer Schub erst laparoskopisch durch den Nachweis verkalkter Fettgewebsnekrosen, sog. Kalkspritzer an Netz und Peritoneum diagnostiziert.

Duodenoskopie, Pankreaticographie. Seit neuestem ermöglicht die Duodenoskopie mit Glasfiberendoskopen eine unblutige Darstellung und Sondierung der Papilla Vateri. Dabei können die Pankreasgänge mit Röntgenkontrastmittel gefüllt und sichtbar gemacht werden.

Tumoren der Papille und des Pankreaskopfes, die ins Duodenum einbrechen, lassen sich verifizieren und bioptisch sichern.

Duodenalsondierung. Die überall leicht durchführbare Duodenalsondierung hat in der Pankreasdiagnostik einmal die Bedeutung — evtl. in Verbindung mit der Bestimmung der Bromthaleinerscheinungszeit (Caroli-Test) und der Prüfung des Duodenalsaftes auf Pankreasenzyme — einen Gangverschluß zu verifizieren. Zum anderen dient sie der Gewinnung von cytologischem Material bei Verdacht auf ein Pankreasmalignom. Die Pankreascytologie ist jedoch eine sehr diffizile Untersuchungsmethode, die viel Erfahrung erfordert. Schließlich wird die Duodenalsondierung noch zur Pankreasfunktionsprüfung verfeinert (s.u.).

Verdauungsenzyme in Blut und Harn, Provokationstests. Geringe Mengen von Pankreasenzymen finden sich normalerweise im Blut. Aufstau von Pankreassekret oder Schädigung der Acinuszellmembranen führen zum stärkeren Fermentübertritt, der sog. Fermententgleisung. Auch im Harn werden die Enzyme dann in höherer Konzentration ausgeschieden.

Am gebräuchlichsten ist die Bestimmung der *Amylase* in Blut und Urin. Die Angaben über die Normalwerte schwanken. Bei der heute üblichen Bestimmungsmethode nach Somogyi, bei der die Zuckerfreisetzung aus Stärke quantitativ gemessen wird, liegt die obere Normgrenze bei 150—180 E. Größere Schwankungen zeigen die Harnwerte. Im Durchschnitt betragen sie das 2—6fache der Blutkonzentrationen.

Von manchen Autoren wird die Bestimmung der Serum*lipase* für diagnostisch zuverlässiger gehalten als die der Amylase.

Bei der akuten Pankreatitis, der Hauptursache der Fermententgleisung, können die Amylasewerte bis zu einer Zehnerpotenz über der Norm liegen, während leichtere Anstiege auch bei nichtpankreatitischen Erkrankungen wie Speichelgangsverschlüssen, Parotitiden, Ulcusperforationen, Ileus und im Blut — wegen der erniedrigten Clearance — auch bei urämischen Nierenerkrankungen auftreten können. Nach Opiaten wie Morphin und Codein kann es durch Spasmen des Sphincter Oddi zu leichten Amylaseerhöhungen kommen.

Bei dringendem Verdacht auf eine Pankreaserkrankung und normaler Serumamylase oder -lipase kann man versuchen, die Fermententgleisung durch Secretin und Pankreozymin zu *provozieren*. Beim Normalen steigen Amylase bzw. Lipase auf den Reiz nicht wesentlich an. Erreicht die Amylase nach Stimulation über 200 Somogyi-E, so ist die Annahme einer Pankreasaffektion gerechtfertigt. Empfindlicher als die Amylase reagiert offenbar auch beim Provokationstest die Serumlipase. Fortgeschrittene Parenchymzerstörungen können allerdings zu falsch negativen Werten führen.

Etwa gleiche diagnostische Aussagekraft wie der Amylaseerhöhung kommt der Erhöhung des *Antithrombintiters* zu, der die Kapazität des Patientenplasmas anzeigt, die thrombinbedingte Gerinnung eines Normalplasmas zu verzögern.

Endokrine Funktionsdiagnostik. Zu jeder sorgfältigen Pankreasdiagnostik gehören Blutzuckerbestimmung und Glucosetoleranztest, da infolge der topographischen Gegebenheiten das Inselorgan von den Erkrankungen des exokrinen Pankreas meist nicht unberührt bleibt und Störungen des Zuckerstoffwechsels die Folge sein können.

Serumcalcium. Der Serumcalciumspiegel hat bei Pankreaserkrankungen in mehrfacher Hinsicht Bedeutung. Einmal führt der Hyperparathyreoidismus mit seinen hohen Calciumwerten nicht selten zur akuten oder chronischen Pankreatitis.

Wichtiger, weil ungleich häufiger, ist die Erniedrigung des Serumcalciums einige Tage nach Beginn der akuten Pankreatitis infolge der Kalkniederschläge im nekrotischen Pankreas und den Fettgewebsnekrosen. Des weiteren zeigt die chronische Pankreatitis, wenn sie mit Steatorrhoe einhergeht (Ca-Verluste im Stuhl durch Kalkseifenbildung), Erniedrigungen des Serumcalciums bis zum Auftreten tetanischer Anfälle.

Pankreasenzyme im Duodenalsaft. Die derzeit empfindlichste Methode, eine Leistungseinbuße des exokrinen Prankreas zu erfassen, ist die direkte Messung der produzierten Saft-, Bicarbonat- und Enzymmenge im Duodenalsaft nach Stimulation mit den physiologischen Hormonen. Leider ist man bis heute noch zu keiner Vereinheitlichung der Methodik gekommen. Während man in angloamerikanischen Ländern nur mit Secretin stimuliert, wird in Europa meist entweder gleichzeitig oder im zeitlichen Abstand noch Pankreozymin verabreicht. Von beiden Hormonen wird 1 E/kg Körpergewicht i. v. injiziert.

Die Duodenalsaftmenge 30 min nach Secretin soll beim Gesunden mindestens 70 ml, die Bicarbonatmenge mindestens 6,5 mmol betragen, die maximale Bicarbonatkonzentration 70 mmol/l erreichen. Innerhalb 30 min nach Pankreozymin werden beim Gesunden mindestens 620 E Amylase (bestimmt nach Smith u. Roe) ausgeschieden. Darunter liegende Werte zeigen eine exokrine Pankreasinsuffizienz gleich welcher Ursache an. Eine sichere Unterscheidung zwischen Abflußstörungen und Parenchymdefekten läßt sich mit dieser Methode leider nicht treffen.

Bei der Saftgewinnung mit der doppelläufigen Lagerlöf-Sonde wird der Magensaft, durch den das Bicarbonat neutralisiert und die Enzyme inaktiviert würden, gesondert abgesaugt. Die Technik dieser spezifischen Pankreasfunktionsprüfung ist schwierig und erfordert längere Einarbeitung.

Stuhluntersuchungen. Neuerdings wird auch beim Erwachsenen die *Enzymbestimmung* im Stuhl empfohlen. Der Trypsin- und vor allem Chymotrypsingehalt ist bei Pankreasinsuffizienz vermindert.

Ferner gehört zur Pankreasdiagnostik, vor allem bei Tumorverdacht, die Bestimmung von *okkultem Blut* im Stuhl.

Der Nachweis unverdauter *Nahrungsbestandteile* ist ein sehr grober Test, der erst in späten Stadien einer exokrinen Funktionseinschränkung positiv wird. Die früher übliche mikroskopische Stuhluntersuchung nach Schmidtscher Probekost kann allenfalls bei Nachweis von reichlich quergestreiften Muskelfasern und Stärke grobe Hinweise geben, während der qualitative Fettnachweis mit Sudanlösung keine brauchbaren Ergebnisse liefert.

Größere Aussagekraft hat das *Stuhlgewicht*, das im Schnitt einer mehrtägigen Sammelperiode nicht über 200 g/Tag betragen soll. Metallisch glänzendes Aussehen der Stühle, das Austreten von erstarrendem Fett sowie ein stechender Geruch weisen auf eine Steatorrhoe hin.

Den zuverlässigsten Nachweis einer Steatorrhoe liefert die quantitative *Fettbestimmung* im Stuhl, die relativ einfach titrimetrisch nach Van de Kamer durchzuführen ist. Werte von durchschnittlich 7 g/Tag und mehr bei mehrtägiger Sammelperiode sind pathologisch.

Bei allen Stuhlbilanzen ist zu berücksichtigen, daß es sich um keine spezifischen Pankreasfunktionsproben handelt, sondern daß sie bei jeder Art von Nahrungsausnutzungsstörung — sowohl bei Maldigestion als auch bei Malabsorption (Sprue, Morbus Whipple usw.) — pathologisch ausfallen. Auch die getrennte Bestimmung von Neutralfett und freien Fettsäuren im Stuhl läßt die beiden Formen nicht voneinander unterscheiden.

Dagegen läßt ein Rückgang des Stuhlgewichtes oder Stuhlfettes auf weniger als die Hälfte des Ausgangswertes nach Verabreichung hoher Dosen von Pankreasfermenten ex juvantibus die pankreatogene Ursache einer Nahrungsausnutzungsstörung erkennen.

Einen einfachen Suchtest stellt die orale Verabreichung von radioaktivem Neutralfett, dem ^{131}J-*Triolein* mit Nachweis des nicht resorbierten Anteiles im Stuhl dar. Bei pathologischem Ausfall kann durch Wiederholung des Testes mit markierter freier Ölsäure oder unter gleichzeitiger Gabe von Pankreasenzymen eine gewisse Differenzierung der Steatorrhoeformen erreicht werden.

Resorptionstests. Sie dienen bei vorhandener Steatorrhoe zum Nachweis oder Ausschluß nicht pankreatogener Ursachen (vgl. S. 60). Die Resorption von Glucose, Xylose und Vitamin B_{12} (Schilling-Test) ist bei pankreatogener Steatorrhoe normal, verabreicht man jedoch statt Glucose Stärke, so steigt der Blutzucker kaum an. Eine große Differenz im Blutzuckeranstieg zwischen *Glucosebelastung* und *Stärkebelastung* ist ein gutes Indiz für die pankreatogene Verdauungsinsuffizienz.

III. Die exokrine Pankreasinsuffizienz, Zustand nach Pankreatektomie

Die häufig nicht berücksichtigte enorme Kapazität des exokrinen Pankreas, das die Verdauungsfermente physiologischerweise in großem Überschuß produziert, macht folgende Begriffsbestimmung notwendig: von der „*exokrinen Pankreasinsuffizienz*", wenn damit die Verminderung der Verdauungsenzyme im Duodenalsaft gegenüber der Norm gemeint ist, ist die „*pankreatogene Verdauungsinsuffizienz*" zu trennen. Es kann eine erhebliche Einschränkung der Fermentausschüttung beim Secretin-Pankreozymin-Test nachweisbar sein, ohne daß die Verdauung beeinträchtigt ist. Erst bei Ausfall von 70—80% des Pankreasgewebes können die normalen Anforderungen an die Verdauungsleistung nicht mehr erfüllt werden.

Der Prototyp der pankreatogenen Verdauungsinsuffizienz ist der Zustand nach *totaler Pankreatektomie*. Bei ungenügender Substitution mit Pankreasfermenten tritt ein Malabsorptionssyndrom auf mit seinen typischen Symptomen wie Steatorrhoe, Abmagerung, Hypocalcämie, Hypocholesterinämie etc. (s. Kap. Malabsorption).

Im Gegensatz zur eigentlichen Malabsorption bei Resorptionsstörungen besteht jedoch kein vermehrter Wassergehalt des Stuhles, also keine Diarrhoe. Entsprechend ist auch die Resorption der wasserlöslichen Vitamine und der Elektrolyte kaum beeinträchtigt.

Bei vollständigem Ausfall des Pankreas sind zur Substitution des exokrinen Anteiles von den hochwirksamen modernen Pankreatinpräparaten etwa 10—15 g Pankreatin/Tag erforderlich, der Diabetes läßt sich im allgemeinen mit 20—40 E Insulin/Tag einstellen.

Zu Ausfällen, die einer totalen Pankreatektomie gleichzusetzen wären, kommt es bei den Pankreaserkrankungen äußerst selten, wenn man von der calcifizierenden chronischen Pankreatitis und der Mucoviszidose absieht.

IV. Pankreatitis

Unter den Einteilungen der verschiedenen Pankreatitisformen scheint derzeit folgende am sinnvollsten zu sein:

1. Akute Pankreatitis, einschließlich akut rezidivierende P.,
2. chronische Pankreatitis, einschließlich chronisch rezidivierende P.

Nach den ätiologischen und pathogenetischen Gemeinsamkeiten dürfte es sich bei den beiden Formen um eine Krankheitseinheit handeln. Von der üblichen Darstellung abgehend, sollen deshalb (in Anlehnung an die 4-Jahres-Literaturübersicht auf dem Weltkongreß für Gastroenterologie 1970 in Kopenhagen) Ätiologie und Pathogenese für die akute und die chronische Pankreatitis gemeinsam abgehandelt werden. Bezüglich der Klinik ist jedoch nach der unterschiedlichen Dramatik des Verlaufes und den abweichenden diagnostischen und therapeutischen Erfordernissen eine getrennte Besprechung angezeigt. Eine schematische Zusammenfassung der neuesten Konzeption über Ätiologie und Pathogenese der Pankreatitis findet sich in Abb. 2.

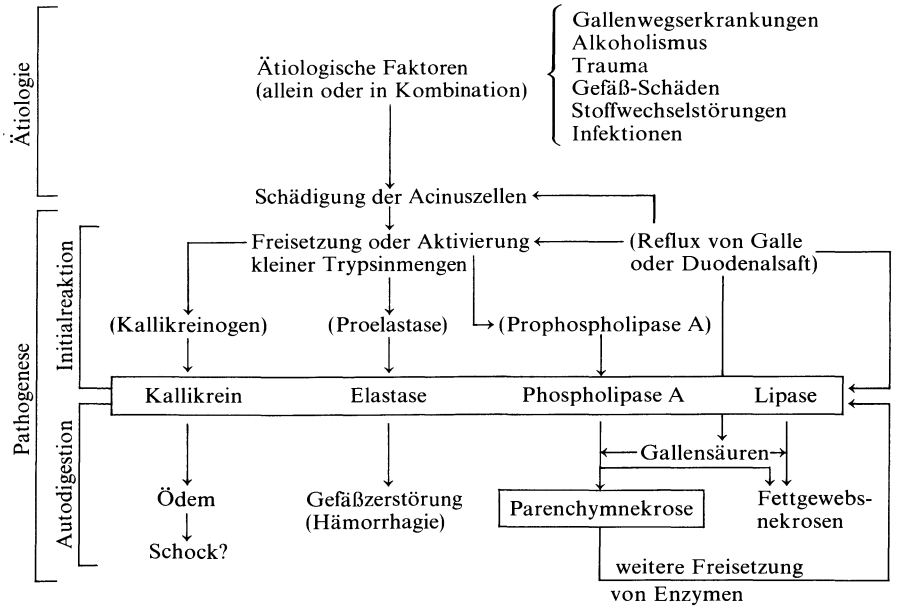


Abb. 2. Ätiologie und Pathogenese der Pankreatitis. Nach W. Creutzfeldt u. H. Schmitt [Scand. J. Gastroenter. **4**, 47 (1970)]

Ätiologie. Ätiologisch kann eine Pankreatitis folgende Ursachen haben: Gallenwegserkrankungen, Alkoholismus, Infektionen (Hepatitis, Mumps, Typhus, infektiöse Mononucleose, Reflux infektiösen Materials in den Pankreasgang), Traumen (Kompression, Laceration, Zerrung des Pankreas bei Unfällen [stumpfes Bauchtrauma] und Operationen), pathologische Gefäßprozesse, Stoffwechselstörungen (Hyperparathyreoidismus, Hyperlipidämie, Malabsorption, Urämie, Schwangerschaft, hereditäre Pankreatitis mit Aminoacidurie), penetrierendes Ulcus duodeni, Drogen (Steroide, Chlorothiacide).

Am häufigsten sind es die Gallenwegserkrankungen und der Alkoholismus, die eine Pankreatitis verursachen. Ein hoher Prozentsatz — je nach Krankengut bis zu einem Drittel der Fälle — bleibt jedoch ätiologisch ungeklärt. Nicht selten treffen mehrere ätiologische Faktoren zusammen.

Warum im einen Falle die akute und im anderen die chronische Form auftritt, ist nicht bekannt. Bei der akuten stehen mehr die Gallenwegserkrankungen, bei der chronischen der Alkoholismus im Vordergrund. Entsprechend sind von der ersteren mehr Frauen, von letzterer mehr Männer betroffen.

Pathogenese. Das pathogenetische Prinzip der Pankreatitis ist die Selbstverdauung oder Selbstandauung des Organs. Man hat die Autodigestion früher dem Trypsin zugeschrieben. Dies scheint inzwischen widerlegt zu sein, nachdem größere Mengen aktiven Trypsins im Pankreas oder Blut nicht nachgewiesen werden konnten. Nach der heutigen Auffassung sind es die Phospholipase A (Creutzfeldt u. Mitarb.) und die Elastase (Geokas u. Mitarb.), die letztlich die Autolyse bewirken. Während die Elastase vornehmlich die Gefäße angreift und dadurch zu Hämorrhagien führt, bewirkt die Phospholipase A über die Bildung der toxischen Produkte Lysolecithin und Lysokephalin aus Lecithin und Kephalin direkt die Zellnekrose. Diese beiden Enzyme benötigen jedoch zu ihrer Aktivierung kleine, offenbar nicht bestimmbare Mengen von Trypsin, die durch die initialen Noxen freigesetzt werden. Auf dem gleichen Wege wird Kallikreinogen zu Kallikrein aktiviert. Dies führt zur Bildung von Kininen (Bradykinin, Kallidin), die sowohl lokal als auch allgemein eine erhöhte Gefäßdilatation und Gefäßdurchlässigkeit bewirken. Das Ödem des Pankreas und der allgemeine Schock bei der akuten Pankreatitis könnten damit erklärt werden.

Die Parenchymnekrosen führen zum weiteren Austritt von Enzymen, auch der bereits in aktiver Form vorliegenden. Die Lipase verursacht dann zusammen mit der Phospholipase A die Fettgewebsnekrosen in der Umgebung des Pankreas, wobei die Gallensäuren (Aufstau bei Verschluß der ableitenden Gallenwege) noch aktivierend wirken.

Die klassische, wenn auch in ihrer Bedeutung zuweilen angezweifelte Ursache der akut verlaufenden Pankreatitis ist die Gallensteineinklemmung an der Papille bei längerer gemeinsamer Ampulle. Es kommt zum Gallereflux in den Pankreasgang, der die beschriebenen Mechanismen in Gang setzt. Dabei haben die Gallensäuren auch eine direkt cytotoxische Wirkung auf das Pankreas.

Ein Gallereflux soll auch bei Papillenstenosen durch Entzündung, narbige Veränderungen oder Sphincterspasmen möglich sein, selbst ohne gemeinsame Ampulle beider Gangsysteme, weil immer Kommunikationen zwischen ihnen bestehen können. Die gleichen Folgen wie ein Gallereflux wird ein Reflux von Duodenalinhalt, z. B. bei tiefen Duodenalstenosen oder Stenose der zuführenden Schlinge nach Magenresektion (Billroth II) haben.

Durch Stimulation der Pankreassekretion wird die Autodigestion infolge Fermententgleisung gefördert. So tritt der akute Schub einer Pankreatitis häufig nach einem opulenten Mahl und reichlichem Alkoholgenuß auf. Der Alkohol soll dabei zum einen die Pankreassekretion stimulieren (Secretinfreisetzung infolge Anregung der Magensaftsekretion), zum anderen soll er durch Verschluß der Papille den Druck im Pankreasgang erhöhen und einen Gallereflux ermöglichen.

Mit diesen pathogenetischen Erklärungsversuchen haben sowohl die „Gemeinsame-Gang"-Theorie als auch die „Obstruktions-Hypersekretions"-Theorie ihre Auferstehung erfahren. Die therapeutischen Konsequenzen (Obstruktionsbeseitigung, Sekretionshemmung) liegen auf der Hand.

Ohne auf die Pathogenese der Pankreatitisformen mit seltener Ätiologie ausführlicher eingehen zu können, sei erwähnt, daß beim Hyperparathyreoidismus die Hypercalcämie als möglicher Faktor diskutiert wird, wobei das Calcium die Proenzyme aktivieren und den Trypsinabbau verhindern soll, während bei der Hyperlipidämie eine Fettinfiltration der Acinuszellen und eine lipolytische Freisetzung von Fettsäuren mit Erniedrigung des Zell-pH als Ursache der Aktivierung autolytischer Enzyme diskutiert wird.

1. Akute Pankreatitis

Klinik. Schmerz und Schock sind die Hauptsymptome der akuten *hämorrhagischen* Pankreatitis. Schmerz und metabolische Störungen ohne Kreislaufsymptomatik stehen bei der akuten *ödematösen* Pankreatitis im Vordergrund.

Der schwere anhaltende *Schmerz* setzt gewöhnlich plötzlich ein und breitet sich über das ganze Abdomen aus mit Hauptsitz im Epigastrium und Ausstrahlung nach links. Ausstrahlungen in den Rücken lassen auf Miteinbeziehung des Retroperitonealraumes schließen. Bei kolikartigen Schmerzen muß an eine Steineinklemmung im Gallen- oder Pankreasgang gedacht werden.

Zu Beginn können das Gesicht gerötet und der Blutdruck leicht erhöht sein (Histaminwirkung?). Bei schweren Attacken finden sich alle Zeichen des ausgeprägten *Schocks:* kalte feuchte Haut, Blässe bis Cyanose, kleiner schneller schlecht gefüllter Puls, Blutdruckabfall.

Im *Ekg* können Senkungen der ST-Strecke auftreten und zusammen mit dem klinischen Bild an einen Herzinfarkt denken lassen.

Es bestehen *Übelkeit* und *Brechreiz. Erbrechen* von Mageninhalt, bei Ileus auch von faeculentem Darminhalt, kommt vor.

Typisch ist, daß sich trotz der schweren Schmerzen keine oder nur eine relativ *geringe Abwehrspannung* im Abdomen findet. Der Oberbauch kann gebläht sein. Eine starke Auftreibung des ganzen Leibes und verminderte oder aufgehobene Darmgeräusche treten jedoch erst nach Entwicklung von Peritonitis und Ileus auf.

Druckempfindliche *Resistenzen* im Mittelbauch lassen auf Pseudocysten oder — bei Hinzukommen von septischem Fieber und hochgradiger Leukocytose — auf eine Absceßbildung schließen.

Ein leichter *Ikterus* infolge mechanischen oder funktionellen Verschlusses am intrapankreatischen Choledochus oder am Sphincter tritt in etwa 25% der Fälle auf.

Bläuliche *Hautverfärbungen* („Gittercyanose") in der Nabelgegend oder linken Flanke sind ein Spätsymptom und zeigen ein Übergreifen des nekrotisierenden Prozesses auf extraperitoneales Gewebe in der Umgebung des Pankreasschwanzes bzw. eine Ausbreitung entlang dem Lig. teres an.

Bei etwa 30% finden sich vorwiegend im Bereich des linken Lungenunterfeldes begleitende *pneumonische Prozesse*, Atelektasen oder, etwa gleich häufig und für die Diagnosestellung von besonderer Bedeutung, linksseitige kleine *Pleuraergüsse.*

Schwere Pankreasnekrosen führen zur *Methämoglobinbildung*, wahrscheinlich dadurch, daß das Hämoglobin der Extravasate durch die Pankreasenzyme zu Hämatin abgebaut wird, das sich nach Rückdiffusion ins Plasma an das Serumalbumin bindet.

Infolge von Blutdruckabfall, Blutverlust und Erbrechen kann es zur *Oligurie* mit pathologischem Harnsediment oder zur *Anurie* und *Urämie* kommen.

Laborbefunde. Am wichtigsten ist der Nachweis der *Fermententgleisung*, die durch die Amylasebestimmung erfaßt wird.

Erhöhungen der *Serumamylase* über 500 SE gelten als beweisend für die akute Pankreatitis, Anstiege bis über 1000 SE werden oft beobachtet. Pathologische Werte bis zu 500 SE können vieldeutig sein (s. o.). Die Serumamylasewerte steigen gewöhnlich innerhalb 12 Std nach Auftreten der klinischen Erscheinungen an. Sie sind jedoch starken Schwankungen unterworfen, zeigen keine strenge Korrelation zur Schwere der Erkrankung und normalisieren sich innerhalb von 1—4 Tagen, manchmal lange bevor eine klinische Besserung eintritt. Wiederholte Bestimmungen sind notwendig. Eine konstante Erhöhung läßt auf Komplikationen schließen. Die Serum*lipase* reagiert häufig empfindlicher als die Amylase.

Beweisend für eine akute Pankreatitis sind auch *Amylasewerte* von über 300 SE im *Pleurapunktat*, während solche Werte im Ascites auch bei Perforationsperitonitis und Mesenterialvenenthrombose gefunden werden.

Im Harn steigen die Amylasewerte später an als im Serum, bleiben aber länger erhöht, so daß sich flüchtige Amylaseanstiege evtl. durch die Urinbestimmung besser erfassen lassen. *Harnamylasewerte* über 1000 SE/Std sprechen mit großer Sicherheit für eine akute Pankreatitis.

Wegen der Abhängigkeit von der Harnkonzentration und der stark schwankenden Harnmenge werden die Harnwerte besser in E/Std ausgedrückt oder auf die Gesamtausscheidung in 24 Std bezogen.

Die intermediären *Stoffwechselstörungen* zeigen sich an einer *Hyperglykämie* und *Glykosurie*, beide allerdings meist nur flüchtig. Häufig ist das Plasma durch *Hyperlipidämien* milchig getrübt. Eine *Hypocalcämie* tritt erst vom 3. Tag an auf. Blutcalciumwerte unter 7 mg-% und tetanische Anfälle sind ein prognostisch ungünstiges Zeichen. *Hypokaliämien* werden häufig beobachtet, bei anurischem Nierenversagen kann es allerdings auch zu *Hyperkaliämien* kommen.

Ferner ist für die akute Pankreatitis eine Leukocytose von 10000—40000/mm^3 typisch, während ein hoher Hämatokrit und die hohen Hämoglobinwerte bei den Fällen mit Schock eine Bluteindickung anzeigen.

Röntgenbefunde. Im Frühstadium dient die Röntgenuntersuchung des Abdomens mehr dem Ausschluß anderweitiger Erkrankungen, z. B. einer Ulcusperforation (Luftsichel unter dem Zwerchfell) oder eines Obturationsileus. Es findet sich anfangs lediglich eine Gasblähung von Magen

und Duodenum. U. U. stellt sich schon auf der Leeraufnahme ein Gallenkonkrement als Ursache der Pankreatitis dar. Nach Auftreten von Peritonitis und Ileus kann es zur Spiegelbildung kommen. Ein fast konstantes Zeichen ist das scharfe Abbrechen der Konturen des gasgeblähten Quercolon an der linken Flexur, das sog. „Colon-cutt-off sign". Kleine Pleuraergüsse und Plattenatelektasen bilden sich oft schon nach wenigen Stunden aus.

Differentialdiagnose. In Betracht zu ziehen sind neben dem Herzinfarkt (besonders Hinterwand) zahlreiche Erkrankungen, die zum Bild des akuten Abdomens, evtl. mit Schocksymptomen führen können, wie Ulcusperforation, akute Cholecystitis, Gallensteinkolik, Milzinfarkt, Mesenterialvenenthrombose, Obturationsileus oder Volvulus, seltener auch ein rupturierendes Aortenaneurysma oder Bleikoliken. Beim stumpfen Bauchtrauma wird die Pankreatitis oder Pankreasnekrose wegen der Überlagerung des Bildes durch die sonstigen Unfallfolgen besonders leicht übersehen. Eine Differenzierung ist oft schwierig. Wichtig ist es vor allem, die Möglichkeit einer akuten Pankreatitis immer im Auge zu behalten und im Verdachtsfalle durch den Nachweis der Fermententgleisung eine Klärung herbeizuführen.

Behandlung. Von der *operativen* Behandlung der frischen akuten Pankreatitis ist man abgekommen. Die Operation hat eine höhere Mortalität als die konservative Therapie. Sie bleibt den Komplikationen und gegebenenfalls der Gallenwegsrevision im Intervall vorbehalten. Die einzige Ausnahme bildet bei hinlänglichem Verdacht die *totale* Pankreasnekrose (Pankreasapoplexie). Auch in differentialdiagnostisch zweifelhaften Fällen wird man u. U. operieren müssen, um nicht die notwendige Therapie eines akuten chirurgischen Abdomen anderweitiger Genese zu verschleppen.

Schmerz: Auch bei schwersten Schmerzen sollen möglichst keine Morphinderivate verabreicht werden, da sie zum Spasmus des Sphincter Oddi und weiteren Fermententgleisungen führen können. Das Mittel der Wahl ist Pethidin (Dolantin) i. m. oder i. v. Auch Novocain i. v. kann von guter Wirkung sein. Nur in verzweifelten Fällen wird man eine Epiduralanaesthesie oder Splanchnicusblockade durchführen.

Schock: Eine Sofortmaßnahme stellt die Schockbekämpfung dar, da ein solcher überraschend auftreten und in kürzester Zeit zum Tode führen kann. Man behandelt in üblicher Weise mit Plasmaexpandern. In schweren Fällen werden auch Glucocorticoide in hohen Dosen gegeben, obwohl diese bei Langzeitanwendung offenbar Pankreatiden hervorrufen können.

Ruhigstellung des Organs: Um den Secretin- und Pankreozyminmechanismus auszuschalten, sind absolute Nahrungs- und Flüssigkeitskarenz sowie eine Dauerabsaugung des Magensaftes bis zum Abklingen der akuten Erscheinungen erforderlich. Die Flüssigkeits- und Elektrolytverluste müssen durch eine nach den Blutparametern abgestimmte Infusionstherapie ersetzt werden. Ebenso erfolgt die Calorienzufuhr durch Dauerinfusion von Glucose, Fructose, Sorbit, Xylit usw. Der Einfluß des Vagus auf die Pankreassekretion und die Magensaftproduktion wird durch Atropin oder synthetische Anticholinergica blockiert.

Enzyminhibition: Eine vom biochemischen Standpunkt aus ideale Therapie der Autodigestion des Pankreas wäre die Inaktivierung der austretenden Enzyme.

Man versucht dies mit dem natürlichen Enzyminhibitor Trasylol, einem aus Rinderorganen gewonnenen Polypeptid, das die proteolytischen Enzyme hemmt. Die Anschauungen über die Wirkungsweise des anfänglich als *Trypsin*inhibitor propagierten Medikamentes mußten aber revidiert werden, nachdem man kein freies Trypsin bei der akuten Pankreatitis fand und von ihrer tryptischen Genese abrückte. Trasylol inhibiert jedoch neben Trypsin, Chymotrypsin und anderen proteolytischen Enzymen auch *Kallikrein*. Heute wird angenommen, daß es vor allem die *Kallikrein*inhibition ist, die durch Verhinderung der Kininfreisetzung über die Schock- und wahrscheinlich auch Schmerzbekämpfung seine Anwendung rechtfertigt. Außerdem ist Trasylol weitgehend untoxisch. Es werden täglich Dosen von 200000 E und mehr empfohlen. Leider stehen Elastase-, Phospholipase A- und Lipaseinaktivatoren nicht zur Verfügung.

Der Carboanhydrasehemmer Acetazolamid (Diamox) reduziert die Bicarbonatbildung und verzögert damit die Bildung des pH-Optimums für die Wirkung der entgleisten Pankreasenzyme. Er sollte in einer Dosierung von 500 mg täglich gegeben werden.

Weitere Maßnahmen: Das vorübergehende Auftreten eines Diabetes muß durch mehrfache Blutzuckerbestimmungen und gegebenenfalls durch Verabreichung entsprechend kleiner Altinsulinmengen (cave Hypoglykämien!) kontrolliert werden. Ein Calciummangel wird durch Calcium-Gluconat i. v. ausgeglichen. Durch Breitbandantibiotica wird man lokale und allgemeine Sekundärinfektionen zu verhüten versuchen.

Nach Abklingen der akuten Erscheinungen darf die Diät nur schrittweise über Kohlenhydrate, vorsichtige Eiweißzulagen und zuletzt Fett allmählich aufgebaut werden. Für längere Zeit sollte man auf häufige kleine Mahlzeiten übergehen. Alkohol muß gemieden werden.

Komplikationen, Prognose. Neben Diabetes und Tetanie stellt die Anurie eine relativ häufige *Komplikation* der akuten Pankreatitis dar, in seltenen Fällen sogar das Leitsymptom. Von äußerst ungünstiger prognostischer Bedeutung ist ein totaler paralytischer Ileus mit Totenstille im Bauchraum und faeculentem Erbrechen. Fieberanstiege, Zunahme der Leukocytose und Wiederauftreten von Schmerzen können Zeichen für eine Infektion des nekrotischen Materials mit Absceßbildung oder für eine Sequestrierung des Pankreas sein, die eine Frühoperation erforderlich machen. Die Operation bei anhaltendem Ikterus vom Verschlußtyp (Steineinklemmung) sollte nach Möglichkeit erst nach völligem Abklingen der akuten Erscheinungen erfolgen. Arrosionen großer Gefäße können zu massiven gastrointestinalen Blutungen führen. Die Pseudocysten, eine typische Spätkomplikation, werden auf S. 146, 147 gesondert abgehandelt.

Die *Prognose* der akuten Pankreatitis hängt von der Form bzw. dem Stadium der Erkrankung (ödematös, hämorrhagisch, nekrotisch) ab sowie von der frühzeitigen Diagnosestellung und vom Alter und Allgemeinzustand des Patienten. Die postoperative Pankreatitis hat eine schlechte Prognose. Bei der perakuten hämorrhagisch-nekrotischen Pankreatitis werden auch heute

noch Mortalitäten bis 50% angegeben, während die ödematöse häufig als anderweitige Oberbaucherkrankung wie Gastritis, Cholecystitis oder Enteritis verkannt werden dürfte.

Nach Abklingen des akuten Stadiums muß die ätiologische Abklärung angestrebt werden, um zur Vermeidung von Rezidiven und des Überganges in die chronische Form die Ursachen behandeln zu können. Nur selten kommt es nach der akuten Pankreatitis zur pankreatogenen Verdauungsinsuffizienz oder zum bleibenden insulinpflichtigen Diabetes.

Diese Folgen können jedoch bei der sog. *akut rezidivierenden Pankreatitis* mit wiederholtem Auftreten frischer pankreatitischer Schübe resultieren, falls der auslösende Faktor nicht gefunden und beseitigt wird.

2. Chronische Pankreatitis

Klinik. Rezidivierende Schmerzattacken, Dauerschmerz und zunehmende Funktionseinschränkung des Organs sind die Hauptkriterien der chronischen Pankreatitis.

In der Regel sind die Schmerzen intensiv, im Epigastrium lokalisiert und in den Rücken ausstrahlend. Der Dauerschmerz der Spätstadien kann die Patienten psychisch ruinieren, zur Opiatsucht und zum Suicid führen. In seltenen Fällen verläuft aber die chronische Pankreatitis auch schmerzlos und wird erst an den Symptomen der in- und exkretorischen Pankreasinsuffizienz erkannt.

Gewichtsverlust und Kachexie weisen nicht unbedingt schon auf eine Verdauungsinsuffizienz hin, sondern können Folge der Inappetenz, also durch Anorrhexie bedingt sein: Oft haben die Patienten Angst zu essen, weil dadurch ihre Beschwerden verstärkt werden.

Von *chronisch rezidivierender Pankreatitis* kann man sprechen, wenn die Erkrankung ausgesprochen schubweise verläuft. Ihre Grenzen zur akut-rezidivierenden sind nicht klar gesteckt, wenn man davon absieht, daß letztere nach Beseitigung der Noxe zur Abheilung zu kommen pflegt.

Als häufigste Unterformen der chronischen Pankreatitis werden noch die *verkalkende Pankreatitis*, häufig bei jüngeren männlichen Alkoholikern, und die *sklerosierende nicht verkalkende Pankreatitis* mit gleichhäufigem Befall beider Geschlechter im späteren Alter voneinander unterschieden. Letztere soll auf Autoimmunmechanismen zurückzuführen sein. Davon noch abgetrennt als *sekundäre Pankreassklerose* werden von manchen Autoren die chronischen Pankreatiden infolge von Abflußbehinderungen im Sphincterbereich.

Diagnostik. Eine *Fermententgleisung* wird bei der chronischen Pankreatitis wesentlich seltener angetroffen als bei der akuten. Hohe Lipase- und Amylasewerte in Blut und Urin findet man allenfalls bei akuten Exacerbationen. Etwas größere Aussicht, die chronische Pankreatitis durch die Fermententgleisung zu diagnostizieren, bietet der *Provokationstest*. Er führt zu pathologischen Amylase- und vor allem Lipaseanstiegen, soweit die Fähigkeit zur Enzymproduktion noch nicht allzusehr eingeschränkt ist.

Die diagnostische Methode der Wahl bei der chronischen Pankreatitis ist aber der direkte Nachweis der *exokrinen Pankreasinsuffizienz*. Bei länger bestehender Erkrankung kommt es zur verminderten Ausscheidung von Sekret, vor allem aber von Bicarbonat und Enzymen im Duodenalsaft nach Stimulation mit Secretin und Pankreozymin. Wie auf S. 141 erwähnt, leitet sich daraus nur bei extremer Verminderung der Werte eine pankreatogene Verdauungsinsuffizienz ab. Sie findet sich maximal bei einem Drittel der Fälle. Nur bei diesen ist die entweder klinisch faßbare oder durch quantitative Stuhluntersuchungen nachgewiesene *Steatorrhoe* wegweisend.

Eine *endokrine Pankreasinsuffizienz* in Form eines manifesten Diabetes besteht bei etwa 20% der Patienten, während sich eine diabetische Stoffwechsellage durch Glucosebelastung bei etwa 75% nachweisen läßt. Obwohl die diabetische Stoffwechsellage nicht pathognomonisch ist, sollte auf diese Untersuchung bei Verdacht auf chronische Pankreatitis nicht verzichtet werden, wie überhaupt mangels eines spezifischen Testes hier nur ein Mosaik verschiedener Befunde zur Abklärung führen kann.

Am ehesten gesichert ist die Diagnose noch durch den röntgenologischen Nachweis der *Verkalkungen des Pankreas*. Sie treten jedoch nur bei rund 15% der Fälle auf.

Komplikationen und Folgen. Neben der totalen Nahrungsausnutzungsstörung mit dem Vollbild der Malabsorption und Diabetes kann die chronische Pankreatitis Thrombosierungen im Pfortaderbereich mit all ihren Begleiterscheinungen zur Folge haben. Auch ein überzufällig häufiges Auftreten von peripheren Thrombosen und Embolien ist beschrieben. Wie bei der akuten Pankreatitis kann es zur Ausbildung von Pseudocysten kommen.

Therapie. Die Behandlung der chronischen Pankreatitis ist schwierig, nur selten läßt sie sich noch kausal (Gallenwegsanierung, Alkoholabstinenz) angehen. Meist ist es durch narbige Veränderungen, Verkalkungen und Steinbildungen zu Gangerweiterungen und lokalisierten Sekretabflußstörungen gekommen, die den Prozeß unterhalten.

Eine Behandlung mit Vagolytica (Banthin u.a.), Carboanhydrasehemmern und fett- und eiweißarmer Diät unter Vermeidung von Alkohol und coffeinhaltigen Getränken ist nur selten von durchschlagendem Erfolg. Die Patienten gewöhnen sich an Opiate. Die Therapie der akuten Exacerbationen entspricht der der akuten Pankreatitis.

Zur *chirurgischen* Intervention, deren Indikation im wesentlichen vom Ausmaß der Schmerzen abhängt, wurden zahlreiche Methoden vorgeschlagen. Sie reichen von der Denervierung des Organs über Sphincterotomie bis zur

totalen Pankreatektomie. Unter Umständen kann eine Zweidrittelresektion des Magens nach Billroth II über eine Unterbrechung des Secretinmechanismus durch die Umleitung des Mageninhaltes um das Duodenum und oberste Jejunum herum helfen. Auch verschiedene Arten von Anastomosen eines gestauten Pankreasganges mit dem Darm können zum Stillstand des Prozesses und zur Schmerzbefreiung führen. Dabei hat sich vor allem die Verbindung des in seiner ganzen Länge gespaltenen Duct. Wirsungianus in Form einer breiten Seit-zu-Seit-Anastomose mit einer Y-Schlinge des Jejunums bewährt.

Hat die chronische Pankreatitis zur Maldigestion geführt, so ist die Substitution mit hochaktiven Pankreasfermentpräparaten (Combizym compos., Nutrizym, Pankreon forte) erforderlich. Ihre Dosierung richtet sich nach dem Ausmaß der Steatorrhoe. Eine bessere Calorienzufuhr ist durch Ersatz des üblichen Fettes durch Fette mittelkettiger Fettsäuren (medium-chain-triglycerides = MCT [Ceres-Margarine, Ceres-Öl]) zu erreichen. Die fettlöslichen Vitamine A, D, E, K müssen parenteral substituiert werden.

V. Mucoviscidose (Cystische Pankreasfibrose)

Obwohl diese Erkrankung vornehmlich in das Gebiet der Pädiatrie gehört, sei sie hier aufgeführt, da durch die besseren modernen Behandlungsmöglichkeiten heute nicht selten das Erwachsenenalter erreicht wird. Eine erstmals im Erwachsenenalter sich manifestierende Mucoviscidose ist äußerst selten.

Es handelt sich bei der Mucoviscidose um eine der häufigsten hereditären Erkrankungen mit generalisierter Dysfunktion der exokrinen Drüsen. Diese beruht auf der Produktion eines pathologischen hochviscösen, zur Konkrementbildung führenden Sekretes, das ein falsch aufgebautes Mucoprotein enthält. Betroffen sind neben Speicheldrüsen und Leber vor allem die Drüsen der Bronchialschleimhaut und des Pankreas. Entsprechend wird das klinische Bild von den Komplikationen von seiten der Lungen (Bronchitiden, Bronchiektasen, Lungenabsceß, Emphysem, pulmonale Hypertonie usw.) und von der Pankreasinsuffizienz bestimmt.

Charakteristisch ist ferner ein erhöhter NaCl-Gehalt des Schweißes ($Na^+ > 80$ mval/l, $Cl^- > 60$ mval/l) und eine Unfähigkeit, die NaCl-Ausscheidung mit dem Schweiß bei Hitze oder kochsalzfreier Diät zu reduzieren. Im Erwachsenenalter ist der für Kinder pathognomonische Schweißtest wegen der großen physiologischen Schwankungsbreite jedoch von geringem diagnostischem Wert.

Im Pankreas kommt es infolge der Abflußbehinderung durch zähes Sekret und Konkremente zur Erweiterung der Ductuli mit Ausbildung multipler kleiner Cysten und zur Fibrosierung des Organs. Ein Diabetes tritt (trotz zahlenmäßiger Verminderung der Langerhansschen Inseln im späteren Alter) meist nicht auf. Der viscöse Duodenalsaft enthält wenig oder gar keine Verdauungsenzyme.

Klinisch ist die Pankreasinsuffizienz charakterisiert durch eine starke Blähung des Leibes und massive übelriechende Fettstühle. Krampfartige Bauchbeschwerden sind nicht selten. Im Gegensatz zur pankreatogenen Verdauungsinsuffizienz z. B. bei chronischer Pankreatitis besteht jedoch keine Appetitlosigkeit, sondern ein erheblich gesteigerter Appetit, nicht selten sogar Wolfshunger.

Trotz intensiver Behandlung sterben mehr als 50% der Patienten vor dem 10. Lebensjahr an Lungenkomplikationen. Erreichen sie das Erwachsenenalter, so hat die Maldigestion meist zu einer Verringerung des Längenwachstums geführt. Trotzdem kann durch große Nahrungsmengen mit mäßiger Einschränkung der Fettzufuhr bei konstanter ausreichender Substitution mit Fermentpräparaten und Ersatz der Fette durch MCT eine calorisch genügende Nahrungsaufnahme erreicht werden. Zusätzliche parenterale Vitaminsubstitution ist auch hier erforderlich.

Während die Lungenkomplikationen im späteren Alter eher besser zu beherrschen sind als in der Kindheit, werden jetzt häufiger Komplikationen von seiten der Leber beobachtet. Es entstehen in der Leber zunächst lokale Fibrosen um die Gallengänge. Je älter die Patienten werden, um so häufiger entwickelt sich daraus eine meist feinknotige biliäre Cirrhose, die durch ihre Komplikationen — portale Hypertension, gastrointestinale Blutung, Leberkoma — zum Tode führen kann.

VI. Tumoren des Pankreas

1. Benigne Pankreastumoren, Pankreascysten

Benigne Tumoren im Pankreas (Adenome, Cystadenome, Fibrome usw.) sind außerordentlich selten und führen nur bei starkem Größenwachstum der meist daraus entstehenden Cysten durch Verdrängung der Nachbarorgane zu Beschwerden. Eine chirurgische Intervention ist jedoch auch bei nur geringen Beschwerden anzuraten, da auch primär gutartige Tumoren häufig maligne entarten, bzw. eine Unterscheidung von cystisch umgewandelten malignen Tumoren (Cystadenocarcinome) präoperativ nicht möglich ist.

Echte, mit Epithel ausgekleidete Pankreascysten — *Retentionscysten* — sind sehr selten. Soweit es sich nicht um kongenitale dysontogenetische Cysten, meist in Verbindung mit Cystenbildung in anderen Organen, handelt, entstehen sie durch Traumen oder Entzündungen mit konsekutiven fibrotischen Stenosen im Gangsystem oder durch Verschluß von Pankreasgängen durch Steineinklemmung. Im Cysteninhalt lassen sich Amylase und Trypsin nachweisen.

Pseudocysten ohne Epithelauskleidung sind häufiger und stellen den überwiegenden Teil aller Pankreascysten dar. Sie sind immer erworben und entstehen nach akuten Nekrosen (Pankreatitis, Trauma) durch bindegewebige

Abkapselung von nekrotischem Material und freigesetztem Sekret. Bei Kommunikation mit dem Gangsystem können sie rasch an Größe zunehmen und dehnen sich dann nach der Richtung des geringsten Widerstandes — häufig in das Omentum minus — aus.

Klinisch führen Pankreascysten meist nur zu unbestimmten Oberbauchbeschwerden. Erst bei starker Größenzunahme kommt es zu Verdrängungs- und Kompressionserscheinungen von seiten der Nachbarorgane. Bei Pankreatitiden können sich die Schmerzen infolge der Grundkrankheit und die Beschwerden durch die Cyste überlappen, so daß fälschlicherweise ein Rezidiv der Pankreatitis angenommen wird.

Die Diagnose ist leicht zu stellen, wenn bei entsprechender Anamnese eine relativ wenig druckschmerzhafte Resistenz im Epigastrium tastbar wird und die Röntgenuntersuchung die typischen Bilder einer Verdrängung oder runden Impression von Magen, Duodenum oder Quercolon ergibt.

Die *chirurgische Behandlung* kann sich bei Retentionscysten durch Steineinklemmung meist auf die Steinentfernung beschränken. Eine Ausschälung gelingt nur selten und nur bei echten Cysten. Häufig wird eine Teilpankreatektomie notwendig. Bei postpankreatitischen Pseudocysten sollte man nicht zu früh operieren, da sie sich oft noch von selbst resorbieren. Die am häufigsten in Betracht kommende Operationsmethode ist eine innere Drainage der Cyste durch Cystoenterostomie. Von der Marsupalisation nach außen ist man wegen der langdauernden Fistelbildung mit Hautnekrosen durch die proteolytischen Enzyme und wegen des Elektrolyt- und Aminosäurenverlustes mit dem Sekret abgekommen.

2. Pankreascarcinome

Pankreascarcinome machen etwa 2—3% aller malignen Tumoren aus. Männer erkranken gut 2mal so häufig wie Frauen, die Morbidität zeigt einen Gipfel zwischen 50 und 70 Jahren.

Es handelt sich bei den malignen Pankreastumoren überwiegend um Adenocarcinome. Sie gehen vom Gangepithel oder der Papille aus und zeigen, besonders im Pankreaskopf, häufig ein cirrhotisches Wachstum. In ihrer Umgebung finden sich infolge Obstruktion der Gänge fast immer pankreatitische Veränderungen oder Retentionscysten, so daß die makroskopische Differenzierung auch bei direkter operativer Inspektion sehr erschwert sein kann. Etwa 80% haben ihren Sitz im Pankreaskopf. Trotz prinzipieller Gleichartigkeit erscheint es wegen der unterschiedlichen klinischen Symptomatik, Diagnostik und Therapie sinnvoll, die Tumoren der Papille und des Pankreaskopfes von denen des Körpers und Schwanzes abzugrenzen.

Beiden Lokalisationsarten gemeinsame und sehr konstante *klinische Symptome* sind Gewichtsverlust und dumpfer Schmerz im Oberbauch (Frühsymptome). Die Schmerzen strahlen nach rechts (Kopf-Ca) oder nach links (Körper und Schwanz) in den Rücken aus und sind in Spätstadien häufig nur in sitzender vornübergebeugter Haltung erträglich.

Ferner bestehen bei beiden Gruppen häufig unbestimmte dyspeptische Beschwerden, Flatulescenz, Nausea und Diarrhoen, sowie selbstverständlich allgemeine Tumorzeichen wie Anämie, Blutsenkungs-Beschleunigung, Kupfer-Eisenverschiebung im Serum usw., während sich eine Steatorrhoe vornehmlich beim Kopfcarcinom findet (Papillenverschluß).

Ein leichter Diabetes ist zwar etwas häufiger bei Sitz des Tumors in Corpus und Cauda, wird jedoch auch beim Kopf-Ca in etwa 20% beobachtet. Ein frisch auftretender Diabetes bei einem älteren Patienten in Kombination mit Oberbauchbeschwerden und Gewichtsabnahme ist verdächtig auf einen Pankreastumor.

Wie bei der Pankreatitis wurde auch beim Pankreascarcinom eine verstärkte Neigung zu peripheren Thrombosen, evtl. unter dem Bild der Thrombophlebitis migrans beobachtet. Thrombosen im Pfortadergebiet können auch hier zu portaler Hypertension (prähepatischer Block) mit Milztumor führen.

Was die beiden Lokalisationsgruppen hauptsächlich voneinander unterscheidet, ist die unterschiedliche Häufigkeit des Ikterus (80% zu 10%), die sich aus der Anatomie unschwer erklären läßt.

Am ehesten entsteht der typische Verschlußikterus beim Papillencarcinom. Da er eine relativ frühe Diagnose ermöglicht und die Papillencarcinome auch weniger häufig metastasieren, haben sie die beste Prognose aller Pankreascarcinome. Auch das Pankreaskopf-Ca führt relativ früh durch Kompression oder Invasion des Hauptgallenganges zum (zeitweise in der Intensität schwankenden) Verschlußikterus und schon vorher zu einer Erhöhung der alkalischen Serumphosphatase. Die große nicht druckschmerzhafte Stauungsgallenblase (Courvoisiersches Zeichen) stellt oft den ersten pathologischen Tastbefund im Abdomen dar. Beim Körper- und Schwanzcarcinom dagegen ist der seltene Verschlußikterus im Spätstadium ein Zeichen für ausgedehntes Wachstum oder Metastasierung per continuitatem.

Okkultes Blut im Stuhl wird beim Kopfcarcinom häufiger und früher nachweisbar. Eine starke Tumorinfiltration der Duodenalwand kann zu massiven gastrointestinalen Blutungen führen.

Die *diagnostische Verifizierung* des Pankreascarcinoms ist besonders im Frühstadium schwierig. Pankreasfunktionsprüfungen bleiben beim Korpus- und Caudacarcinom lange Zeit normal, bei den anderen lassen sich je nach Ausmaß der Abflußbehinderung Einschränkungen von Saft-, Bicarbonat- und Fermentmenge im Duodenalinhalt nachweisen. Der Test ist jedoch nicht spezifisch. Zusätzlich muß der Duodenalsaft

cytologisch auf Tumorzellen untersucht werden.

Bei subtiler *Röntgendiagnostik* lassen sich u. U. typische Befunde herausarbeiten: Kompression des Duodenums oder Erweiterung der Duodenalschlinge (großes C), Wandstarre und Konturunregelmäßigkeiten bei hypotoner Duodenographie, Impression der medialen Duodenalwand zu einer „umgekehrten 3" (Frostbergsches Zeichen). Zur Erhärtung der Diagnose mit Hilfe von Angio- und Cholangiographie, Szintigraphie, Ultraschalltomographie und Laparoskopie s. S. 138/139.

Therapeutisch kommt bei rechtzeitiger Diagnosestellung nur die Operation mit Entfernung des Tumors in Betracht.

Bei kleinen umschriebenen Papillen- oder Pankreaskopftumoren genügt u. U. eine Duodenopankreatektomie. Der verbleibende Pankreasschwanz wird mit einer Jejunalschleife anastomosiert, so daß eine hinlängliche exokrine und endokrine Funktion erhalten bleibt.

Bei größerer Ausdehnung, Körper- und Schwanztumoren wird eine totale Pankreatektomie mit Resektion von Duodenum, zwei Drittel des Magens, Gallenblase und Milz erforderlich. Bei den wenigen Patienten, die hierfür die Voraussetzungen bieten, sind mehrere 5-Jahresheilungen beobachtet worden. Der pankreoprive Diabetes erfordert relativ wenig Insulin (20—40 E/Tag), neigt aber zu Hypoglykämien, so daß oft Glucagon zur Verfügung gestellt werden muß. Die Maldigestion läßt sich mit Pankreatin weitgehend substituieren (s. S. 141). Die Patienten können bei zusätzlicher Substitution der fettlöslichen Vitamine, Überwachung des Calciumhaushaltes und anaboler Behandlung der evtl. erst nach einigen Jahren sich entwickelnden Osteoporose ein nahezu normales Leben führen.

Größtenteils ist jedoch die *Prognose* von Pankreascarcinomen schlecht, da bei der Diagnosestellung meist schon Inoperabilität durch Metastasierung vorliegt. Der Tod an *Komplikationen* (Kachexie, Lebermetastasen, Pfortaderthrombose, Duodenalstenose, Gefäßarrosion) tritt dann durchschnittlich 8 Monate nach Krankheitsbeginn ein. Die Behandlung der inoperablen Fälle bleibt symptomatisch. Cholecystoenterostomien können den Verschlußikterus beseitigen, ohne das Leben wesentlich zu verlängern. Gezielte Röntgenpendelbestrahlung und generelle oder lokale (arterieller Katheterismus) cytostatische Tumorbehandlung z. B. mit 5-Fluoruracil haben bisher noch zu keiner Verlängerung der mittleren Überlebenszeit geführt.

3. Inselzelltumoren

Die sog. Inselzelltumoren gehen vom Inselzellgewebe des Pankreas selbst oder von versprengtem Pankreasgewebe aus. Sie können in insulinproduzierende und nicht insulinproduzierende eingeteilt werden. Bei den letzteren handelt es sich entweder um gastrinproduzierende Tumoren — wegen der schwierigen Klassifizierbarkeit ihrer Zellen auch „Nicht-B-Zell-Tumoren" genannt — oder seltener um Tumoren mit Produktion eines noch hypothetischen, die Darmsekretion stimulierenden Hormons. Über glucagonproduzierende A-Zell-Tumoren wurde bisher nur vereinzelt berichtet.

a) Insulinproduzierende Tumoren (Hyperinsulinismus, Spontanhypoglykämie)

Sie werden zu Dreivierteln im Pankreaskörper und -schwanz gefunden, sind zu etwa 90% benigne und bilden meist gut abgekapselte, operativ verhältnismäßig leicht auffindbare, nicht sehr große Tumoren. Ganz selten kann es sich um eine multiple Adenomatose handeln.

Klinisch führt der Hyperinsulinismus zu der klassischen von Whipple beschriebenen Trias von hypoglykämischen Anfällen, Blutzuckerwerten unter 50 mg-% (30 mg-% wahre Glucose) und dramatischer Besserung nach Verabreichung von Glucose i. v. Die besonders nüchtern oder nach körperlicher Belastung auftretenden Hypoglykämien führen in erster Linie zu zentralnervösen Symptomen (Verwirrtheit, Bewußtseinstrübung, Seh- und Sprachstörungen, Konvulsionen), so daß häufig eine Psychose oder ein neurologisches Leiden fehldiagnostiziert wird. Die für Hypoglykämien typischen profusen Schweißausbrüche können hier auf die richtige Diagnose lenken. Schwere und Häufigkeit der klinischen Attacken wechseln von Fall zu Fall und bei ein und demselben Patienten. Bei einzelnen bleiben irreparable Hirnschäden zurück. Beschwerden von seiten des exokrinen Pankreas wie Verdauungsinsuffizienz oder Verdrängungserscheinungen durch den Tumor werden praktisch nicht beobachtet.

Da der Hyperinsulinismus graduell sehr unterschiedlich ausgeprägt sein kann, ist die *Diagnose* mitunter nicht leicht zu sichern. Hilfsweise herangezogen wird neben dem wiederholten Nachweis eines niedrigen Nüchternblutzuckers die Provokation eines Anfalles durch langdauernden Hungerversuch (bis 48 Std oder mehr) unter körperlicher Belastung oder durch i. v. Tolbutamidinjektion. Beide dürfen wegen der Schockgefahr nur unter laufender Blutzuckerbestimmung und klinischer Kontrolle durchgeführt werden. Die Methode der Wahl der praeoperativen Lokalisation des stark durchbluteten Tumors ist die Arteriografie (s. S. 138).

Differentialdiagnostisch sind andere zur Spontanhypoglykämie führende Erkrankungen (Hypophyse, Schilddrüse, Nebenniere) und selbstverständlich Insulininjektionen, auch in suicidaler Absicht abzugrenzen.

Therapeutisch ist eine möglichst rasche operative Tumorentfernung anzustreben, bei multiplen oder nicht auffindbaren Tumoren eine Teilresektion, u. U. eine Totalresektion des Pankreas. Die operative Vorbehandlung bzw. konservative Behandlung besteht in i. v. Glucosegaben im Anfall und

einer Diät mit vielen kleinen kohlenhydratarmen Mahlzeiten zur Verhinderung einer stärkeren postprandialen Hypoglykämie, Glucocorticoidgaben können die hypoglykämische Schockneigung günstig beeinflussen. Bei den seltenen inoperablen maligne entarteten Tumoren kann ein Versuch mit dem stark diabetogen wirkenden Thiazidderivat Diazoxid gemacht werden.

b) Gastrinproduzierende Tumoren (Zollinger-Ellison-Syndrom; multiple endokrine Adenomatose)

Auch diese Tumoren finden sich überwiegend in Pankreaskörper und -schwanz. Im Gegensatz zu den insulinproduzierenden sind hier über 60% maligne entartet und metastasieren. Selten findet sich eine diffuse Mikroadenomatose. Beide Geschlechter sind gleichmäßig befallen, am häufigsten in der 4. Lebensdekade. In etwa 20% sind die Pankreastumoren kombiniert mit Adenombildungen in anderen endokrinen Organen wie Hypophyse, Nebennierenrinde, Nebenschilddrüse. Teilweise tritt diese multiple endokrine Adenomatose familiär gehäuft auf.

Das *klinische Bild* wird bestimmt durch die Gastrinproduktion der Tumorzellen, die zu einer Tag und Nacht anhaltenden „malignen" Hyperproduktion von saurem Magensaft und daraus entstehender schwerer Ulcusdiathese mit den typischen, therapeutisch kaum beeinflußbaren Ulcussymptomen führt. Multiple peptische Ulcera treten auch distal des Bulbus duodeni und im Jejunum auf.

Röntgenologisch finden sich ferner hypertrophe Magenschleimhautfalten, Irritation der Duodenal- und Jejunalschleimhaut und erhöhte Dünndarmperistaltik. Häufig kommt es zu wäßrigen Diarrhoen, z.T. auch Steatorrhoen (Inaktivierung der Lipase im sauren Milieu) und gastrointestinalen Blutungen. Die Ulcera penetrieren tief und neigen zur Perforation.

Die *Diagnose* kann gesichert werden durch Nachweis der Hypersekretion des Magens (Dauerabsaugung, auch nachts) und dadurch, daß sich durch maximalen Histaminreiz oder maximale Stimulation mit Pentagastrin praktisch keine Mehrsekretion am Magen mehr erzielen läßt, neuerdings jedoch vor allem durch die Bestimmung des Pentagastringehaltes des Blutes. Vgl. S. 49.

Therapeutisch wird heute der totalen Gastrektomie der Vorzug gegeben, da die Möglichkeit, die Ulcusdiathese durch Tumorentfernung oder Pankreatektomie zu kontrollieren, bei weniger als 50% liegen soll. Auch bei inoperablen metastasierenden gastrinproduzierenden Tumoren schafft eine Gastrektomie wesentliche Erleichterung.

c) Inselzelltumoren mit profuser Diarrhoe und Hypokaliämie (Verner-Morrison-Syndrom)

Hier produzieren die Inselzelltumoren einen Stoff, der die Sekretion der Darmschleimhaut, wahrscheinlich auch die Darmmotilität anregt. Hyperinsulinismus, Hypersekretion des Magens und Ulcusdiathese fehlen, meist besteht eine Achlorhydrie. Auch diese Tumoren können als Adenome, in Form einer Inselhyperplasie oder in Kombination mit multiplen endokrinen Tumoren auftreten.

Klinisch führen die unbeeinflußbaren schweren wäßrigen Durchfälle (bis zu 5000—7000 ml/Tag) zur Dehydratation und vor allem zu einer gefährlichen, therapeutisch schwer auszubalancierenden Hypokaliämie. Die Behandlung besteht in einer operativen Entfernung des Tumors, notfalls Pankreatektomie, wonach die Durchfälle schlagartig sistieren.

J. Krankheiten des Bauchfells (einschließlich Netz und Mesenterium)

HANS ADOLF KÜHN

1. Anatomische und physiologische Vorbemerkungen

Das *Bauchfell (Peritonaeum)* stellt eine dünne, von flachen Endothelzellen bedeckte Membran dar, die einerseits das Innere der Bauchhöhle auskleidet *(parietales Peritonaeum)*, zum anderen als Serosa die Oberfläche der Bauchorgane sowie des Mesenteriums überzieht (*viscerales* Peritonaeum). Eine Duplikatur des Bauchfells ist das große Netz *(Omentum maius)*, das die Darmschlingen bedeckt und, ebenso wie das Mesenterium, reichlich Fettgewebe enthält. Das Peritonaeum bildet eine außerordentlich große *Resorptionsfläche* (die Größe entspricht etwa der äußeren Körperoberfläche). Leicht werden Wasser und Elektrolyte resorbiert. Andererseits kann das Bauchfell auch große Flüssigkeitsmengen *absondern*, besonders bei Steigerung des hydrostatischen Druckes in seinen Capillaren (z. B. Pfortaderstauung) oder bei entzündlicher Permeabilitätssteigerung (Peritonitis). Es kommt dann zum Stauungserguß (Ascites) oder zum entzündlichen Exsudat. Von der ausscheidenden Fähigkeit des Bauchfells wird neuerdings bei der Behandlung der Urämie in Form der Peritonaealspülungen Nutzen gezogen (s. S. 217). Schmerzempfindlich ist nur das parietale Peritonaeum; an den visceralen Teilen wird besonders der Zug unangenehm empfunden.

2. Untersuchungsmethoden

Über die Diagnose und Differentialdiagnose von *Flüssigkeitsansammlungen* im Bauchraum siehe den folgenden Abschnitt über Ascites. *Luftansammlungen* in der Bauchhöhle können durch Perkussion (Verschwinden der Leberdämpfung!) und Röntgenuntersuchung erkannt werden (s. S. 45, 143). Röntgenologisch lassen sich auch peritonaeale Verwachsungsstränge (zwischen Netz und vorderer Bauchwand) zur Darstellung bringen, wenn man durch Lufteinfüllung in die Bauchhöhle *(Pneumoperitonaeum)* die Bauchdecken von der Unterlage abhebt. Die souveräne Methode der Bauchfelluntersuchung ist die *Laparoskopie* (von Jakobäus aus der Thorakoskopie entwickelt und in Deutschland von Kalk in die Klinik eingeführt). Dabei handelt es sich um die endoskopische Besichtigung der Bauchhöhle mit einem besonderen optischen Instrument. Das Laparoskop besteht aus einem langen, dünnen Schaft, der ein optisches System mit einer weitwinkligen Optik enthält und mit einer Beleuchtungsanlage versehen ist. Es wird in Lokalanaesthesie mit Hilfe eines Troikarts in die Bauchhöhle eingeführt, nachdem die Bauchdecken vorher durch ein Pneumoperitonaeum (2000—3000 cm^3 Luft) von der Unterlage abgehoben worden sind. Eventuell vorhandener Ascites wird vorher abgelassen. Der Eingriff muß unter aseptischen Kautelen vorgenommen werden. Mit Hilfe zusätzlicher Instrumente können Organ-, vor allem Leberpunktionen durchgeführt und Material aus dem Peritonaeum oder Netz zur histologischen Untersuchung entnommen werden. In der Hand des Erfahrenen und mit der richtigen Indikation angewandt, leistet die Laparoskopie Vorzügliches (s. auch S. 101). *Kontraindikationen* sind ausgedehnte peritonaeale Verwachsungen (insbesondere nach Laparotomien), akute Entzündungszustände in der Bauchhöhle (mit Ausnahme der exsudativen tuberkulösen Peritonitis, s. S. 154), verstärkte Blutungsbereitschaft und Herzinsuffizienz.

3. Pathogenese, Differentialdiagnose und Therapie des Ascites

Eines der häufigsten und wichtigsten Zeichen einer Erkrankung des Bauchfells, zugleich ein allgemein wichtiges Krankheitszeichen, ist die Ansammlung freier Flüssigkeit in der Bauchhöhle, der Ascites. Die Besprechung seiner Pathogenese und Differentialdiagnose sei deshalb der speziellen Pathologie des Peritonaeums vorangestellt.

Unter Ascites versteht man, strenggenommen, eine *nicht*entzündliche Flüssigkeitsansammlung in der Bauchhöhle. Im klinischen Sprachgebrauch ist es allerdings üblich, auch Flüssigkeitsergüsse im Gefolge entzündlicher Vorgänge (z. B. bei Peritonaealtuberkulose) als „entzündlichen Ascites" zu bezeichnen.

Der echte Ascites ist ein *Transsudat*, sein Eiweißgehalt ist gering (1—3%), sein spezifisches Gewicht 1012 oder niedriger (während bei entzündlichen Ergüssen der Eiweißgehalt zwischen 4 und 6%, das spezifische Gewicht über 1015 liegt). Zur schnellen Orientierung kann die sog. *Rivaltasche Probe* dienen: in angesäuertes Wasser (1 Tropfen konzentrierte Essigsäure in ein $^3/_4$ mit Wasser gefülltes Reagensglas) läßt man einen Tropfen Ascitesflüssigkeit fallen. Bei Exsudaten entsteht eine rauchartige Trübung. Zur Unterscheidung gegenüber Pseudomucin dient der Zusatz von $^1/_3$ Volumen NaCl (im Reagensglas). Bei Ascites entsteht ein Eiweißniederschlag, nicht dagegen bei Pseudomucin. Ursache des Ascites ist entweder eine Erhöhung des Capillardruckes im Bereich des Peritonaeums, z. B. bei *kardialer Stauung* (Rechtsinsuffizienz, Einflußstauung), oder aber eine lokalisierte *Behinderung des Pfortaderkreislaufes* (*Portale Hypertension* bei Lebercirrhose, Lebervenen- und Pfortaderthrombose, vgl. S. 122). Das gleichzeitige Bestehen von Ödemen der unteren Extremitäten kann zur Unterscheidung zwischen Stauung im großen Kreislauf und lokalisierter Pfortaderstauung nicht immer herangezogen werden, da ein großer Ascites seinerseits durch Druck auf die untere Hohlvene zur Stauung in den Beinen führen kann. Ascites entsteht auch bei Abnahme der Serumalbuminkonzentration (z. B. *Nephrosen*, Lebercirrhosen oder *Eiweißmangelödem*) infolge Verminderung des onkotischen Druckes des Plasmas oder bei allgemeinen Wasser- und Mineralstoffwechselstörungen durch verminderte Inaktivierung des antidiuretischen Hormons des Hypophysenhinterlappens oder vermehrte Bildung bzw. mangelhaften Abbau von Aldosteron (z. B. bei schweren Leberkrankheiten). Der Ascites ist dann Teilerscheinung eines allgemeinen Hydrops. Flüssigkeitsergüsse bei *Peritonitis* sind Folge der entzündlichen Permeabilitätssteigerung

der Capillaren des Peritonaeums. Der Nachweis von Ascites gelingt erst, wenn mindestens 1 Liter Flüssigkeit in der Bauchhöhle vorhanden ist. *Frühsymptome* sind Verstreichen und Tiefertreten des Nabels (Vergrößerung des Abstandes zwischen Nabel und Schwertfortsatz). Bei größeren Flüssigkeitsansammlungen kommt es zur seitlichen Verbreiterung des Abdomens *(Froschbauch)*; an den Flanken läßt sich eine *Dämpfungszone* perkutieren, deren Grenzen sich bei Lagewechsel verschieben (sog. *Flankenwechsel*). Durch stoßweise Palpation lassen sich auf der gegenüberliegenden Seite wellenschlagartige Erschütterungen der Bauchwand auslösen *(Undulation, Fluktuation)*. Bei hochgradigem Ascites (10—20 Liter) ist der Bauch gleichmäßig aufgetrieben, die Bauchhaut gespannt, glänzend und läßt die subcutanen Venen durchschimmern. Die untere Thoraxapertur ist verbreitert, das Zwerchfell hochgedrängt. Infolgedessen besteht häufig erhebliche Dyspnoe. Die *Probepunktion* (im linken Unterbauch mit dünner Nadel nach vorheriger Anaesthesie der Bauchhaut und des Peritonaeums) gibt Aufschluß über die Art des Ergusses. Auf einige weitere Besonderheiten sei noch hingewiesen. Stark *hämorrhagischer* Ascites spricht in erster Linie für *Carcinom*, in zweiter Linie für *Tuberkulose*. *Milchige* Beschaffenheit des Ascites entsteht durch Beimischung von *Chylus* infolge Eröffnung mesenterialer Lymphgefäße oder auch des Ductus thoracicus durch Carcinome, seltener infolge Kompression durch Drüsen *(chylöser Ascites)*. Auch durch Beimengung verfetteter Zellen (z. B. aus zerfallenden Carcinomen) kann der Ascites ein ähnliches Aussehen gewinnen (*pseudochylöser* Ascites). *Galliger* Ascites entsteht durch Austritt von Galle in die Bauchhöhle (Gallenblasenruptur, Leberruptur). Bei Ikterus kann der Ascites durch Bilirubin und Biliverdin gelb-grün gefärbt sein.

Die **Therapie** richtet sich nach dem Grundleiden. Bei zu starker Rückwirkung auf Kreislauf und Atmung kann die Entleerung durch Punktion *(Paracentese)* notwendig werden. Jedoch nehme man die Ascitespunktion nur bei dringender Indikation vor, da sie in jedem Fall eine Belastung für den Organismus darstellt, die von geschwächten Individuen häufig schlecht vertragen wird. Die Punktion erfolgt (nach vorheriger Entleerung der Harnblase) am besten bei liegendem oder halbsitzendem Patienten im linken Unterbauch im äußeren Drittel der sog. Richter-Monroschen Linie (Verbindung zwischen Nabel und Spina ilica ventralis). Nach Jodierung und ausreichender Anaesthesie, besonders auch des Peritonaeums, mit 1—2%iger Novocainlösung kleine Stichincision in die Haut mit spitzem Skalpell. Vorsichtige Durchbohrung der Bauchdecken mit dem Ascitestroikart, dessen Hülse zweckmäßigerseise auch mit seitlichen Öffnungen versehen ist. Flüssigkeit nicht zu schnell ablassen (Drosselung mit Quetschklemme), da sonst durch den plötzlichen Bluteinstrom in das Splanchnicusgebiet Kollapserscheinungen auftreten können. Kreislaufmittel bereit halten. Nach beendeter Punktion straffe Wickelung des Leibes. Nachsickern von Flüssigkeit durch die Punktionswunde ist ohne Bedeutung. Über *medikamentöse* Therapie des Ascites s. S. 119.

4. Entzündliche Erkrankungen des Peritonaeums

a) Akute und chronische (unspezifische) Peritonitis

Entzündungen können sich *diffus* über das Bauchfell ausbreiten (diffuse Peritonitis) oder sich nur in umschriebenen Gebieten des Bauchraumes abspielen. Letzteres ist der Fall, wenn der betreffende Abschnitt der Bauchhöhle durch Netzverklebungen vom übrigen Bauchraum abgedeckt ist (*abgesackte* oder *abgekapselte* Peritonitis).

Pathologische Anatomie. Die Veränderungen beginnen mit vermehrter Gefäßinjektion und Verlust des spiegelnden Glanzes (durch Abschilferung der Deckzellen). Später können sich alle Formen des Exsudates entwickeln (serös-fibrinös-eitrig-hämorrhagisch). Als Erreger kommen Strepto- und Staphylokokken, Pneumokokken, Gonokokken, Colibakterien, Proteus, Anaerobier u. a. m. in Betracht.

Ausgangspunkt der Peritonitis sind vor allem entzündliche Prozesse im Bereich des Darmes, der Bauchorgane (Appendicitis, Colitis, Gallenblasenempyem, akute Pankreasnekrose, Leberabsceß u. a.) oder der weiblichen Geschlechtsorgane (Endometritis, Pyosalpinx). Weitere Ursachen sind Perforationen von Hohlorganen, z. B. des Magens bei Ulcus ventriculi oder des Darmes bei ulcerösen Prozessen (Typhus abdominalis, Tuberkulose, Colitis ulcerosa, ulcerierte Carcinome), sowie bei stumpfen und perforierenden Bauchverletzungen. Schließlich kann die Durchwanderung von Keimen aus dem Darm bei Ileus (besonders Strangulations- und Invaginationsileus) sowie bei Embolie und Thrombose der Mesenterialgefäße zur Bauchfellentzündung führen. Durchwanderungsperitonitis wurde auch bei aseptischer Cholecystitis infolge Eindringens von Pankreassaft in die Gallenblase beobachtet (s. S. 133). Hämatogene Entstehung der Peritonitis ist sehr selten.

Klinisches Bild. Frühsymptome sind Verminderung oder Aufhebung der Bauchatmung, Schwinden der Bauchdeckenreflexe und Ansteigen des Pulses. Bald treten *Leibschmerzen* auf, die, besonders bei Perforationsperitonitis (z. B. Ulcusperforation), so stark sein können, daß sie das klinische Bild völlig beherrschen. Sie können als Spontanschmerz dauernd bestehen, durch Druck auf den Bauch aber außerordentlich gesteigert werden. Ein weiteres wichtiges Zeichen ist die *Abwehrspannung* bei der Palpation, die im Beginn an der Stelle des Ursprungs (z. B. der Appendixgegend, bei Ulcusperforation im Oberbauch) häufig am stärksten ausgeprägt ist. Bald entwickelt sich ein *Meteorismus*, der zuerst zum Verschwinden der Leberdämpfung, später zu mehr oder weniger starker Auftreibung des Leibes führt. Mitunter bleibt aber auch ein bretthart eingezogener Bauch *(„Kahnbauch")* längere Zeit bestehen. Häufig kommt es zu Erbrechen, Aufstoßen und quälendem Singultus. Von den Allgemeinerscheinungen imponiert besonders die schwere Beeinträchtigung des Kreislaufs. Der Puls ist von Anfang an stark beschleunigt, stärker, als der nur mäßig erhöhten Temperatur entspricht (ein sehr wichtiges Zeichen), dabei klein. Der Blutdruck ist niedrig. Der Patient sieht schwerkrank aus: das Gesicht ist eingefallen, blaß, die Nase spitz und kühl, die Stirn schweißbedeckt, die Augen sind haloniert und tief eingesunken *(Facies abdominalis oder hippokratica)*. Die Zunge ist trocken und bräunlich belegt. Der spärliche Harn ist hochgestellt und enthält reichlich Indican, manchmal auch Eiweiß. Im Blut findet sich eine Leukocytose mit Linksverschiebung. Schließlich entwickeln sich, manchmal nach einem vorübergehenden Stadium mit Diarrhoen, die Zeichen der Darmlähmung, des *paralytischen Ileus* (s.

S. 63). Das Bewußtsein kann bis zuletzt erhalten bleiben.

Die **Diagnose** bereitet bei voll ausgeprägtem Krankheitsbild keine Schwierigkeiten. Im Beginn kann sie dagegen schwierig sein. Gerade die Frühdiagnose aber ist wichtig, weil von ihr das Schicksal des Kranken abhängt. Wichtigste *Frühsymptome* sind die Aufhebung der Bauchatmung und der Anstieg der Pulsfrequenz. Die Röntgenuntersuchung kann, vor allem bei Perforationsperitonitis, durch den Nachweis von Luft im Abdomen (unter dem Zwerchfell) wertvolle Hinweise liefern. Die Laparoskopie ist bei allen, auch den umschriebenen, Peritonitisformen kontraindiziert (mit Ausnahme der akuten tuberkulösen Peritonitis, s. S. 154).

Als *Sonderform* der Peritonitis sei noch die *Pneumokokkenperitonitis* der kleinen Mädchen genannt, die vermutlich durch Infektion über die Tuben entsteht und der Therapie durch Penicillin und Sulfonamide zugänglich ist. Prognostisch verhältnismäßig günstig zu beurteilen ist auch die *Gonokokkenperitonitis* der Frau, die meist im kleinen Becken lokalisiert bleibt *(Pelveoperitonitis)*; sie ist ebenfalls gut mit Antibiotica zu beherrschen.

Bei allen anderen durch Eitererreger hervorgerufenen Peritonitiden ist die **Therapie** eine Sache des Chirurgen; allerdings können die Aussichten der chirurgischen Behandlung heutzutage durch Anwendung von Antibiotica, insbesondere von Breitspektrumantibiotica, verbessert werden, die auch intraperitonaeal gegeben werden können. Bei Perforation von Magen oder Darm ist für die Prognose der Zeitpunkt der Operation entscheidend. Nach 6 Std verschlechtert sich die Prognose zusehends. *Internistische* Maßnahmen erstrecken sich auf die Bekämpfung des Flüssigkeits- und Mineralverlustes (s. Ileustherapie, S. 64) sowie des Kreislaufschocks.

b) Umschriebene Peritonitisformen

Als häufigste Formen der umschriebenen Peritonitis seien der *perityphlitische Absceß* (nach perforierter Appendicitis), der *Douglas-Absceß* (nach Pelveoperitonitis bei Frauen) und der *subphrenische Absceß* besonders erwähnt.

Der **perityphlitische Absceß** verrät sich durch Schmerzen im rechten Unterbauch, umschriebene Abwehrspannung, Fieber und Leukocytose. Bei retrocöcal hochgeschlagener Appendix können die Schmerzen nach hinten und oben ausstrahlen, so daß eine Verwechslung mit Pyelitis, evtl. auch Cholecystitis möglich ist. Gelegentlich liegen die Kranken mit angezogenem rechtem Bein im Bett *(Psoaszeichen!)*.

Einer besonderen Besprechung bedarf der **subphrenische Absceß**. Er ist häufiger rechts als links lokalisiert, da er meist von Eiterungen im Bereich von Leber, Gallenblase und Appendix ausgeht. Bei dem seltenen linksseitigen Sitz ist die Ursache in Erkrankungen des Magens (Perforation), Oesophagus, seltener der Milz und des Pankreas zu suchen. Der subphrenische Absceß entwickelt sich meist unbemerkt im Verlauf eines der genannten Grundleiden. Letzteres kann abheilen; dann treten die Symptome des Abscesses deutlicher hervor: Fieber, oft von remittierendem Charakter, Schmerzen, die sich besonders durch Kompression des unteren Thorax von beiden Seiten her auslösen lassen. Zuweilen findet sich ein Ödem der Haut über dem Rippenbogen. Die physikalische Untersuchung ergibt eine Hochdrängung des Zwerchfells auf der erkrankten Seite und fehlende Verschieblichkeit bei der Atmung, bei rechtsseitigem Absceß Tiefstand des unteren Leberrandes, bei linksseitigem Verkleinerung des *Traubeschen Raumes* (der der Magenblase entsprechenden Zone tympanitischen Klopfschalls). Bei Gasgehalt des Abscesses findet sich Tympanie, evtl. „*Succussio Hippokratis*" (Pyopneumothorax subphrenicus).

Die **Diagnose** wird gestützt durch die Röntgenuntersuchung, die Hochstand und Minderbeweglichkeit des Zwerchfells aufdeckt. Häufig finden sich über der erkrankten Seite streifenförmige, wohl reflektorisch ausgelöste, „Plattenatelektasen" im Lungenunterlappen. Bei gashaltigen Abscessen sieht man eine Luftblase mit horizontalem, beweglichem Flüssigkeitsspiegel. Endgültig gesichert wird die Diagnose durch die Probepunktion.

Differentialdiagnostisch kann die Abgrenzung von einem Pleuraempyem Schwierigkeiten machen, zumal nicht selten gleichzeitig ein „sympathischer" Pleuraerguß auf derselben Seite besteht. Die Unterscheidung ist aber durch sorgfältige Röntgenuntersuchung im allgemeinen möglich. Weiterhin ist an Leberabscesse, Echinokokken, evtl. auch an einen paranephritischen Asceß zu denken. Die *Prognose* des subphrenischen Abscesses ist bei rechtzeitig einsetzender Behandlung nicht schlecht. Die *Therapie* besteht in der chirurgischen Eröffnung. Unbehandelt droht die Gefahr des Durchbruches in die Pleura- oder freie Bauchhöhle, ein meist tödliches Ereignis.

c) Chronische Peritonitis

Eine chronische diffuse Peritonitis durch Eitererreger gibt es nicht. Dagegen können abgekapselte (perityphlitische, subphrenische) Abscesse über längere Zeit bestehen. Chronische *umschriebene aseptische Peritonitiden* können sich in Form einer Beteiligung des Serosaüberzuges bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen von Bauchorganen entwickeln (z. B. bei chronischer Cholecystitis, Hepatitis, Appendicitis, penetrierendem Ulcus) oder nach Bauchoperationen, schließlich — selten — durch Fremdkörper (z. B. Talkum!). Folgen all dieser Vorgänge sind mehr oder weniger starke *peritonaeale Verwachsungen*, meist zwischen erkranktem Organ und Netz oder zwischen Netz und vorderer Bauchwand, die zu Beschwerden in Form schneidender oder reißender Schmerzen führen können, häufig in Abhängigkeit von

körperlichen Bewegungen. Andererseits ist man nicht selten überrascht, welch ausgedehnte Verwachsungen, als Nebenbefund etwa bei einer Laparotomie oder Laparoskopie entdeckt, völlig beschwerdefrei ertragen werden. Man sollte es sich deshalb zur Regel machen, Bauchbeschwerden nur dann als Verwachsungsfolgen zu deuten, wenn andere Ursachen auszuschließen sind. Daß solche Verwachsungen gelegentlich zu Strangulationsileus und Volvulus führen können, wurde bereits (S. 63) erwähnt. Die *Diagnose* peritonaealer Verwachsungen kann durch *Laparoskopie* und *Röntgenuntersuchung* gesichert werden. Bei ersterer muß die Einführungsstelle für das Instrument in möglichst großer Entfernung von dem vermuteten Sitz der Verwachsungen gewählt werden. Die Röntgenuntersuchung erfolgt nach vorheriger Anlage eines Pneumoperitonaeums in Rückenlage mit seitlichem Strahlengang.

Chronische exsudative aseptische Peritoniden sind immer auf *Tuberkulose* verdächtig. In seltenen Fällen kommen entzündliche Ergüsse bei *chronischer Nephritis* (urämische Ausscheidungsperitonitis) vor. Bei der *Polyserositis* ist der entzündliche Ascites Teilerscheinung einer Allgemeinerkrankung, wahrscheinlich rheumatischer oder tuberkulöser Genese. Gleichzeitig besteht ein Pleura- und Perikarderguß. Andererseits kann durch die Erkrankung des Perikards eine Einflußstauung verursacht werden, die sekundär zu einem Stauungsascites führt. Im Gefolge eines chronisch-exsudativen Prozesses entwickelt sich häufig eine bindegewebige Verdickung des Serosaüberzuges von Leber und Milz (sog. *Zuckergußleber* und -milz). Sehr selten soll bei tertiärer Lues eine chronische Peritonitis vorkommen.

Unter *Pseudomyxoma peritonaei* versteht man die Ansammlung schleimiger Massen in der Bauchhöhle, die manchmal organisiert und cystenartig abgekapselt werden. Ursache ist eine geplatzte Mucocele der Appendix (s. S. 88) oder ein geborstenes Ovarialcystom. Die schleimbildenden — an sich gutartigen — Epithelien können sich auch im Bauchfell implantieren und ihrerseits wieder Schleim bilden, so daß die Unterscheidung von einem Carcinom schwierig wird.

d) Peritonitis tuberculosa

Die tuberkulöse Peritonitis entsteht meist hämatogen von der Lunge oder den Bronchialdrüsen aus, seltener fortgeleitet von spezifisch erkrankten Nachbarorganen (Darm, Mesenterialdrüsen, Adnexe), und bevorzugt das jugendliche Alter (bis etwa zum 40. Lebensjahr). Später ist sie selten.

Pathologisch-anatomisch lassen sich eine *exsudative*, eine *adhäsiv-fibröse*, schließlich eine — seltene — *käsig-ulceröse* Form unterscheiden. Erstere ist am häufigsten. Das Bauchfell ist dabei diffus gerötet, sulzig verdickt, mit zahllosen hirsekorngroßen, grauen bis gelblichen Knötchen übersät, die — besonders an der Unterfläche des Zwerchfells — zu größeren Beeten konfluieren können. Das Exsudat enthält Erythrocyten und Lymphocyten, keine gelappt-kernigen Leukocyten, ist eiweiß- und fibrinreich, so daß sich — ein eindrucksvolles Bild bei der Laparoskopie — überall im Bauchraum spinnwebartige Verklebungen zwischen Darmschlingen bzw. Netz und vorderer Bauchwand ausbilden. Im Verlauf der Abheilung kommt es meist zu ausgedehnten Verwachsungen zwischen Netz, Darmschlingen und Bauchwand. Bei der käsigen Form entstehen im Bereich von Netz und Mesenterium kalte Abscesse, die in den Darm perforieren können.

Klinisches Bild. Das Krankheitsbild entwickelt sich meist schleichend, manchmal auch aus voller Gesundheit. Die Kranken fühlen sich matt und elend. Gelegentlich bestehen leichte Diarrhoen. Subjektive Beschwerden können fehlen; in anderen Fällen klagen die Kranken über leichte diffuse Bauchschmerzen. Bald stellen sich die Zeichen des Ascites ein. Die Temperatur ist fast immer erhöht; in schweren Fällen besteht remittierendes Fieber. Die Pulsfrequenz ist gesteigert. Im Blut findet sich eine sekundäre Anämie, das weiße Blutbild braucht dagegen nicht charakteristisch verändert zu sein. Nur bei frischen Prozessen findet sich gelegentlich eine Linksverschiebung. Die Blutkörperchensenkung ist mäßig bis stark beschleunigt. Von den Serumlabilitätsreaktionen verdient das Weltmannsche Coagulationsband Erwähnung, das fast immer stark nach links verschoben ist. Im Harn kann die Diazoreaktion positiv sein. *Komplikationen* drohen besonders bei der chronisch adhäsiven Form durch Verwachsungen (Strangulationsileus).

Die **Diagnose** macht bei typischem Verlauf keine großen Schwierigkeiten (jugendliches Alter der Patienten, Nachweis tuberkulöser Herde an Lungen und Lymphknoten). Wichtig ist die Untersuchung des durch Probepunktion gewonnenen Exsudates, das Lymphocyten, Erythrocyten und Tuberkelbacillen enthält, die im Tierversuch oder durch Kultur nachgewiesen werden können. Die Differentialdiagnose hat vor allem die Bauchfellcarcinose zu berücksichtigen. In zweifelhaften Fällen gelingt die Klärung fast immer durch die Laparoskopie, in Verbindung mit einer Probeexcision aus dem Peritonaeum. Makroskopisch kann die Unterscheidung zwischen beiden Erkrankungen schwierig, wenn nicht sogar unmöglich sein.

Die **Therapie** der Bauchfelltuberkulose richtet sich nach den Grundsätzen der modernen Tuberkulosebehandlung (s. I, S. 236). Von alters her ist die heilende Wirkung der Laparotomie bekannt (*„die Sonne in den Bauch scheinen lassen"*). Nachdem wir heute wissen, daß die günstige Wirkung dieses Eingriffes auf der dadurch hervorgerufenen Hyperämie im Bauchraum beruht, kann man sich auch auf weniger eingreifende Maßnahmen (z. B. Pneumoperi-

tonaeum) beschränken. Häufig beschleunigt schon der einmalige diagnostische Eingriff der Laparoskopie den Heilungsverlauf. In gleicher Weise wirkt wohl auch die Bestrahlung mit ultraviolettem Licht (Höhensonne). Für die primär fibrös-adhäsiven Formen werden auch vorsichtige Röntgenbestrahlungen empfohlen.

5. Carcinose des Bauchfells

Die Absiedelung eines Carcinoms im Bauchraum erfolgt lymphogen oder direkt, d. h. durch Kontakt, von einem Carcinom der Bauchorgane aus, die Ausbreitung wahrscheinlich durch Verschleppung mit der intraabdominellen Flüssigkeit. Der Primärtumor findet sich meist im Magen oder Darm, häufig auch in den weiblichen Geschlechtsorganen, der Gallenblase oder dem Pankreas. Häufig handelt es sich um *Gallertcarcinome*. Die ersten Zeichen der Carcinomabsiedelung finden sich zuweilen im Douglas *(Schlammfang)*; deshalb sollte die rectale Untersuchung in Verdachtsfällen nicht versäumt werden. *Pathologisch-anatomisch* erweist sich das Peritonaeum als übersät mit Knötchen, deren Unterscheidung von Tuberkeln makroskopisch schwierig ist. Das klinische Bild wird beherrscht vom Ascites, der ein beträchtliches Ausmaß erreichen kann und bisweilen so reichlich Erythrocyten enthält, daß er makroskopisch von reinem Blut nicht zu unterscheiden ist. Sein Eiweißgehalt entspricht dem eines Exsudates; meist ist er allerdings nicht so fibrinreich wie bei Tuberkulose. Nicht selten hat er auch chylösen Charakter. Häufig enthält die durch Punktion gewonnene Flüssigkeit Tumorzellen, deren Abgrenzung von abgeschilferten Peritonaealendothelien allerdings schwierig sein kann und erhebliche cytologische Erfahrung voraussetzt. Die Differentialdiagnose richtet sich vornehmlich gegen die Bauchfelltuberkulose. Für Carcinomatose spricht das höhere Alter der Patienten, gegebenenfalls natürlich der Nachweis eines Primärtumors, doch können sich kleine Tumoren (z. B. kleine Gallertcarcinome des Magens) dem Nachweis auch dann noch entziehen, wenn sie bereits ausgedehnt in das Peritonaeum metastasiert haben. Die erfolgreichste diagnostische Methode ist die Laparoskopie, besonders in Verbindung mit der Probeexcision eines Knötchens aus Netz oder Peritonaeum.

6. Mesenterialdrüsentuberkulose

Von den Krankheiten des Mesenteriums sei hier nur anhangsweise die Mesenterialdrüsentuberkulose besprochen (s. auch S. 65). Sie wird hauptsächlich bei Kindern beobachtet, häufig kombiniert mit Darm- und Peritonaealtuberkulose (und zwar der adhäsiv-fibrösen oder knotig-käsigen Form). In anderen Fällen ist der Prozeß auf die Lymphknoten beschränkt, die unter Umständen als Tumoren, besonders im rechten Unterbauch, tastbar sind. Hauptsymptome sind Leibschmerzen (meist in der Umgebung des Nabels), Meteorismus, manchmal Fettstühle, Fieber, Anämie und fortschreitende Abmagerung *(Tabes mesaraica)*. Die Differentialdiagnose richtet sich gegen Appendicitis und Ascaridiasis (Blutbild, Tuberkulinreaktion). Über Therapie s. I, S. 236. Mit der Diagnose Mesenterialdrüsentuberkulose als Erklärung unklarer Leibschmerzen bei Erwachsenen sei man zurückhaltend. Häufig werden übrigens bei der Röntgenuntersuchung verkalkte Lymphknoten im Bauchraum als Nebenbefund entdeckt; dabei dürfte es sich meist um Residuen eines enteralen Primäraffektes handeln.

Elektrolyt- und Wasserhaushalt

HANS-JÜRGEN HOLTMEIER und FREDERICA MARONGIU

Mit 7 Abbildungen

Wasser- und Elektrolythaushalt bilden eine funktionelle Einheit. Obwohl wir zwischen *extra-* und *intracellulärem Flüssigkeitsraum* unterscheiden und beide Flüssigkeitsräume einen sehr *unterschiedlichen* Gehalt an Mineralstoffen haben, besteht doch ein einheitliches System, in dem Veränderungen der einen Komponente zwangsläufig auch zur Veränderung der anderen führen.

1. Wasserverteilung

Das *gesamte Körperwasser* läßt sich nach Tabelle 1 in das sog. *extracelluläre Wasser* mit ca. 20% des Körpergewichts und das *intracelluläre Wasser* mit ca. 40% des Körpergewichts einteilen. Die extracelluläre Flüssigkeit wiederum wird in den *intravasalen* und *interstitiellen* Anteil unterteilt.

Diese Wasserverteilung gestattet auch die Berechnung der in den Flüssigkeitsräumen gelösten Mineralstoffe. Im intracellulären Wasser spielen sich vorwiegend die vielfältigen Stoffwechselprozesse der Zelle ab, während extracellulär *Natrium* und *Chlorid Hauptträger* und zur Aufrechterhaltung des osmotischen Drucks verantwortlich sind. Da die Elektrolytkonzentration der extracellulären Flüssigkeit, die derjenigen des Blutserums entspricht, leicht

Tabelle 1. *Annähernde Körperzusammensetzung und Wasserverteilung in Prozenten des Körpergewichts.* (Nach Dokumenta Geigy, 7. Aufl., S. 519. Basel 1968)

	Erwachsene		Säuglinge
	Männer	Frauen	
Feste Substanzen	40	50	25
1. Organische Bestandteile	35	45	—
2. Mineralische Bestandteile	5	5	—
Gesamtkörperwasser	60	50	75
1. Intracellulär	40	30	40
2. Extracellulär	20	20	35
a) Intravasal	4	4	5
b) Interstitiell	16	16	30

Tabelle 2. *Konzentrationen der wichtigsten Elektrolyte in Serum, Serumwasser, interstitieller Flüssigkeit und intracellulärer Flüssigkeit.* (Aus Dokumenta Geigy. Basel 1968)

	Serum (extracellulär)		Serumwasser	Interstitielle Flüssigkeit[a]	Intracelluläre Flüssigkeit[b]
	mval/Liter	mg/Liter	mval/Liter	mval/Liter	mval/kg Wasser
Kationen:					
Natrium	142	3265	152,7	145	10
Kalium	4	156	4,3	4	160
Calcium	5	100	5,4	5	2
Magnesium	2	24	2,2	2	26
Total	153	3545	164,6	156	198
Anionen:					
Chlorid	101	3581	108,5	114	3
Bicarbonat	27	1648	29,3	31	10
Phosphat (HPO_4)	2	96	2,2	2	100
Sulfat	1	48	1	1	20
Organische Säuren	6	210	6,4	7	—
Proteine	16	66300	17,2	1	65
Total	153	71900	164,6	156	198

[a] Der durchschnittliche Gibbs-Donnan-Wert von 0,95 gilt nur für einwertige Ionen; die Angaben für die zweiwertigen Ionen sind daher nicht exakt. Unberücksichtigt blieb auch der nicht ionisierte Anteil von Ca^{++}, der nicht in die interstitielle Flüssigkeit diffundiert.

[b] Werte basierend auf den Konzentrationen im intracellulären Wasser vom Skeletmuskel.

Tabelle 3. *Umrechnungsfaktoren für Serumelektrolyte* (aus Dokumenta Geigy. Basel 1960). *(Vgl. Tabelle 4)*

	Serumgehalt				Umrechnungsfaktoren			
	mval/ Liter	mmol/ Liter	mosm/ Liter	mg/ Liter	mg/ Liter in mval/ Liter	mg/ 100 ml in mval/ Liter	mval/ Liter in mg/ Liter	mval/ Liter in mg/ 100 ml
Kationen:								
Natrium	142	142	142	3265	0,0435	0,435	23,0	2,30
Kalium	4	4	4	156	0,0256	0,256	39,1	3,91
Calcium	5	2,5	2,5	100	0,0499	0,499	20,0	2,00
Magnesium	2	1	1	24	0,0822	0,822	12,2	1,22
Total	153	149,5	149,5	3545	—	—	—	—
Anionen:								
Chlorid	101	101	101	3581	0,0282	0,282	35,5	3,55
Bicarbonat	27	27	27	1648	0,0164	0,164[b]	61,0[b]	6,10[b]
Phosphat (HPO_4)	2	1	1	96	0,0208	0,208	48,0	4,80
Sulfat	1	0,5	0,5	48	0,0208	0,208	48,0	4,80
Organische Säuren	6	6	6	210	0,0286	0,286	35	3,5
Proteine	16	2	2	66300	0,000241[a]	0,00241[a]	4145[a]	414,5[a]
Total	153	137,5	137,5	71900	—	—	—	—
Kationen und Anionen, total	306	287	287	75400	—	—	—	—

[a] Der Faktor 2,41 nach van Slyke zur Umrechnung des Serumproteingehaltes (g/100 ml) in ionisiertes Serumprotein (mval/Liter) gilt für 38 °C, pH 7,4 und einen Albumin-Globulin-Quotienten von 1,6. Bei abnormer Verteilung der Proteinfraktionen sollte es nach van Slyke möglich sein, den Äquivalenzwert der Albumine und Globuline aufgrund folgender Faktoren zu errechnen: 1 g Albuminstickstoff = 1,745 mval; 1 g Globulinstickstoff = 1,205 mval. Nach Broch soll aber die Umrechnung nach van Slyke bei Dysproteinämien zu hohe Werte ergeben. Die hier aufgeführten Umrechnungsfaktoren von Vol.-% CO_2/l (Bicarbonat-CO_2) und umgekehrt sind vom Molvolumen dieses Gases abgeleitet 22,257 l bei 0° C und 760 Torr (mm Hg)

zu analysieren ist, können Störungen dort auch leichter erfaßt werden. Dies ist im Bereich der intracellulären Flüssigkeit zur Zeit nur mit sehr aufwendigen Methoden mittels Gewebepunktion oder durch Markierung usw. möglich und in der Praxis kaum routinemäßig durchführbar. Obwohl Ionen wie Kalium und Magnesium als Kationen intracellulär überwiegend vorkommen (Tabelle 2), sind sie auch in geringerem Ausmaß extracellulär vorhanden (Tabelle 2). Es kann das Ausmaß des *Defizits* der vorwiegend intracellulär lokalisierten Ionen *nicht ohne weiteres* aus dem Serumgehalt *abgeleitet* werden. *Häufig deuten allein die klinischen Symptome* und labortechnische Befunde wie Elektrokardiogramm, Elektromyogramm usw. auf intracelluläre Mineralverschiebungen hin, die sonst nur an Hand exakter Bilanzmethoden oder durch radioaktive Markierungen faßbar sind. Die Bestimmung des gesamten Körperwassers ist besser durch die *Deuteriumoxydmethode* als die *Antipyrinmethode* möglich. Das *gesamte extracelluläre* Wasser einschließlich von Plasmawasser kann durch die *Thiosulfatmethode* und *Inulinmethode* bestimmt werden. Das Plasmavolumen wird durch die Evans-Blau-Methode nach Gibson erfaßt.

Wir setzen voraus, daß die allgemeinen chemischen und physiologisch-chemischen Kenntnisse über die Bedeutung von Elektrolyten, ihre Dissoziation, die Bedeutung des pH-Wertes usw. aus den einschlägigen Lehrbüchern bekannt sind (s. auch: Bland „Elektrolyt- und Wasserhaushalt", G. Thieme, Stuttgart).

Tabelle 3 und *4* sind für die Praxis von großer Bedeutung, da sie *Umrechnungsfaktoren** für verschiedene Mineralien angeben. Leider finden sich selbst in Lehrbüchern heute immer noch Angaben in Gewichtseinheiten und nicht in mval. Tabelle 5 zeigt die Mineralzusammensetzung verschiedener *Körperflüssigkeiten*. Sie ist für die Innere Medizin aufschlußreich bei krankhaften Verlusten verschiedener Körpersekrete z. B. von Magensaft usw. und zeigt, wie erheblich die Elektrolytverluste beim Erbrechen, beim Absaugen, bei Durchfallsleiden usw. sein können.

Tabelle 4 gibt nach Jeanneret die *Umrechnungsfaktoren für verschiedene Salze* wieder. Da in der Klinik zumeist nur Gewichtsangaben oder Vol.-% angegeben werden, ermöglicht diese Tabelle rasch eine Information über den Gehalt an ionisierten Mineralien in mval.

* Die ausgezeichnete Zusammenstellung in den Dokumenta Geigy geht auf P. Jeanneret, Med. Univ.-Klinik, Zürich, zurück.

Tabelle 4. *Umrechnungsfaktoren für Elektrolyte: Gramm in Millival und Millival in Milligramm.*
[Nach P. Jeanneret, Zürich, Helv. med. Acta **3**, 191 (1954)]

Die für Elektrolyte gebräuchliche chemische Maßeinheit, das Grammäquivalent oder das Val, entspricht dem durch die Wertigkeit geteilten, in Gramm ausgedrückten Atom- bzw. Molekulargewicht des betreffenden Ions. Das Milliäquivalent (mäq) oder Millival (mval) ist die auf Milligramm bezogene Einheit.

1 g	= mval		1 mval	= mg	
Natrium (Na)	43,480	Na^+	Na^+	23,00	Natrium
Natrium aceticum ($NaC_2H_3O_2 + 3H_2O$)	7,350	Na^+	Na^+	136,09	Natrium aceticum
Natrium bicarbonicum ($NaHCO_3$)	11,900	Na^+	Na^+	84,02	Natrium bicarbonicum
Natrium chloratum (NaCl)	17,110	Na^+	Na^+	58,45	Natrium chloratum
Natrium citricum tribasicum[a] ($Na_3C_6H_5O_7 + 5\frac{1}{2}H_2O$)	8,400		Na^+	119,06	Natrium citricum tribasicum
Natrium citricum tribasicum ($Na_3C_6H_5O_7 + 2H_2O$)	10,190	Na^+	Na^+	98,04	Natrium citricum tribasicum
Natrium lacticum ($NaC_3H_5O_3$)	8,920	Na^+	Na^+	112,07	Natrium lacticum
Natrium oxydatum (Na_2O)	32,260	Na^+	Na^+	31,00	Natrium oxydatum
Natrium paraaminosalicylicum ($NaC_7H_6O_3N + 2H_2O$)	4,740	Na^+	Na^+	211,15	Natrium paraamino-salicylicum
Natrium salicylicum ($NaC_7H_5O_3$)	6,250	Na^+	Na^+	160,11	Natrium salicylicum
Natrium sulfuricum ($Na_2SO_4 + 10H_2O$)	6,210	Na^+	Na^+	161,11	Natrium sulfuricum
Natrium sulfuricum siccum (Na_2SO_4)	14,080		Na^+	71,03	Natrium sulfuricum siccum
Kalium (K)	25,580	K^+	K^+	39,10	Kalium
Kalium aceticum ($KC_2H_3O_2$)	10,190	K^+	K^+	98,14	Kalium aceticum
Kalium bicarbonicum ($KHCO_3$)	9,990	K^+	K^+	100,11	Kalium bicarbonicum
Kalium chloratum (KCl)	13,410	K^+	K^+	74,55	Kalium chloratum
Kalium citricum tribasicum ($K_3C_6H_5O_7 + 1H_2O$)	9,250	K^+	K^+	108,13	Kalium citricum tribasicum
Kalium gluconicum ($KC_6H_{11}O_7$)	4,270	K^+	K^+	234,24	Kalium gluconicum
Kalium lacticum ($KC_3H_5O_3$)	7,800	K^+	K^+	128,17	Kalium lacticum
Kalium oxydatum (K_2O)	21,230	K^+	K^+	47,10	Kalium oxydatum
Kalium phosphoricum monobasicum (KH_2PO_4)	7,350	K^+	K^+	136,09	Kalium phosphoricum monobasicum
Kalium phosphoricum bibasicum siccum (K_2HPO_4)	11,480	K^+	K^+	87,09	Kalium phosphoricum bibasicum siccum
Ammoniak (NH_3)	58,710	NH_4^+	NH_4^+	17,03	Ammoniak
Ammonium chloratum (NH_4Cl)	18,690	NH_4^+	NH_4^+	53,50	Ammonium chloratum
Ammoniak-Stickstoff (N)	71,310	NH_4^+	NH_4^+	14,01	Ammoniak-Stickstoff
Magnesium (Mg)	82,240	Mg^{++}	Mg^{++}	12,16	Magnesium
Magnesium oxydatum (MgO)	49,600	Mg^{++}	Mg^{++}	20,16	Magnesium oxydatum
Megnesium chloratum ($MgCl_2 + 6H_2O$)	9,840	Mg^{++}	Mg^{++}	101,66	Magnesium chloratum
Magnesium sulfuricum ($MgSO_4 + 6H_2O$)	8,110	Mg^{++}	Mg^{++}	12,5	Magnesium sulfuricum
Calcium (Ca)	49,900	Ca^{++}	Ca^{++}	20,04	Calcium
Calcium oxydatum (CaO)	35,660	Ca^{++}	Ca^{++}	2	Calcium oxydatum
Calcium chloratum crystallisatum ($CaCl_2 + 6H_2O$)	9,120	Ca^{++}	Ca^{++}	109,55	Calcium chloratum crystallisatum
Chlor (Cl)	28,200	Cl^-	Cl^-	35,46	Chlor
Acidum hydrochloricum dilutum 10%	2,740	Cl^-	Cl^-	364,70	Acidum hydrochloricum dilutum 10%
Ammonium chloratum (NH_4Cl)	18,690	Cl^-	Cl^-	53,50	Ammonium chloratum
Calcium chloratum crystallisatum ($CaCl_2 + 6H_2O$)	9,120	Cl^-	Cl^-	109,55	Calcium chloratum crystallisatum
Kalium chloratum (KCl)	13,410	Cl^-	Cl^-	74,55	Kalium chloratum
Natrium chloratum (NaCl)	17,110	Cl^-	Cl^-	58,45	Natrium chloratum
Kohlendioxyd (CO_2)	22,720	HCO_3^-	HCO_3^-	44,01	Kohlendioxyd
1 Vol.-% CO_2 bei 0° und 760 mm Hg[b]	0,449	HCO_3^-/Liter	HCO_3^-/Liter	2,23	Vol.-% CO_2

Tabelle 4 (Fortsetzung)

Schwefel (S)	62,370	SO_4^{--}	SO_4^{--}	16,03 Schwefel
Phosphor (P) bei pH 4,3[c]	32,280	$H_2PO_4^-$	$H_2PO_4^-$	30,98 Phosphor
Phosphor (P) bei pH 9,6	64,560	HPO_4^{--}	HPO_4^{--}	15,49 Phosphor
Phosphor (P anorganisch) bei pH 7,4 und 38° (nach Edlbacher-Leuthardt)	58,100	Phosphat	Phosphat bei pH 7,4	17,21 Phosphor (P anorganisch)
Serumeiweiß bei 38° und pH 7,4, bei einem Albumin/Globulin-Verhältnis von 1,8	0,241[d]		[d]	4,15 g Serumeiweiß

[a] Das mit $5\frac{1}{2}H_2O$ kristallisierende Natriumcitrat entspricht der Ph. H.V., das mit $2H_2O$ den meisten anderen Pharmakopöen.

[b] Die hier angeführten Umrechnungsfaktoren von Vol.-% CO_2 in mmol CO_2/Liter oder mval HCO_3^-/Liter (Bicarbonat-CO_2) und umgekehrt sind vom Molvolumen dieses Gases abgeleitet (22,26 Liter).

[c] Bei pH-Werten zwischen 4,3 und 9,6, also auch bei den physiologischerweise vorhandenen pH-Werten von 4,8—7,4 im Urin (66) und beim pH des Blutes (7,4), liegt ein Gemisch von ein- und zweibasischem Phosphat vor, dessen Basenäquivalenz nach Messungen im medizinisch-chemischen Laboratorium der Klinik, von pH 4,5—8,5 folgende Werte besitzt:

pH	1 g P = mäq Phosphat (22°)	pH	1 g P = mäq Phosphat (22°)	pH	1 g P = mäq Phosphat (22°)
4,5	32,3	6,0	35,9	7,5	58,5
5,0	32,8	6,5	41,7	8,0	62,3
5,5	33,5	7,0	51,3	8,5	63,8

[d] Basenmilliäquivalente ionisiertes Serumeiweiß nach Van Slyke.

Tabelle 5. *Menge und Elektrolytgehalt bilanzmäßig wichtiger Körperflüssigkeiten.* (Aus Dokumenta Geigy. Basel 1960)

	Menge	Natrium mval/Liter	Kalium mval/Liter	Chlorid mval/Liter	Bicarbonat mval/Liter	pH
Speichel	500—1500 ml/24 Std	10—25	15—40	10—40	2—13	—
Magensaft	2000—3000 ml/24 Std	—	—	—	—	—
mit Säure	—	20—70	5—15	80—160	0	sauer
ohne Belegzellensekret	—	70—150	5—15	80—120	25—40	neutral bis schwach alkalisch
Pankreassaft	300—1500 ml/24 Std	140	6—9	110—130	25—45	alkalisch
Galle	250—1100 ml/24 Std	130—165	3—12	90—120	30	schwach alkalisch
Darmsekrete	3000 ml/24 Std	—	—	—	—	schwach alkalisch
Dünndarm, Miller-Abbott-Sonde	—	82—148	2—8	43—137	—	—
Ileostomie, frisch	—	105—144	6—29	90—136	—	—
Ileostomie, alt	—	46	3	21	—	—
Coecostomie	—	53	8	—	—	—
Intraluminalflüssigkeit	500 ml	70	35	—	—	—
Schweiß	500—1000 ml/24 Std	5—80	5—15	5—70	—	—
Zerebrospinalflüssigkeit	100—160 ml	130—150	2,5—4,5	122—128	25	schwach alkalisch
Transsudate[a]	—	130—145	2,5—5	90—110	—	—
Stuhlwasser[b]	—	—	—	—	—	—

[a] Die Quotienten für den Elektrolytgehalt in Transsudatwasser und Serumwasser betragen durchschnittlich 0,96 für Natrium, 0,92 für Kalium und 1,03 für Chlorid. Die angegebenen Werte wurden mit diesen Quotienten aus den Mittelwerten im Serumwasser unter Annahme eines mittleren Transsudatproteingehalts von 20 g/Liter berechnet.

[b] Bei Durchfall nähern sich die Elektrolytkonzentrationen im Stuhl denjenigen eines Ileumsekretes mit relativ höherem Kaliumgehalt von 40—70 mval/Liter.

2. Osmotische Verhältnisse

Der *osmotische Druck* der Flüssigkeitsräume wird durch die Summe der gelösten Teilchen der *Kat-* und *Anionen* bestimmt. Weil ca. 95% des osmotischen Drucks der Körperflüssigkeiten auf Elektrolyte entfallen, der Rest nicht Elektrolyte betrifft, wird der osmotische Druck vor allem durch Veränderungen der Elektrolyte bestimmt. *Extracellulär* geschieht dies vor allem durch die überwiegenden Ionen *Natrium* und *Chlorid* (Abb. 1). Bereits aus dieser Betrachtung geht hervor, daß die extracelluläre Flüssigkeitsbindung, welche auch für die Ödembildung als extracellulärer Flüssigkeit zutrifft, nicht von einem Ion etwa Natrium allein abhängen kann, sondern stets von der Summe der Kat- und Anionen, also von Natrium *und* Chlorid abhängt.

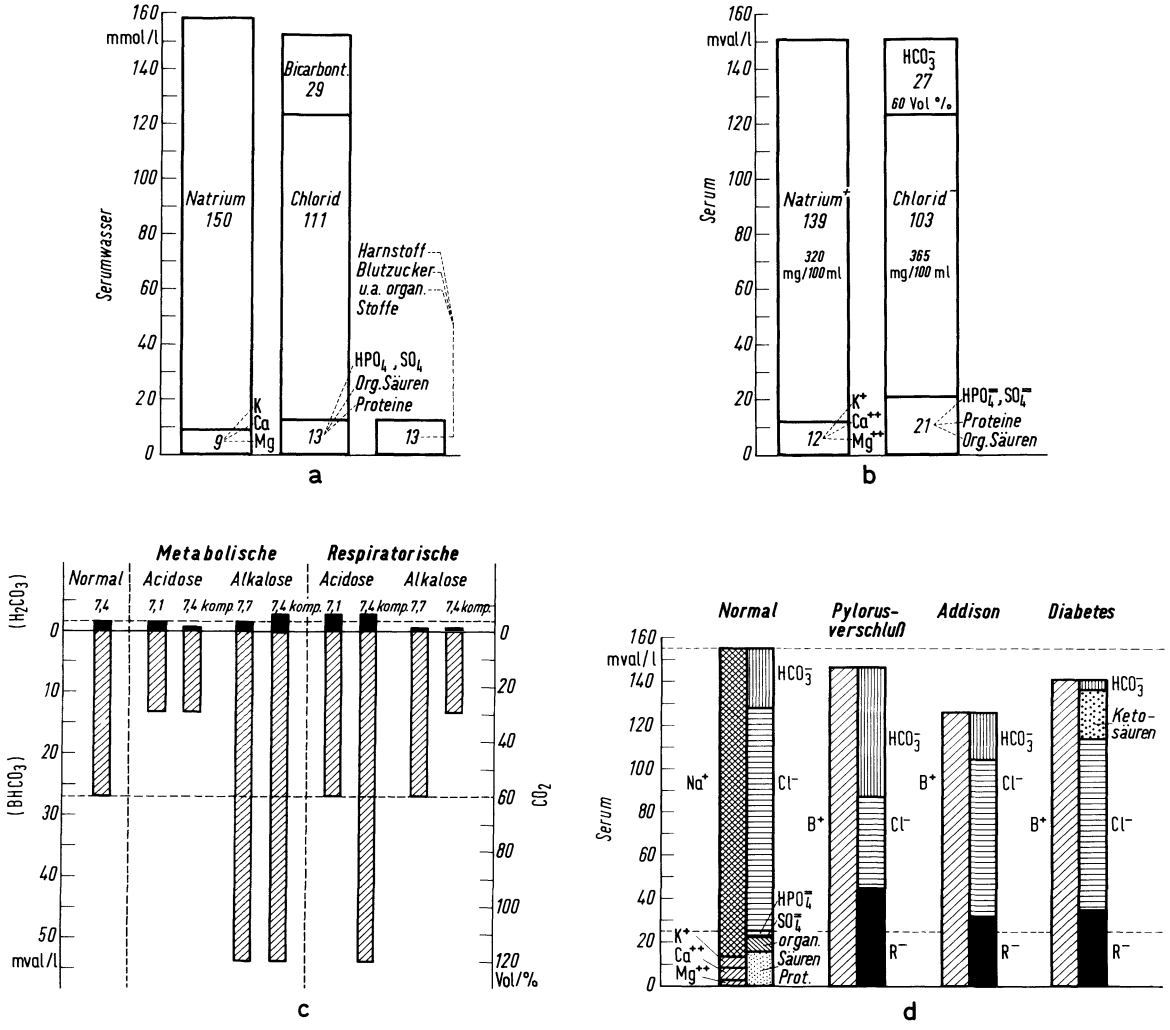


Abb. 1. a *Molekulare Gesamtkonzentration der osmotisch wirksamen Serumbestandteile* in mmol/Liter (entspr. mmol/1000 g) Serumwasser, errechnet aus den analytisch bestimmten Werten von Jeanneret u. Mitarb. unter Annahme einer vollständigen Dissoziation. b *Ionogramm* in der Darstellungsweise nach Gamble, modifiziert. Die schwach dissoziierte Kohlensäure (H_2CO_3) ist in dem vereinfachten Schema nicht eingetragen. Auf Grund neuerer Angaben ist ein Natriumgehalt von 139 mval/Liter Serum und ein Totalbasen- bzw. Totalsäuregehalt von 151 mval/Liter eingesetzt, an Stelle von 142 bzw. 155 mval/Liter nach Gamble. c *Beziehungen zwischen Kohlensäure* (H_2CO_3), *Bicarbonat* ($BHCO_3$) *und pH des Blutes bei Acidosen und Alkalosen.* Vgl. Abb. 1 d nach Gamble. d *Ionenkonzentration im Serum bei verschiedenen Krankheiten.* (B^+ Gesamtkationen, R^- Anionen außer Bicarbonat und Chlorid.) Die schwach dissoziierte Kohlensäure ist nicht eingetragen. (Nach Gamble und Jeanneret; s. in: Bland, „Störung des Wasser- und Elektrolythaushaltes", Stuttgart: Thieme 1959, und Dokumenta Geigy, 5. Aufl. Basel 1955)

Da extracellulär die anderen Ionen (Tabelle 2) wie Kalium, Calcium, Magnesium usw. quantitativ nur sehr gering im Vergleich zu Natrium und Chlorid vorkommen, spielen sie entsprechend für die Änderung des osmotischen Drucks nur eine untergeordnete Rolle. Die Bedeutung der letzteren Elektrolyten liegt somit primär nicht in der Aufrechterhaltung des Wasserhaushaltes, sondern auf anderen Gebieten, die später besprochen werden.

Die Gesamtkonzentration wird durch die Summe aller Teilchen einer Lösung unter Annahme einer *vollständigen* Dissoziation bestimmt. De facto ist die Gesamtkonzentration jedoch kleiner, da die betreffenden Stoffe nie vollständig dissoziiert vorliegen. Theoretisch läßt sich deshalb unterscheiden zwischen *idealer molekularer Gesamtkonzentration* und der *realen Gesamtkonzentration*, mit der die tatsächliche vorliegende Gesamtkonzentration gemeint ist. Man muß zwischen der *Gesamtkonzentration* und der *osmolalen Konzentration* unterscheiden. Bei der *molalen* Konzentration (Molalität) handelt es sich um Konzentrationsangaben, die auf

1000 g (nicht cm^3) Lösungsmittel bezogen sind im Gegensatz zur *molaren* Konzentration, die sich auf den Liter Lösung bezieht.

Die molare und molale Konzentration der Körperflüssigkeiten weicht um so mehr voneinander ab, je größer der Eiweißgehalt einer Flüssigkeit ist (großes spezifisches Volumen der Proteine). Somit lassen sich Konzentrationsangaben in Körperflüssigkeiten nur vergleichen, wenn sie auf den Liter eiweißfreier Körperflüssigkeit bezogen sind. Die Konzentrationsangabe pro Liter eiweißfreien Serums ist für die Beurteilung der Isotonie von Infusionslösungen wichtig.

Die aus der chemischen Zusammensetzung zu errechnende ideale Osmolalität beträgt bei Annahme einer vollständigen Dissoziation der Elektrolyte ca. 325 mosm/kg Serumwasser. Der Unterschied zur tatsächlich osmotisch wirksamen Konzentration von etwa 290 mosm/kg Serumwasser ergibt sich entsprechend aus der nicht vollständig erfolgten Dissoziation der Elektrolyte im Serum (Tabelle 6).

Tabelle 6

Osmotischer Druck des Plasmas bei 38° C = 7,39 atm oder 5616 Torr (mm Hg)

Diesem osmotischen Druck entspricht eine

Gefrierpunktserniedrigung des Plasmas bei 38° C von 0,54° C oder eine

Osmolalität (Konzentration aller osmotisch wirksamen Teilchen) des Plasmas bei 38° C von 291,2 mosm/kg Wasser

Onkotischer Druck (kolloidosmotischer Druck) des Serums bei 38° C ca. 0,04 atm, ca. 30 Torr, ca. 400 mm Wasser

Der osmotische Druck einer Lösung ist vom Vorhandensein einer separierenden Membran abhängig, in dem Wasser in den anderen Flüssigkeitsraum frei durchwandern kann, aber in dem diese Membran für diesen oder jenen gelösten Stoff teilweise oder gar nicht durchlässig ist. Der *effektive osmotische* Druck ist deshalb von solchen Teilchen abhängig, welche die Membran nicht passieren können, so z. B. kann Harnstoff alle Zellmembranen frei durchdringen, ist also zwangsläufig für den gesamten osmotischen Druck mit wichtig, aber nicht zur Aufrechterhaltung des effektiven osmotischen Drucks.

Klinisch entsprechen sich die Begriffe Osmolalität und Tonizität. Eine Lösung ist isotonisch, wenn sie isoosmotisch ist und den gleichen osmotischen Druck besitzt wie das Serum. Abweichend davon sprechen wir von hypertonischen oder hypotonischen Lösungen mit Osmolalitäten zwischen 140 mosm/kg Wasser und 1710 mosm/kg Wasser, die i.v. verabreicht werden können, ohne daß eine Hämolyse auftritt.

Die *Proteine* beeinflussen zu einem kleinen Teil die Gesamtosmolalität. Die spezifische Wirkung der *Plasmaproteine* bezeichnet man auch als koloidosmotischen oder *onkotischen* Druck. Unter den Plasmaproteinen ist Albumin für ca. 85% des onkotischen Drucks verantwortlich.

3. Wasseraufnahme und -abgabe

Die nachfolgenden Tabellen 7—11 * zeigen eine Reihe wichtiger Daten über die tägliche Wasseraufnahme und Wasserabgabe. Die genaue Kenntnis dieser Daten ist wichtig bei Kranken, die nur noch wenig Nahrung zu sich nehmen, insbesondere bei bewußtlosen Patienten (z. B. nach Apoplexie usw.) um den Flüssigkeitsverlust und -bedarf richtig einzuschätzen. Dies trifft auch bei Hungerkuren zu, bei denen stets ausreichende Flüssigkeitsmengen zugeführt werden müssen. Es ist zu beachten, daß neben der Flüssigkeitszufuhr auch die ausreichende Gabe aller Mineralien unerläßlich ist.

Tabelle 7. *Täglicher Wasserbedarf in Milliliter pro Kilogramm Körpergewicht für verschiedene Lebensalter unter normalen Verhältnissen*

Alter	Körpergewicht kg	Geschätzter Wasserbedarf ml/kg
3 Tage	3,0	80—100[a]
10 Tage	3,2	125—150[a]
3 Monate	5,4	140—160
6 Monate	7,3	130—155
9 Monate	8,6	125—145
1 Jahr	9,5	120—135
2 Jahre	11,8	115—125
4 Jahre	16,2	100—110
6 Jahre	20,0	90—100
10 Jahre	28,7	70—85
14 Jahre	45,0	50—60
18 Jahre	54,0	40—50
Erwachsene	70,0	21—43

[a] Durchschnittswerte für brusternährte Säuglinge.

Den täglichen Bedarf an Wasser, Elektrolyten und Kalorien kann man beim Erwachsenen mit hinreichender Genauigkeit auf 1 kg Körpergewicht beziehen. Ein Bezug auf die Körperfläche bietet trotz der größeren Genauigkeit keinen Vorteil, da die Bedarfswerte noch von anderen Faktoren abhängen, wie Alter, Geschlecht, Herz-, Nieren- und Lungenfunktion, Fieber, zugrunde liegenden Krankheiten, Ernährungszustand und Kalorienverbrauch. Beim Neugeborenen, Säugling und Kind empfiehlt sich unter Umständen ein Bezug auf 1 m^2 Körperoberfläche oder auf den täglichen Kalorienumsatz.

* Tabelle 7—11 aus Dokumenta Geigy, 6. u. 7. Aufl. Basel 1960/68.

Tabelle 8. *Durchschnittlicher täglicher Wasserumsatz für 70 kg Körpergewicht.* (Nach Wolf)

	Wasseraufnahme (in Gramm)	
	obligatorisch	fakultativ
Trinkflüssigkeit	650 }	1000
Nahrung	750 }	
Oxydationswasser	350	
Subtotal	1750	1000
Total	**2750**	

	Wasserausscheidung (in Gramm)	
	obligatorisch	fakultativ
Harn	700 }	1000
Haut	500 }	
Lunge	400	
Faeces	150	
Subtotal	1750	1000
Total	**2750**	

Tabelle 9. *Durchschnittlicher täglicher unsichtbarer Wasserverlust für verschiedene Altersstufen*

Alter	ml/m²	ml/100 kcal
0—3 Jahre	1150	59
3—8 Jahre	950	49
6—16 Jahre	700	45
Erwachsene	550	40

Bei Körpertemperaturen über 37,6° C steigt der unsichtbare Wasserverlust pro 1° C um etwa 13 % des Normalwerts. Beim ruhenden, weniger als ein Jahr alten Säugling beträgt die pulmonale Wasserabgabe 1 g/kg Körpergewicht pro Stunde.

25 % der Gesamtwärmeabgabe des Körpers gehen bei normaler Aktivität auf Kosten der Wasserverdunstung (unsichtbarer Wasserverlust). Die Verdampfungswärme des Wassers beträgt 0,58 kcal/ml bei 37° C (oder 1 kcal/1,7 ml). Damit kann der Wasserverlust durch Verdunstung aus dem Gesamtkalorienverbrauch berechnet werden.

Tabelle 10. *Oxydationswasser*

Beim Abbau von	entstehen
100 g Fett	107 ml Oxydationswasser
100 g Eiweiß	41 ml Oxydationswasser
100 g Kohlenhydrat	55 ml Oxydationswasser
100 g Nichtfettgewebe	15 ml Oxydationswasser

Die Proteine im Nichtfettgewebe werden nicht voll oxydiert, da der im Urin ausgeschiedene Harnstoff noch ein nicht oxydiertes C-Atom enthält. Beim Abbau von Nichtfettgewebe wird neben dem Oxydationswasser auch das intracelluläre Wasser frei (73 ml/100 g). Fettgewebe enthält praktisch kein Wasser.

Tabelle 11. *Bildung von Wasser beim Abbau von Körpergewebe*

Beim Abbau von	entstehen	
500 g Fettgewebe	535 ml Oxydationswasser	—
500 g Nichtfettgewebe	75 ml Oxydationswasser	365 ml intracelluläres Wasser
1000 g Körpergewebe	610 ml Oxydationswasser	365 ml intracelluläres Wasser
	975 ml Wasser	

Beim Abbau von 1 kg körpereigenem Gewebe (500 g Fettgewebe plus 500 g Nichtfettgewebe) fällt durchschnittlich 1 Liter endogenes, praktisch natriumfreies Wasser an. Dies ist bei Patienten mit eingeschränkter Kalorienzufuhr und gleichzeitig verminderter Wasserausscheidung (z. B. postoperativ) zu berücksichtigen. Solche Patienten werden sehr leicht überwässert. Ein Patient, der nach unkompliziertem Abdominaleingriff postoperativ nur mit Elektrolytlösungen und 5 %iger Glucoselösung ernährt wird, soll daher pro Tag ungefähr 200—400 g Gewicht verlieren (Tabelle 7—10 aus Dokumenta Geigy, 6. und 7. Aufl. 1960/68).

4. Maßeinheiten und Begriffe

In Chemie und Physik gebräuchliche Begriffe und Maßeinheiten haben sich im Bereich des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes auch in der medizinischen Literatur durchgesetzt. Wegen der unterschiedlichen Wertigkeit der Ionen sind reine Gewichtsangaben nicht mehr gerechtfertigt sondern nur Äquivalentwerte. Tabelle 3 zeigt eine Umrechnungstabelle von Gewichtseinheiten in chemischen Maßeinheiten und umgekehrt. Das chemische Maßsystem erleichtert das Verständnis der Elektrolyte in den Körperflüssigkeiten. Angaben in *Milliäquivalenten* bringen die Zahl der Valenzen zum Ausdruck. Die Zahl der Teilchen wird bei zusammengesetzten Ionen (HCO_3^-, SO_4^{--} usw.) ähnlich wie bei nicht dissoziierten Stoffen in Millimol ausgedrückt. Bei einfachen Ionen wie Natrium, Kalium und Chlorid tritt an Stelle des begrifflich falschen Millimols das Milliatom: ein Milliatom entspricht dem in Milligramm ausgedrückten Atomgewicht des betreffenden Elements.

Abb. 1 und Tabelle 2 und 3 zeigen das Vorkommen von Elektrolyten im Serum und in den verschiedenen Körperexkreten und Sekreten (Tabelle 5).

5. Mineralvorkommen in verschiedenen Körperorganen

Tabelle 12 zeigt übersichtlich das Vorkommen verschiedener Mineralstoffe in Abhängigkeit

Tabelle 12. *Zusammensetzung des menschlichen Körpers, durch chemische Analyse bestimmt (alle Werte pro Kilogramm fettfreies Gewebe, falls nicht anders angegeben).* (Aus Dokumenta Geigy, Basel 1960)

Alter	Körpergewicht kg	Wasser g	Fett[a] g	Wasser g	N g	Na mval	K mval	Cl mval	Mg mval	Ca g	P g	Fe mg	Cu mg	Zn mg	B mg	Co mg
Fetus	0,02	898	2	900	10,5	110	48	80	0,10	2,1	2,1	—	—	—	—	—
Fetus	0,20	876	5	880	13,0	102	42	76	0,14	3,5	2,5	54	3,3	20	—	—
Fetus	1,00	851	10	860	18,4	94	42	68	0,20	6,3	3,9	65	3,4	20	—	—
Fetus	2,00	790	60	840	21,0	88	45	62	0,24	7,8	4,8	84	4,0	20	—	—
Termingerecht Neugeborene	3,50	689	160	820	22,6	82	53	55	0,26	9,6	5,6	94	4,7	20	—	—
Erwachsene	70,00	605	160	720	34,0	80	69	50	0,47	22,4	12,0	74	1,7	28	0,37	0,02

[a] Pro Kilogramm Gesamtkörpermasse.

vom *Lebensalter* beim Menschen. Die Kenntnis dieser Verhältnisse ist zunehmend bedeutsam. Die Wirkweise vieler Mineralien ist heute z. T. wenig bekannt und nicht zuletzt von der Organkonzentration abhängig.

Als Beispiel wird hier die Rolle des *Magnesiums* angeführt, welches bis in unsere Zeit klinisch kaum Beachtung fand, obwohl es intracellulär quantitativ nach Kalium an zweiter Stelle steht. Neben seiner Bedeutung für *spastische Vorgänge* im Bereich der glatten und quergestreiften Muskulatur deuten neuere Befunde auch auf eine wichtige zentrale Rolle etwa beim Auftreten endogener Depressionen und anderer neurologischer Krankheitsbilder hin. Hier dürfte künftig den *Mineralien und Spurenelementen* noch eine größere Bedeutung als bisher zukommen. *Tabelle 12* gibt einen Überblick über die Mineralverteilung im Organismus beim Erwachsenen und in der Entwicklungszeit.

6. Regulationsmechanismen

Der Natrium- und Wasserhaushalt

Der *Wasserhaushalt* wird durch verschiedene Mechanismen reguliert. Die Verhältnisse gehen grob schematisch aus der Abbildung nach Schwab hervor (Abb. 2). Änderungen des *effektiven osmotischen Drucks* werden von den sog. Osmoreceptoren im Bereich der Arteria carotis interna registriert und den Zentren im Hypothalamus zugeleitet. Im linken Vorhof reagieren Volumenreceptoren auf Füllungsdruckschwankungen und vermitteln ebenfalls Impulse zum Hypothalamus. Auf Ausschüttung des sog. antidiuretischen Hormons (ADH) wird in den distalen Bereichen der Tubuli und Sammelrohre eine Permeabilitätssteigerung für Wasser bewirkt.

Auch der *Natriumhaushalt* scheint auf Volumenreceptoren anzusprechen. Wahrscheinlich sind in diesem Sinn die afferenten Nierenarteriolen von Bedeutung, indem eine Abnahme der Wanddehnung zur vermehrten Reninfreisetzung führt und eine Zunahme zur Verminderung. Unter dem Einfluß von Renin entstehen Angiotensin I und Angiotensin II, welche ihrerseits antinatriuretisch und -diuretisch wirken. Angiotensin steigert die Ausschüttung von Aldosteron. (Näheres s. in den entsprechenden Kapiteln.) Die Zusammenhänge sind z. T. noch nicht ganz geklärt. Abb. 3 zeigt grob schematisch nach Schwab die verschiedenen Regulationsmechanismen auf den Natriumhaushalt. Abb. 3

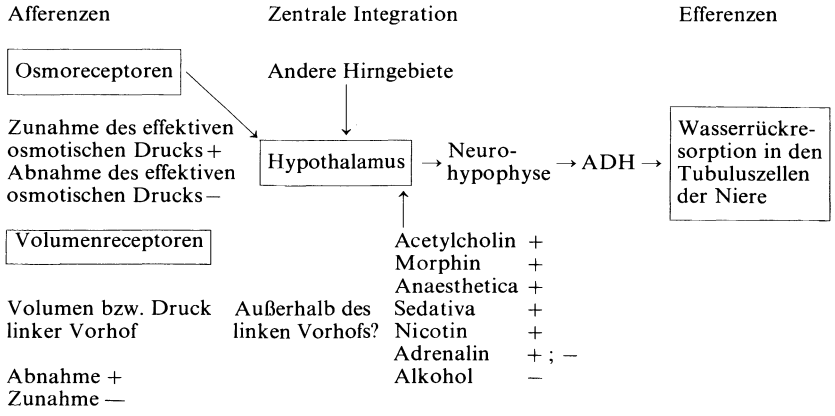


Abb. 2. Die Regulation des Wasserhaushaltes. + = Antidiurese, — = Diurese. (Nach Schwab, in: Lehrbuch der inneren Medizin. Stuttgart: F. K. Schattauer 1970, 2. Aufl.)

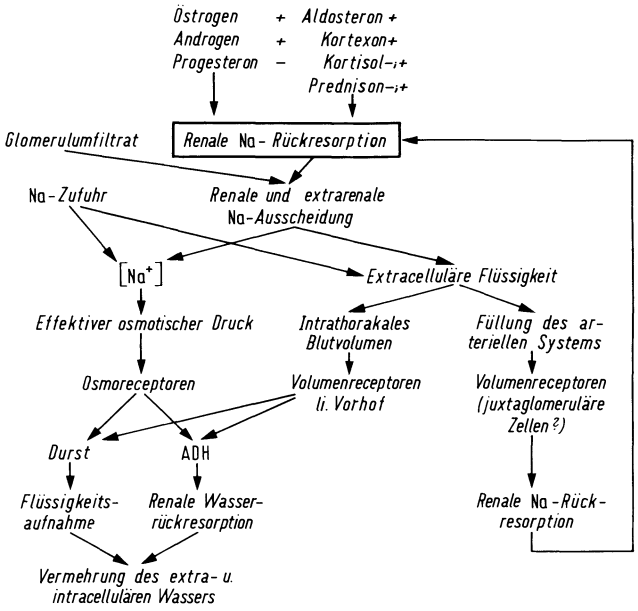


Abb. 3. Die Beziehungen zwischen Wasser- und Natriumstoffwechsel. + = Antinatriurese, — = Natriurese. (Nach Schwab, Lit. s. Abb. 2)

zeigt, daß *Natrium* eine *führende Stelle* innerhalb der extracellulären Flüssigkeit zur Aufrechterhaltung des osmotischen Drucks einnimmt. Wenn in der Literatur die Begriffe Natrium- und Wasserhaushalt eng miteinander verknüpft sind und den Eindruck erwecken, daß allein Natrium für die Wasserbildung verantwortlich sei, ist dies so zu verstehen, daß Natrium der primäre Angriffspunkt verschiedener Regulationsmechanismen im Gegensatz zu Chlorid ist, die eigentliche Wasserbindung jedoch stets von der Summe der Kat- und Anionen, also von Natrium und Chlorid abhängt.

7. Störungen im Wasserhaushalt

Wasserverlust führt extra- und intracellulär zur hypertonen Dehydratation und Durstexsiccose. Derartige Zustände können bei verschiedenen Wasserverlusten, z. B. infolge von Fieber, eintreten. Der umgekehrte Zustand mit Zufuhr übermäßigen Wassers wird als hypertone Hydration bezeichnet. Derartige Zustände können bei unsachgemäßen Infusionen usw. auftreten. Geht gleichzeitig Wasser und Natrium verloren, sprechen wir von isotoner Dehydration. Da Natrium vorwiegend extracellulär vorkommt, sprechen wir auch von extracellulärer Dehydration. Von isotoner Hyperhydration bzw. von Ödem sprechen wir, wenn Wasser und Natrium isoton zugeführt werden und sich extracellulär verteilen. Neben Natrium werden stets auch die anderen Elektrolyte wie Chlorid passiv mit eingelagert. Eine Änderung der Osmolalität tritt nicht ein. Dagegen kommt es zur Abnahme der Osmolalität, wenn mehr Natrium als Wasser

Tabelle 13. *Wichtige Meßgrößen bei Störungen des Wasser- und Natriumstoffwechsels* (Nach Schwab; Lit. s. Abb. 2)

Art der Störung	Ery-Zahl Hb-Gehalt	Proteingehalt	Hämatokrit	[Na^+]	Bemerkungen
Hypertone Dehydration	erhöht	erhöht	mäßig erhöht	mäßig erhöht	Vorwiegend Veränderungen des intracellulären Raumes
Hypotone Hyperhydration	erniedrigt	erniedrigt	mäßig erniedrigt	mäßig erniedrigt	
Isotone Dehydration	erhöht	erhöht	erhöht	normal	Vorwiegend Veränderungen des extracellulären Raumes
Isotone Hyperhydration	erniedrigt	erniedrigt	erniedrigt	normal	
Hypotone Dehydration	erhöht	erhöht	stark erhöht	erniedrigt	Die Veränderungen des intracellulären und extracellulären Raumes sind gegensinnig
Hypertone Hyperhydration	erniedrigt	erniedrigt	stark erniedrigt	erhöht	

verlorengeht. Dieser Zustand ist auch unter dem Begriff Salzmangelexsiccose oder hypotoner Dehydration bekannt, bei der folgerichtig das an Natrium verarmte Wasser in die hypertonen Körperzellen abwandert. Die übermäßige Retention von Natrium im Mißverhältnis zur Wasserretention bezeichnen wir als hypertone Hyperhydration. Die Wasserbewegungen laufen gegensinnig, indem das extracelluläre Volumen zugunsten des intracellulären vergrößert wird.

Die Kenntnis dieser verschiedenen Störungen im Wasserhaushalt ist besonders im Bereich der Chirurgie, bei der es spontan zu größeren Verlusten an Wasser und Elektrolyten kommen kann, wichtig. Genaue Hinweise ergeben sich einmal aus dem klinischen Bild (s. Tabelle 13, nach Schwab). Von Bedeutung ist ferner die Bestimmung der Erythrocytenzahl, des Hämoglobins, des Proteingehaltes, des Hämatokrits, der verschiedenen Elektrolyte, der Gefrierpunktserniedrigung und des Säurebasenhaushaltes. Verluste oder Verschiebungen von Wasser und Elektrolyten können exogen bewirkt werden, z. B. infolge von Diarrhoen, Erbrechen, unter operativen Bedingungen, bei Verlusten von Magensekreten (Sonden), aber auch endogener Ursache sein, indem z. B. erhebliche Verluste bei Peritonitis, Thrombosen, mit Ablagerung im befallenen Gebiet auftreten oder Ansammlungen in entzündeten Regionen. Ein Merkmal für die Lyse der Pneumonie war früher die vermehrte Ausscheidung von Natrium, Chlorid und Wasser im Urin, da es zumeist infolge der lobulären Pneumonien dort zu erheblichen Ansammlung von Elektrolyten und Wasser kam. Bei gleichzeitigen Verlusten infolge Fieber und Schwitzen traten gehäuft Kreislaufversagen und Blutdruckabfall auf. In der Regel handelt es sich bei diesen Störungen um Verluste oder Verschiebungen im Bereich der extracellulären Flüssigkeit, die klinisch unter dem Bild von gastrointestinalen Störungen, allgemeiner Müdigkeit bis zur Bewußtlosigkeit und zu Krämpfen einhergehen können, die erstmals 1878 bei Hochofenarbeitern im amerikanischen Bergbau beobachtet wurden. Da hierbei im typischen Konzentrationsverhältnis Natrium, Chlorid und Wasser gleichzeitig verlorengehen, tritt eine isotone Dehydration auf. Hämoglobin, Erythrocyten und Hämatrokrit steigen an und die Harnausscheidung kann bis zur Oligurie mit nachfolgendem Rest-N-Anstieg zurückgehen. Infolgedessen kommt es zum Anstieg von Kreatinin und zur Acidose. Wird unter diesen Umständen keine Elektrolyt- und Wassersubstitution durchgeführt, kann es zum Exitus kommen. Wichtig ist unter diesen Umständen zu wissen, daß Niereninsuffizienz und Oligurie auch Folge des Verlustes von Natrium, Chlorid und Wasser sein können. Geht mehr Chlorid als Natrium verloren, z. B. durch Verlust von HCl (Magensaft), kann es zur metabolischen Alkalose kommen (Abb. 1).

Nicht immer gehen gleichzeitig Elektrolyte und Wasser isoton verloren. Infolge unzureichender Wasserzufuhr bei schwerkranken Patienten kann es zur hypertonen Dehydration kommen, welche durch Zunahme der Natriumkonzentration gekennzeichnet sein kann und nur durch entsprechende Zufuhr von Halbelektrolytlösungen zu beheben sind. Auch infolge Schwitzen kann sich das Bild der hypertonen Dehydration herausbilden, da der Gehalt an Natrium und Chlorid im Schweiß geringer als in der extracellulären Flüssigkeit ist und mehr Wasser verloren geht.

Demgegenüber kann es zu einer übermäßigen Wasserzufuhr oder zur Wasservergiftung infolge mangelhafter Infusionslösungen kommen, übermäßiger Zufuhr von Zuckerlösungen, von Trinkwasser, welche renal stets zu einer vermehrten Mitausscheidung von Natrium und Chlorid führen, da die Niere kein destilliertes Wasser ausscheiden kann. Infolgedessen kommt es klinisch unter dem Bild von gastroentestinalen Störungen zu Erbrechen, Übelkeit, Diarrhoe, Verwirrtheits- und Benommenheitszuständen bis zur Bewußtlosigkeit. Im Extremfall kann ein Lungenödem auftreten, meist ohne periphere Ödembildung, da diese sich überwiegend intracellulär befindet. Klinisch sind die verschiedenen Störungen im Bereich des Wasser- und Natriumhaushaltes häufig nur schwierig zu differenzieren. Meist führt die Anamnese und die Analyse der oben beschriebenen Labordaten schnell zur Diagnose. Für die Klinik ist es bedeutsam, daß Verluste an Natrium und Chlorid, die sich an Hand eines erniedrigten Serumspiegels zeigen, sich besser durch *hypertone* NaCl-Lösungen und nicht durch Infusionen großer Mengen isotoner Lösungen beseitigen lassen.

8. Störungen im Magnesiumstoffwechsel

Obwohl der Magnesiumstoffwechsel noch um die Jahrhundertwende bis in die 30er Jahre eine Beachtung fand, geriet er später nahezu gänzlich in Vergessenheit. Heute gehören Störungen im Magnesiumstoffwechsel mit zu den wichtigsten und interessantesten Mineralstoffwechselstörungen. Normalerweise werden mit der menschlichen Ernährung 3—400 mg oder ca. 30 mval Magnesium täglich zugeführt. Da Magnesium für die Chlorofüllbildung der Pflanze von großer Bedeutung ist, ist dieses vor allem in Pflanzen vorhanden. Bei Magnesiummangel verliert die Pflanze ihre saftig-grüne Farbe und wird gelblich. Für die Magnesiumversorgung des

Menschen ist die Zufuhr und Resorption von großer Bedeutung. Magnesium ist wie Calcium ein ausgesprochenes *Stuhlion*, wie dies aus Tabelle 14 hervorgeht. Tabelle 14 zeigt für die verschiedenen Mineralien die unterschiedliche Resorptionsquote, die für die orale Therapie dieser Mineralien in der Klinik von großer Bedeutung ist. Nur ca. 20% werden von Magnesium im oberen Jejunum resorbiert. Eine Steigerung der Zufuhr führt nicht zu einer äquivalenten Steigerung der Resorption. Vorkommen extra- und intracellulär s. Tabelle 2, 3 und Abb. 1.

Bereits vom Kalium ist bekannt, daß infolge von extra- und intracellulären Verschiebungen Serumkaliumwerte in ca. 30% unzuverlässige Hinweise für intracellulären Kaliummangel geben. Für *Magnesium* muß mit noch stärkeren Schwankungen gerechnet werden, da dieses

Tabelle 14. *Täglicher Bedarf, übliche Einnahme und durchschnittliche Ausscheidung verschiedener Elektrolyte.* (Aus Dokumenta Geigy, 7. Aufl. Basel 1968)

	Mindest-bedarf[a]	**Übliche Einnahme**	Durchschnittliche **Ausscheidung**			
			bei Einnahme von	Harn	Faeces	Schweiß
	mval/Tag	mval/Tag	mval/Tag	mval/Tag	mval/Tag	mval/Tag
Natrium						
Erwachsene	20,0	50,0—250,0	100	97	3	0—(10)
Pro Quadratmeter Oberfläche	12,0	29,0—145,0				
Pro Kilogramm Körpergewicht	0,3	0,7— 3,6				
Kalium						
Erwachsene	20,0—33,0	50,0—150,0	100	90	10	0—(5)
Pro Quadratmeter Oberfläche	12,0—19,0	29,0— 87,0				
Pro Kilogramm Körpergewicht	0,3— 0,5	0,7— 2,1				
Calcium						
Erwachsene	15,0	25,0— 75,0	50	5	45	—
Pro Quadratmeter Oberfläche	9,0	14,0— 43,0				
Pro Kilogramm Körpergewicht	0,2	0,4— 1,1				
Magnesium						
Erwachsene	**16,0—25,0**	**20,0— 50,0** (= 250 bis 600 mg)	**30**	**10**	**20**	—
Pro Quadratmeter Oberfläche	9,0—14,0	12,0— 29,0				
Pro Kilogramm Körpergewicht	0,2— 0,4	0,3— 0,7				
Chlorid						
Erwachsene	20,0	50,0—250,0	100	97	3	0—(10)
Pro Quadratmeter Oberfläche	12,0	29,0—145,0				
Pro Kilogramm Körpergewicht	0,3	0,7— 3,6				

[a] Die angeführten Werte gelten nur für Erwachsene. Der Mindestbedarf an Natrium und Chlorid ist nicht bekannt. Angegeben ist der Gehalt einer streng natriumarmen Diät. Eine extrem natriumarme Diät mit 9 mval Natrium pro Tag darf nur unter ärztlicher Überwachung angewendet werden.

In den meisten Industrienationen ist es zu einer Verarmung der Bodenkulturen an Magnesium gekommen, besonders in Gegenden, die von sich aus magnesiumarm sind und leicht ausgewaschen werden (Regen). Früher wurden große Mg^{++}-Mengen durch *Stallmist* zugeführt. Die moderne *Kunstdüngung* schenkte der Mg^{++}-Zufuhr nur eine ungenügende Beachtung, so daß es hierdurch weitgehend zur Mg^{++}-Verarmung gekommen ist.

Der *Normbereich* schwankt in *Abhängigkeit von der Analysenmethode.* Als verläßlichste Methode gilt heute die *Atomabsorptionsspektrometrie*, an zweiter Stelle die *fluorimetrische Bestimmung* [nach Schachter: J. Lab. clin. Med. **54**, 763 (1959), modifiziert 1961]. Auch die deutsche *Merck-Schnellmethode* liefert relativ verläßliche Werte. Dagegen sind die meisten anderen Methoden z.B. die *Titangelbmethode* unzuverlässig. Der *Normbereich im Serum* liegt bei den drei oben genannten Methoden um 1,7 mval/Liter—2,0 mval/Liter Mg^{++}. Der intracelluläre Mg^{++}-Gehalt (ca. 40 mval/Liter) ist 40mal höher als der extracelluläre.

leicht aus dem Skelet mobilisiert und dort auch wieder eingelagert werden kann. Mehrfache Serumanalysen bringen deshalb oft erst genauere Anhaltspunkte. Zur Sicherung der Diagnose trägt vor allem das klinische Bild und der Nachweis der *neuromuskulären Übererregbarkeit* bei. (Positives *Elektromyogramm.*)

Infolge von Magnesiummangel kommt es zur vermehrten Ausschüttung von *Acetylcholin* und zur gesteigerten Erregbarkeit im Bereich der glatten (und quergestreiften) Muskulatur. Durch Magnesiumzufuhr kommt es zu einer curareähnlichen Wirkung. Aus diesem Grunde dient Magnesium auch als Adjuvans bei Narkosen.

Man unterscheidet zwischen „*primärem*" und „*sekundärem*" *Magnesiummangelsyndrom*. Primär können Resorptionsstörungen, endogene Faktoren, renale Störungen usw. von Bedeutung sein, während sekundär Magnesiummangel infolge Alkoholismus, magnesiumfreier oder -armer Ernährung, Infusionslösungen, häufig durch viele heute üblichen Salidiuretika und andere Faktoren eintreten kann. Tabelle 15 zeigt, welche Faktoren zum primären und sekundären Magnesiummangelsyndrom führen können. Neuerdings

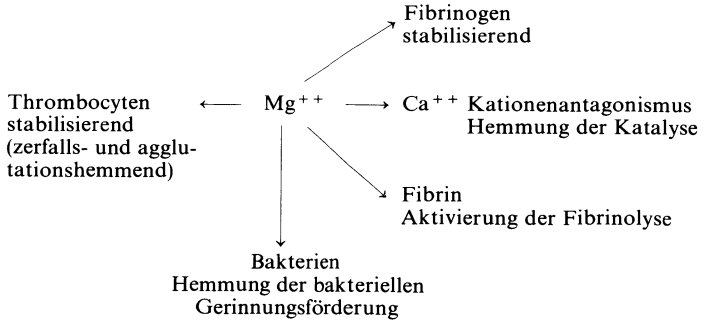
Tabelle 15. [Aus Holtmeier, H.-J.: Dtsch. med. J. **20**, 142 (1969)]

Primär Mg^{++}-Mangelsyndrom durch	Sekundär Mg^{++}-Mangelsyndrom durch
Congenitale Resorptionsstörung usw. Einbaustörungen Enzym-Fermentdefekte Hormonelle Fehlregulation Tubuläre Störungen	Leberkrankheiten Alkoholismus Ödemkrankheiten Diabetes mellitus Tumoren (Malignome) Hämoblastosen Schilddrüsenkrankheiten Nebenschilddrüsenkrankheiten Knochenkrankheiten Darmkrankheiten Nierenkrankheiten Medikamente (Diuretika usw.), Infusionen NN-Krankheiten Muskelkrankheiten bestimmte Infektionskrankheiten usw.
Ernährung Mangelernährung Proteinreiche Kost Fettreiche Kost (Bildung von Mg-Seifen) Düngung (Mg^{++}-Verarmung)	

wird ein Zusammenhang zwischen *Herzinfarkt* und Magnesiummangel diskutiert (Abb. 4). Infolge von Magnesiummangel kommt es möglicherweise zur Übererregbarkeit und Neigung zur Spasmenbildung der glatten Gefäßmuskulatur im Bereich der Coronarien bis zur Kontraktur, Ischaemie und zum Bild der Infarzierung. Als Antagonist zum Calcium beeinflußt Magnesium auch die Gerinnung (Schema 1). Magnesiummangel fördert thrombembolische Komplikationen, und Magnesiumzufuhr mindert diese. Infolge Magnesiummangel können cardiale Rhythmusstörungen, Tachykardien auftreten und sich sowohl im Hinblick auf einen bestehenden Herzinfarkt als auch bei Herzinsuffizienz nachteilig auswirken. Nahezu alle Saliuretica führen zu Kalium- und Magnesiumverlusten, während Aldosteronhemmstoffe beide Ionen zurückhalten.

Mehrere Autoren (Rappoport, 1960; Rigo, 1965; Merker und Mitarb., 1970) haben gezeigt, daß bei *Mg-Mangelernährung* eindeutige *Veränderungen* der *Aorta* mit Vermehrung des Kollagens, *Ablagerung von Calciumkristallen* usw. auftreten. Elektronenmikroskopische Befunde von *Merker und Günther* (1970) zeigen überzeugend bei längerer Magnesiummangelernährung an den glatten Muskelzellen der Aorta Abnahme der elastischen Fasern und Kalkeinlagerungen in die Gefäße (Rattenversuche); Z. klin. Chem. **8** (1970). Während Calcium den *Cholesterinspiegel* im Serum nach Roy, Keeser, Berson, Kustafl u. a. erhöht, *senkt ihn Magnesium*, beeinflußt den Lipidhaushalt und hemmt nach Jouve und Torresani die Entwicklung der Arteriosklerose hypercholesterinämischer Tiere.

Es würde zu weit führen, an dieser Stelle die weitverbreitete Bedeutung von Magnesium ausführlicher zu behandeln, welchem bei allen *enzymatischen, fermentativen* Vorgängen eine wichtige Rolle zukommt. Ebenso bedeutsam ist es im *Glucosestoffwechsel* und *Proteinstoffwechsel*. Eine Proteinsynthese wird bei Mg-Entzug unmöglich. Magnesium gehört deshalb heute ebenso wie Kalium zur Therapie verschiedener Leberkrankheiten, die quantitativ häufig ausgeprägtere Magnesium- als Kaliumverluste auf-



Schema 1. *Magnesium* potenziert die Wirkung von *Cumarinen* und *Indandioninen* durch *Kationenantagonismus* gegenüber *Calcium*, wie dies aus einem Schema nach Crevelle und Lehrmann hervorgeht. *Diuretika* wie Furosemid, Hydrochlorothiazid, Chlorthalidon etc., vermögen *thrombotische Komplikationen* durch Mg^{++}-Elimination und Anregung zum Aldosteronismus *zu steigern* und führen nach thrombelastographischen Messungen zur Hypercoagulabilität. Diese Faktoren sollten bei Überwachung der Anticoagulantientherapie beachtet werden. Die Nebenwirkungen der Diuretika lassen sich erheblich durch schonende Anwendung (nicht zu extreme Entwässerung und keine Dauertherapie) vermeiden, indem Saliuretika *intermittierend* mit „kochsalzarmer" Diät verabreicht werden. Die Gefahr des Auftretens von thromboembolischen Komplikationen bei Mg^{++}-Mangel ist für den *Herzinfarkt* bedeutsam. (Aus: E. Perlick, Antikoagulantien, 3. Aufl., S. 231. Leipzig 1964.)

weisen (Leber-Cirrhose, chronische Hepatitis). Die psychischen Unruhebilder Leberkranker mit Zittern und Unruhe usw. sind häufig Folge von Magnesiummangel.

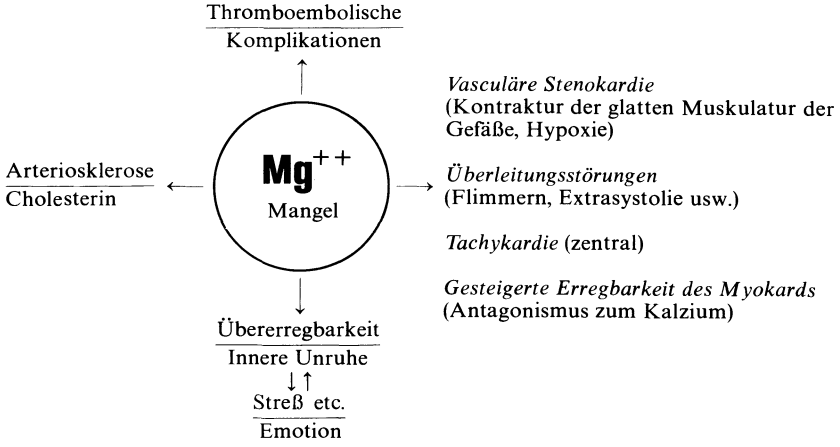
Für die normale Funktion und die fermentativen Abläufe des Myokardstoffwechsels ist die Gegenwart des Magnesium-ATP-Komplexes notwendig. Für das Auftreten von Myokardinfarkten ist wichtig, daß das *Myokard* gegenüber Magnesium (Hänze, 1960) *wesentlich empfindlicher* als das Nervensystem reagiert und bei Mg-Mangel auch die Erregungsbildung im Sinusknoten und die atrioventrikuläre Überleitung gesteigert wird, so daß infolge von Magnesiummangelzuständen Rhythmusstörungen auftreten können, wie sie auch bei Kaliummangel bekannt sind. Die *Injektion von Calcium* (Fleckenstein, Hasselbach u. a.) löst an der isolierten Muskelfaser Kontraktionen infolge Aktivierung der ATP-ase und Freisetzung von Energie aus. Calcium besitzt hier für die Kontraktilität des Herzmuskelfilaments eine große Bedeutung. Fleckenstein hat gezeigt, daß die Intensität des ATP-Stoffwechsels im Myokard und die Freisetzung von Energie durch die Anwesenheit von Calcium bestimmt wird. Calcium dringt ins Innere des Myokards ein und erregt die Myofibrillen-ATP-ase. Bei Calciumentzug nimmt die ATP-Spaltung und Energiefreisetzung ab, *während erhöhte Calciumzufuhr die Kontraktilität des Myokards wesentlich erhöht.* Der Myokardstoffwechsel wird bekanntlich in erster Linie durch das energiereiche Phosphat bestimmt. Die Intensität des Verbrauchs an energiereichem Phosphat wird nach Fleckenstein jedoch in erster Linie durch die angebotene Menge an Calciumionen bestimmt bzw. gesteigert und so in Zusammenhang mit dem Auftreten von Myokardnekrosen gebracht. In den letzten Jahren hat sich nicht zuletzt auf Grund der fundamentalen Untersuchungen von Selye *eine nahezu zentrale Bedeutung der Calciumionen für die Entstehung von Myokardnekrosen herauskristallisiert.* Selye konnte zeigen, daß unter erhöhter Calciumzufuhr und gleichzeitiger Gabe von Glucocorticoiden *Myokardnekrosen* bis zum *vollausgebildeten Herzinfarkt* auftreten können, *die durch gleichzeitige Gabe von Magnesiumchlorid aber auch durch Kaliumchlorid als Antagonisten zum Calcium verhindert werden können.* Als typische *kardio-vasopathogene Diät*, die von den verschiedenen Autoren im Tierexperiment verwendet wird, wird eine Zufuhr von *180 g Kasein*, 100 g Fett, 30 g Trockenhefe, 40 g Salzgemisch sowie 650 g Stärke angesehen. Im Zusammenhang mit diesen experimentellen Befunden gewinnt die *gegenwärtige Ernährungssituation mit einer Zunahme der Proteinzufuhr* einerseits im Sinne einer „kardio-vasopathogenen" Diät und damit verbundenen erhöhten Zufuhr an Calcium, besonders in eiweißhaltigen Produkten, andererseits aber *einer Abnahme* der Antagonisten des Calciums, insbesondere von *Magnesium in der Nahrung einen neuen Aspekt.*

Hierzu gehört auch die Schutzfunktion von Magnesium in der Nahrung im Hinblick auf das Auftreten von Gewebsverkalkungen am kardiovaskulären System, die im Tierversuch nachgewiesen sind. Nach Meyer tritt bei einem hohen Calcium- und Phosphatgehalt, aber geringem Magnesiumanteil des Futters ebenso wie beim absoluten *Magnesiummangel eine schwere Gewebsverkalkung* im Bereich der Nieren und *am kardiovaskulären System* beim Weidevieh auf.

Ein wichtiger Aspekt für die übermäßige Fettzufuhr und gehäuftes Auftreten von Herzinfarkt könnte die Ausfällung und Bildung von Mg-Seifen im Stuhl sein, woraus eine verminderte Resorption von Mg im Organismus resultiert.

Nachfolgende exogene Faktoren vermögen die Mg^{++}-Aufnahme u. a. zu beeinträchtigen:

1. *Eiweißreiche Ernährung* (→höheren Mg^{++}-Bedarf) (→hemmt Darmresorption an Mg^{++}),
2. *Fettreiche Ernährung* (Bildung von Mg-Seifen im Stuhl), *Ca^{++}-reiche Kost* (hemmt Mg^{++}-Resorption,
3. *Vitamin B_1-, und B_6-Mangel* (hemmt Mg^{++}-Resorption),
4. *Alkoholkonsum* (hemmt Mg^{++}-Resorption) (steigender Verbrauch in Industrienationen),
5. *Mg^{++}*-arme Nahrungsmittel und Mg^{++}-Mangelernährung,
6. *Düngefehler* (Verarmung der Böden und Pflanzen an Mg^{++}).



Schema 2 zeigt, daß Magnesium offensichtlich beim Herzinfarkt eine bedeutende Rolle zukommt. Einmal fördert Mg-Mangel die Arteriosklerose und führt zu *Kalkablagerungen* in den Gefäßen bei Mg-Mangelernährung, zugleich aber führt Mg-Mangel (durch seinen Antagonismus zum Ca) zu *thrombembolischen Komplikationen* (s. Abb. 4). Durch Steigerung der *neuromuskulären Erregbarkeit* besonders der glatten Gefäßmuskulatur bei Mg-Mangel kommt es zu schweren Gefäßkontrakturen (Stenokardien), Rhythmusstörungen usw., vor allem aber zu einer allgemeinen Hebung der Erregbarkeit gegenüber äußeren Streßbelastungen. Unter Mg-Mangel muß der Betroffene sehr viel früher auf Erregungen mit Spasmen der glatten Gefäßmuskulatur usw. reagieren. Gefährlich kann sich dies auswirken, wenn zu den Spasmen bereits ausgeprägte arteriosklerotische Gefäßveränderungen hinzukommen. (Abb. aus Holtmeier, Herzinfarkt und Schock. Stuttgart: Thieme 1969)

Klinisches Bild des Magnesiummangelsyndroms

Auf Grund der von uns erhobenen Befunde läßt sich das *Mangesiummangelsyndrom* in *vier große Untergruppen* einteilen, die sich aus der spezifischen Funktion des Mg^{++} ergeben. Typisch ist, daß diese Beschwerden sehr wechselhaft auftreten können und der Begriff des *„Roulettespiels"* gerechtfertigt ist, da nicht sicher vorherzusagen ist, welche Organ- oder Gefäßbereiche infolge von neuromuskulärer Übererregbarkeit und von Gefäßspasmen besonders in Mitleidenschaft gezogen werden. (Ausführliche Darstellung s. „Magnesiummangelsyndrom" in: „Ernährungswissenschaften", S. 111 ff., Stuttgart: Thieme 1968, und „Herzinfarkt und Schock", Thieme 1969.)

1. Cerebrale Form. *Anfallsweises* Auftreten von *Schwindel*, Kopfdruck, Benommenheit (Ring um den Kopf, Gefühl sich in Watte zu befinden usw.) und *Konzentrationsschwäche* (z. T. infolge cerebraler Gefäßspasmen durch Mg-Mangel bedingt). Diese Anfälle können so stark auftreten, daß Arbeitsunfähigkeit über längere Zeit eintritt. In Einzelfällen kann kurzzeitig Bewußtlosigkeit („Epilepsie-like-Syndrom"), das Gefühl der Standunsicherheit (Patienten glauben, der Boden gleite unter ihnen fort, Fallneigung, Gehunsicherheit, Angstzustände usw.) auftreten. In einigen Fällen kam es zu erheblichen Kopfverletzungen durch Sturz. *Oft sehr schwierig zu beurteilen ist die Frage, in welchen Fällen depressive und neurotische Bilder zum Mg^{++}-Mangelsyndrom gehören.* Die genaue neurologische Abklärung, das Elektromyogramm, der Nachweis von Mg^{++}-Mangel und der Therapieerfolg führen zu einer Klärung. *Depressionen* können durchaus zum Bild des Mg^{++}-Mangelsyndroms gehören, Angstzustände, psychische Störungen.

2. Vasculär stenokardische Form. Die Bedeutung des Mg^{++} für die Erregungsbildung im Sinusknoten, die artrioventriculäre Überleitung, seine kontraktionshemmende Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur, die Kontraktilität des Myokards sowie seine Funktion für die Übertragung der Nervenerregung usw. dürften das Auftreten von Anfällen mit *Tachykardie*, *Stenokardie* bis zu schweren *pektanginösen Zuständen* mit ausstrahlendem Schmerz in den linken Arm, Herzdruck, Extrasystolie, Rhythmusstörungen usw. erklären.

3. Die muskulär tetanische Form, welche sich ebenfalls aus den bekannten neurophysiologischen Funktionen von Mg^{++} erklärt, trifft in den Anfangsstadien *lange Zeit* zunächst nur *in Form von Parästhesien* der Extremitäten (Taubheit, Kribbeln der Hände usw.) auf. Häufiger als Tetanie der Hände (Pfötchenstellung) sind *Wadenkrämpfe* und *Nackenkrämpfe*, die häufig mit einem „Cervicalsyndrom" verwechselt werden. Der häufig angegebene *Hinterkopfschmerz* ist meist Folge des Nackenkrampfes. *Parästhesien* im Gesicht sind häufig, seltener Schneuz- und Kaukrampf, Schluckkrämpfe. Anfallsweises Auftreten von Atemnot ist *Folge* von Spasmen der glatten Bronchialmuskulatur und führt zwangsläufig zur Hyperventilation.

Periphere Durchblutungsstörungen können auftreten.

4. Die viscerale Form erklärt sich aus der Bedeutung von Mg^{++} für die Übertragung der Nervenerregung und seiner Bedeutung für *Tonus*, *Peristaltik der muskulären Hohlorgane* und deren *Erregbarkeit* (Neigung zu Durchfällen usw.) und die Erregbarkeit der glatten Muskulatur. Die Folge sind bei Mg^{++}-Mangel Sphincterkrämpfe (Cardiospasmus, Spasmus der Sphincter Oddii, Aftersphincterspasmus, Harnröhrenspasmus, nach dessen Abklingen Pollakisurie auftritt).

Nur selten sind alle Symptome gleichzeitig ausgeprägt nachweisbar. Fast immer führt uns die sorgfältige Anamnese, das EMG (Elektromyogramm) und der Hyperventilationsversuch auf dieses oder jenes Symptom wie Parästhesien der Hände, vereinzelt Wadenkrämpfe oder ein angebliches „Cervicalsyndrom" (Nackenkrampf), gelegentliche Durchfälle, Schwindelanfälle, bis eines Tages ein *schwerer stenokardischer Anfall wie ein Blitz* den latenten Zustand durchbricht *(„Roulettespiel")* und langwierige, oft ergebnislose kardiologische Untersuchungen nach sich zieht, die bei stärkeren Anfällen durchaus von vorübergehenden EKG-Veränderungen (St-Senkung und -Abflachung etc.) als Ausdruck der Schädigung begleitet sein können.

Für den Internisten ist von Bedeutung, daß *Durchfallsleiden*, unklare *Spasmen* im Abdomen oft verbunden mit Übelkeit Folge von Magnesiummangel sein können. Ebenso kann hierdurch das Bild der *vegetativen Dystonie* oder *Vagotonie* hervorgerufen werden, zu der auch zeitweilige depressive Zustände gehören. Infolge Krampf der glatten Sphinctermuskulatur des Sph. Oddii kann es in einzelnen Fällen zur Sekretstauung und Pankreatitis kommen. Auch scheint zur *Ulcusgenese* eine gewisse Verbindung über die erhöhte Vagotonie und HCL-Sekretion bei Mg-Mangel zu bestehen. Abb. 4 zeigt grob schematisch das Bild des Magnesiummangelsyndroms.

Therapie. Bedarf und Resorption s. Tabelle 14. Da überwiegend Resorptionsstörungen von Magnesium beobachtet werden, empfiehlt sich zunächst die intramuskuläre Gabe (möglichst nie i.v., Gefahr Atemlähmung):

a) *8—10 mvl Mg i.m.* (nicht i.v.) über 8—14 Tage evtl. später 1—2mal wöchentlich 1 Injektion i.m. als Magnesiumsulfat 50% (2 cm^3 in 1 Ampulle, Fa. Protina München mit Vitamin B_6). Alle anderen Präparate sind zur Zeit unterdosiert und wegen der hohen Mengengaben schlecht zu applizieren.

b) Häufig wirkt sich eine Kombination mit jeweils 1 Ampulle BVK (Vitamin B-Komplex) intramuskulär günstig aus.

c) *Oral*: 400—600 mg Mg/Tag = 2mal 2 oder 3mal 2 Tabletten Magnesium Diasporal. Die meisten anderen Präparate sind z. Zt. derart unterdosiert, daß eine pharmakologische Wirkung kaum zu erwarten ist. Die Dauer richtet sich nach dem klinischen Bild und dem Defizit.

Hypermagnesiämien sind relativ selten und werden bei akuter Niereninsuffizienz beobachtet. Es kommt zur Abnahme der Erregbarkeit der glatten und quergestreiften Muskulatur und in extremen Fällen bis zu Lähmungen und zur Bewußtlosigkeit. Durch Magnesiumserumbestimmungen kann der Spiegel rasch bestimmt werden.

9. Störungen im Kaliumhaushalt

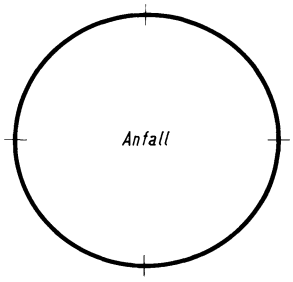
Für die ärztliche Praxis bildet die **Hypokaliämie** eine außerordentlich weitverbreitete Störung.

I. Cerebrale Form (nervös, depressiv, epileptiform)

Kopfdruck, Schwindel, Verstimmung
Konzentrationsschwäche, Benommenheit
Nervosität, inneres Zittern
Angst, Depressionen, Bewußtlosigkeit, Kopfschmerz (vasculär etc.), oft migräneartig
Atemnot (Bronchospasmus)
Hyperreflexie (Tremor), Knipsreflex ($^{+\,+}$)
Positives Elektromyogramm
Chvostek I—III +
Trousseau +
Hyperventilationsversuch +

IV. Viscerale Form

Sphincterkrämpfe:
Laryngospasmus
Kardiospasmus
Pylorusspasmus
Spasmus Sphincter Oddi
(*Pankreatitis ?*, Gallengangdysgenesie, Cholostase)
Spasmus Anussphincter
Harnröhrenspasmus
(Pollakisurie)
Übelkeit, Erbrechen
Magen-Darmkrämpfe
(Ulcus ventr. u. duodeni?)
Durchfälle
Uterusspasmen
(Eklampsie?)



II. Vasculär stenokardische Form

Stenokardie (Infarkt?)
(Pseudoangianapectoris)

Tachykardie (zentral)
Herzdruck

Rhythmusstörungen
(Neigung zur Hypotonie)

Durchblutungsstörungen
(in verschiedenen Gefäßbereichen z. B. der Extremitäten)

III. Muskulär tetanische Form

obere Extremität
Parästhesien Hände
Taubheit
Kribbeln
Tetanie (Pfötchen-Geburtshelferstellung)

Hinterkopfschmerz
Nackenkrampf
Schulter-Rückenmuskelkrampf
Gesichtsmuskelkrampf
und Parästhesie
Schneuzkrampf
Kaukrampf

untere Extremität
Oberschenkelkrampf
Wadenkrampf
Fußsohlenkrampf
Zehenkrampf
Parästhesie

Abb. 4 zeigt die vielfältigen Symptome des $Mg^{+\,+}$-*Mangelsyndroms*, welches als *primäres* Syndrom oder *sekundär* bei anderer Grundkrankheit imponieren kann. Nur *selten* treten *extreme* Veränderungen zutage. Meist lassen sich in *jedem Formbereich* ein oder zwei typische (oft meist unbeachtete) Symptome erkennen. *Anfallsweise* kann dieses meist über Jahre sich erstreckende Bild durch *Stenokardien*, die dann über Jahre anhalten können, übertönt werden, obwohl weitere Symptome bei sorgfältiger Nachforschung in anderen Bereichen, etwa dem *Magen-Darmtrakt*, einen neuen Aspekt erhalten. In anderen Fällen lokalisiert sich das Geschehen vorwiegend *zentral* oft lange mit unscheinbaren „vegetativen" Symptomen. In einigen Fällen wird ein *Ulcus* gefunden ohne stärkere Beschwerden der Patienten. Charakteristisch ist der Wechsel im Symptombild („Roulettespiel"), der eine Vorhersage, welcher Organbereich befallen wird, nicht zuläßt. (Aus Holtmeier, in: Ernährungswissenschaften. Stuttgart: Thieme 1968)

Tabelle 16 zeigt die möglichen Ursachen. Von besonderer Bedeutung sind die Diuretika und Saliuretika. Ausgenommen der Aldosteronantagonisten gibt es praktisch kein Salidiuretikum, welches nicht die Gefahr der Hypokaliämie mit sich bringt. In der Mehrzahl der therapierten Fälle (Ascites bei Leberkranken usw.) besteht bereits eine primäre Neigung zu Kaliumverlusten. Dies gilt auch für die *Ödembildung* bei Herzinsuffizienz usw., da im Stadium der Ödembildung durch Natriumretention Kalium eliminiert wird. Da die Mehrzahl der *Salidiuretika* während ihrer diuretischen Wirkung neben Natrium *auch Kalium wieder mit im Urin ausscheiden*, kann eine Kaliumsubstitution während der Diuretikagabe oft ohne Effekt und erst später wirksam sein, wenn dieses in den intervallfreien Perioden erfolgt. Auf Grund der Nebenwirkungen der Diuretika (Tabelle 23), wird deshalb heute allgemein die Meinung vertreten, *stets eine „kochsalzarme Diät"* (erlaubte Gesamtkochsalzzufuhr/Tag bis 3 g = 51 mval Na^+ und 51 mval Cl^-) *zu verabreichen* und *intermittierend* 1—2mal wöchentlich ein Diuretikum zur Unterstützung zu geben. Hierdurch werden die Nebenwirkungen, zu denen auch Auslösen bzw. Verschlechtern von Zuckerkrankheit gehört, auf ein Minimum herabgesetzt. Die Verordnung einer *„streng kochsalzarmen" Diät* (erlaubte Gesamtkochsalzzufuhr/Tag bis 1 g = 17 mval Na^+ und 17 mval Cl^-) ist bei gleichzeitiger Gabe von Salidiuretika meist nicht mehr erforderlich und sogar wegen der *Gefahr der Hyponaträmie kontraindiziert*. Der *Normbereich im Serum* für *Kalium* schwankt in Abhängigkeit von der Analysenmethode. Die verläßlichste ist die *flammenphotometrische Bestimmung* oder *Atomabsorption*, bei der im Plasma die Normalwerte um *3,6—5,5 mval/Liter Kalium* betragen. (Vgl. Tabelle 14 mit Angaben über Bedarf an Elektrolyten und ihre Resorption.)

Tabelle 16. *Auswahl häufiger Ursachen der Hypokaliämie.* [Aus Holtmeier, H.-J.: Med. Klin. **35**, 1392 (1964)]

K^+-Verluste	Verminderte K^+-Aufnahme
Diuretika (ausgenommen Aldosteronantagonisten)	Nahrungskarenz (Hungerzustände, verringerte Nahrungsaufnahme Schwerkranker usw.)
Kationenaustauscher	Parenterale Ernährung (Fett-, Glucose-Infusionen)
Nebennierenrindenhormone (Prednison, Prednisolon, Kortison, Doca usw.)	Sondennahrung
Digitalistherapie	Anorexia mentalis
Ungeeignete Infusionstherapie	*Verschiedene Störungen im K^+-Stoffwechsel*
Größere Ödemverluste (auch ohne Diuretika)	Aldosteronismus (*Conn*-Syndrom)
Postoperativ (mit Protein- und Glykogenverlusten)	Morbus *Cushing*
Durchfälle, Erbrechen, Ileus, Diarrhoe, Fisteln	Lebererkrankungen
Starkes Schwitzen (Fieber usw.)	Diabetische Acidose (Koma)
Renale K^+-Verluste (tubuläre Schädigungen und Acidose, renale Aminoacidurie)	Metabole Alkalose
Laxantien	Störungen der Glykogenese und Proteinbildung (unter Thyroxin, Insulin, Testosteron, Rekonvaleszenz, postoperativ und nach diabetischem Koma) usw.

Wichtige klinische Symptome des K^+-Mangels. Geringe Hypokaliämien machen oft keine Symptome, welche zudem uneinheitlich sein können. Sonst Muskelschwäche bis -lähmung, Sehnenreflexe vermindert (gelegentlich auch Muskelzucken, tetanieförmige Bilder), vollständiger bzw. teilweiser Ileus, Meteorismus, Übelkeit, Erbrechen, unklare Oberbauchsymptome. Apathie, Lethargie, Delirien, Koma (gelegentlich Erregbarkeit, Reizbarkeit), kardiale Insuffizienz-Zeichen wie Arrhythmien, systolisches Geräusch, Herzvergrößerung, Tachykardie bis Herzstillstand. Respiratorische Insuffizienz, wie schnappende Fischmaulatmung, evtl. Cyanose, Atemnot. — EKG: Abflachung T-Zacke, Vertiefung ST-Strecke, Verlängerung QT-Distanz, charakteristische TU-Welle.

Das *Außmaß der Kaliumsubstitution* ist nicht zuletzt von der verminderten Nahrungskaliumzufuhr abhängig. Nur den wenigsten ist bekannt, daß bei *normaler Nahrungszufuhr täglich bereits 80—120 mval Kalium* zugeführt werden und dieser Verzehr bei Schwerkranken, beim Erbrechen usw. entfällt. Tabelle 17 zeigt einige wichtige Daten über Kaliumkonzentrationen im Schweiß, Speichel etc.

Tabelle 17

I.	Kalium-Nahrungszufuhr/Tag	= 80—120 mval K^+
II.	Akuter Kaliummangel	= 40—130 mval K^+
III.	Chronischer Kaliummangel	= 260—520 (bis 1000) mval K^+

Die Kaliumsubstitution richtet sich nach den errechneten Verlusten. Bilanzuntersuchungen zeigen, daß bei *Hypokaliämie* im allgemeinen jedoch pro Tag zusätzlich nicht *weniger als 40^{-60} mval Kalium benötigt werden.* Häufig wird aus Unkenntnis unterdosiert. Bei zu rascher intravenöser Gabe besteht Gefahr des Sekundenherztodes, so daß *besser oral* (oder rectaler Tropf von K-citr. oder KCL) substituiert wird. Die höchstzulässige Kaliumkonzentration in 1 Liter Infusionslösung beträgt 80—120 mval K^+ bei einer *Infusionsgeschwindigkeit* von 1 Liter in 4 Std. *Intravenös:* 20—30 mval K^+ *in 1 Std* nicht überschreiten.

Bei Bildung von *Eiweiß* werden 3 mmol Kalium/1 g Stickstoff und bei Bildung von *Glykogen* ca. 0,34 mmol/1 g benötigt. Ebenso wird Magnesium hierzu benötigt. Diese Gesichtspunkte sind auch bei Behandlung des diabetischen Komas und von Leberkrankheiten wichtig.

Je nachdem ob eine Neigung zur *Alkalose* oder *Acidose* besteht, wird Kalium als *Kaliumcitrat/bicarbonatsalzgemisch* (Kalinor®-Brausetabletten = 1 Tablette mit 40 mval Kalium) zugeführt oder als *Kaliumchlorid* (Kalinor®-Dragee = 1 Dragee 13,4 mval Kalium, usw.). Es befinden sich verschiedene Präparate dieser Art auf dem Markt.

Leider haften der diätetischen Kaliumsubstitution Mängel an, da nur wenige *Nahrungsmittel* in ausreichender Konzentration Kalium enthalten. Sie sind zumeist hochkalorisch und können nicht zusätzlich verabreicht werden, entweder weil der kranke Organismus eine massive zusätzliche und einseitige Nahrungszufuhr nicht mehr toleriert oder aber die Empfehlungen einer gesunden Zufuhr aller Nährwertträger in bestimmten Relationen (bei 2400 Cal 15% Eiweiß, 30% Fett, 55% KH) oder die jeweilige Diät empfindlich gestört wird.

Um ca. 60 mval K^+ zusätzlich zu verabreichen, müssen 200 g getrocknete Aprikosen verabreicht werden mit einem Gehalt von *635 Cal* (= 25% des täglichen Calorienbedarfs). Reduziere ich dafür die ursprüngliche Nahrungszufuhr um einen Caloriengehalt von ca. 25%, müssen ca. 20 mval K^+ abgezogen werden, so daß effektiv nur ca. +40 mval K^+ bei einer erheblichen Umstellung der Nahrungsgewohnheiten zugeführt werden. Eine K^+-Substitution durch Nüsse scheidet weitgehend aus, denn um ca. 30 mval K^+ an Walnüssen, Paranüssen usw. zuzuführen, werden 200 g benötigt, die *bereits 1430 Cal* enthalten (über 50% des Tagesbedarfs an Calorien). Hierfür 50% der üblichen Nahrung entfallen zu lassen, würde zu anderen Mangelerscheinungen und zum Protest der Kranken führen. Mit allzu großem Eifer wird gelegentlich diätetische K^+-Substitution verteidigt und Erfolge beschrieben. Aber wir kommen nicht umhin, darauf hinzuweisen, *daß 90% aller im Handel befindlichen Nahrungsmitteltabellen veraltet sind und weitgehend unzuverlässige Angaben über den K^+-Gehalt von Nahrungsmitteln aufweisen**. So enthalten getrocknete Aprikosen nicht wie zumeist angegeben 43,49 mval Kalium/100 g, sondern nur ca. die Hälfte = 29,16 mval Kalium. Auch die sonst als K^+-reich angepriesenen *Bananen* enthalten nur 9,5 mval K^+ in 100 g, getrocknetes Dörrobst wie Feigen, Pflaumen, Rosinen usw. um 21 mval K^+, bei ca. 300 Cal in 100 g. *Der wahre K^+-Gehalt der Nahrungsmittel liegt oft 50% und mehr unter den bisher beschriebenen Werten.*

Zu einem wahren Rechensport entwickelt sich die diätetische *K^+-Substitution* aber erst dann, wenn zugleich noch andere *Diätregeln*, etwa bei Diabetes mellitus (besonders K^+-reich sind Schokolade, getrocknete süße Früchte) bei Leberkrankheiten usw. (Näheres s. „Rezepttaschenbuch der Diätetik" von Holtmeier, H. J. u. Heilmeyer, L. Stuttgart: G. Fischer 1968.)

Hyperkaliämie. Die Hyperkaliämie ist wesentlich seltener als die Hypokaliämie, aber äußerst gefährlich, wenn die Werte über 6,0 mval Kalium/Liter im Serum ansteigen (Sekundenherztod). Es sind *sofortige Maßnahmen* wie Dialyse, Gabe von Glucose und Insulin usw. erforderlich. Alle Kaliumgaben sind zu stoppen. Als Ursache kommt im allgemeinen eine *Niereninsuffizienz* oder Medikamentengabe, z. B. von Spirolacton, Triamteren usw. in Frage.

Nebenwirkungen der Diuretika

Wegen der großen klinischen Bedeutung wird nachfolgend eine Abb. 5 mit einer Auswertung von Fällen mit Nebenwirkungen der Salidiuretika und Antihypertonika wiedergegeben, bei denen Mineralstoffwechselstörungen und Verschiebungen bei den verschiedensten Symptomen mit von ausschlaggebender Bedeutung sind. (Näheres s. in „*Hochdruckforschung*" hrsg. von L. Heilmeyer und H. J. Holtmeier, G. Thieme 1965, und „*Diureseforschung*" der gleichen Herausgeber, G. Thieme 1967.) Immer wieder spielt z. B. die Hypokaliämie beim Ileus, beim Erbrechen, bei Diabetesauslösung, die Hyponaträmie bei Kreislaufstörungen usw. eine maßgebliche Rolle. Die *Nebenwirkungen beweisen, wie wichtig die Kombination mit diätetischen Maßnahmen*, d. h. kochsalzarmer Diät ist. (Näheres: Holtmeier, „Kochsalzarme Kost", Thieme, Stuttgart.)

10. Störungen im Natrium- und Chloridhaushalt

Natrium ist überwiegend in der *extracellulären Flüssigkeit* (Blutserum) vorhanden. Während *intracellulär* eine Konzentration um *10—30 mval/Liter* angenommen wird, beträgt die Konzentration extracellulär 136,6—141,8 mval/Liter Na^+ (Normbereich). Flammenphotometrische Analysen oder Atomabsorption gelten als zuverlässig.

* z. Zt. verläßlichste Tabelle: Souci, Fachmann, Kraut, Die Zusammensetzung unserer Nahrungsmittel. Stuttgart: Wiss. Verlagsgesellschaft 1970.

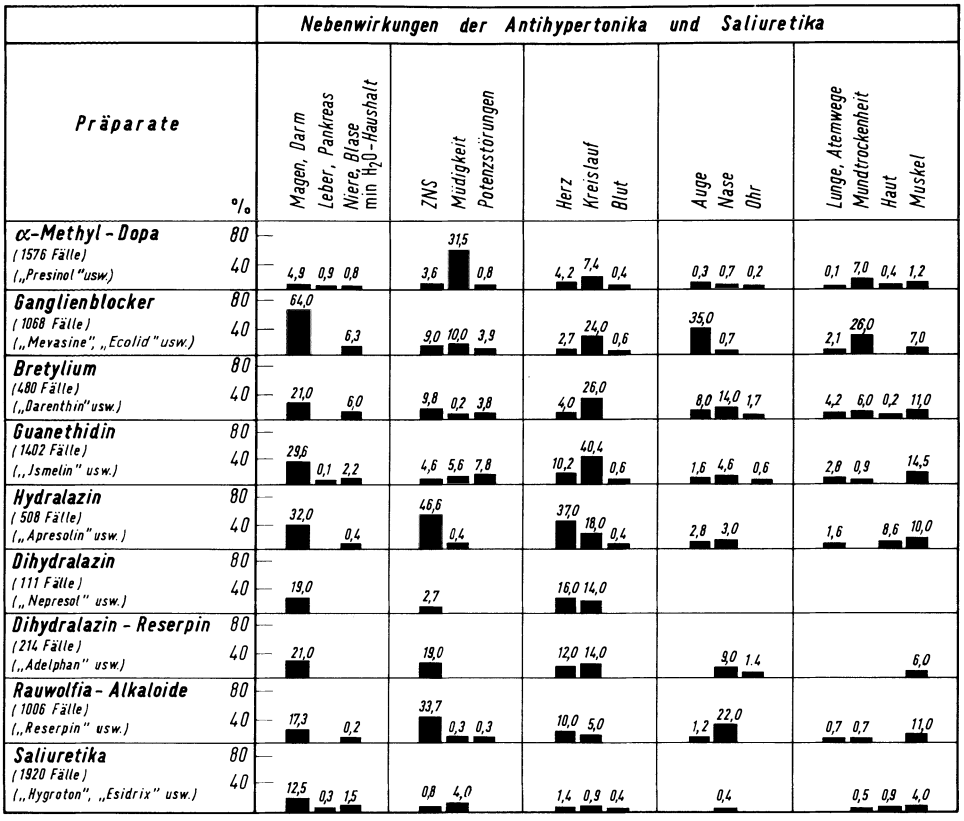


Abb. 5. Nebenwirkungen der Antihypertonika und Saliuretika. (Aus Heilmeyer, L. u. Holtmeier, H. J.: Hochdruckforschung. Stuttgart: G. Thieme 1965)

Aus seiner extracellulären Konzentration ergibt sich auch die Funktion von Natrium als Träger dieses Flüssigkeitsraumes (als Kation), da die restlichen Kationen mit einer Gesamtkonzentration von ca. *13 mval/Liter* (Magnesium, Calcium, Kalium) nicht mehr wesentlich dazu beitragen können. Auf der Anionenseite spielt entsprechend Chlorid mit 98—102 mval/Liter die gleiche Rolle.

Wesentliche Ausführungen finden sich dementsprechend im Kap. 2. Osmotische Verhältnisse (S. 160), 3. Wasseraufnahme und -Abgabe (S. 162), 4. Maßeinheiten (S. 163) sowie 6. Regulationsmechanismen. Na^+- und Wasserhaushalt (S. 173). Die klinische Symptomatik der *Hyper-* bzw. *Hyponatriämie* bei verschiedensten Krank-

Tabelle 18. *Hypernatriämie.* (Nach Schwab)

I. Hypertone Dehydration — vorwiegender Wassermangel
   1. Ungenügende Wasserzufuhr
   2. Erhöhte Wasserverluste durch Haut, Lunge, Niere, Darm

II. Verschiebung von Wasser aus dem extra- in den intracullulären Raum bei generalisierten Krampfanfällen

III. Hypertone Hyperhydration
   1. Zufuhr hyper- und isotonischer Salzlösungen
   2. Überfunktion der Nebennierenrinde:
      Conn-Syndrom
      Cushing-Syndrom
      exogene Steroidzufuhr

IV. Cerebrales Natriumspeichersyndrom

Tabelle 19. *Hyponatriämie.* (Nach Schwab)

I. Natriummangel
   1. Verluste gastrointestinaler Flüssigkeiten
   2. Verluste durch die Haut:
      Verbrennungen, dermatologische Prozesse, Schweißverluste
   3. Renale Verluste:
      Niereninsuffizienz, Pyelonephritis, Cystennieren, Hydronephrose, akute tubuläre Nekrose, Nebenniereninsuffizienz, cerebrales Natriumverlustsyndrom

II. Verschiebung von Natrium aus dem extracellulären in den intracellulären Raum und den Knochen
   1. Kaliummangel
   2. Generalisierte Ödeme
   3. Sog. asymptomatische Hyponatriämie; postoperativ

III. Wasserüberschuß
   1. Exogene Überwässerung
   2. Verminderte Wasserausscheidung bei Nieren- und Leberkrankheiten, Herzinsuffizienz, chronischer Unterernährung, Anämie, Darmkrankheiten, Nebenniereninsuffizienz
   3. Erhöhung der ADH-Aktivität bei thorakalen Prozessen
   4. Vermehrung des extracellulären Volumens durch erhöhte Konzentration von Glucose, Mannit, Sulfat

heitsbildern der Inneren Medizin und der Hyper- bzw. Hypochlorämie ist in den einzelnen Lehrbuchabschnitten dieses Werkes erwähnt.

In den Tabellen 18—21 geben wir einige Übersichten von Schwab (aus Lehrbuch der Inneren Medizin, Schattauer-Verlag, Stuttgart, 1970; 2. Aufl. von Gross, Jahn und Schölmerich) wieder:

Tabelle 20. *Hyperchlorämie.* (Nach Schwab)

I. S. Hypernatriämie-Tabelle 18
II. Unabhängig von Natrium
1. Bei metabolischen Acidosen
a) Medikamentös durch NH_4Cl, Carboanhydrasehemmung, Kationenaustauscher
b) Pyelonephritis, Hydronephrose, Cystennieren
c) Ureterokolostomie
d) Renale tubuläre Acidose
2. Nephrotisches Syndrom
3. Bei respiratorischen Alkalosen mit sekundärer Bicarbonatverminderung

Tabelle 21. *Hypochlorämie.* (Nach Schwab)

I. S. Hyponatriämie-Tabelle 19
II. Unabhängig von Natrium
1. Bei metabolischen Alkalosen
a) Magensaftverlust
b) Kaliummangel
2. Bei respiratorischen Acidosen mit sekundärer Bicarbonaterhöhung

11. Störungen im Calciumstoffwechsel

Der Normalbereich liegt extracellulär bei 4,2—5,7 mval/Liter Ca^{++} bei flammenphotometrischer Bestimmung, die verläßliche Werte ergibt. Intracelluläres Vorkommen s. Tabelle 2 und Tabelle 11—18, sowie Abb. 1. Die *Ca^{++}-Resorption* im Darm hängt von *Vitamin D* ab. Normalerweise wird durch das Hormon der Nebenschilddrüse Ca^{++} im genannten Normbereich gehalten. Wie bei Mg^{++} fungiert auch bei Ca^{++} das Skelet als Speicherorgan. Es ist *vorwiegendes Stuhlion* und ca. 50% gehen im Stuhl verloren (Tabelle 14). Das Ca^{++}-Plasma besteht aus *3 Fraktionen*, dem ionisierten, komplexgebundenen (Citrat, organischen Anionen) und proteingebundenen. Die klinischen Störungen sollen vom ionisierten Calcium abhängen. Jedoch bestehen gerade auf Grund neuerer Erkenntnisse über die *zentrale Rolle* von Ca^{++} bei der Bildung von Myokardnekrosen und seine Bedeutung für die gesteigerte neuromuskuläre Erregbarkeit, die *zur* (!) Tetanie usw. führt, wieder manche Unklarheit. Im Gegensatz zu früheren Anschauungen wird heute bei *latenter Tetanie* die alleinige Gabe von Ca^{++} nicht mehr anerkannt. Ebenso häufig spielen andere Elektrolytstörungen im Kalium- und Magnesiumhaushalt eine wichtige Rolle (s. S. 166).

Tabelle 22. *Hypocalcämie*

Resorptionsminderung im Darm	(Vitamin D-Mangel) entzündliche Vorgänge, Steatorrhoe, Sprue, Cöliakie, Gallenwegsverschluß, Cöliakie nach Magenresektion
Störung der Nebenschilddrüse	Hypoparathyreoidismus
Phosphoranstieg im Plasma	chronisches Nierenversagen, Pseudohypoparathyreoidismus
Gesteigerter Ca^{++}-Bedarf	Schwangerschaft, Knochenneubildung, Metastasen
Hypoproteinämie	Verlust des eiweißgebundenen Ca^{++} bei Leber-Ci, Nephrose, entzündlichen Darmkrankheiten

Tabelle 23. *Hypercalcämie*

Erhöhte Darmresorption	Vitamin D-Überschuß, annormale Reaktion (überschießend) auf Vitamin D z. B. bei Sarkoidose
Medikamentöse Überdosierung	Ulcustherapie, Milch-Alkalisyndrom
Hyperparathyreoidismus	
Immobilisation	(Bewegungsmangel)
Skeletkrankheiten	mit erhöhtem Ca^{++}-Abbau, Ostitisdefekt
Niereninsuffizienz	

Cave! Niemals Digitalis oder Strophantin mit Calcium verabreichen (eine Kombination mit Mg mindert die Nebenwirkungen).

Ausführliches über die Steigerung der Myokardkontraktion und des ATP-Stoffwechsels unter Calcium s. S. 169.

12. Säure-Basenhaushalt

Wir erwähnten bereits, daß vorausgesetzt wird, daß die Grundlagen über pH-Wert, Säure-Basenverhalten, Ionen usw. den einschlägigen Lehrbüchern der physiologischen Chemie entnommen wird. Wir möchten darauf hinweisen, daß heute grundsätzlich aus Gründen der Elektroneutralität und der Vergleichbarkeit der Elektrolyte im medizinischen Bereich *ausschließlich mit Milliäquivalenten* (unterschiedliche Bezeichnung üblich wie mäq, mvl, mval usw.)

gerechnet werden sollte. Angaben von Elektrolytwerten im Serum in Milligrammwerten sind irreführend, da sie keine Vergleiche zulassen.

In den Flüssigkeitsräumen des *menschlichen Organismus* wird der pH-Wert durch Menge und Konzentration der vorkommenden Basen und Säuren bestimmt. Diese wird wiederum durch Puffersysteme reguliert wie Bicarbonate, Phosphate, Proteinate usw. Durch die Niere können H^+-Ionen oder Bicarbonat ausgeschieden, durch die Lunge CO_2 abgeatmet werden.

Tabelle 24. *Pufferkapazität (Δmval/ΔpH) des Körpers*

	Blut	Gewebe (Muskel)
Pufferkapazität pro Kilogramm Gewebe	18	5
Kilogramm Gewebe pro Kilogramm Körpergewicht	0,10	0,65
Pufferkapazität pro Kilogramm Körpergewicht	1,80	3,25

Tabelle 25. *Relative Pufferkapazität von Blut*

Vollblut	100%	Zellen	79%		
		Plasma	21%	Proteinat	13,6%
				Bicarbonat	6,1%
				Phosphat	1,5%

Tabelle 24 und Tabelle 25 (aus Dokumenta Geigy, 7. Aufl. Basel 1968) zeigen die Pufferkapazität des Körpers und des Blutes. Bei der üblichen gemischten Kost liegt im Körper eine positive Wasserstoffionenbilanz vor. Diese im Verlauf des Stoffwechsels entstandenen Wasserstoffionen werden durch die Nieren als NH_4^+, $H_2PO_4^-$ und organische Säuren ausgeschieden (zusammen etwa 30—80 mval pro Tag). Endogen werden Wasserstoffionen gebildet durch die Oxydation schwefelhaltiger Aminosäuren zu Schwefelsäure, Freisetzung gewisser Phosphatgruppen zu Phosphorsäure und Abbau von Kohlenhydraten und Fetten bis zu Ketosäuren, Milchsäure und anderen organischen Säuren; endogen werden Wasserstoffionen verbraucht durch Verbrennung organischer Anionen wie Citrat, Malat und Oxalat aus Früchten und Gemüse. Das im Verlauf des Stoffwechsels entstandene CO_2 trägt normalerweise nichts zur Wasserstoffionenbilanz bei, da es durch die Lungen wieder ausgeschieden wird, beeinflußt aber den Säure-Basen-Zustand des Blutes, weil es in diesem transportiert wird.

Normalerweise besteht ein *Gleichgewicht* zwischen Basen und Säuren im arteriellen Blut mit einem *pH um 7,41.* Wird es überschritten, so spricht man von *Alkalose*, und wird es unterschritten, spricht man von *Acidose* (vgl. Abb. 1a—d auf S. 161). Das quantitativ *bedeutendste Puffersystem* des Blutes stellt das System:

Kohlensäure [H_2CO_3/Bicarbonat ($BHCO_3$)]

dar, wobei *B = einwertige Kationen* (größtenteils Na^+) darstellt. Die Funktion ergibt sich aus der Gleichung von Henderson bzw. von Henderson-Hasselbach. Werden von *3* Meßgrößen pH, Total-CO_2-Gehalt (in mmol/Liter) und CO_2-Partialdruck *zwei* im Plasma bei Körpertemperatur oder im Serum (von anaerob gewonnenem Blut bestimmt, so kann die *dritte* Meßgröße nach der Gleichung von Henderson bzw. Hasselbach (Abb. 10) errechnet werden (s. Dokumenta Geigy, 6. Aufl., S. 523. Basel 1968):

$$pH = 6{,}10 + \log \frac{[\text{Total-}CO_2]_P - 0{,}0301\, P_{CO_2}}{0{,}0301\, P_{CO_2}}$$

$[\text{Total-}CO_2]_P$ = Summe der Konzentration von gelöstem CO_2 und HCO_3^- im Plasma (Index $_P$) in mmol/Liter. Zu Umrechnungen in Vol.-% gilt:

$$\text{mmol/Liter} = \frac{\text{Vol.-\%}}{2{,}226}.$$

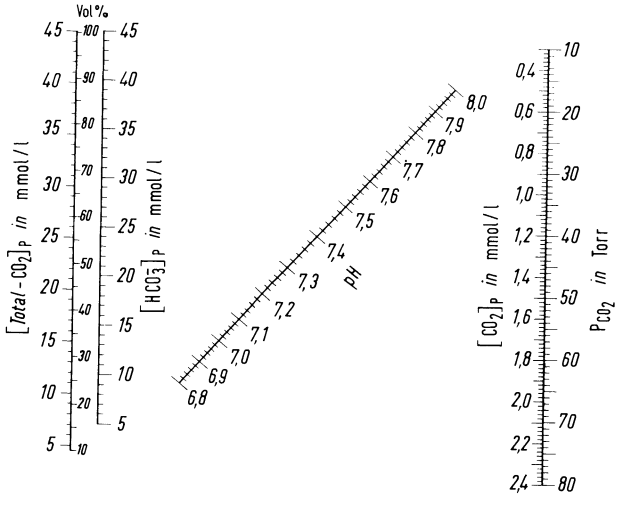


Abb. 6. Nomogramm für die Gleichung von Henderson-Hasselbach. (Nach McLean)

Die Summe der Konzentration von gelöstem CO_2 und H_2CO_3 im Plasma (in mmol/Liter) kann berechnet werden nach:

$$[CO_2]_P = 0{,}0301\ P_{CO_2}.$$

Die Bicarbonatkonzentration im Plasma (in mmol/Liter) ergibt sich als Differenz zwischen Total-CO_2-Gehalt und Gehalt an gelöstem CO_2 und H_2CO_3:

$$[HCO_3^-]_P = [\text{Total-}CO_2]_P - [CO_2]_P.$$

Tabelle 26. *Normalwerte der Meßgrößen des CO_2-Bicarbonatsystems in arteriellem und venösem Blut von Erwachsenen*[a]

	Einheit	Blut[b]	Mittelwert	Bereich
pH	—	*v*	7,37	7,32—7,42
		a	7,40	7,35—7,45
$[HCO_3^-]_P$[c]	mmol/	*v*	26	24—28
	Liter	*a*	24	22—26
P_{CO_2}	Torr	*v*	46	42—55
		a	40	34—46
$[\text{Total-}CO_2]_P$	mmol/	*v*	27	25—29
	Liter	*a*	25	23—27
$[CO_2]_P$	mmol	*v*	1,38	1,26—1,65
	Liter	*a*	1,20	1,02—1,38

[a] Die Normalwerte gelten für Personen, die auf Meereshöhe leben. Bei Personen, die in Höhenlagen wohnen, ist P_{CO_2} wegen chronischer Hyperventilation niedriger, pH wegen kompletter renaler Kompensation jedoch normal, das heißt die Plasmabicarbonatkonzentration ist erniedrigt.

[b] *a* = arterielles Blut, *v* = venöses Blut. Venöses Blut kann bei Patienten mit Kreislauf- und Atemstörungen nicht verwendet werden; venöses Blut ist ohne Anlegen eines Stauschlauches zu entnehmen.

[c] Die Plasmabicarbonatkonzentration ist bei Frauen um etwa 1 mmol/Liter geringer als bei Männern.

Klinisch wird zumeist das CO_2-Bicarbonatsystem untersucht. Die Bestimmung der *Alkalireserve* (Bestimmung des CO_2-Bindungsvermögens im Serum, ausgedrückt in Vol.-% oder als Bicarbonationen in mval/Liter HCO_3^-) allein reicht heute meistens nicht mehr aus. Dies gilt auch für isolierte pH-Bestimmungen, da eine kompensierte Alkalose oder Acidose ohne Veränderungen des pH-Wertes aber Veränderung der anderen Meßgrößen einhergehen kann. Da die Alkalireserve bei konstantem CO_2-Druck gemessen wird, werden nur metabolische nicht aber respiratorische Abweichungen erfaßt. Die Abnahme der *Alkalireserve* bedeutet im allgemeinen eine Acidose, die Zunahme eine Alkalose. Das *Blut-pH* sollte auch bei Routineuntersuchungen stets mit bestimmt werden. Als Anhaltspunkt gilt nach Jeanneret grob schematisch [s. Helv. med. Acta **3**, 191 (1954) und in Dokumenta Geigy, 1., 6., 7. Aufl. 1959, 1960, 1968]:

Tabelle 27. *Veränderungen der wichtigsten Meßgrößen des Säure-Basen-Stoffwechsels bei Acidosen und Alkalosen.* (Nach Schwab und Kühns)

N = Normalwert, ↑ = Wert steigt, ↓ = Wert fällt.

	Im arteriellen Blut		Standardbicarbonat mval/Liter Plasma **25** (22—28)
	pH **7,41** (7,38—7,44)	CO_2-Druck Torr **40** (36—45)	
Metabolische Acidose			
unkompensiert	↓	N	↓
(partiell) kompensiert	(↓) ↓	↓	↓
Respiratorische Acidose			
unkompensiert	↓	↑	N
(partiell) kompensiert	(↓) ↓	↑	↑
Metabolische Alkalose			
unkompensiert	↑	N	↑
(partiell) kompensiert	(↑) ↑	↑	↑
Respiratorische Alkalose			
unkompensiert	↑	↓	N
(partiell) kompensiert	(↑) ↑	↓	↓

Abb. 6, 7 und Tabelle 26, 27 aus Dokumenta Geigy, 7. Aufl. Basel 1968.

Vermehrung der Alkalireserve über 60 Vol.-%:
Acidose, wenn pH kleiner als 7,4,
Alkalose, wenn pH größer als 7,4.
Verminderung der Alkalireserve unter 60 Vol.-%:
Acidose, wenn pH kleiner als 7,4,
Alkalose, wenn pH größer als 7,4.

Folgende Formen sind klinisch zu unterscheiden:

1. Respiratorische Alkalose
Abfall des P_{CO_2} infolge Hyperventilation (z. B. Salicylvergiftung). Bestimmung der Alkalireserve genügt nicht. Es muß der tatsächliche Bicarbonat-CO_2-Gehalt und pH-Wert ermittelt werden.

2. Respiratorische Acidose
Anstieg des P_{CO_2} infolge verminderter CO_2-Abgabe durch die Lunge (z. B. Stenose der oberen Luftwege, Lg-Emphysem, zentrale Hypopnoe usw.). Außer der Alkalireserve ebenfalls die Bestimmung des tatsächlichen Bicarbonat-CO_2-Gehaltes, pH.

3. Metabolische Alkalose
Erhöhter Basen- und erniedrigter Säurengehalt des Blutes (Entzug von H^+-Ionen). Entsteht bei starken Säureverlusten (Erbrechen, Magendrainage, Magenspülung, Kaliummangel, Aldosteronaktivität usw.) oder falscher Infusionsbehandlung mit alkalischen Lösungen (Na-bic, Na-lact usw.).

4. Metabolische Acidose
Erhöhung des Säure- und Erniedrigung des Basengehaltes des Blutes. Entsteht durch Anhäufung von Säuren im Stoffwechsel usw., die stärker als H_2CO_3 sind (z. B. durch erhöhte Säureproduktion bei Hunger, starke körperliche Anstrengung, Diabetes mellitus usw.), durch exogene Säurezufuhr (z. B. durch Ammoniumchlorid) oder durch Säureretention (Niereninsuffizienz usw.) oder durch starke Basenverluste (z. B. bei M. Addison, Durchfällen, intestinalen und biliären Fisteln usw.) (vgl. Abb. 1a—c: Colitis ulcerosa, Galle-, Pankreas-, Dünndarmfisteln, Karboanhydrasehemmer).

Tabelle 28. *Gebräuchliche Infusionslösungen zur Wasser- und Elektrolyttherapie*[a]

Lösung	Na^+		K^+	
	mval/ Liter	mg/ Liter	mval/ Liter	mg/ Liter
A. Physiologische Lösungen				
1. Isotonische Kochsalzlösung (0,95%)	162,5	3733		
2. Isotonische Natriumlactat-Kochsalz-Lösung: 1 Volumen Natriumlactatlösung (1,75%) + 2 Volumen Kochsalzlösung (0,95%) (Natrium lacticum 5,83 g, Natrium chloratum 6,33 g, Aqua dest. ad 1000 ml)	160,3	3683		
3. a) Glucose-Kochsalz-Lösung: 2 Volumen isotonische Glucoselösung (5,25%) + 1 Volumen isotonische Kochsalzlösung (0,95%) (Glycosum 35,0 g, Natrium chloratum 3,16 g, Aqua dest. ad 1000 ml)	54,1	1242		
b) Glucose-Natriumlactat-Kochsalz-Lösung: 2 Volumen isotonische Glucoselösung (5,25% + 1 Volumen isotonische Natriumlactat-Kochsalz-Lösung (Glycosum 35,0 g, Natrium lacticum 1,94 g, Natrium chloratum 2,11 g, Aqua dest. ad 1000 ml)	53,4	1227		
4. Ringersche Lösung nach Best und Taylor (Natrium chloratum 9,00 g, Kalium chloratum 0,40 g, Calcium chloratum crystallisatum 0,25 g, Natrium bicarbonicum 0,20 g, Aqua dest. ad 1000 ml)	156,4	3592	5,4	210
5. Ringer-Lactat-Lösung nach Hartmann (Natrium chloratum 6,00 g, Natrium lacticum 3,05 g, Kalium chloratum 0,40 g, Calcium chloratum crystallisatum [$6H_2O$] 0,20 g, Magnesium chloratum [$6H_2O$] 0,20 g, Aqua dest. ad 1000 ml)	129,8	2983	5,4	210
6. Lösung nach Fox u. Mitarb. Vorschrift nicht angegeben. Organische Anionen als Lactat und Acetat, insgesamt 55 mval/Liter	140	3220	10	390
B. Lösungen zur Behebung acidotischer bzw. alkalotischer Zustände				
Acidosebehandlung				
1. Isotonische Natriumlactatlösung (1,75%) (Natrium lacticum 17,5 g, Aqua dest. ad 1000 ml)	156,1	3587		
Alkalosebehandlung				
2. Isotonische Ammoniumchloridlösung (0,83%) (Ammonium chloratum 8,30 g, Aqua dest. ad 1000 ml)				
C. Lösungen für die Kaliumersatztherapie				
Bei Acidose sowie bei normaler Alkalireserve zu verabreichen				
1. Lösung nach Darrow (Kalium chloratum 2,70 g, Natrium lacticum[b] 5,80 g, Natriumchloratum 4,00 g, Aqua dest. ad 1000 ml)	120,2	2761	36,2	1417
Beim Kleinkind wird nach Darrow 1 Volumen dieser Lösung mit 2 Volumen isotonischer Glucoselösung infundiert	40,7	920	12,1	472
2. a) Pädiatrische Lösung nach Butler (Kalium chloratum 0,89 g, Kalium phosphoricum bibasicum siccum 0,25 g, Natrium lacticum[b] 2,24 g, Natrium chloratum 0,58 g, Sol. glycosi 10% ad 1000 ml)	29,9	687	14,8	580
b) Neue pädiatrische Lösung nach Butler (Kalium chloratum 1,0 g, Kalium phosphoricum bibasicum siccum 1,0 g, Natrium lacticum 2,8 g, Natrium chloratum 1,8 g, Natrium phosphoricum monobasicum [$NaH_2PO_4 + 1H_2O$] 0,14 g, $MgCl_2$ 0,25 g, Sol. glycosi 2—10% ad 1000 ml). (Das $MgCl_2$ muß getrennt sterilisiert werden)	56,8	1304	24,9	974
3. Lösung nach Davidsen und Kjerulf-Jensen (Kalium chloratum 3,8 g, Natrium phosphoricum monobasicum [$NaH_2PO_4 + 2H_2O$]) 0,3 g, Natrium phosphoricum bibasicum [$Na_2HPO_4 + 2H_2O$] 1,2 g, Natrium chloratum 5,4 g, Aqua dest. ad 1000 ml)	107,8	2476	51,0	1995
4. Lösung nach Elkinton und Tarail (Kalium phosphoricum bibasicum siccum 4,5 g, Kalium phosphoricum monobasicum 1,0 g, Natrium chloratum 5,5 g, Aqua dest. ad 1000 ml)	94,1	2162	59,0	2307

Ca^{++}		Mg^{++}		Cl^-		Lactat$^-$- oder Bicarbonat$^-$- bzw. Ammonium$^+$-Ionen	Phosphor	Osmolarität[c] (ideal)
mval/ Liter	mg/ Liter	mval/ Liter	mg/ Liter	mval/ Liter	mg/ Liter	mval/Liter	mg/Liter	mmol/Liter
				162,5	5767	0		325
				108,3	3842	− 52,0		321
				54,1	1918	0		302
				36,1	1290	− 17,3		301
2,3	46			161,7	5738	− 2,4		324
1,8	37	2,0	24,0	111,8	3967	− 27,2		276
5	100,2	3	36,5	103	3660	− 55		316
						− 156,1		312
				155,1	5503	+ 155,1		310
				104,7	3713	− 51,7		313
				34,9	1238	− 17,2		mit Glucose 5,25%: 299
				21,9	775	− 20,0	44,5	643
		5,3	63,8	49,5	1755	− 25,0	209,4	ohne Glucose: 167
				143,4	5087	0	269	313
				94,1	3339	0	1029	288

Tabelle 28 (Fortsetzung)

Lösung	Na^+		K^+	
	mval/ Liter	mg/ Liter	mval/ Liter	mg/ Liter
Bei Alkalose sowie bei normaler Alkalireserve zu verabreichen				
5. Lösung nach Darrow (Kalium chloratum 2,70 g, Natrium chloratum 6,00 g, Aqua dest. ad 1000 ml)	102,6	2358	36,2	1418
Beim Kleinkind wird nach Darrow 1 Volumen dieser Lösung mit 2 Volumen isotonischer Glucoselösung verdünnt	34,2	786	12,0	473
6. Lösung nach Davidsen und Kjerulf-Jensen (Kalium chloratum 3,8 g, Natrium phosphoricum monobasicum [$NaH_2PO_4 + 2H_2O$] 0,3 g, Natrium phosphoricum bibasicum [$Na_2HPO_4 + 2H_2O$] 1,2 g, Natrium lacticum 10,3 g, Aqua dest. ad 1000 ml)	107,3	2465	51,0	1995
7. Lösung nach Elkinton und Tarail (Kalium chloratum 3,0 g, Natrium chloratum 4,2 g, Kalium phosphoricum bibasicum siccum 3,2 g, Kalium phosphoricum monobasicum 0,7 g, Aqua dest. ad 1000 ml)	71,9	1651	82,1	3213
D. Lösungen zum Ersatz von Sekretflüssigkeiten des Verdauungstraktes				
1. Lösung zum Ersatz von Magensaft (Natrium chloratum 3,70 g, Kalium chloratum 1,30 g, Ammonium chloratum 3,74 g, Aqua dest. ad 1000 ml)	63,3	1454	17,4	683
2. Lösung zum Ersatz von alkalischen Sekreten (Galle, Pancreas- und Dünndarmsekret) (Natrium lacticum 5,60 g, Natrium chloratum 5,10 g, Kalium chloratum 0,90 g, Aqua dest. ad 1000 ml)	137,2	3152	12,1	473

[a] Alle Prozentangaben der Tabelle beziehen sich auf Gramm Substanz in 100 ml Lösung.
[b] Wenn kein Natriumlactat zur Verfügung steht oder die Verabreichung von Lactat kontraindiziert ist, kann eine frisch zubereitete Natriumbicarbonatlösung verwendet werden: 1 *Trocken*ampulle zu 14 g Natriumbicarbonat, in 1 Liter sterilem destilliertem Wasser frisch gelöst, ergibt eine isotonische Natriumbicarbonatlösung (14 g Natrium bicarbonicum = 167 mval Na, 333 mmol Gesamtkonzentration). Für die Zubereitung von Lactatlösungen siehe Waldoe.
[c] Konzentration aller osmotisch wirksamen Teilchen unter Annahme einer vollständigen Dissoziation der Elektrolyte.

Diese Beispiele bestätigen eine alte klinische Erfahrung, daß bei der Beurteilung von Störungen im Elektrolyt- und Säure-Basenhaushalt die Bestimmung von *Einzelwerten* leider allzuoft zur Fehldiagnose verleitet. Eine der wichtigsten Forderungen ist stets die Bestimmung eines gesamten Ionogramms sowie zahlreicher anderer Meßwerte zur Erfassung der Basen-Säurenverhältnisse wie tatsächlicher Bicarbonat-CO_2-Gehalt, pH, osmotischer Druck durch Gefrierpunktserniedrigung usw.

Wäßrige Lösungen — Elektrolytlösungen zur parenteralen Infusionstherapie

Nachfolgend wird eine Übersicht über gebräuchliche *Infusionslösungen* zur Behandlung der alkalotischen und acidotischen Zustände nach einer Zusammenstellung von Pierre Jeanneret, Med. Univ. Klinik Zürich, wiedergegeben [Lit. s. auch Jeanneret, P. in: Helv. med. Acta **3**, 191—222 (1954); Dokumenta Geigy, 6. Aufl., S. 297. Basel 1960]. Zahlreiche derartige Infu-

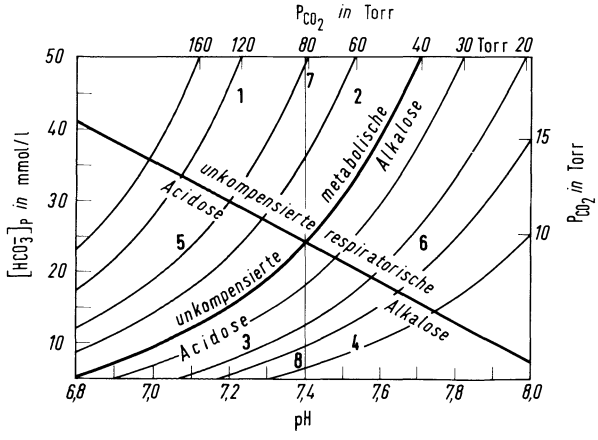


Abb. 7. pH-Bicarbonat-Diagramm nach Davenport in der Darstellung von Perret. Die von links oben nach rechts unten verlaufende Linie ist die normale Plasmapufferlinie. Die von rechts oben nach links unten verlaufenden Kurven sind P_{CO_2}-Isobaren; die stärker ausgezogene Kurve ist die Isobare für normales Plasma (40 Torr). Der Kreuzungspunkt der Plasmapufferlinie und der 40 Torr-Isobaren entspricht den Normalwerten pH = 7,40, Bicarbonatkonzentration = 24 mmol/Liter und $P_{CO_2} = 40$ Torr. Die Ziffern im Diagramm bezeichnen Gebiete einer Störung des Säure-Basen-Haushalts: *1* Kompensierte respiratorische Acidose. *2* Kompensierte metabolische Alkalose. *3* Kompensierte metabolische Acidose. *4* Kompensierte respiratorische Alkalose. *5* Respiratorische und metabolische Acidose. *6* Metabolische und respiratorische Alkalose. *7* Vollständig kompensierte respiratorische Acidose oder metabolische Alkalose. *8* Vollständig kompensierte metabolische Acidose oder respiratorische Alkalose

Ca^{++}		Mg^{++}		Cl^-		Lactat$^-$- oder Bicarbonat$^-$- bzw. Ammonium$^+$-Ionen	Phosphor	Osmolarität[c] (ideal)
mval/ Liter	mg/ Liter	mval/ Liter	mg/ Liter	mval/ Liter	mg/ Liter	mval/Liter	mg/Liter	mmol/Liter
				138,8	4927	0		278
				46,3	1642	0		mit Glucose 5,25%: 287
				51,0	1809	−91,9	269	312
				112,1	3977	0	729,2	295
				150,6	5344	+69,9		301
				99,4	3524	−50,0		299

Tabelle 29. *Natrium-, Kalium- und Chloridgehalt von konserviertem Blut und Plasma.* (Nach Jeannert)

	Na^+		K^+		Cl^-	
	mval	mg	mval	mg	mval	mg
Anfänglicher Gehalt des Plasmas einer *frischen Blutkonserve:*						
Mit Anticoagulanslösung 1 (Natrium citricum tribasicum [$5\frac{1}{2}H_2O$] 258,5 g, Acidum citricum 76,1 g, Glycosum 333,3 g, Aqua dest. ad 10000 ml):						
je 400 ml Konserve etwa	43	990	0,850	30	17,5	620
je Liter Konservenplasma etwa	165	3800	3,300	130	67,5	2400
Mit Anticoagulanslösung 2 (Natrium citricum tribasicum [$5\frac{1}{2}H_2O$] 160 g, Acidum citricum 47 g, Glycosum 250 g, Aqua dest. ad 10000 ml):						
je 400 ml Konserve etwa	36	830	0,850	30	17,5	620
je Liter Konservenplasma etwa	138	3180	3,300	130	67,5	2400
Gehalt einer *Trockenplasmakonserve* zu rund 250 ml wiederhergestelltes Citratplasma:						
je Konserve etwa	34	780	0,900	40	18,0	640
je Liter Plasma der Plasmakonserve etwa	137	3150	3,500	140	72,0	2560

sionslösungen werden heute industriell angeboten, ohne daß es möglich ist, hier eine entsprechende Übersicht zu geben.

Wiederhergestelltes Trockenplasma sowie das Plasma frischer Blutkonserven enthalten die Elektrolyte des Spenderplasmas, zu welchen der Elektrolytgehalt der Anticoagulanslösung hinzukommt. Da der Elektrolytspiegel und der Hämatokritwert des Spenderblutes nicht bekannt sind, kann der Elektrolytgehalt von konserviertem Blut und Plasma nur annähernd angegeben werden. Die in der Tabelle errechneten Werte von Blut- und Plasmakonserven des *Blutspendedienstes des Schweizerischen Roten Kreuzes* basieren auf den durchschnittlichen Normalwerten für Natrium, Kalium und Chlorid im Serum, einem Hämatokrit von 45% und einem Mischungsverhältnis von etwa 310 ml Blut mit 90 ml Anticoagulanslösung für Blut zur Gewinnung von Trockenplasma.

Nach 10 Tagen zweckmäßiger Konservierung oder schon nach kürzerer Zeit kann sich *der Kaliumgehalt des Plasmas der Blutkonserve durch Austritt von Zellkalium auf das Doppelte, nach 20 Tagen auf das Vierfache erhöhen* oder noch höhere Werte erreichen.

Auch in frischen Blutkonserven ist die Kaliumkonzentration im Plasma sehr unterschiedlich. Untersuchungen haben gezeigt, daß in gelöstem Trockenplasma hingegen die Kaliumkonzentration weitgehend mit dem aus dem Mischungsverhältnis von Anticoagulanslösung und Blut errechneten Wert übereinstimmt, weil Trockenplasma meist rasch nach Entnahme aus dem Spenderblut gewonnen wird, so daß kein nennenswerter Austritt von Zellkalium stattfinden kann.

Krankheiten der Niere*

JOACHIM SCHIRMEISTER

Mit 47 Abbildungen

I. Anatomie und Physiologie

In der Regel liegen die Nieren beiderseits retroperitoneal zwischen dem 11.—12. Brust- und 1.—2. Lendenwirbelkörper. Beim Stehen sinken beide Organe um etwa eine Wirbelkörperbreite nach unten. Die Nieren sind von einer fibrösen, leicht abziehbaren Kapsel überzogen und in lockere Fettmassen eingebettet. Beim Erwachsenen ist eine Niere etwa 11 cm lang, 5 cm breit, 2,5 cm dick und wiegt um 150 g.

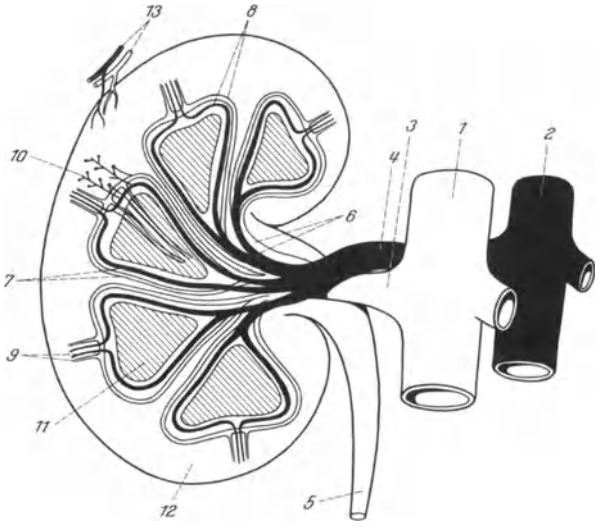


Abb. 1. Schema der Nierengefäßverteilung. *1* Aorta abdominalis; *2* V. cava inferior; *3* A. renalis; *4* V. renalis; *5* Ureter; *6* Aufzweigungen der Nierenarterie; *7* A. und V. interlobaris; *8* A. und V. arcuata; *9* A. und V. interlobularis; *10* afferente Arteriolen; *11* Markpyramiden; *12* Nierenrinde; *13* Die Nierenkapsel perforierende Gefäße

Die *Blutversorgung* erfolgt über die A. renalis aus der Aorta, der Blutabfluß aus der Nierenvene in die Vena cava inferior (Abb. 1). Über den Nierenhilus treten die großen Aufzweigungen der A. renalis in das Nierenparenchym ein, teilen sich und verlaufen in den Markstrahlen entlang des äußeren Randes der Malpighischen Pyramiden, an deren Ende sie einschwenken und als A. arcuata bis zur Mitte der Pyramidenbasis verlaufen. Diese wiederum geben die Aa. interlobulares ab, aus denen vielfältig die afferenten Arteriolen abzweigen, die sich in die Glomerulumcapillaren verästeln. Diese verlassen das Glomerulum als V. efferens, aus dem das Netzwerk der peritubulären Capillaren hervorgeht,

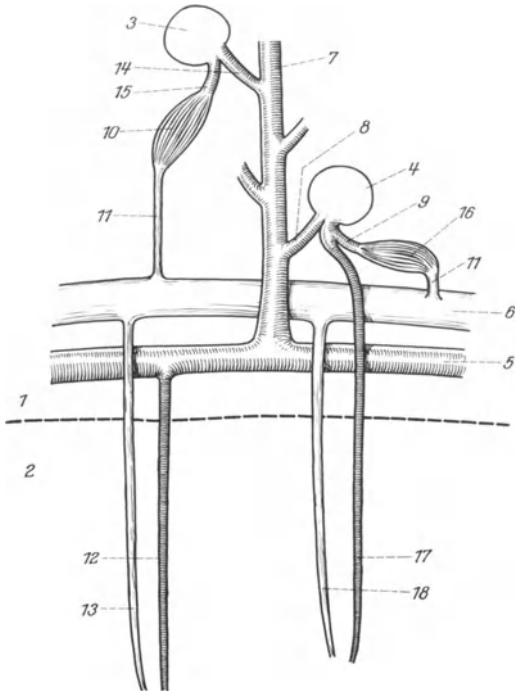


Abb. 2. Schema der gedoppelten Blutversorgung des Nierenmarkes und des Unterschiedes im Abgang der efferenten Arteriolen von den Glomerula in der Rinde (links) und den tiefer in der Markrindengrenze liegenden (rechts). *1* Nierenrinde; *2* Nierenmark; *3* links: Glomerulum; *4* rechts: tiefliegendes Glomerulum; *5* A. arcuata; *6* V. arcuata; *7* A. interlobularis; *8* afferente Arteriole; *9* efferente Arteriole; *10* Peritubuläres Capillarbündel; *11* V. interlobularis; *12* A. recta vera; *13* V. recta vera; *14* afferente Arteriole; *15* efferente Arteriole; *16* peritubuläres Capillarbündel; *17* A. recta spuria; *18* V. recta spuria

welche schließlich in das venöse Abflußsystem münden (Abb. 2). Die Blutversorgung des Nierenmarkes erfolgt aus Abzweigungen von der A. arcuata (A. recta vera) oder durch die Aa. rectae spuriae, die von den efferenten Arteriolen der juxtamedullären Glomerula abzweigen (Abb. 2). Die arteriellen Markgefäße verlaufen gebündelt zu der Nierenpapille und von dort rückläufig als Vv. rectae verae bzw. spuriae zur V. arcuata. Beide Gefäßsysteme sind im Mark durch ein capilläres Netzwerk verbunden. Die äußerste Rindenschicht wird schließlich noch zusätzlich durch Gefäße der Nierenkapsel mitversorgt, welche verschiedenen Ursprung haben können (Nebennieren-, Milz-, Hoden-, Ovarien- oder lumbale Arterien).

Das *Lymphgefäßsystem* der Nieren besteht aus einem capsulären und einem intraparenchymatösen Netzwerk,

* Die Abschnitte XII—XVII wurden von Professor A. H. Gaca verfaßt.

dessen Capillaren anastomosieren. Die größeren Lymphgefäße begleiten die venösen Gefäße und treten mit diesen am Nierenhilus aus.

Die *Nervenfasern* des Plexus renalis stammen ausschließlich von dem N.sympathicus, folgen dem Gefäßverlauf und enden in den Gefäßwänden der Arterien, der afferenten und efferenten Arteriolen sowie der Venen. Die Existenz von Nervenfasern in den Epithelzellen des proximalen Tubulus und im Verlauf der glomerulären Capillaren ist zweifelhaft. Im Nierenmark fehlen Nerven.

Die *Funktion* der Nieren dient der Erhaltung des „inneren Milieus" (Claude Bernard) und führt zur Ausscheidung eines Harnes, dessen Menge und Zusammensetzung diesem Erfordernis entspricht. Im einzelnen sind die Aufgaben der Niere die Wahrung eines gleichbleibenden Volumens der Körperflüssigkeit und der Konstanz ihres Ionen-Gehaltes (Isoionie), die Sicherung einer konstanten osmotischen Gesamtkonzentration (Isotonie) und die eines konstanten Wasserstoffionengehaltes (Isohydrie) sowie die Ausscheidung von Stoffwechselendprodukten. Diese Vorgänge werden teilweise durch Hormone des Hypophysenhinterlappens (Adiuretin) und der Nebennierenrinde (Corticosteroide, Aldosteron) gesteuert. Hierbei ist die Niere das Erfolgsorgan. Die Niere kann aber auch ein Anfangsglied in der Kette von Regelvorgängen sein. Über das in den juxtaglomerulären Zellen gebildete Ferment Renin, welches im Plasma das Hormon Angiotensin freisetzt, kann die Niere in die Blutdruckregulation eingreifen und auch mittels Angiotensin auf die Bildung des Mineralocorticoids Aldosteron in der Nebennierenrinde einwirken. Aldosteron seinerseits beeinflußt wieder die renale Elektrolytbearbeitung.

Die strukturelle und funktionelle Einheit des Nierenparenchyms ist das *Nephron* (Abb. 3). Jede Niere enthält etwa 1 Million Nephra. Jedes Nephron besteht aus einem Glomerulum, dem gewundenen proximalen Tubulus, dem gestreckten absteigenden und aufsteigenden Schenkel der Henleschen Schleife, dem gewundenen distalen Tubulus und dem Harnsammelrohr, welches auf der in das Nierenbecken vorragenden Markpapille mündet. Die Länge der Nephra ist unterschiedlich, im Durchschnitt etwa 50 mm lang. Die Gesamtstrecke der Nephra in einer Niere beträgt über 50 km.

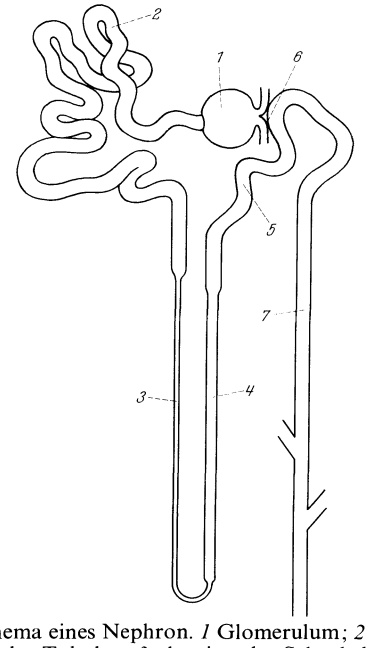


Abb. 3. Schema eines Nephron. *1* Glomerulum; *2* gewundener proximaler Tubulus; *3* absteigender Schenkel der Henleschen Schleife; *4* aufsteigender Schenkel der Henleschen Schleife; *5* gewundener distaler Tubulus; *6* Macula densa; *7* Sammelrohr. (Abb. 1—3 aus Hamburger et al., 1968)

Das *Glomerulum* entsteht dadurch, daß sich in das becherartig erweiterte proximale Ende des Tubulus (Bowmansche Kapsel) ein Konvolut nicht anastomosierender Capillaren einstülpt. Capillar- und Tubulusraum sind nur durch eine dünne dialytische Membran getrennt, die aus dem Capillarendothel, der Basalmembran und aus den stark abgeplatteten Epithelien der visceralen Schicht der Bowmanschen Kapsel besteht. Elektronenmikroskopisch sieht man die Vorwölbung des Kerns der Endothelzellen in das Lumen. Die dünne Schicht der cytoplasmatischen Verbindung der Endothelzellen untereinander ist durchlöchert (Lamina fenestra). Die Basalmembran selbst (Lamina densa) besteht aus drei Schichten. Die meisten Untersucher sind heute der Ansicht, daß die Basalmembran ein Gel ohne nachweisbare poröse Strukturen ist und funktionell als semipermeable Membran wirkt. Von außen sind der Basalmembran die Epithelzellen der Bowmanschen Kapsel (Podocyten) aufgelagert, die durch Myriaden feiner plasmatischer Fußfortsätze den Kontakt mit der Basalmembran herstellen.

Von dem Plasma des die Glomerulumcapillaren durchströmenden Blutes wird ein eiweißarmes Ultrafiltrat als Primärharn in den Bowmanschen Kapselraum abgepreßt. Der rein physikalische Vorgang der glomerulären Filtration führt dazu, daß infolge der hohen Nierendurchblutung (1200 ml/min Blut bzw. 650 ml Plasma/min) große Mengen Ultrafiltrat abgepreßt werden. Ein nach Größe und Gewicht durchschnittlicher Mensch bildet ein Glomerulumfiltrat von etwa 180 Liter in 24 Std. Hiervon werden aber nur 1—1,5 Liter als definitiver Harn ausgeschieden. Aus dem Glomerulumfiltrat (Primärharn) wird also der größte Teil des Wassers und der filtrierten Substanzen (Elektrolyte, Bicarbonat, Phosphat, Glucose, Aminosäuren) während der tubulären Passage rückresorbiert. Nur Bruchteile der meisten filtrierten Substanzen gelangen in dem kleinen Volumen des Endharnes zur Ausscheidung, deren Menge der täglichen Aufnahme bzw. der Produktion entspricht. Dagegen werden große Mengen des filtrierten Harnstoffes (Endprodukt des Eiweißstoffwechsels), praktisch die Gesamtmenge des filtrierten Kreatinins (Nebenprodukt des Muskelstoffwechsels) und die im Stoffwechsel gebildeten fixen Säuren (in gepufferter Form) ausgeschieden. Die Substanzen im Endharn stammen zum Teil auch aus einer tubulären Zusekretion (z. B. K^+, Ammonium-Ionen, Harnsäure), die auch zur Ausscheidung verschiedener therapeutisch und diagnostisch wichtiger Substanzen führt (z. B. Antibiotica, Diuretica, Sulfonamide, Paraaminohippursäure, Phenolsulfonphthalein). Über die einzelnen Mechanismen informieren die Lehrbücher der Physiologie.

II. Untersuchungsmethoden

1. Anamnese

Eine genau erhobene Anamnese lenkt im allgemeinen den Verdacht auf eine Nierenerkrankung. Hereditäre Nephropathien sind zwar selten, der Tod z. B. eines Elternteiles an Nierenvergiftung läßt aber an Cystennieren denken. Die ausführliche Eigenanamnese bringt Hinweise auf eine früher durchgemachte Nephropathie, so daß die jetzt vorliegenden renalen Entzündungszeichen eher dem akuten Schub einer chronischen Nierenerkrankung, als einer renalen Ersterkrankung entsprechen. Im typischen Fall spricht die Vorgeschichte bereits für die Art der Nephropathie — z. B. ein fieberhafter Racheninfekt vor 1—2 Wochen, mit wenig Harn und morgendlichen Lid-

ödemen in den letzten Tagen, spricht für eine akute Glomerulonephritis. Rezidivierender Lumbaldruck mit rezidivierenden Blasenbeschwerden weist auf eine chronisch-rezidivierende Cysto-Pyelonephritis hin. Bei langjährigem Diabetes mellitus deuten Harnbefunde und Proteinurie auf eine diabetische Nephropathie. Alle Nierenerkrankungen können andererseits sehr symptomarm verlaufen und deshalb auch einer guten Anamneseerhebung entgehen.

2. Körperliche Untersuchung

Die körperliche Untersuchung lenkt bei klassischen Symptomen auf die Nierenerkrankung bereits hin: Knöchel- und Lidödeme bei erhöhtem Blutdruck auf eine akute Nephritis, Blässe (Anämie), trockene Haut (Exsiccose) und ein auskultatorischer Perikarditis-Befund mit oder ohne urinösem Mundgeruch auf eine Urämie bei chronischer Nephropathie. Generalisierte, teigige Ödeme (mit und ohne Hypertonie) weisen auf ein nephrotisches Syndrom. Klopfschmerzhafte Nierenlager können der einzige klinische Befund einer Nierenbeckenentzündung sein, ein bei bimanueller Palpation lateral tastbarer Tumor im Oberbauch kann einer Cystenniere, einer Hydronephrose oder einem Hypernephrom entsprechen. Wie die Anamnese ist die körperliche Untersuchung oft arm an Befunden bzw. überhaupt unauffällig, obwohl eine Nierenerkrankung vorliegt. Diese kann durch einfache Untersuchungen von Harn und Blut bzw. durch spezielle Nierenuntersuchungen aufgedeckt werden.

3. Harnuntersuchung

Die *Harnmenge* beträgt normalerweise etwa 1500 ml/24 Std und variiert je nach Flüssigkeitsaufnahme und Kost sowie je nach extrarenaler Flüssigkeitsabgabe (Haut, Darm, Lunge) zwischen 500 ml (stark konzentrierter Harn) und 2000 ml (stark verdünnter Harn). Werden diese Grenzwerte an mehreren Tagen kontrollierbar unter- oder überschritten, so muß die Harnausscheidung als pathologisch verändert betrachtet werden. Die Aufstellung einer Bilanz von Ein- und Ausfuhr und tägliches Wiegen sind dann notwendig.

Der normale *Harngeruch* wird stechend und „urinös" durch bakterielle Zersetzung von Harnstoff in Ammoniak, die besonders bei Infektionen der harnableitenden Wege durch Coli-Bakterien vorkommt, bei längerem Stehenlassen des Harns mit Verunreinigung des Sammelgefäßes aber keine Bedeutung hat. Ein Obstgeruch beruht auf Acetonausscheidung (Diabetes mellitus, Hungeracidose).

Die normale strohgelbe *Harnfarbe* wird durch den Gehalt an Farbstoffen (Abbaustufen des Blutfarbstoffes) und durch die Harnkonzentration bestimmt. Ein verdünnter Harn ist hell-, ein konzentrierter dunkelgelb. Reduziert man die Harnfarbe (gemessen durch die Lichtextinktion in 1 cm Schichtdicke bei 550 nm) auf das spezifische Gewicht von 1020 und setzt diesen Wert = 1, so liegt die normale Schwankungsbreite zwischen 0,5 und 2,0. Alle Werte dieses „reduzierten Harnfarbwertes F_0" über 2,0 zeigen eine Störung in der Produktion bzw. Ausscheidung der Harnfarbstoffe an (Heilmeyer). Die wichtigsten Harnfarbstoffe sind Urobilin, Uroerythrin und Urochrom B. Während Urobilinogen farblos ist, hat sein Oxydationsprodukt Urobilin eine rötliche Farbe. Andere Urochrome, wie Urochrom A, werden in der Niere aus den farblosen Vorstufen oxydativ in die Farbstoffe umgewandelt (Becher). Bei der chronischen Niereninsuffizienz ist der Harn hell, weil die oben erwähnten Farbstoffe zu wenig ausgeschieden werden und die intrarenale oxydative Umwandlung der Vorstufe des Urochrom A verringert abläuft. Läßt man den hellen Schrumpfnierenharn am Licht stehen, so färbt er langsam nach. Eine dunkelrote Harnfarbe findet sich bei der Makro-Hämaturie (blutrot bis fleischwasserfarben), oder bei Hämoglobinurie, aber auch bei der Porphyrinurie und nach Einnahme bestimmter Medikamente (z. B. Pyrazolon-Derivate). Die Farbe ist dunkel bis schwärzlich durch die Melaninausscheidung bei Vorliegen eines Melano-Sarkoms oder bei der Alkaptonurie (Homogentisinsäure) und bei Hämoglobinurien, wenn der Harn sauer ist (Methämoglobin). Der Schüttelschaum dieser Harne ist aber immer weiß und läßt daher all die genannten Ursachen abtrennen von dem dunkelbraunen Harn mit gelblichem Schüttelschaum durch Bilirubin.

Das *spezifische Gewicht* des Harnes hängt von der Konzentration aller darin gelösten Substanzen und deren Molekulargewicht ab. Es liegt bei ausgeglichener Flüssigkeitsbilanz im allgemeinen bei 1015—1022, sinkt bei extremer Harnverdünnung auf 1001 (50 mOsm/Liter) und steigt bei extremer Konzentrierung bis auf etwa 1040 (1300 mOsm/Liter) an.

Diese große Variationsbreite kennzeichnet das Verdünnungs- und Konzentrationsvermögen gesunder Nieren zur Aufrechterhaltung einer konstanten Konzentration bzw. Osmolarität der Körperflüssigkeiten trotz großer Schwankungen in der Aufnahme und in dem extrarenalen Verlust von Wasser.

Das spezifische Gewicht wird mit einem Aräometer gemessen, welches meistens auf 15° C geeicht ist. Bei einer Harntemperatur über 15° C muß für jede 3° Temperaturunterschied zur abgelesenen Dichte ein Teilstrich hinzugezählt,

entsprechend unter 15° abgezogen werden (Temperaturabhängigkeit der Wasserdichte). Harnbeimengungen von hohem Molekulargewicht, wie Eiweiß, Zucker oder Röntgenkontrastmittel, erhöhen das spezifische Gewicht und erfordern entsprechende Korrekturen. Für je 2 g-‰ Eiweiß sind eine Einheit, für je 1% Zucker vier Einheiten vom abgelesenen Gewicht abzuziehen. Bei der Bestimmung der Osmolarität (Gefrierpunktsdepression im Osmometer) spielen diese Beimengungen aber praktisch keine Rolle, weil die Osmolarität einer Lösung durch die *Zahl aller Teilchen* bestimmt wird, nicht aber durch deren Gewicht. Die Harnkonzentration wird auch deshalb am besten als Osmolarität angegeben, weil diese einen besseren Einblick in die osmotische Nierenarbeit vermittelt (Plasmaosmolarität um 300 mOsm/Liter) als das spezifische Harngewicht (Plasma 1010). Die Bestimmung des spezifischen Gewichtes mit dem Aräometer ist aber viel einfacher und deshalb unter Berücksichtigung der genannten Störfaktoren weit verbreitet.

Die *Reaktion* des Harnes wird durch seine H-Ionen-Konzentration bestimmt, die sich am einfachsten mit handelsüblichen pH-Indicatorstreifen festlegen läßt. Nach Eintauchen in frisch gelassenen Harn wird die entwickelte Farbe mit den Werten einer Farbskala verglichen. Geringe Schwankungen des Harn-pH können aber nur mit der Glaselektrode erfaßt werden. Eine normal zusammengesetzte Kost enthält mehr saure als basische Valenzen, es müssen deshalb mehr H-Ionen ausgeschieden werden, damit der Säure-Basen-Haushalt im Gleichgewicht bleibt, das Urin-pH liegt deshalb um 6,0. Bei überwiegend alkalischer Kost (Rohkost) müssen mehr basische Valenzen ausgeschieden werden, das Urin-pH liegt deshalb über 7,0. Je nach Kostzusammensetzung und anderen Faktoren, die die H-Ionen-Konzentration im Körper beeinflussen können (Fieber, Stoffwechselkrankheiten, Medikamente), schwankt bei intakten Nieren im Extremfall das Harn-pH zwischen 4,4 und 8,0. Mit Ausnahme von seltenen Krankheiten (z. B. tubuläre Acidose) spiegelt das Harn-pH also den Überschuß an sauren oder basischen Valenzen, den der Körper zur Wahrung seiner normalen H-Ionen-Konzentration regulativ über die Nieren abgibt. Harnbakterien, die mittels Urease Harnstoff in Ammonium spalten, alkalisieren, so daß das Harn-pH hier keinen Hinweis auf die Situation im Organismus gibt.

Im Harn des Nierengesunden sind Spuren von *Eiweiß* — maximal bis 150 mg täglich — zwar vorhanden, aber bei einfacher qualitativer Untersuchung nicht nachweisbar. Überschreitet die tägliche Proteinausscheidung etwa 150 mg, so werden die einfachen qualitativen Prüfungen mit Sulfosalicylsäure oder die Kochprobe zur Denaturierung und nach Zusatz von 3%iger Essigsäure zur Ausfällung der Eiweiße positiv. Mit diesen Proben entspricht das Auftreten von Eiweißspuren quantitativ etwa einer Konzentration von 0,3—0,5 g/Liter, + etwa einer Konzentration von 0,5—1,0g/Liter, ++ 1,0—3,0g/Liter, +++ etwa 3—8 g/Liter und ++++ etwa 10 g/Liter und mehr. Die modernen halbquantitativen Teststreifen reagieren in den unteren Bereichen empfindlicher und werden schon positiv bei einer Konzentration unter 0,3 g/Liter. *Quantitativ* wird die Eiweißausscheidung im 24 Std-Harn am einfachsten mit dem Esbach-Reagens (Pikrin- und Essigsäure) erfaßt, wobei die Werte aber besonders oberhalb 5 g/Liter ungenau werden. Exakt wird die quantitative Eiweißbestimmung mit der Biuretmethode.

Der Bence-Jones-Eiweißkörper findet sich häufig im Harn von Kranken mit multiplem Myelom (Kahlersche Krankheit, Plasmocytom). Dieser Eiweißkörper („γ-U"-Protein) coaguliert bei etwa 55° C und löst sich bei weiterem Erhitzen ganz oder teilweise wieder auf. Bei den meisten pathologischen Proteinurien findet sich etwa zu 90% Albumin. Mit immunchemischen Methoden ließ sich zeigen, daß die Albuminfraktion und verschiedene Globulinfraktionen sich in ihrem Antigencharakter sehr ähnlich wie die analogen elektrophoretischen Fraktionen im normalen Plasma verhalten. Es gibt aber auch Plasmafraktionen, die im normalen Harn nicht einmal in Spuren vorhanden sind und andererseits Fraktionen, die im Plasma fehlen (Mucoprotein von Tamm und Horsfall).

Zur Routineuntersuchung gehört auch die Prüfung auf *Glucose*, die im Harn Stoffwechsel- und Nierengesunder nur in Spuren vorkommt. Mit dem Ferment Glucose-Oxydase wird die D-Glucose spezifisch bestimmt. Mit diesem Enzym sind auch Spezialindicatorstreifen versehen.

Spezialindicatorpapiere erlauben eine spezifische Bestimmung der β-D-Glukose. Unspezifische Proben (Fehling, Nylander) weisen reduzierende Substanzen im Harn nach, unter denen die Glucose zwar die erste Stelle einnimmt, jedoch auch Harnsäure, seltene Zucker, Ascorbinsäure und Abbauprodukte verschiedener Medikamente zu nennen sind. Diese Proben sind also nicht glucosespezifisch, und werden heute mehr und mehr von der enzymatischen Glucosebestimmung im Harn verdrängt.

Die Bestimmung von Elektrolyten, Harnsäure, Harnstoff-Ammoniak, titrierbarer Säure, Phosphat und Aminosäuren gehört nicht zur Routineuntersuchung des Harns, jedoch die Prüfung auf Urobilinogen und Bilirubin.

Das *Harnsediment* enthält normalerweise nur einzelne Leukocyten, ganz selten Erythrocyten und keine oder nur gelegentlich hyaline Cylinder. Vermehrungen dieser Bestandteile zeigen eine Erkrankung der Niere oder der ableitenden Harnwege an, wenn der Harn bei sauberem äußerem Genitale gewonnen wurde. Im allgemeinen genügt die *qualitative* Untersuchung eines frisch gelassenen Harnes, von dem etwa 15 ml im Zentrifugenglas bei 3000 Umdrehungen

ca. 5 min geschleudert werden. Der Überstand wird abgegossen, der Boden wird umgeschüttelt, auf einen Objektträger gegossen und mit einem Deckglas versehen. Unter dem Mikroskop genügt die schwache Vergrößerung zur Orientierung, Einzelheiten sind aber erst bei stärkerer Vergrößerung sicher erkennbar. Zur *quantitativen* Zählung der einzelnen Elemente („Addis"-count) muß die Harnmenge und der Zeitraum, aus der sie stammt, bekannt sein. Die Zählung erfolgt in einer Zählkammer. Normalerweise werden 2000—4000 Leukocyten/min und bis zu 2000 Erythrocyten/min ausgeschieden. Einfacher ist das *semiquantitative* Verfahren von Stansfeld und Webb, bei dem unzentrifugierter, frisch gelassener Harn in einer Zählkammer (1 mm^3) ausgezählt wird. Mehr als 10 Leukocyten bzw. Erythrocyten weisen auf eine pathologische Zellausscheidung hin.

Bei sonst normalem Harnsediment hat das Vorkommen von Epithelzellen keine pathognomonische Bedeutung. Es können Nierenepithelien gefunden werden, die klein, polygonal und selten größer als Leukocyten sind, außerdem birnenförmig geschwänzte kleine Epithelien der abführenden Harnwege und große Zellen mit scharf hervortretendem Kern, bei denen es sich um abgeschilferte Plattenepithelzellen des äußeren Genitales handelt.

Salze sind mehr oder weniger in jedem Harn vorhanden, haben aber im allgemeinen keine pathognomonische Bedeutung. In saurem Harn kann man Harnsäure, bzw. verschiedene Harnsäuresalze sowie Calciumoxalat und im alkalischen Harn Ammoniumurat, Calciumphosphatkristalle und Ammonium-Magnesium-Phosphate finden. Die milchige Trübung des alkalischen Harnes neuropathischer Jugendlicher („Milchpisser") beruht auf Phosphatniederschlägen, die durch Ansäuern in Lösung gebracht werden können.

Die *bakteriologische* Harnuntersuchung hat sich als wesentlich für die Diagnose und Behandlung von Harnwegsinfektionen, insbesondere der Pyelonephritis, herausgestellt. Voraussetzung ist die Harngewinnung ohne Verunreinigungen (äußeres Genitale). Die früher vielfach geübte Harngewinnung mittels Blasenkatheter wird wegen der dabei bestehenden Gefahr der Bakterieneinschleppung immer mehr verlassen. Am einfachsten ist die Methode des „*Mittelstrahlharnes*", bei der die erste Harnportion verworfen und der dann folgende Urin steril aufgefangen wird. Die vorherige Reinigung des äußeren Genitales ist dabei unerläßlich. Die Harnkultur muß innerhalb der nächsten 2 Std angelegt sein. Unter Kenntnis des Harnvolumens kann das Ergebnis quantitativ ausgewertet werden (Kaß). Es hat sich herausgestellt, daß die Bakterienausscheidung von 10000/ml keine pathognomonische Bedeutung hat, sondern einer Verunreinigung entspricht (Urethra). Werte über 100000/ml sind signifikant für eine aktive Infektion der Harnwege, während die Werte im Zwischenbereich zur Kontrolle zwingen. Bei *signifikanter* Bakteriurie von gramnegativen Erregern (B. Coli, B. Proteus, Aerobacter aerogenes, Staphylococcus) fällt auch die Grieß'sche Nitritprobe positiv aus. Nach Zugabe des Reagens färbt sich der Harn rot, weil Harnnitrat durch gramnegative Bakterien zu Harnnitrit reduziert wird. Noch einfacher ist der auf demselben Prinzip beruhende Nitur-Test®, ein Nitrit-Teststreifen färbt sich an markierter Stelle rötlichrot. *Grampositive* Bakterien sind nicht nitratreduzierend, deshalb spricht der negative Nitur-Test nicht gegen eine Infektion mit diesen Bakterien, für die als Suchtest die TTC-Methode (Uroscreen) geeignet ist (*T*riphenyl-*T*etrazolium-Chlorid). Die mit TTC versetzte Harnprobe wird für 6 Std im Brutschrank bei 37° C inkubiert, bei positivem Test wird der Harn rosarot. Die mikroskopische Untersuchung (Bakterioskopie) eines nach Gram gefärbten, nicht zentrifugierten Nativ-Urinpräparates läßt auf einfachste Art zwischen grampositiven und gramnegativen Bakterien unterscheiden, deren auch nur spärliches Vorkommen bereits auf eine signifikante Bakteriurie hinweist. Die bakteriologische quantitative Harnkultur ist zwar aufwendig, gibt aber als einzige Methode sicheren Aufschluß über die Art und Intensität einer Harnwegsinfektion. Die Harngewinnung durch „Mittelstrahlurin" ist für Routineuntersuchungen zwar am einfachsten, trotz penibler Säuberung dabei vorkommende Harnverunreinigungen werden aber am sichersten durch die Harngewinnung mittels Blasenpunktion vermieden.

4. Röntgen-Radium-Untersuchungen

Eine *Abdomen-Leeraufnahme* ist die einfachste und schnell orientierende Untersuchung, die unabhängig von dem Grad der Nierenfunktion ausgeführt werden kann und die oft bereits zur Bestimmung von Größe, Form und Lage beider Nieren ausreicht. Die normale Nierenlänge variiert mit der Größe des Patienten, sie beträgt durchschnittlich $13 \pm 2{,}5$ cm. Bei akutem Nierenversagen weisen wesentlich verkleinerte Nieren auf das Vorliegen einer chronischen Nierenerkrankung mit akuter Exacerbation bereits hin. Ein einseitig vergrößerter Nierenschatten kann einer Hydronephrose oder einer kompensatorischen Hypertrophie entsprechen. Bei Nierenkoliken ist diese Aufnahme unerläßlich, weil etwa 80% der Steinbildungen in den Nieren und ableitenden Harnwegen röntgenpositiv sind. Diffuse Verkalkungen der Nieren (Nephrocalcinose) weisen auf das Vorliegen einer Hypercalcämie, Pyelonephritis und renaler tubulärer Acidose hin, während bei der Nierentuberkulose lokale Verkalkungen im Nierenmark oder sogar eine totale Calcifizierung gesehen werden kann (s. Kittniere bei Uro-Tbc).

Die Größe und Form von Nierenkelchen und Nierenbecken sowie der Verlauf des Ureters werden durch trijodierte, wasserlösliche Kontrastmittel dargestellt. Beim *i.v. Urogramm* schränkt man am Vortage die Flüssigkeitszufuhr ein, so daß der Harnfluß gering und deshalb die Kontrastmittelkonzentration nach einmaliger i.v. Gabe hoch ist (Abb. 4). Bei stärkerer Einschränkung der Nierenfunktion ist die Kontrastmittelausscheidung aber gering und verzögert, so daß die Darstellung nur flau wird. Außerdem ist bei diesen Patienten eine starke Flüssigkeitseinschränkung nicht angezeigt. In diesen Fällen wird eine hohe Kontrastmittelkonzentration durch eine Infusion von etwa 10 min Dauer

Abb. 4. Normales i.v. Urogramm

kontinuierlich zugeführt. Dieses *Infusions-Pyelogramm* bringt bis zu Harnstoffwerten von 150 mg-% oder einem Plasmakreatinin von 5 mg-% noch verwertbare Ergebnisse, insbesondere eine gute Darstellung des Nierenparenchyms. Beide Verfahren sollten beim multiplen Myelom wegen schwerer allergischer Reaktionen nicht angewendet werden, die im übrigen in leichter Form (Haut) auch sonst vorkommen.

Wenn die bisherigen Ergebnisse ungenügend sind bzw. Ort und Ausmaß von Abflußstörungen näher geklärt werden müssen, wird ein *retrogrades Pyelogramm* angefertigt. Hierzu wird das Cystoskop in die Blase eingeführt, diese besichtigt und unter Sicht des Auges dann ein Katheter in dem Ureter der zu klärenden Seite hochgeführt und durch diesen das Röntgenkontrastmittel in die Niere gespritzt. Dieses Untersuchungsverfahren ist stets mit dem Risiko einer iatrogenen Harnwegsinfektion verbunden.

Die bisherigen Verfahren lassen keine Aussage über die Nierengefäße zu, deren Aussparungen, Verdrängung bzw. Vermehrung Hinweise auf abgelaufenen Niereninfarkt, Nierencyste oder Tumoren geben können bzw. deren Darstellung für die Diagnose einer renovasculären Hypertonie wichtig ist. Bei diesem Verfahren der *Nierenangiographie* wird nach Seldinger ein Katheter percutan in die Femoralarterie eingeführt und in der Aorta bis oberhalb der Nierenarterienabgänge hochgeschoben, so daß das Kontrastmittel sich nach beiden Seiten verteilen kann. Die Kathetereinführung in eine Nierenarterie kann Einzelheiten noch besser zur Darstellung bringen.

Durch *Schichtaufnahmen* lassen sich in Verbindung mit den bisherigen Methoden Einzelheiten, besonders die Nierengröße, dorsale Verlagerung und Einziehungen (Narben) der Oberfläche, besser lokalisieren.

Die renalen *Isotopen-Methoden* geben Hinweise auf Seitenunterschiede in der globalen Funktion, Größe und Intaktheit des Nierenparenchyms. Bei der *Isotopen-Nephrographie* wird mit zwei Szintillationszählern nach i.v. Injektion einer mit einem radioaktiven Element markierten harnpflichtigen Substanz (^{131}J-Hippuran) die Radioaktivität von außen über beiden Nieren gemessen. Die graphische Registrierung der Impulszahlen gegen die Zeit ergibt eine Kurve (Abb. 5), aus deren Verlauf Schlüsse auf die Funktion einer oder beider Nieren gezogen werden können. Die über jeder Niere registrierte Radioaktivität ist die Resultante aus allen an der renalen Aufnahme und Elimination der Testsubstanz beteiligten Funktionen. Das Verfahren hat als orientierende Untersuchung große praktische Bedeutung. Zur genauen quantitativen Prüfung einer Nierenfunktion reicht es jedoch nicht aus.

Auf einem *Nieren-Szintigramm* werden die renalen Parenchymbereiche abgebildet, die zur Speicherung von nierenaffinen Substanzen befähigt sind (^{203}Hg = sog. Radiosalyrgan). Das Verfahren konkurriert keineswegs mit der Ausscheidungspyelographie oder der Angiographie, denn es ist weder zu Aussagen über die Morphologie der harnableitenden Wege, noch über die renalen Gefäße fähig, doch ergänzt es in wertvoller Weise die röntgenologischen Befunde. Beide genannten Isotopenverfahren sind — bei entsprechender technischer Einrichtung — einfach und rasch durchführbar. Außerdem ist die Strahlenbelastung der Niere gering. Die mittlere Gonadendosis beträgt beim Szintigramm nur etwa 5% derjenigen eines i.v. Pyelogramms.

5. Nierenbiopsie

Die percutane Nierenbiopsie kann Aufschluß geben über die Nierenbeteiligung im Rahmen

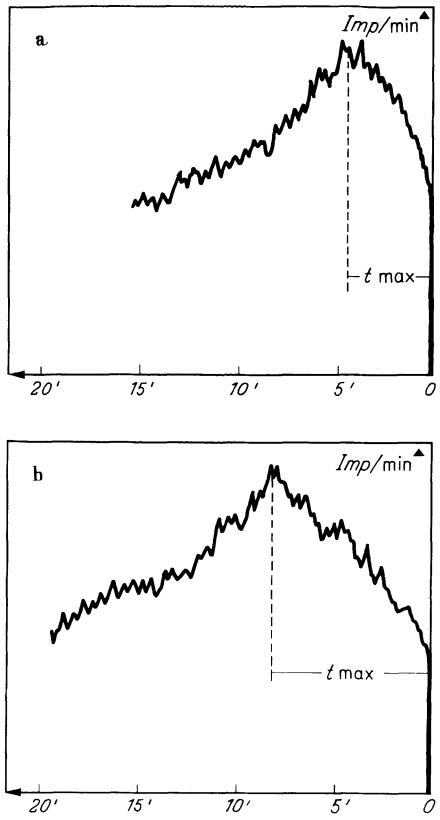


Abb. 5. Isotopennephrogramm. a Normalbefund. b Nierenarterienstenose (verspätetes Aktivitätsmaximum). (Nach Bachmann u. Schaefer, 1968)

einer Systemerkrankung wie z.B. Amyloidose, Polyarteriitis nodosa, Lupus erythematodes disseminatus und bei anderen Erkrankungen wie Gicht, Diabetes und Hypercalcämie. Die Diagnose einer chronischen Pyelonephritis kann durch die Biopsie erhärtet werden, wird aber selten die Therapie entscheidend beeinflussen. Bei der Abklärung eines nephrotischen Syndroms wird am besten mit Hilfe der Nierenbiopsie eine zugrunde liegende Systemerkrankung erkannt (10% der Fälle) und histologisch Hinweis auf die Erfolgschance einer geplanten Steroidtherapie gewonnen. Bei einer Hypertonie kann die funktionelle Bedeutung einer Nierenarterienstenose durch eine bioptisch gefundene tubuläre Atrophie gezeigt und der Verdacht auf primären Aldosteronismus (Conn-Syndrom) durch die normale Größe und Granulierung des juxtaglomerulären Apparates gestützt werden. Auch in der Differentialdiagnose zwischen Glomerulonephritis und Pyelonephritis hat die Nierenbiopsie gewisse Bedeutung. Schließlich läßt sich durch diese Methode vor einer Transplantation sichern, daß der Spender organisch nierengesund ist und nach der Transplantation lassen sich verschiedene Komplikationen histologisch erkennen und der Einfluß einer Therapie überhaupt verfolgen. Beim akuten Nierenversagen ist das Verfahren nicht indiziert, es sei denn die Ätiologie ist unklar. Sichere *Kontraindikationen* sind das Vorhandensein nur noch einer intakten Niere, hämorrhagischer Diathesen und Nierentumoren.

6. Blutuntersuchungen

Als Indicatoren für die gesamte Nierenfunktion gelten der Harnstoff und das Kreatinin, die normalerweise und auch noch bei bereits deutlicher Einschränkung der Nierenfunktion praktisch ausschließlich durch die Nieren ausgeschieden werden. Die unveränderte Produktion eines Metaboliten wird bei Abnahme seiner renalen Exkretion zu einem Anstieg der Plasmakonzentration führen (bzw. Konzentration im Serum oder Blut). Erhöhte Plasmakonzentrationen zeigen dann also eine Einschränkung der Nierenfunktion an. Die besser geeignete Substanz wird diejenige sein, deren Produktion recht konstant

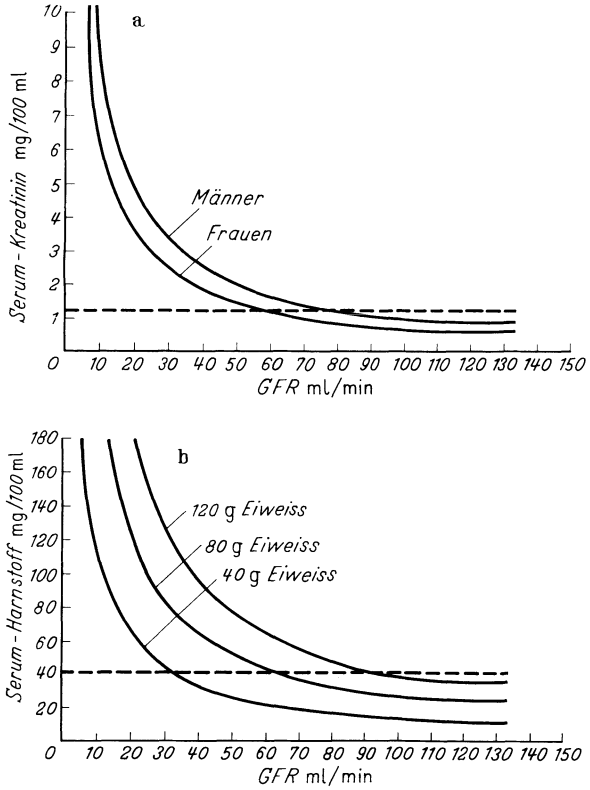


Abb. 6. Beziehung zwischen der Größe der GFR und den Serumkonzentrationen von Kreatinin und Harnstoff. (Aus Douglas u. Kerr, 1968.) a Bei gleicher Reduktion der GFR sind die Kreatininwerte von Frauen niedriger als die Werte der Männer (s. Text). b Bei gleicher Reduktion der GFR verhalten sich die Harnstoffwerte in Abhängigkeit von der exogenen Eiweißzufuhr unterschiedlich (s. Text)

ist und deren Ausscheidung überwiegend glomerulär erfolgt, so daß Änderungen der Plasmakonzentrationen in erster Linie Änderungen der glomerulären Filtrationsrate (GFR) entsprechen. Dies trifft für das *endogene Kreatinin* zu, dessen tägliche Produktion im Muskelstoffwechsel etwa 1—2% des Kreatinbestandes (pool) beträgt, der durch die Muskelmasse repräsentiert wird. Die Kreatininproduktion ist relativ unabhängig vom Eiweißgehalt der Kost und von anabolen oder katabolen Phasen des Eiweißstoffwechsels. Die unterschiedliche Muskelmasse bei Mann und Frau führt zu unterschiedlichen Normalwerten der Kreatininkonzentrationen. Der relativ konstanten Produktion steht die ebenso gleichmäßige Kreatininausscheidung gegenüber, die auf der relativen Konstanz der GFR beruht. Aus den beiden Konstanten ergibt sich ein Gleichbleiben der Plasmakonzentration. Mit Abnahme der GFR steigt der Plasmaspiegel entsprechend an (Abb. 6a). Ein normaler S_{Kr}-Wert schließt eine Nierenerkrankung mit mäßiger Einschränkung der GFR nicht aus, weil bei geringerer Muskelmasse das Serumkreatinin im niedrigen Anteil des Normalbereiches liegt und durch Einschränkung der GFR lediglich in den oberen Normalbereich rückt (Abb. 7). Wenn trotz normalem S_{Kr} andere Daten auf eine Nephropathie hinweisen, kann nur die Clearanceuntersuchung klären, ob die GFR eingeschränkt ist oder nicht.

Die gleichen Überlegungen wie für Kreatinin gelten im Prinzip auch für *Harnstoff*. Zum Unterschied von Kreatinin ist die Harnstoffbildung aber sehr abhängig vom Eiweißgehalt der Nahrung und von anabolen oder katabolen Phasen des Eiweißstoffwechsels im Organismus. Aus diesem Grunde ist der Normalbereich der Harnstoffkonzentration in Plasma, Serum oder Blut größer als für Kreatinin, so daß bei gleicher Größe der GFR die Harnstoffkonzentration im Serum unter eiweißreicher Kost höher liegt als bei eiweißarmer Kost (Abb. 6b). Dieser breite Normalbereich von Harnstoff führt auch dazu, daß erst bei einer Reduktion der GFR auf 40 ml/min die Harnstoffwerte obligat oberhalb des Normalbereiches liegen und eine Azotämie erkennbar wird. Serumkreatinin ist demnach der bessere Indicator für die GFR und Serumharnstoff für den Eiweißstoffwechsel, der bei Fieber, Zellabbau und anderen katabolen Zuständen und bei exogener Eiweißzufuhr, zu der auch Darmblutungen gehören, gesteigert wird. Darmbakterien bilden aus dem Blut vermehrt Ammoniak, das in der Leber zu Harnstoff aufgebaut wird.

Die *Rest-N-Konzentration* im enteiweißten Serum entspricht der Aussagemöglichkeit der Harnstoffkonzentration, weil im Normbereich der Harnstoff-N-Anteil etwa die Hälfte des Rest-N ausmacht. Die weiteren N-Anteile entfallen auf die Aminosäuren, den N von Kreatin und Kreatinin und von der Harnsäure. Ein Anstieg des Rest-N beruht im wesentlichen auf einer Zunahme des Harnstoffanteiles, der bei schwerer Azotämie bzw. Urämie 70—90% des gesamten Rest-N betragen kann.

Normalerweise beträgt die *Harnsäurekonzentration* im Serum (Plasma) 4—7 mg-% (Tabelle 1) und besteht aus einem endogenen (Zellkernstoffwechsel) und einem exogenen Anteil (Purinkörper der Nahrung). Noch mäßige Reduktionen der Nierenfunktion führen nicht obligat zu einem Anstieg der Harnsäurekonzentration. Zwar wird normalerweise der größte Teil (ca. 90%) der filtrierten Harnsäure tubulär

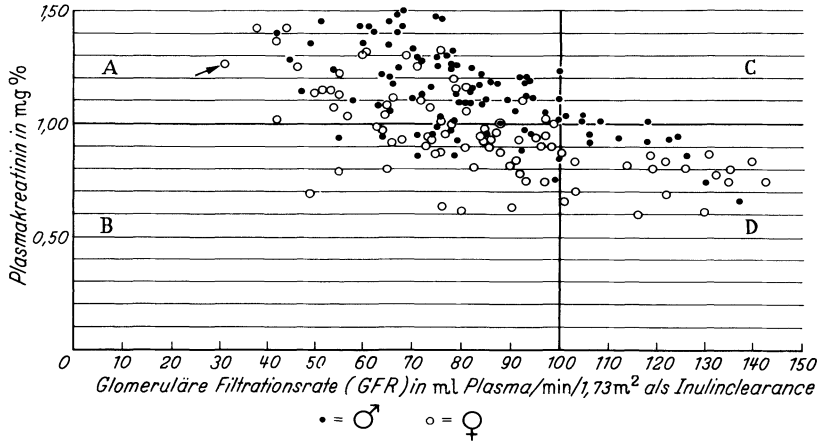


Abb. 7. Glomeruläre Filtrationsrate und zugehöriger Wert des Plasma-Kreatinins bei 180 Patienten. (Nach Schirmeister et al., 1964.) Teil A = Fälle mit eingeschränkter GFR und erhöhtem P_{Kr}-Wert. Teil B = Fälle mit reduzierter GFR und einem im Normbereich liegenden P_{Kr}-Wert. Teil C und D = Fälle mit normaler GFR und normalem P_{Kr}-Wert. Der mit Pfeil markierte Fall in Teil A zeigte als einziger eine Rest-N-Steigerung (auf 51 mg-%)

Tabelle 1

Normale Serumkonzentrationen:			
Rest-N	28	— 40	mg/100 ml (Blut)
Harnstoff-N	10	— 18	mg/100 ml
Harnstoff	14	— 39	mg/100 ml
Kreatinin, ♂	0,6	— 1,2	mg/100 ml
Kreatinin, ♀	0,6	— 1,0	mg/100 ml
Harnsäure	2,6	— 6,9	mg/100 ml
Aminosäuren	3,4	— 5,0	mg/100 ml
Kreatin	0,32	— 0,72	mg/100 ml
Phosphat	2,5	— 3,5	mg/100 ml
Natrium	136	—142	mval/Liter
Kalium	4,1	— 5,6	mval/Liter
Calcium	4,7	— 5,2	mval/Liter
Chlorid	97	—107	mval/Liter
Bicarbonat	24	— 28	mval/Liter
Magnesium	1,3	— 1,8	mval/Liter
Ausscheidung im 24 Std-Harn (gemischte Normalkost):			
Total-N	10	—20	g
Harnstoff	20	—35	g
Kreatinin, ♂	20	—26	mg/kg
Kreatinin, ♀	14	—22	mg/kg
Kreatin	—		
Harnsäure	0,1	— 2,0	g
NaCl	8	—15	g

Im Zustand der ausgeglichenen Bilanz entspricht die Elektrolytausscheidung der Aufnahme.

aktiv wieder rückresorbiert. Bei reduzierter Nierenfunktion nimmt aber auch der rückresorbierte Anteil der filtrierten Harnsäuremenge ab, so daß es noch längere Zeit zur normalen Harnsäureausscheidung kommt, die der Produktion entspricht. Die frühere Auffassung, daß der Harnsäurespiegel bei einer Nephropathie als erster ansteigt, wird heute nicht mehr geteilt.

Im allgemeinen wird bei chronisch eingeschränkter Nierenfunktion der Wasser- und Elektrolythaushalt noch ausbalanciert gefunden, so daß die *Serumelektrolyte* in den entsprechenden Normbereichen liegen. Trotzdem gehört die Bestimmung der Serumelektrolyte heute ebenso zur Routineuntersuchung wie die Prüfung des *Säure-Basen-Haushaltes*. Jede Änderung in der H-Ionen-Konzentration stimuliert physiologische Regulationsvorgänge, die zuerst das Blut-pH wieder in den Normalbereich führen, während das Bicarbonat-Puffersystem noch erfaßbar verändert bleibt. Bei den Nierenerkrankungen liegt bis zur Manifestation einer Urämie meistens eine kompensierte metabolische Acidose vor.

7. Nierenfunktionsprüfungen

Die Prüfung des *maximalen Konzentrierungs- und Verdünnungsvermögens* ist die einfachste Nierenfunktionsprobe. Der Harn wird als *konzentriert* bezeichnet, wenn seine osmotische Konzentration größer als die des Plasmas (300 mOsm/Liter) ist. Die Konzentrierung geschieht durch Wasserentzug in den Sammelrohren. In einem *verdünnten* Harn ist die Konzentration geringer als die des Plasmas, weil aus den Sammelrohren weniger Wasser rückdiffundieren konnte. Bei intakten Nieren hängt das Ausmaß der Wasserrückdiffusion aus den distalen Nephronabschnitten vom antidiuretischen Hormon (ADH) ab, bei Nephropathien kommen andere Faktoren hinzu (Defekt in der medullären „Natriumpumpe", Störung des glomerulo-tubulären Gleichgewichtes, ungenügende Reaktion auf ausreichend ADH, interstitielles Ödem, Zunahme der Markdurchblutung). Die „medulläre Natriumpumpe" ist die Basis und die relative Wasserimpermeabilität der Tubuluszellen entlang des aufsteigenden Schenkels der Henleschen Schleife die notwendige Voraussetzung für das Funktionieren des *Haarnadel-Gegenstrom-Multiplikationssystems* (Wirz).

Im Verlauf des proximalen Tubulus werden etwa 70—80% des Wassers aus dem Ultrafiltrat passiv (als Folge der aktiven Natriumrückresorption) reabsorbiert. Der osmotische Druck des jeweils übrigbleibenden Ultrafiltrates bleibt unverändert. Auch die Zellen im absteigenden Schenkel der Henleschen Schleife haben eine hohe Permeabilität für Wasser, nicht dagegen die Zellen des aufsteigenden Schenkels. Hier wird selektiv Natrium aus dem Lumen in das Interstitium aktiv transportiert und diffundiert auf der gegenüberliegenden Seite teilweise in die Flüssigkeit der absteigenden Henleschen Schleife. Auf diese Weise nimmt die osmotische Konzentration in Richtung auf die Papillenspitze mehr und mehr zu. Als Resultat der aktiven Natriumrückresorption und des Fehlens der osmotisch erforderlichen Rückdiffusion von Wasser, wird der Harn im Weiterfluß entlang der aufsteigenden Henleschen Schleife zunehmend seine bisherige Hypertonizität verlieren (Abb. 8a), um schließlich vor Beginn des distalen Tubulus in der Nierenrinde gegenüber der Umgebung sogar hypoton zu werden (Wirz). Unter Normalbedingungen ist schon in der Mitte des distalen Tubulussegmentes der bisher hypotone Harn in der Nierenrinde mit dieser wieder isoton geworden (Abb. 8a).

In den distalen Tubulus strömen noch etwa 15% des Glomerulumfiltrates ein. Wiederum wird hier Natrium aktiv rückresorbiert, Wasser kann aber aus osmotischen Gründen hier erneut folgen, wenn die Zellgrenzschichten durch ADH-Einfluß für Wasser permeabel sind. Es kommt zu einem isoosmotischen Ausgleich, die tubuläre Flüssigkeit wird weiter reduziert und beträgt nur noch etwa 5% des Glomerulumfiltrates, wenn sie in die Harnsammelröhre einfließt. Hier nun führt der „osmotische Sog" des hypertonen medullären Interstitiums zum Ausstrom von Wasser, sofern ausreichende Mengen von ADH vorhanden sind, und der Harn wird zunehmend hyperton. Der Endharn im Nierenbecken ist dann ebenso konzentriert wie das interstitielle Gewebe in den Papillenspitzen (Abb. 8a). Bei Mangel an ADH aber sind die Grenzschichten entlang des distalen Tubulus und der Harnsammelrohre für Wasser weniger oder überhaupt nicht permeabel, so daß trotz hypertonen Nierenmarks sich dessen osmotischer Sog nicht auswirken kann. Der Harn strömt ebenso hypoton aus dem Sammelrohr in das Nierenbecken, wie er hypoton aus dem aufsteigenden Schenkel in der Rinde in den distalen Tubulus einströmte (Abb. 8b).

Die Vasa recta liegen ebenfalls haarnadelförmig angeordnet im Nierenmark. Das in ihnen fließende Blut behält seinen bisherigen osmotischen Druck nicht bei, sondern

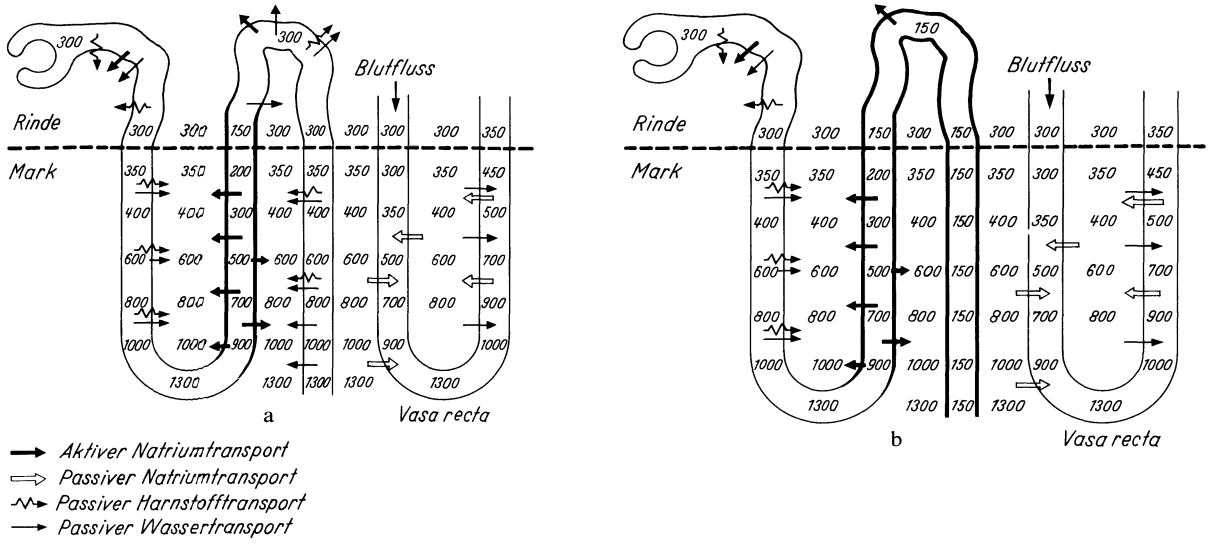


Abb. 8. Schema der Harnkonzentrierung a und Harnverdünnung b

paßt sich der Osmolarität der Umgebung an, weil die Vasa recta wie ein *Gegenstromaustauschsystem* funktionieren. Hierbei handelt es sich um einen passiven Vorgang, bei dem gelöste Substanzen und Wasser in beide Richtungen durch die permeablen Capillarwände der Vasa recta diffundieren (Abb. 8b).

Zur Prüfung des *Konzentrationsversuches* nach Volhard läßt man den Patienten vom Mittag an nichts mehr trinken, auch keine Suppen oder Obst nehmen und gibt abends eiweißreiche Kost. Das spezifische Gewicht des Morgenharnes von 1026 oder mehr zeigt normales Konzentrationsvermögen an. Bei Werten zwischen 1022 und 1025 sollte der Trockenversuch bis mittags fortgesetzt werden. Wird der Normalwert auch dann nicht erreicht, so ist das Konzentrationsvermögen eingeschränkt. Der Grad der Einschränkung läßt aber keine quantitative Aussage über die Nierenfunktion zu. Ein maximal spezifisches Gewicht von 1018 z.B. kann bei einer GFR-Reduktion auf 80 ml Plasma/min, aber auch auf 50 ml/min gefunden werden. Die Flüssigkeitseinschränkung ist für viele lästig und wird deshalb oft nicht strikt eingehalten. Vielerorts wird daher bei üblicher Flüssigkeitszufuhr am Abend und frühen Morgen ADH zugeführt (je 5 E Pitressin-Tannat in öliger Lösung i.m.) und das spezifische Gewicht in den nächsten beiden Harnportionen bestimmt. Wegen vasopressiver Nebenwirkungen ist die Pitressin-Gabe aber bei Coronarsklerose, Hypertonie, Gravidität und Epilepsie (bei Kindern wegen der Gefahr der Wasserintoxikation) überhaupt kontraindiziert.

Während der Volhardsche Konzentrationsversuch für den praktisch-klinischen Bedarf weiterhin gültig ist, hat man den Volhardschen *Verdünnungsversuch* wegen seiner Störanfälligkeit durch extrarenale Faktoren (kardiale Insuffizienz, Ödeme jeglicher Genese, Adipositas) vielerorts verlassen. Auch hat sich gezeigt, daß Nieren, die konzentrieren können, auch optimal verdünnen. Deshalb kann man im allgemeinen auf die Belästigung des Patienten und die Laborarbeit verzichten.

Nach Blasenentleerung erhält der Kranke morgens nüchtern 1500 ml Wasser oder ganz dünnen Tee innerhalb von 30 min zu trinken und muß von da ab bei Bettruhe jede halbe Stunde Wasser lassen. Die Harnportionen werden einzeln gemessen. Der Gesunde scheidet die zugeführte Flüssigkeit innerhalb von 4 Std wieder aus. Die maximale Verdünnung wird dabei in der zweiten Stunde mit 1001 (um 50 mOsm/Liter) erreicht. Bei schwer eingeschränkter Nierenfunktion wird die zugeführte Flüssigkeit deutlich verzögert ausgeschieden, und das spezifische Harngewicht unterschreitet nicht dasjenige des enteiweißten Blutplasmas (1010 bzw. um 300 mOsm/Liter), das während des Konzentrationsversuches andererseits nicht überschritten wird (Isosthenurie).

Zur weiterführenden Analyse von Störungen der osmotischen Nierenleistung eignen sich die Feststellung der osmotischen Clearance (C_{osm}) sowie die Erfassung des Rediffusionsmaximums (Tm^cH_2O) und der Ausscheidung von osmotisch freiem Wasser (C_{H2O}). Diese Verfahren kommen aber als klinische Routinemethoden nicht in Betracht.

Die *Phenolrotprobe* (Chapman, Möller u. Bedö), auch PSP-Test genannt (Phenolsulfonphthalein), ist eine Farbstoffausscheidungsprobe im Harn, die einen sehr einfachen Indicator für den Nierenplasmafluß und damit die Nierendurchblutung darstellt. Der Farbstoff ist zu 80% an Plasmaeiweiß gebunden und kann deshalb nur wenig glomerulär filtriert werden (Abb. 9). Der größte Anteil gelangt peritubulär an die proximalen Tubuluszellen und wird von diesen,

ebenso wie die Para-Aminohippursäure (PAH), in das Tubuluslumen sezerniert.

Im Gegensatz zur PAH werden nicht über 90%, sondern während einer Nierenpassage nur 50—60% von Phenolrot extrahiert. Deshalb ist die Phenolrot-Clearance entsprechend kleiner (400 ml/min) als die PAH-Clearance (um 600 ml/min) und kann nicht mit dem Nierenplasmafluß gleichgesetzt werden, sie ist dafür aber ein Indicator.

In der klinischen Funktionsdiagnostik beschränkt man sich auf die einmalige i.v. Gabe von 6 mg Phenolrot und bestimmt davon denjenigen Anteil, der innerhalb von 15 min mit dem Harn ausgeschieden wird. Bei Nierengesunden beträgt dieser Anteil im Mittel um 35% (Abb. 9) und entspricht dem normal großen renalen Plasmafluß (um 600 ml/min). Nur der 15-min-Wert gilt als empfindlicher Indicator, weil die Phenolrotausscheidung in den darauffolgenden Perioden anteilmäßig immer geringer wird (Abb. 9). Die reduzierte Phenolrotprobe zeigt in erster Linie eine Abnahme des Nierenplasmaflusses an, die bei den meisten Nephropathien auftritt. Bei Überwiegen von tubulären Schäden kann der tubuläre Transportmechanismus für Phenolrot noch mitbetroffen sein (z. B. Pyelonephritis), so daß in solchen Fällen die Einschränkung der Phenolrotprobe stärker ist, als es der eingeschränkten Nierendurchblutung allein entspräche.

Die *Clearance-Verfahren* gewannen für die Klinik an Bedeutung, weil das quantitative Ausmaß in der Einschränkung der renalen Gesamt- oder Partialfunktionen erfaßbar wurde, während die einfachen Testverfahren (Konzentrationsversuch, Phenolrotprobe, Retentionswerte im Blut) nur die Tatsache einer Einschränkung angeben. Oftmals zeigen diese einfachen Tests aber noch im Normbereich liegende Werte an, während das Clearance-Verfahren die bereits eingetretene Funktionseinschränkung und deren Ausmaß aufdeckt (Abb. 7).

Zeit in min	*Ausscheidung in % injizierter Menge*	
15	***35***	*(28 - 51)*
30	*17*	*(13 - 24)*
60	*12*	*(9 - 17)*
120	*6*	*(3 - 10)*
Gesamt	***70***	

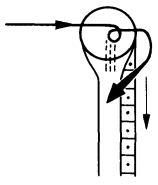


Abb. 9. Phenolrot-(PSP)-Ausscheidung bei Gesunden (s. Text)

$$\underset{10\ mg/ml}{U} \times \underset{2{,}0\ ml/min}{V} = \underset{0{,}2\ mg/ml}{P} \times \underset{ml\ Plasma/min}{X}$$

$$\frac{U \times V}{P} = X$$

Glucose	0,2 ml Plasma/min
Wasser	2,0 ml Plasma/min
Sulphat	12 ml Plasma/min
Harnstoff	67 ml Plasma/min
Inulin	130 ml Plasma/min
PAH	660 ml Plasma/min

$$\frac{10\ mg \times 2{,}0\ ml}{0{,}2\ mg} = 100\ ml\ Plasma/min$$

Abb. 10. Ableitung der Clearance-Formel

Der Ausdruck „Clearance" läßt sich mit „Klärwert" übersetzen. Geklärt wird das Plasma des durch die Niere strömenden Blutes. Als Zeiteinheit ist 1 min für den Clearance-Wert üblich, der angibt, wieviel ml Plasma in 1 min von einer Clearance-Substanz vollkommen befreit wurden. Man kann auch sagen, daß jeder Clearance-Wert dasjenige Plasmavolumen angibt, welches die im Urin pro Minute gefundene Substanzmenge geliefert hat. Das Produkt aus der Plasmakonzentration (P) einer Substanz und dem gesuchten Plasmavolumen (X) in ml/min (P × X) ist also die Substanzmenge, die im Harn/min gefunden wird (Urinkonzentration „U" × Harnvolumen/min „V" = U × V, s. Abb. 10).

Die *Größe der GFR* wird bestimmt mit der Clearance von Inulin. Dieses Fructosepolysaccharid erfüllt alle Bedingungen, die an eine Substanz zu stellen sind, deren Clearance mit der GFR gleichgesetzt werden kann (Smith). Für wissenschaftliche Untersuchungen ist die Methode der Inulin-Clearance unerläßlich. Da die C_{Inulin} für eine klinische Routineuntersuchung aber zu aufwendig ist, verwendet man statt dessen die Clearance des endogenen Kreatinins (C_{Kr}). Der Vorteil liegt darin, daß keine Testsubstanz durch Dauerinfusion zugeführt werden muß und daß das endogene Kreatinin recht konstante Konzentrationen im Serum aufweist, die auch von der Nahrungszufuhr relativ unabhängig sind.

Der *renale Plasmafluß* (RPF) wird mit der Clearance der Para-Aminohippursäure (C_{PAH}) bestimmbar. Diesem Verfahren liegt das Ficksche Prinzip zur Bestimmung des Herzminutenvolumens zugrunde.

Auf die Niere bezogen lautet die entsprechende Formel:

$$RPF = \frac{U_x \cdot V}{NA_x - NV_x}.$$

Hier stellt $U_x \cdot V$ wieder die Ausscheidungsmenge der Substanz „x" in mg/min dar und NA_x und NV_x entsprechen den Konzentrationen von „x" im Plasma der Nierenarterie und der Nierenvene in mg/ml. Die *arterio-venöse* Differenz ist diejenige Menge von „x", die aus jedem ml Plasma wäh-

rend der Passage durch die Niere entfernt wurde. Dividiert man nun die ausgeschiedene Menge durch die arterio-venöse Differenz, so erhält man dasjenige Plasmavolumen, welches bei einmaliger Nierenpassage die im Harn ausgeschiedene Substanzmenge angeliefert hat. Die Anwendung des Fickschen Prinzips setzt die Gewinnung von Nierenvenenblut voraus, was auch beim Menschen durch Anlegen eines Nierenvenenkatheters möglich ist. Die Methode ist jedoch ungeeignet für Routineuntersuchungen.

Die C_{PAH} ermöglicht nun die Bestimmung des RPF aber auch ohne Nierenkatheter aus folgendem Grund: Wenn PAH während der einmaligen Nierenpassage vollkommen aus dem Plasma extrahiert würde, so wäre in der Nierenvene kein PAH mehr vorhanden und in der Formel des Fickschen Prinzips entfiele im Nenner die venöse Konzentration. Übrig bliebe die Clearance-Formel, in der im Nenner die Plasmakonzentration (P) anstelle der arteriellen PAH-Konzentration gesetzt wird. Da die peripheren Gewebe PAH nicht aus dem Blut extrahieren, wenn ein Fließgleichgewicht besteht, kann man das Blut aus einer peripheren *Körpervene* bezüglich der PAH-Konzentration mit dem Blut der *Nierenarterie* gleichsetzen.

Voraussetzung für die Gültigkeit der C_{PAH} zur Bestimmung des RPF ist die komplette Extraktion der PAH bei einmaliger Nierenpassage. Diese Voraussetzung wird nicht vollständig erfüllt, weil beim Gesunden die renale Extraktion der PAH nur etwa 90% beträgt. Die restlichen 10% entsprechen derjenigen Plasmamenge, welche die Nierenkapsel, das Nierenbecken und das Nierenmark durchströmt. Diese Gebiete können nicht wie die proximalen Tubuluszellen die PAH sezernieren. Deshalb ist der wahre renale Plasmafluß um etwa 10% größer als die C_{PAH}, welche den „effektiven" renalen Plasmafluß (eRPF) angibt. Wenn die Fähigkeit der Niere, PAH zu extrahieren, im Verlaufe einer Nierenerkrankung abnimmt, so wird die gefundene C_{PAH} zunehmend kleiner ausfallen als der wahre renale Plasmafluß während der Untersuchung war.

Die Filtrationsfraktion (FF) wird aus dem Verhältnis C_{Inulin}/C_{PAH} errechnet und gibt denjenigen Plasmaanteil an, der glomerulär abfiltriert wird. Beim Nierengesunden sind das etwa 20% des durch die Glomerula fließenden Plasmas (z.B. $C_{In}120/C_{PAH}600 = 0{,}20$). In der klinischen Praxis gibt die FF Hinweise auf das Überwiegen einer glomerulären Beteiligung ($FF < 0{,}15$) oder eines vasculären Befalls ($FF > 0{,}23$) bei einer Nephropathie, unabhängig davon, ob die C_{Inulin} und C_{PAH} insgesamt nur mäßig oder schon erheblich reduziert sind.

Die Bestimmung der GFR durch die C_{In} und des RPF durch die C_{PAH} ist zwar am genauesten, jedoch in der Durchführung (Dauerinfusion der Testsubstanzen und Harnsammlung mittels Blasenkatheter) und in der Analyse so aufwendig, daß man sich im Einzelfall zu fragen hat, ob der renale Funktionszustand nur durch diesen Aufwand erkennbar wird. Dies ist sicherlich der Fall bei diskreten Funktionseinschränkungen und bei der Verlaufsbeurteilung von Nephropathien, die sich klinisch scheinbar normalisieren. Im allgemeinen jedoch kommt man aus mit dem „Ersatz" — für die C_{In} mit der C_{Kr} und für die C_{PAH} mit der Phenolrotprobe.

In letzter Zeit haben allerdings Isotopenverfahren die Analysen vereinfacht und gute Korrelationen mit den konventionellen Verfahren gezeigt — anstelle der C_{In} die $C_{Cr}{}^{51}$-EDTA und anstelle der C_{PAH} die $C_{J^{125}}$-Hippuran. Wahrscheinlich setzen sich für klinische Belange die noch einfacheren Bestimmungen von GFR und RPF ohne Harnsammlung durch. Hierbei werden die genannten markierten Testsubstanzen einmalig i.v. injiziert und aus dem Abfall der Plasmaaktivität die renalen Parameter berechnet.

Die sog. *Transportmaxima* (Tm) können mit Hilfe der Clearance-Technik für Substanzen erfaßt werden, die von den proximalen Tubuluszellen aktiv transportiert werden — entweder in das Ultrafiltrat hinein (Tm_{PAH}) oder aus diesem heraus ($Tm_{Glucose}$). Diese Tm-Werte sind das quantitative Maß partieller tubulärer Maximalleistungen, deren Bestimmung in der Klinik stets besonderen Fragestellungen vorbehalten bleibt (Tm_{PAH} um 80 mg/min, Tm_G um 375 mg/min). Für die Diagnostik und Therapie von Nephropathien sind diese aufwendigen Untersuchungen nicht erforderlich.

Mittels der *seitengetrennten* Clearances wird der Funktionsunterschied beider Nieren quantitativ erfaßbar. Die Ergebnisse haben Bedeutung z.B. für die Entscheidung, ob nach geplanter einseitiger Nephrektomie die Restniere zur Kompensation noch genügend funktionelle Kapazität hat, oder welche der beiden Nieren für eine renale Hypertonie funktionell maßgebend sein kann.

Man kann in Frage stellen, ob die *Clearances bei Nephropathien* noch repräsentative Werte für diejenigen Funktionen abgeben, die mit den Clearances beim Nierengesunden bestimmt werden. Wenn bei Nephropathien das Fructose-Polysaccharid-Inulin nicht nur glomerulär filtriert, sondern auch zusätzlich tubulär sezerniert würde, dann würde das Glomerulumfiltrat größer bestimmt werden, als es tatsächlich war (Frey). Für eine aktive tubuläre Inulinsekretion wurden bisher aber keine reproduzierbaren Befunde erhoben. Bei einer passiven Rückdiffusion aller Filtratanteile, z.B. durch nekrotische Tubulusepithelien im Verlauf einer akuten toxischen Nierenschädigung, würde die GFR durch die C_{Inulin} kleiner bestimmt, als die wirkliche GFR war. Man ermittelt dann also nicht mehr das *reelle* Filtrat. Von klinischer Bedeutung ist jedoch nur die Bestimmung des *effektiven* Filtrates, da dessen Verminderung für die Entwicklung der Niereninsuffizienz verantwortlich ist. Bei dieser Betrachtung ist es unwichtig, ob die Reduktion der C_{Inulin} auf Veränderungen im Bereich der Glomerula beruht oder ob sie wenigstens teilweise auch durch eine tubuläre Rück-

diffusion bedingt ist. Akute toxische Nephropathien gehen im übrigen mit einer Oligurie einher, bei der aus Gründen des Harnsammelfehlers eine Clearance-Untersuchung sowieso nicht durchgeführt werden sollte, deren Ergebnis in diesen Fällen auch gar keine praktische Konsequenz haben kann.

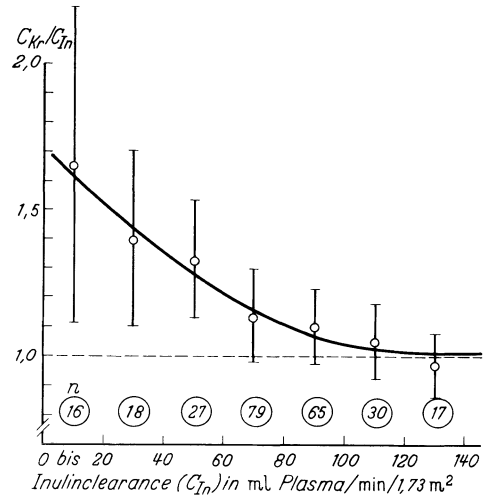


Abb. 11. Die Änderung des Verhältnisses C_{Kr}/C_{In} bei 252 Patienten mit normaler und reduzierter Inulin-Clearance. (Nach Schirmeister et al., 1964.) Abszisse = Einteilung in C_{In}-Bereiche. *n* = Zahl der untersuchten Patienten in dem jeweiligen Bereich. Die gestrichelte Linie parallel zur Abszisse entspräche einer idealen Übereinstimmung von C_{Kr} und C_{In}. o = gefundene Mittelwerte mit Standardabweichung

Gegen die Brauchbarkeit der C_{Kr} spricht nicht der bekannte Befund, daß die C_{Kr} mit Abnahme der glomerulären Filtrationsrate zunehmend größer als die GFR wird (Abb. 11). Dieser Befund kann für eine zusätzliche aktive tubuläre Sekretion von endogenem Kreatinin beim Menschen sprechen, die offenbar um so deutlicher wird, je stärker die Kreatininkonzentration im Plasma angestiegen ist. Eine C_{Kr} im Bereich von 70—80 ml/min besagt, daß die wirkliche GFR als C_{Inulin} mindestens gleichwertig reduziert, wahrscheinlich aber um 15% kleiner ist, als die gefundene C_{Kr}. Eine nur mäßige Einschränkung der GFR läßt sich also durch die einfache C_{Kr} für klinische Belange quantitativ ausreichend erfassen. Bei einer deutlichen Einschränkung der GFR (unter 60 ml/min, s. Abb. 11) ist es für klinische Belange nicht wichtig,ob die gefundene Reduktion der C_{Kr} der tatsächlichen, mit Inulin bestimmten GFR entspricht oder doch höher als diese liegt. Praktisch wird in keinem Falle einer deutlichen GFR-Reduktion die C_{Kr} normale Werte ergeben, während die simultan bestimmte C_{In} unter 60 ml Plasma/min liegt.

Wird die C_{PAH} erniedrigt gefunden, so läßt sich ohne Bestimmung der a.v.-Differenz für PAH zunächst in keinem Fall entscheiden, ob die Reduktion auf einer Abnahme des renalen Plasmaflusses beruht oder ob dieser normal groß, die tubuläre Sekretionsfähigkeit für PAH aber herabgesetzt war. Das Tm_{PAH} ist normalerweise aber sehr hoch und kann bei Nephropathien erheblich reduziert sein, z.B. von 80 auf 20 mg/min, und dennoch kann die C_{PAH} dem effektiven renalen Plasmastrom entsprechen, weil die Tubuluszellen die angebotene kleine PAH-Menge noch praktisch vollkommen extrahieren können (bei der Clearance-Bestimmung soll die PAH-Plasmakonzentration 2,0 mg-% nicht überschreiten). Die „Sekretionsreserve" für PAH erklärt also, warum die PAH-Extraktion bei den verschiedensten Nephropathien noch so erstaunlich gut erhalten ist. Reubi fand bei vasculären Nephropathien im Mittel eine PAH-Extraktion von 84%, bei akuter Glomerulonephritis von 78% und bei Fällen von chronischer Glomerulonephritis mit mäßig eingeschränkten Clearances im Mittel eine PAH-Extraktion um 80% (Tabelle 2). Im allgemeinen wird man annehmen dürfen, daß bei Werten der C_{PAH} unter 300 ml/min die PAH-Extraktion deutlich reduziert war, obschon bei Werten oberhalb von 300 ml/min für eine im Normbereich liegende PAH-Extraktion keine Sicherheit besteht.

Auch die errechnete *Filtrationsfraktion* (C_{In}/C_{PAH}) wird bei Nephropathien nicht wertlos. Beim Menschen weisen Werte der FF über 0,35 darauf hin, daß die PAH-Extraktion nicht mehr vollständig gewesen sein kann, weil eine erhebliche Zunahme des tatsächlich filtrierten Plasmaanteiles noch während der glomerulären Passage zu einem Anstieg des onkotischen Plasmadruckes führt, der seinerseits die weitere Filtration begrenzt. Die FF gibt überhaupt wichtige klinische Hinweise, die unabhängig von Art und Ausmaß eines Harnbefundes folgendes sagen können (Tabelle 2): Bei einer Reduktion der FF unter 0,15 liegt mit großer Wahrscheinlichkeit ein glomerulär aktiver Prozeß vor. Ein Mitbefall des tubulären oder des vasculären Systems ist dabei natürlich nicht ausgeschlossen. Die erniedrigte FF weist auf ein Überwiegen des glomerulären Befalles hin. Eine Erhöhung der FF über 0,23 hinaus, also eine Zunahme des filtrierten Plasmaanteiles, ist ein typischer Befund bei der Hypertonie, wobei sich renale oder essentielle Hypertonien nicht unterscheiden lassen. Ist die FF aber ohne Hypertonie erhöht, so kann daraus mit ziemlicher Sicherheit geschlossen werden, daß interstitielle Veränderungen zu einer Abnahme des renalen Plasmaflusses geführt haben (z.B. interstitielles Ödem, Infiltrationen, Fibrosen).

Tabelle 2. *Verhalten der Clearances bei den drei Hauptgruppen von Nierenkrankheiten (aus Reubi, 1960). Die Zahl der Fälle wird jeweils in Prozent der Gesamtzahl ausgedrückt*

	Glomerulumfiltrat (Natriumthiosulfat-clearance) C_T			Effektive renale Plasmadurchströmung (PAH-Clearance) C_{PAH}			Filtrierter Anteil („filtration fraction", Quotient C_T/C_{PAH}) FF		
	erniedrigt %	normal %	erhöht %	erniedrigt %	normal %	erhöht %	erniedrigt %	normal %	erhöht %
Diffuse glomeruläre Erkrankungen (309 Fälle)	72	27,7	0,3	43	45	12	75	21	4
Tubuläre und interstitielle Erkrankungen (184 Fälle)	91	9	0	93	7	0	5	65	30
Vasculäre Nierenerkrankungen (243 Fälle)	66	34	0	84	16	0	0	44	56

III. Die pathologischen Harnbefunde

1. Harnmengenänderungen

Eine **Polyurie** besteht bei einer Harnmenge von wesentlich mehr als 1500 ml/24 Std und kann mit einer Vermehrung oder Verminderung der Ausscheidung von osmotisch aktiven Teilchen (osmotische Diurese bzw. Wasserdiurese) verbunden sein. Die normale menschliche Niere kann nur in kleinem Volumen (0,5 ml/min) einen sehr konzentrierten Harn bilden (1400 mOsm/Liter), wenn die Menge nichtresorbierter, osmotisch aktiver Substanzen relativ gering ist (0,7 mOsm/min oder weniger). Ist die filtrierte Menge osmotisch aktiven Materials aber groß, z.B. 10 mOsm/min, so steigt der Harnfluß auf mehr als 20 ml/min, und die Harnosmolarität entspricht praktisch derjenigen des eiweißfreien Plasma (Abb. 12). Osmotisch aktive Substanzen sind z.B. Mannit, Glucose, Harnstoff und auch NaCl. Die künstliche Zufuhr oder der Anstieg der Glucose im Blut beim Diabetes mellitus bzw. der Anstieg des Harnstoffes bei der Entwicklung einer Urämie führen zu einer **osmotischen Diurese.** Diese tritt auch dann auf, wenn die filtrierte Menge normal groß ist, aber infolge eines tubulären Schadens bei Nephropathie oder durch die Wirkung von Diuretica von der filtrierten Natriummenge weniger rückresorbiert werden kann. Eine chronische osmotische Diurese bedingt Wasser- und NaCl-Verluste, die schließlich zur Exsiccose führen, wie wir sie beim dekompensierten Diabetes mellitus infolge der hohen Glucosurie finden. Hierzu ist also eine diabetische Nephropathie nicht notwendig. Die häufigste Erscheinungsform der osmotischen Diurese ist die Polyurie des chronisch Nierenkranken. In

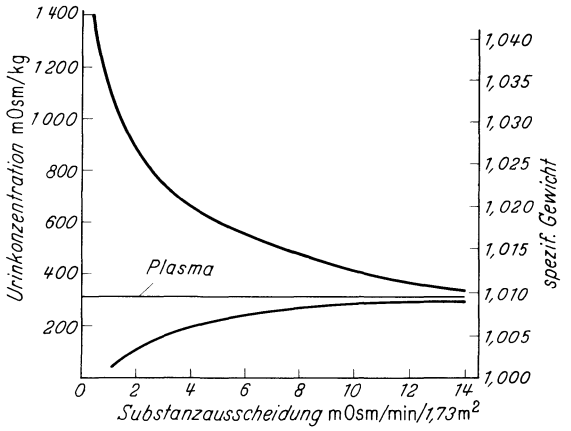


Abb. 12. Harnkonzentrationen bzw. spezifische Harngewichte in Abhängigkeit von der ausgeschiedenen Substanzmenge. Mit Zunahme der Substanzausscheidung nähert sich die Harnkonzentration unter Zunahme der Diurese der Plasmakonzentration

den noch erhaltenen Nephronen dieser Nieren sind die Glomerula kompensatorisch vergrößert und infolgedessen die GFR des Einzelnephrons größer als die Resorptionskapazität des zugehörigen Tubulusapparates. Die resultierende Störung des glomerulo-tubulären Gleichgewichtes führt zu der osmotischen Diurese pro Nephron, welche im wesentlichen für das herabgesetzte Konzentrations- und Verdünnungsvermögen und für die Ausscheidung normaler Substanzmengen trotz reduzierten Nierengewebes verantwortlich ist.

Die **Wasserdiurese** ist eine andere Form der Polyurie, welche bei Mangel an antidiuretischem Hormon (ADH) in den Tubuluszellen der distalen Nephronabschnitte auftritt. Wenn der osmotische Druck im Plasma nur um 1—2%

absinkt, so wird durch die Osmoreceptoren im Bereich der Hypothalamuszirkulation (Verney) die Freisetzung von ADH verhindert. Innerhalb der nächsten 10—20 min wird das noch kreisende ADH abgebaut, und entsprechend der absinkenden ADH-Konzentration im Blut nimmt die Permeabilität der Tubuluszellen ab, so daß trotz hypertonen Nierenmarkes das Harnvolumen zunimmt und die Harnkonzentration auf hypotone Werte absinkt (Abb. 6b). Die Wasserdiurese entfernt also einen Wasserüberschuß und führt zur Normalisierung des osmotischen Druckes im Plasma und in den Körperflüssigkeiten. Wenn entweder ADH nicht genügend gebildet wird, wie bei Tumoren oder Verletzungen im Hypothalamusbereich, oder der Übertritt in das Blut verhindert wird, wie bei Tumoren des Hypophysen-Hinterlappens, so liegt das Krankheitsbild des **Diabetes insipidus centralis** vor. Der chronische Wasserverlust, der 20 Liter und mehr am Tag betragen kann, ist also ein Flüssigkeitsverlust des distalen Nephronabschnittes, ohne daß hierbei die GFR vermehrt oder verringert zu sein braucht (Abb. 13). Durch Substitution von ADH oder Gaben von Thiaziden wird die Polyurie reduziert.

Bei der **psychogenen Polydipsie** (Potomanie) entsteht auch eine Wasserdiurese infolge verringerter ADH-Produktion, die hier auf einer exzessiven Wasserzufuhr aus Gewohnheit beruht. Diese Form spricht ebenfalls auf Gaben von ADH an. Beim **nephrogenen Diabetes insipidus** („water-losing-nephritis") reagieren die geschädigten Tubulusepithelien nicht mehr auf normale Mengen von ADH. Dieses Bild besteht beim Kind als kongenitale Anomalie, es kann aber auch beim Erwachsenen als Folge einer organischen Nephropathie auftreten, z.B. bei Pyelonephritis oder bei Nephrocalcinose und Amyloidniere.

Liegt die Harnmenge unter 500 ml/24 Std, so besteht eine **Oligurie.** Eine häufige Ursache ist die Dehydrierung durch vorausgegangene cutane, enterale oder renale Wasserverluste, die zu einer Abnahme der Flüssigkeitsräume einschließlich des Plasmavolumens führen. Die resultierende Reduktion der GFR und der Substanzausscheidung führt zusammen mit einer ADH-Stimulierung zu einem kleinen Volumen eines konzentrierten „hochgestellten" Harnes. Die Oligurie der Herzinsuffizienz, der akuten Glomerulonephritis oder die Oligurie bei akutem Blutdruckabfall beruht ebenfalls auf einer Abnahme der GFR und der Substanzausscheidung und zeigt zunächst einen hochkonzentrierten Harn. Ist der oligurische Harn *hypo- oder isosthenurisch*, so weist das gestörte Konzentrationsvermögen auf eine organische Nephropathie mit deutlicher Beteiligung der distalen Nephronabschnitte hin. Dies kann bei einer akuten Niereninsuffizienz, z.B. durch toxische Einflüsse, durch eine foudroyante Pyelonephritis oder bei der Crush-Niere der Fall sein, kann aber auch Ausdruck eines frischen Schubes bei einer chronischen Glomerulo- oder Pyelonephritis sein, bzw. dem Finalstadium einer chronischen Niereninsuffizienz entsprechen. Eine **Anurie** besteht bei einer Harnmenge unter 100/ml in 24 Std, die sich meistens aus einer oft unbemerkten Oligurie entwickelt. Die Anurie kann glomerulär oder postrenal entstehen.

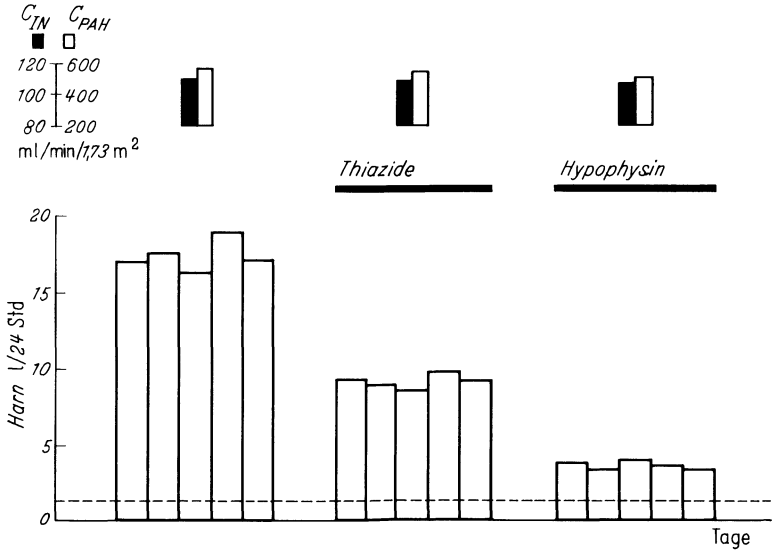


Abb. 13. Diabetes insipidus centralis nach schwerem Schädeltrauma. Die therapeutische Reduzierung der Harnvolumina erfolgt ohne Änderungen der renalen Hämodynamik (s. Text)

Die flüchtige „reflektorische" Oligurie oder Anurie, wie sie vereinzelt nach Untersuchungen mit dem Ureterenkatheter beschrieben wird, beruht meistens auf einem mechanischen Abflußhindernis durch ein Ureterenödem.

Der **Diabetes insipidus** und die psychogene **Polydipsie** zeigen Unterschiede, die im typischen Fall eine Abtrennung ermöglichen. Beim Diabetes insipidus ist die Flüssigkeitsaufnahme von Tag zu Tag und auch während der Nacht relativ konstant. Bei der psychogenen Polydipsie dagegen variiert die Flüssigkeitsaufnahme erheblich und während der Nacht besteht kein Zwang zum Trinken! Diese Störung tritt häufiger bei Frauen in der Menopause auf, der Diabetes insipidus dagegen bei jungen Patienten mit gleicher Verteilung auf die Geschlechter. Der quälende Durst ist das Hauptsymptom bei dieser Erkrankung, während der Patient mit psychogener Polydipsie neben dem Durstgefühl oftmals über Kopfschmerzen, Müdigkeit, Erschöpfung, Übelkeit klagt und überhaupt in seinem allgemeinen Verhalten auffällig ist. Die Gabe von 5 E Pitressin-Tannat in öliger Lösung verringert das schwelende Durstgefühl beim Diabetes insipidus innerhalb weniger Stunden unter Reduzierung der Harnmenge, die mit dieser Therapie bei der psychogenen Polydipsie auch erreicht wird. Diese Patienten trinken aber zwanghaft weiter, fühlen sich schlechter und sind dann durch eine Wasserintoxikation bedroht.

Differentialdiagnostisch ist der Durstversuch für etwa 12 Std der einfachste klinische Test. Beim Diabetes insipidus bleibt der Harnfluß unverändert, das Körpergewicht nimmt um ungefähr 3% ab, weil keine Flüssigkeit zugeführt wird. Die Harnosmolarität übersteigt nicht 150 mOsm/Liter (spez. Gewicht 1005) und die Osmolarität sowie die Natriumkonzentration im Plasma steigen an. Bei der psychogenen Polydipsie nimmt der Harnfluß ab, die Harnosmolarität steigt auf etwa 800 mOsm/Liter an, während im Plasma die Osmolarität und Natriumkonzentration unverändert bleiben. Die Plasmaosmolarität ist beim Diabetes insipidus signifikant höher (295 ± 15 mOsm/Liter) als der normale Wert (280 ± 6 mOsm/Liter) und bei der psychogenen Polydipsie signifikant niedriger (269 ± 14 mOsm/Liter). Da Überlappungen dieser Werte nicht selten sind, geben nur eindeutige Abweichungen von der Norm sichere Hinweise, d. h. Werte oberhalb 290 mOsm/Liter sprechen für Diabetes insipidus und unterhalb 270 mOsm/Liter für die psychogene Polydipsie.

Die **Nykturie** findet man bei den meisten Patienten mit Polyurie. Beide beruhen im allgemeinen auf einem eingeschränkten Konzentrationsvermögen der Nieren. Außerdem spielt bei der Nykturie der Verlust des Tag-Nacht-Rhythmus der Nierenfunktion eine große Rolle. Während der Nacht ist die Gesamtausscheidung von Wasser und den meisten Elektrolyten im allgemeinen geringer als am Tag. Unterschiedliche Sekretionsgrößen von ADH, Cortison und Aldosteron sowie eine Abnahme der renalen Hämodynamik während der Nacht bedingen den Tag-Nacht-Rhythmus des renalen Funktionsmusters. Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz beruht die Nykturie auf der relativ konstanten Ausscheidung von osmotisch aktiven Substanzen (Elektrolyten, Harnstoff) infolge der konstanten osmotischen Diurese pro Nephron. Bei der teilweisen Verlegung von Blase oder Harnröhre ist die Nykturie die Folge wiederholter Reize zur Blasenentleerung, während sie bei der Unterfunktion der Nebennierenrinde (M. Addison) pathogenetisch nicht klar ist. Ödemkranke jeglicher Genese zeigen die Nykturie, weil die Flüssigkeitsvermehrung im interstitiellen Raum während des Tages in den sog. „abhängigen" Partien (vom hydrostatischen Druck) bei aufrechter Körperhaltung zunimmt, während der Nacht im Liegen ein Teil dieser Ödeme in das Plasma zurückströmt, dessen Volumen vermehrt und die dadurch veränderte renale Hämodynamik zu einer vermehrten Ausscheidung von Wasser und osmotischen Teilen führt. Schließlich ist jede Ursache einer **Dysurie** auch der Grund für eine begleitende Nykturie, wobei die Frequenz der Blasenentleerungen vermehrt, das Harnvolumen aber verringert ist.

2. Proteinurie

Ein Zusammenhang zwischen *Proteinurie* und Nierenerkrankung ist schon lange bekannt. Viele Untersuchungen sind zur Klärung der Ursache einer Proteinurie angestellt worden. Von den meisten Autoren wird heute angenommen, daß am häufigsten eine Permeabilitätsänderung der glomerulären Capillarmembran ursächlich in Frage kommt (Randerath). Wenn man annimmt, daß normalerweise schon die Proteinkonzentration im Ultrafiltrat etwa 20 mg-% beträgt, so wären das bei einer normalen GFR von 125 ml Plasma/min/1,73 m^2 schon 25 mg/min oder 36 g/24 Std. Diese Proteinmenge wird praktisch komplett tubulär rückresorbiert. Da die kleinmolekularen Albumine das glomeruläre „Sieb" leichter passieren als die höhermolekularen Globuline, entfällt der Hauptanteil der einzelnen Fraktionen des Gesamtproteins im Ultrafiltrat auf die Albumine. Da das tubuläre Transportmaximum (Tm) für Albumin etwa 26 mg/min oder 37 g/24 Std beträgt, ist keine wesentliche Steigerung der glomerulären Durchlässigkeit erforderlich, um zu einer Proteinurie zu führen. Es hat sich auch zeigen lassen, daß die Änderungen der Durchlässigkeit tatsächlich von einer Änderung der funktionellen Poreneigenschaften abhängt und damit wohl von der „Porenweite", nicht aber von den Eigenschaften der Proteine selbst. Untersuchungen mit Mischungen von Dextranen verschiedener Molekulargewichte ergaben, daß normalerweise Fraktionen bis zu einem Molekulargewicht von 5000 unbehindert

die Membran passieren können. Je höher die Molekulargewichte der einzelnen Fraktionen aber waren, desto geringer war ihre Permeabilität. Fraktionen mit einem Molekulargewicht über 55000 erschienen praktisch nicht mehr im Harn. Dextraninfusionen bei nephrotischen Patienten ergaben aber, daß jetzt Fraktionen mit erheblich größerem Molekulargewicht als normalerweise im Harn erschienen (Wallenius). Bei der Kahlerschen Erkrankung (Myelom, Plasmocytom) werden von den tumorartig wuchernden Plasmazellen pathologische Immunglobuline gebildet, deren größte Fraktion immunchemisch zu den γ-Globulinen gehört, jedoch so niedermolekular ist (20000—40000), daß sie das glomeruläre „Sieb" leicht passiert. Diese sog. prärenale Proteinurie beruht weniger auf der Abnormität des Proteins, als vielmehr auf dessen niedrigem Molekulargewicht.

Eine *konstante* Proteinurie ist stets ein Hinweis auf eine *organische* Nephropathie. Das quantitative Ausmaß kann diagnostisch orientierende Hinweise auf bestimmte Krankheitsgruppen geben. So entspricht eine *schwere* Proteinurie (mehr als 4,0 g/Tag) meistens einer Nierenerkrankung mit deutlich gesteigerter glomerulärer Permeabilität. Hierzu gehören die akute und chronische Glomerulonephritis, die sog. „reine" oder „Lipoid-Nephrose", die intercapilläre Glomerulosklerose bei Diabetes mellitus, das Nieren-Amyloid, die maligne Nephrosklerose, die Nephropathie bei Lupus erythematodes und die Nierenvenenthrombose. Eine *mäßige* Proteinurie (etwa 0,5—4,0 g/Tag) kann auch bei den eben genannten Krankheiten bestehen, findet sich aber häufiger bei chronischer Pyelonephritis und bei Patienten mit Hypertonie und Nephrosklerose. Eine *geringe* Proteinurie (kleiner als 0,5 g/Tag) findet sich häufig bei Tubulopathien, Cystennieren, Pericarditis constrictiva, in den latenten Stadien einer chronischen Glomerulonephritis oder im Ausheilungsstadium einer akuten Glomerulonephritis und bei den sog. funktionellen Proteinurien.

Der Befund einer *inkonstanten* und geringen Proteinurie ist typisch für die sog. *funktionellen Proteinurien*, schließt aber das Vorliegen einer latenten organischen Nephropathie keinesfalls aus. Am bekanntesten ist die sog. orthostatische oder lordotische Proteinurie, die vorwiegend bei asthenischen Jugendlichen während des Tages besteht und während der Nacht verschwindet, also mit der aufrechten Körperhaltung zusammenhängt. Wahrscheinlich führen die verstärkte Lordose der Wirbelsäule im Stehen, eine gewisse Kompression der unteren Hohlvene durch die Leber mit erhöhtem Nierenvenendruck, vor allem aber eine nerval bedingte renale Minderdurchblutung zu dieser funktionellen Proteinurie, die sich im Laufe des Lebens im allgemeinen verliert und deren rechtzeitige Erkennung beim Jugendlichen wesentlich ist, weil er andernfalls als „Nierenkranker" unnötig verschiedener Beschränkungen unterliegt. Situationen, bei denen ein gesteigerter Sympathicotonus vorliegt und deshalb mit einer renalen Vasoconstriction zu rechnen ist, führen ebenfalls zu einer inkonstanten funktionellen Proteinurie, wie z. B. nach körperlicher Anstrengung, im Fieber, in großer Hitze oder Kälte und bei psychischer Erregung. Kompliziert kann die Beurteilung werden, wenn eine orthostatisch-lordotische P. als einziges Zeichen einer latenten Glomerulonephritis bzw. als sog. „Restproteinurie" nach klinisch abgeheilter akuter Glomerulonephritis besteht.

Der sog. *Lordoseversuch* zur Provokation der Proteinurie ist einfach. 1—2 Std nach dem Zubettgehen abends läßt der Proband Harn und hebt ihn zur Untersuchung ebenso auf wie den im Bett gelassenen Morgenharn. Der Proband bleibt liegen. Durch eine feste Rolle unter der Lendenwirbelsäule wird eine verstärkte Lordose erzeugt. In dieser Position bleibt der Proband 1 Std und entleert anschließend die Blase. Die Eiweißuntersuchung der Harne läßt folgende Unterscheidung zu: Eine positive Eiweißprobe in allen drei Harnen bedeutet konstante Proteinurie. Ist nur die erste Harnprobe positiv, so liegt eine orthostatische P. vor, bei positivem Befund nur in der letzten Harnprobe besteht eine lordotische P. Hierbei sollte die Eiweißkonzentration nicht mehr als 2 g/Liter betragen. Bei höherer Konzentration muß daran gedacht werden, daß durch die Lordose eine vorher bestehende Proteinurie deutlicher wird, dann allerdings sollte auch in der ersten Probe Eiweiß gefunden werden. Man kann den Harn auch nur im Liegen und nach 1 Std in aufrechter und gestreckter Körperhaltung untersuchen, weil die Unterscheidung zwischen rein lordotisch und orthostatisch klinisch keine Bedeutung hat.

Die *paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie* der Marchiafava-Anämie gehört zur Gruppe der inkonstanten Proteinurien und beruht auf einer Hämolyse durch einen Erythrocytendefekt (vgl. I, S. 365). Der Morgenharn dieser Patienten ist dunkelbraun bis schwarz, mittels der Benzidinprobe läßt sich im Harn Hämoglobin (Mol.-Gewicht 68000) nachweisen, welches normalerweise nur zu 3% filtriert und anschließend tubulär rückresorbiert wird, so daß es im Endharn nicht erscheint. Dieser renalen Sicherung vor Verlusten des Hämoglobin-Eisens ist eine extrarenale Sicherung vorgeschaltet. Normalerweise ist die Konzentration des reinen Hämoglobins im Serum sehr gering (unter 5 mg-%), welches an ein Haptoglobin gebunden vorliegt. Erst wenn die Bindungskapazität des Haptoglobins überschritten ist (Hämoglobinkonzentration von über 125 mg-%), kommt es zu „freiem" Hämoglobin, welches vermehrt filtriert wird. Eine *Myoglobinurie* tritt auf nach Muskelquetschungen und nach schwersten muskulären Anstrengungen. Myoglobin ist ein kleines Molekül mit einem Mol.-Gewicht von etwa 17000. Die Bindung an Plasmaproteine ist aber nicht so fest, wie die des Hämoglobins und die Bindungskapazität ist bei einer Myoglobinkonzentration von etwa 20 mg-% erreicht. Dann wird Myoglobin zu etwa 75% filtriert, sein Tm-Wert ist nicht bekannt.

3. Glucosurie

Die *Glucosurie* ist stets ein auffallender Harnbefund, bei dem geklärt werden muß, welcher Krankheit er zugehört. Bei dem harmlosen *renalen Diabetes* (Glucosuria innocens) ist die

sog. Nierenschwelle für Glucose herabgesetzt, so daß eine Glucosurie bei normalem Blutzucker besteht. Diese dominant erbliche renale Funktionsstörung ist aber keine Nierenerkrankung im engeren Sinne und führt auch nicht zum echten *Diabetes mellitus*. Die Glucosurie dieser Stoffwechselstörung ist Folge des erhöhten Blutzuckers, wobei die Niere organisch und auch funktionell vollkommen intakt sein kann. Die Glucosurie tritt hierbei also auf, wenn die sog. Nierenschwelle überschritten ist.

Die filtrierte Glucosemenge („load") wird in den proximalen Tubuluszellen praktisch vollständig aktiv rückresorbiert. Wenn alle Nephrone die gleiche Kapazität für die Rückresorption hätten, so müßte diese Kapazität von einer bestimmten Blutzuckerkonzentration an überschritten sein und jetzt Glucose im Harn erscheinen. Da die Nephronpopulation des Menschen aber unterschiedlich ist, wird die Nierenschwelle für Blutzucker in dem Augenblick schon überschritten, in dem die ersten Nephrone mit subnormaler Rückresorptionskapazität „gesättigt" sind. Im Harn erscheint also bereits Glucose, obwohl das Gros der Nephrone — mit normaler Rückresorptionskapazität — die filtrierte Glucosemenge noch rückresorbieren kann. Der Blutzuckerwert dieser „Nierenschwelle" liegt beim gesunden Menschen bei 180 mg-%, d.h. bei diesem Wert werden 225 mg Glucose/min filtriert (GFR von 125 ml × 180 mg-% Blutzucker). Steigt die Blutzuckerkonzentration weiter an, so wird allmählich das Gros der normalen Nephrone auch gesättigt und entsprechend nimmt die Glucosurie zu. Erst wenn alle Nephrone saturiert sind, ist das Tm-Glucose erreicht, welches für den Mann um 375 mg/min/1,73 m^2 Körperoberfläche und bei der Frau um 300 mg/min/1,73 m^2 liegt. Nierenschwelle und Tm-Werte sind also unterschiedliche Größen.

Wenn bei normaler GFR die Kapazität einzelner Nephrone zur Glucoserückresorption stark herabgesetzt ist, das Gros aber eine normale Kapazität hat, so wird eine Glucosurie schon bei normalem Blutzucker bestehen (=niedrige „Nierenschwelle"), obwohl das Tm-G der gesamten Niere praktisch normal groß ist. Dies trifft für eine Form des renalen Diabetes zu, bei dessen anderer Form auch das Tm-G herabgesetzt ist.

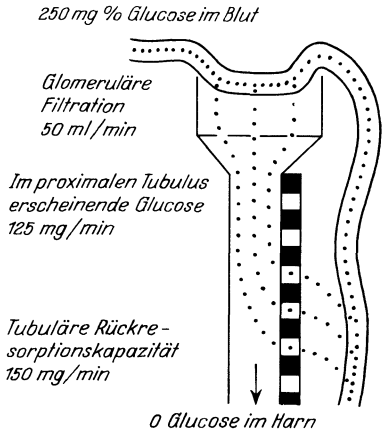


Abb. 14. Diabetes mellitus und Nephrosklerose. Trotz Hyperglykämie bleibt der Harn wegen der reduzierten GFR zuckerfrei

Wenn andererseits die GFR reduziert ist, wie z.B. bei der Nephrosklerose oder der diabetischen Nephropathie, so wird den Tubuli weniger filtrierte Glucose in mg/min angeboten. Diese verringerte Glucosemenge können auch diejenigen Tubuli noch komplett rückresorbieren, die gegenüber der Norm bereits eine herabgesetzte Tm-Glucose haben. Jetzt ist die „Nierenschwelle" des Blutzuckers erhöht, auch wenn das Tm-G herabgesetzt ist. In diesen Fällen ist die Reduktion der GFR also der Grund für eine fehlende Glucosurie trotz deutlicher Blutzuckersteigerungen (s. Abb. 14).

4. Hämaturie

Bei einfacher mikroskopischer Betrachtung sind bei der Frau in der periodenfreien Zeit nicht mehr als 1—2 Erythrocyten und beim Mann nur ganz selten 1 Erythrocyt pro Blickfeld zu sehen. Mit der quantitativen Zählung nach Addis findet man beim Nierengesunden eine Ausscheidung bis zu 2000 Erythrocyten/min. Die *Makrohämaturie* ist an der dunkelroten Harnfarbe zu erkennen und mikroskopisch durch die massenhaft vorhandenen Erythrocyten von der Hämoglobinurie zu trennen, bei der diese fehlen. Eine *Mikrohämaturie* kann mit dem Mikroskop erkannt werden. Man sieht dann praktisch in jedem Blickfeld einzelne Erythrocyten.

Die *Ursachen* für eine Hämaturie sind vielfältig (s. Tabelle 3). Lediglich das Auftreten von *Erythrocyten-Cylindern* ist beweisend für die Herkunft der Erythrocyten aus dem Nierenparenchym und hier vorwiegend aus dessen glomerulärem Anteil. Wenn keine Ursache zu finden ist, wird die H. als „essentiell" bezeichnet, die einige Autoren auf den atypisch oberflächlichen Verlauf kleinster Venen in der Submucosa der Nierenpapille und der Harnblase bei sonst organisch intakten Nieren zurückführen. Diese essentielle H. kommt bei Jugendlichen vor und verschwindet im Erwachsenenalter. Ehe man sich aber mit dieser Diagnose zufrieden gibt, sollte ein genügend langer Beobachtungszeitraum verstrichen sein, in dem sich keine anderen Ursachen für die H. doch noch gezeigt haben. Oftmals steckt hinter der „essentiellen" H. die hämaturische Verlaufsform einer Pyelonephritis, wobei sich die Entzündung z.B. isoliert nur in einem Nierenkelch abspielen kann. Alle anderen Ursachen einer H. (s. Tabelle 3) kommen ebenso in Frage.

Das Ausmaß der Hämaturie bzw. deren Änderung kann als ein Hinweis auf die Aktivität der zugrunde liegenden Schädigung gewertet werden. So ist z.B. die Makrohämaturie zu Beginn der akuten Glomerulonephritis ein Aus-

Tabelle 3. *Hämaturieursachen*

Nieren:
Akute Glomerulonephritis
Chronische Glomerulonephritis
Pyelonephritis
Purpura Schoenlein-Henoch,
Tuberkulose
Cystennieren
Tumor
Stein
Verletzung
Endocarditis lenta
Hämorrhagische Diathesen
Infarkt, Papillennekrose
Cardiale Stauung
Blutkrankheiten
Ureter:
Stein
Ureteritis
Tumor
Blase:
Stein
Cystitis
Papillom
Tumor
Divertikel
Prostata:
Hypertrophie, Tumor
Urethra:
Striktur, Ruptur
Urethritis

druck der schweren, akuten glomerulären Entzündung, während die exsudativen Veränderungen bei der chronischen Glomerulonephritis eine Mikrohämaturie wechselnden Ausmaßes bewirken. Frische Schübe dieser Erkrankung oder Remissionen können mit der quantitativen Zählung gut verfolgt werden. Auch die sehr langsam sich entwickelnden Gefäßveränderungen im Zuge einer essentiellen Hypertonie führen nur zu einer geringen Erhöhung der Erythrocytenausscheidung, während die akuten, nekrotisierenden Schübe der malignen Hypertonie mit einer Makrohämaturie einhergehen können. *Einseitige* Hämaturien weisen auf den Befall der entsprechenden Niere bzw. des zugehörigen Urogenitalsystems hin und werden an entsprechender Stelle besprochen.

5. Leukurie

Bei nur qualitativer Betrachtung des Harnsedimentes werden beim Mann selten 1—2 Leukocyten im Blickfeld gesehen. Für die Frau trifft dasselbe zu, jedoch werden häufig mehrere Leuko/Blickfeld als Folge ungenügender Reinigung gesehen. Bei der quantitativen Zählung nach Addis schwankt die Leukocytenausscheidung des Nierengesunden zwischen 2000 und 4000 Zellen/min, die bei Fieber oder körperlicher Anstrengung wie die Zahl der Erythrocyten leicht ansteigen kann. Im Gegensatz zu der Hauptursache der Hämaturie, — einer entzündlichen oder degenerativen Gefäßveränderung — beruht die Leukurie vorwiegend auf exsudativen Veränderungen der Gewebe. Hierbei ist die häufigste Ursache der Leukurie eine Infektion der Niere und ableitenden Harnwege, obwohl auch die sterilen Exsudationen und die degenerativen Veränderungen, z.B. einer chronischen Glomerulonephritis oder einer Arteriolosklerose bei Hypertonie, zu einer leichten Leukurie führen können. Von *Pyurie* spricht man bei massiver Leukurie, die auf den überwiegenden Befall der ableitenden Harnwege hinweist (Pyelitis, Hydronephrose, Nierentuberkulose). Die Leukocyten können auf Grund ihrer Eigenbewegung alle Nierengewebsabschnitte durchwandern, gelangen in die Tubuluszelle und von hier aus in das Tubuluslumen.

Das Auftreten von *Leukocytencylindern* beweist die Herkunft der Leukocyten aus der Niere selbst. Es hat sich herausgestellt, daß die Auftrennung nach lymphocytären und polymorphkernigen Leukocyten keine funktionellen oder diagnostischen Hinweise gibt. Ein Überwiegen der Leukocyten über die Erythrocyten wird oft bei Pyelonephritis gefunden, ist aber nicht beweisend für diese Nierenerkrankung, auf die lediglich das Überwiegen von Leukocytencylindern vor anderen Cylinderarten deutlich hinweist. Eine Zeitlang wurde auch den sog. „Glitzerzellen" eine spezifische Bedeutung für die Pyelonephritis beigemessen. Hierbei handelt es sich um auffallend große Granulocyten, deren Granula eine deutliche Brownsche Molekularbewegung zeigen (Sternheimer). Es hat sich aber zeigen lassen, daß das „Glitzerphänomen" in Abhängigkeit von der Harnosmolarität auftritt und daher nicht spezifisch für eine bestimmte Nierenerkrankung ist.

6. Cylindrurie

Die *Cylinder* entstehen im allgemeinen in den distalen Nephronabschnitten und werden durch den intratubulären Druck mit ausgespült. Die Cylinderbreite entspricht dem Lumen des Bildungsorts. Man unterscheidet nichtcelluläre und celluläre Cylinder.

Die Matrix der *nichtcellulären* Cylinder ist präcipitiertes Eiweiß. Auf die Cylinderbildung haben die Osmolarität und der pH-Wert des Harnes sowie die Konzentration und Natur des Harneiweißes Einfluß. Im hypotonen oder alkalischen Harn ist die Bildung der hyalinen Cylinder erschwert, deren Matrix die Grundlage für

Bilirubin-, Hämoglobin- oder Myoglobincylinder abgibt. Die breiten *Wachscylinder* stammen aus den Harnsammelrohren und gehen aus degenerierten cellulären Cylindern hervor. Die *Fettcylinder* bestehen vorwiegend aus Lipoiden und treten zusammen mit ovalen Fettkörpern bei massiver Proteinurie im Verlauf des „nephrotischen Syndroms" auf. Die feiner *granulierten* Cylinder bilden sich aus Eiweißfällungen in sehr saurem Harn oder entsprechen cellulären Cylindern, die bereits degeneriert sind.

Die *cellulären* Cylinder werden nach der vorherrschenden Zellart benannt. Das Auftreten der Leukocytencylinder beweist, daß diese Leukocyten aus der Niere stammen. Leukocyten in kleiner oder großer Menge, auch Leukocytenhaufen, können ebensogut aus den abführenden Harnwegen stammen. Die gleiche Überlegung gilt für die Erythrocytencylinder. Die Epithelzellcylinder werden aus abgeschilferten Tubulusepithelien gebildet und weisen auf eine aktive Nephropathie mit Tubulusbefall hin. Häufig findet man die Epithelcylinder bei der akuten tubulären Nekrose und bei der Papillennekrose im Ablauf einer diabetischen Nephropathie, hier vorwiegend als Folge einer komplizierenden Pyelonephritis. Bei schweren Niereninsuffizienzen können im Finalstadium Insuffizienzcylinder gefunden werden, die sehr breit und homogen sind und wahrscheinlich am Ende der Harnsammelröhren oder in den Ausführungsgängen selbst entstehen. Ihre Bildung setzt eine Stase des Tubulusharns voraus, weshalb ihr Erscheinen auf den Ausfall von Nephronabschnitten hinweist. Man findet sie auch in der polyurischen Phase im Anschluß an eine akute Anurie.

7. Chylurie

Bei Übertritt von Lymphe in den Harn besteht eine *Chylurie*. Der Harn sieht milchig aus. Nach längerem Stehen bildet sich eine obere Schicht aus fettigem Material. Am Boden findet sich immer Blut- und Zelldetritus. Eine Pyelonephritis ist immer vorhanden. Die Ursache der Chylurie ist eine Verlegung der Lymphpassage zwischen den abdominellen Lymphbahnen und dem Ductus thoracicus. Dieser Block führt zu dilatierten Lymphräumen in der Niere mit Rupturen in die Tubuluslumina. Die häufigste Ursache ist eine Filarieninfektion, in seltenen Fällen können Nierentumoren das gleiche Bild erzeugen. Die milchige Trübung des alkalischen Harnes neuropathischer Jugendlicher („Milchpisser") ist von der Chylurie zu trennen. Die Phosphatniederschläge können durch Ansäuern des Harns in Lösung gebracht werden.

IV. Das akute Nierenversagen (ANV)

Die normale Nierenfunktion kann im Verlauf einer Vielzahl von extrarenalen Erkrankungen plötzlich versagen. Dieses akute Nierenversagen („acute renal failure") wird zunächst erkennbar durch eine Oligurie oder Anurie mit Anstieg der Retentionswerte im Serum (Kreatinin, Harnstoff, Rest-N), wobei oft das Initialstadium übersehen wird, weil die Symptome des extrarenalen Grundleidens das klinische Bild beherrschen. Während der Begriff „akutes Nierenversagen" von Klinikern geprägt wurde, bezeichnet die „akute Tubulusnekrose" („acute tubular necrosis") das pathologisch-anatomische Substrat, welches überwiegend der oligo-anurischen renalen Parenchymschädigung zugrunde liegt und im Verlauf von *akuten Nierenischämien* oder bestimmten *Vergiftungen* gefunden wird. Im typischen Fall erscheinen die Nieren geschwollen, die Rinde blaß und die Markregion gestaut.

Nach den Mikrodissektionsstudien von Oliver lassen sich diese beiden Schädigungsfaktoren im Prinzip auch *anatomisch* auseinanderhalten. Bei der *ischämischen* Schädigung findet man Rupturen und in Bruchstücken angeordnete Basalmembranen mit vollständiger Auflösung der regulären Tubulusstrukturen mit begleitendem interstitiellen Ödem, welches als Tubulusflüssigkeit angesehen wird, die durch die „Lecks" zurückströmen kann („Tubulorhexis"). Besonders auffallend ist das fleckförmige Auftreten der ischämischen Schäden. Gebiete mit schwersten tubulären Veränderungen können neben Arealen liegen, an deren Tubuli anatomisch nichts auffällt. Im Gegensatz hierzu imponieren die *nephrotoxischen* Alterationen durch die universelle Nekrose der Tubuluszellen entlang einer für die Vergiftungsnoxe kennzeichnenden Tubulusstrecke, wobei die Basalmembran jedoch intakt bleibt. Die Glomerula sind hierbei im allgemeinen weniger betroffen. Sie zeigen lediglich Verdickungen der Capillarschlingen im wechselnden Ausmaße. Deutliche, ischämiebedingte Veränderungen sind an ihnen bei der Rindennekrose zu sehen.

Die *Ausheilung* wird nach Oliver durch Ödemresorption eingeleitet. Entlang der intakt gebliebenen Basalmembran werden die Epithelzellen neu gebildet und schließen die entstandenen Zell-Lücken. In den Gebieten mit rupturierten Basalmembranen ist die Epithelisierung nicht mehr möglich, weshalb man auch noch Jahre nach einem ausgeheilten ANV fleckförmig verteilte Partien mit interstitieller Fibrose und tubulärer Atrophie finden kann.

1. Ursachen

Die *Ursache* eines ANV ist oft nicht einfach zu klären, weil mehrere pathogenetische Faktoren bekannt sind, die zu dem einheitlichen Bild der Oligo-Anurie mit relativ schnell sich entwickelnder Urämie führen. Klinisch und auch pathophysiologisch ist aber eine grobe Einteilung in prärenale, renale und postrenale Ursachengruppen möglich (Merrill). Diese Unterteilung hat auch Vorteile für die therapeutische Orientierung, weil die prä- und postrenalen Gruppen auf geeignete Behandlung im allgemeinen prompt diuretisch reagieren, während die renale Gruppe auf die gleichartige Behandlung nicht anspricht.

Zu den *prärenalen* Ursachen sind alle extrarenalen Störungen zu rechnen, die zu einer Ab-

nahme der Nierendurchblutung und der Filtration als Folge einer Abnahme des Blutvolumens mit oder ohne Blutdruckabfall führen. Diese *Hypovolämie* kann durch Blutungen jeder Art bedingt sein, besonders häufig aus dem Gastrointestinaltrakt sowie durch Natrium- und Wasserverluste, z. B. durch Erbrechen, Diarrhoen, Magensonden oder auch durch eine osmotische Diurese infolge einer diabetischen Acidose oder einer Nebenniereninsuffizienz. Eine Hypovolämie folgt aber auch auf Volumenverluste „nach innen", wie sie bei Flüssigkeitsansammlungen in den Pleurahöhlen, dem Bauchraum (Ascites) und im interstitiellen Raum (Ödem) auftreten. Als Folge der Hypovolämie kommt es häufig zu *arteriellem Druckabfall* mit zunehmender Vasoconstriction der Niere. Dieses Bild des klinischen *Schocks* findet sich nach Verletzungen oder Verbrennungen, aber auch nach Herzinfarkt und Lungenembolie sowie bei bakterieller Sepsis und Hämolysen. Gelingt es, Volumen und Blutdruck vor Eintritt der ischämischen Tubulusnekrose zu beheben, so gehen die Zeichen der bisher nur „funktionell" bedingten Nierenfunktionseinschränkung zurück. Bei längerer Dauer der renalen Vasoconstriction aber wird das bisher prärenale zu einem „renalen" Nierenversagen auf dem Boden von Tubulusnekrosen.

Die *renalen* Ursachen sind im weiteren Sinne die Folgezustände der prärenalen Gruppe und im engeren Sinne primäre Nierenerkrankungen, nephrotoxische Gifte und allergisch-toxische Reaktionen (Tabelle 4).

Unter einem *postrenalen* akuten Nierenversagen versteht man ausschließlich die postrenal bedingte Anurie. Die Nierenfunktion ist bei Verlegung der Harnwege durch den Rückstau zwar reduziert, jedoch nicht aufgehoben, so daß kein echtes Nierenversagen vorliegt. Mit Beseitigung der Harnabflußstörung ist deshalb auch die Anurie beseitigt. Eine *totale* Anurie von mehr als 24—48 Std Dauer ist bei prärenalen und renalen Ursachen selten, aber typisch für eine komplette Verlegung der Harnwege (doppelseitige Nephrolithiasis, Tumoren, Ureterfibrosen, Prostatahypertrophie). Ein doppelseitiger gleichzeitiger Harnleiterverschluß, z. B. durch Steine, ist zwar selten, häufiger aber der Steinverschluß eines Ureters bei bereits ausgefallener kontralateraler Niere. Die Prostatahypertrophie kann Ursache einer akuten Anurie sein, wenn bisher kompensierte Prostatiker Medikamente erhalten, die den Tonus der Blasenmuskulatur herabsetzen (z. B. Ganglienblocker, Antihistaminica). Wird mittels Katheter die Harnblase leer gefunden, so liegt eine Ureterenverlegung oder ein echtes akutes Nierenversagen vor, bei voller Blase handelt es sich um eine Harnverhaltung.

Tabelle 4. *Renale Ursachen des ANV*

Primäre Nephropathien:
akute Glomerulonephritis
Pyelonephritis (Papillennekrose)
Periarteriitis nodosa
Nierenarterienembolien
sekundäre Hyperurikämie (bei Leukämien)
M. Weil
Nephrotoxine:
Tetrachlorkohlenstoff
Anorganisches Quecksilber
Schwermetalle
Chromate, Kaliumoxalat
Äthylenglykol
Borsäure
Pilzgifte
Allergisch-toxische Reaktionen:
Sulfonamide
Rö-Kontrastmittel
Phenylbutazon
Phenindion

2. Pathophysiologie der Oligo-Anurie

Als Folge der ischämisch-nephrotoxischen Tubulusnekrosen entwickelt sich die Oligo-Anurie, deren *pathophysiologischer Mechanismus* noch nicht in allen Einzelheiten aufgeklärt ist. Einfach ist die Anurie durch Thrombose oder embolischen Verschluß der Nierenarterie zu erklären, auch durch Thrombosen der afferenten Arteriolen mit Infarzierung des Glomerulum und Zerstörung des ganzen Nephrons. Diese Veränderungen liegen bei der postpartalen Rindennekrose vor. Schwierig wird aber die Erklärung in anderen Fällen, bei denen trotz Oligo-Anurie aus renaler Ursache zwar eine verminderte, aber noch eindeutig vorhandene Nierendurchblutung nachweisbar blieb. Auf verschiedenen experimentellen Wegen ließ sich wahrscheinlich machen, daß die glomeruläre Filtration nicht vollständig sistiert. Das noch gebildete Filtrat muß also vollständig rückresorbiert worden sein, weil kein definitiver Harn mehr erscheint. Es wird vermutet, daß das gebildete Filtrat durch die strukturlosen Tubulusepithelien, die funktionell nur noch eine Membran darstellen, bzw. durch die Rupturen infolge des onkotischen „Sogs" des peritubulären Plasmas passiv in das Interstitium rückdiffundiert, dort zur Ödembildung führt und durch Blut und Lymphe abtransportiert wird. Verschiedene Untersucher vertreten andererseits die Ansicht, daß die Bildung des Ultrafiltrates doch viel geringer sei, als auf Grund der oftmals anatomisch weitgehend intakt erscheinenden Glomerula und der noch vorhandenen Durchblutung angenommen werden könnte. Die stärkere Reduktion der GFR ließe sich durch das interstitielle Ödem mit Kom-

pression der Tubuluslumina und einem sekundären Rückstau (Bohle) oder durch einen juxtaglomerulären Rückkoppelungsmechanismus (Thurau) erklären.

Die Natriumkonzentration am Beginn des distalen Tubulus liegt immer unter den Plasmawerten und beträgt normalerweise etwa 30—90 mval/Liter. Eine tubuläre Funktionsstörung, insbesondere jegliche Schädigung der aktiven Natriumresorption im dicken aufsteigenden Teil der Henleschen Schleife muß zu höheren, maximal isotonen Natriumkonzentrationen des Harns im Bereich der Macula densa führen. Dadurch kommt es, vermutlich über eine Reninfreisetzung, zur Kontraktion des Vas afferens und zur Verminderung der Filtration. Auf diese Weise hätte also eine tubuläre Insuffizienz (Wollheim) eine Rückwirkung auf das Glomerulum und die Filtrationsrate und würde die Entwicklung und das Weiterbestehen einer Oligo-Anurie begünstigen.

3. Klinischer Verlauf

Der *klinische Verlauf* eines akuten Nierenversagens wird in der Regel zunächst von den Symptomen des extrarenalen Grundleidens beherrscht. Jeder akute Volumenmangel und jedes klinische *Schockbild*, mit oder ohne Blutdruckabfall, müssen als potentielles Initialstadium eines ANV betrachtet werden. Die kontrollierte Harnsammlung/24 Std ist die einfachste Maßnahme zur prompten Erfassung des Cardinalsymptoms Oligurie. Die Dauer der Oligo-Anurie ist unterschiedlich und hat keine Beziehung zu der auslösenden ischämischen oder nephrotoxischen Ursache. Wenn die Harnproduktion nicht nach etwa 7—11 Tagen spontan in Gang kommt, ist das urämische Stadium voll ausgeprägt und endet ohne Dialyse tödlich. Seit Anwendung der künstlichen Niere hat man gelernt, daß das Intervall bis zum Wiedereinsetzen der Diurese viel länger sein und manchmal bis zu 30 Tagen betragen kann. Nach Wiedereinsetzen der Harnausscheidung vermag diese im Stadium der Polyurie in wenigen Tagen auf 3—5 Liter/Tag anzusteigen.

Im Verlauf der *oligurischen Phase* treten als Folge der ungenügenden Ausscheidung allmählich verschiedene Störungen auf. Unkontrolliertes Trinken und falsch bilanzierte Infusionstherapie führen rasch zu *Überwässerung*, die noch verstärkt wird durch den Anteil metabolischen Wassers. Der Abbau von 100 g Fett führt z. B. zur Bildung von 100 ml Wasser. Periphere Ödeme fehlen in gröberer Ausprägung oftmals, sie sind häufig nur präsacral vorhanden und werden deshalb übersehen. Das Gesicht ist uniform gedunsen. Eine zunehmende Tachy- und inspiratorische Dyspnoe bei klinisch unauffälligem Lungenbefund und vergrößerter Blutdruckamplitude weisen auf die Entwicklung einer Flüssigkeitslunge („fluid lung") hin, mit vorwiegend interstitieller Flüssigkeitsansammlung, die röntgenologisch eindrucksvolle und ausgedehnte Veränderungen macht. Die tägliche Gewichtskontrolle mit der Bettwaage schützt am besten vor der Überwässerung, eine tägliche Gewichtsabnahme um 300—500 g beweist eine optimale Flüssigkeitsbilanz: Der Gewichtsabfall beruht auf dem gesteigerten Gewebsabbau durch die Intoxikation und die mangelhafte Nahrungsaufnahme. Die tägliche Flüssigkeitszufuhr sollte nicht größer als 400—600 ml zuzüglich des Ersatzes des renalen Wasserverlustes sein. Der durchschnittliche tägliche extrarenale Wasserverlust beträgt 400—600 ml (respiratio insensibilis 300—500 ml, mit den faeces 100 ml). Wenn eine Wasserrentention sich ohne gleichzeitige Natriumretention entwickelt, erfolgt die Wasserverteilung durch die intra- und extracelluläre Flüssigkeit, so daß ein Hirnödem bei *Hyponatriämie* mit epileptiformen, lebensbedrohlichen Anfällen eintreten kann. Die Hyponatriämie ist also kein Zeichen für Natriummangel, sondern weist auf eine Verdünnung der Körperflüssigkeit hin, wobei der Gesamtnatriumbestand sogar erhöht sein kann.

Da die im Stoffwechsel gebildeten fixen Säuren nicht ausgeschieden werden können, kommt es zur Entwicklung einer *Acidose*, die zunächst durch Verringerung der Komponenten im CO_2-Bicarbonatpuffersystem kompensiert gehalten wird, so daß ein wesentlicher Abfall im pH-Wert des Körpers nicht eintritt. Mit weiterer Anhäufung der metabolischen Säuren kommt es aber zu einer weiteren Verminderung des Bicarbonatbestandes, wobei sich unter einem Wert von etwa 17 mval/Liter eine dekompensierte Acidose mit Zunahme der H-Ionen-Konzentration und Abfall des pH-Wertes einstellt. Dann rückt in den Vordergrund des klinischen Bildes eine Vertiefung der Atmung (Kußmaulsche Atmung), die ohne dyspnoische Beschwerden einhergeht und beim ANV selten solche Ausmaße erreicht, wie sie den schweren Acidoseformen beim diabetischen Koma entsprechen.

Das Syndrom der *Kaliumvergiftung* resultiert nicht allein aus der absoluten Höhe des Serumkaliums, sondern hängt auch von anderen Faktoren ab, wie dem Grad der Hyponatriämie, einer Hypocalcämie, Acidose, Dehydrierung und Anoxie. Deutliche EKG-Veränderungen bestehen im allgemeinen erst bei einer *Hyperkaliämie* um 9 mval/Liter, können aber bei 7 mval/Liter bereits erkennbar sein. Der Anstieg des Serumkaliums wird bei einer Anurie um so stärker sein, je ausgeprägter der Katabolismus ist (Fieber, Verletzung, Operationen, schwere Acidose). Im Vordergrund des klinischen Bildes stehen allgemeine Schwäche und Paraesthesien, seltener aufsteigende Lähmungen und abgeschwächte Sehnenreflexe. Besonders eindrucksvoll sind die Herz- und Kreislaufveränderungen.

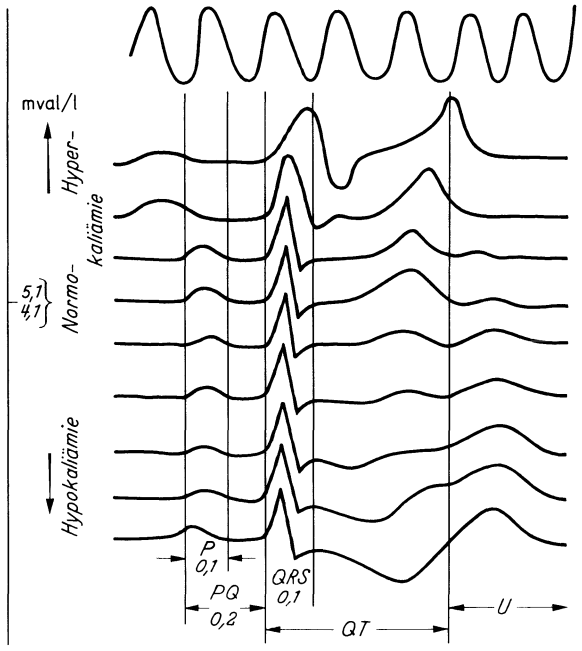


Abb. 15. Schematische Darstellung der EKG-Veränderungen in Abhängigkeit vom Serum-Kalium-Spiegel. (Aus Losse, 1963)

Es kommt zum Blutdruckabfall mit einem peripheren Kreislaufkollaps bei anfänglicher Bradykardie, die in eine Arrhythmie übergeht und aus der sich schließlich Kammerflimmern mit diastolischem Herzstillstand entwickeln kann. Die Tendenz zur Kaliumvergiftung ist nicht immer an den Bewegungen der Kaliumkonzentration im Serum abzulesen, da nicht der absolute Wert der Kaliumkonzentration maßgebend ist, sondern das Verhältnis von intra- zu extracellulärem Kalium. Eine Störung in diesem Verhältnis wirkt sich auf das Reizleitungssystem aus, so daß entsprechende Veränderungen im EKG auf die sich anbahnende oder eingetretene Gefahr aufmerksam machen (Abb. 15). Zunächst kommt es bei einer Hyperkaliämie zur Ausbildung hoher, spitzer, sog. „zeltförmiger" T-Zacken. Mit eingetretener Intoxikation finden sich dann die Zeichen einer universellen Hemmung der Erregungsausbreitung im Herzen, wie PQ-Verlängerung und QRS-Verbreitung. Die Kammer-Komplexe ähneln schließlich einer ventriculären Tachykardie.

Aber auch ohne Hyperkaliämie bzw. Kaliumintoxikation sind die Symptome von seiten des *Herz-Kreislaufsystems* auffallend. *Arrhythmien* hängen wahrscheinlich mit der Acidose und den Änderungen in der Elektrolytzusammensetzung der EZF zusammen, besonders dann, wenn durch entsprechende therapeutische Maßnahmen die Konzentration von Natrium im Serum rasch ansteigt oder diejenige von Kalium schnell abfällt. Bei etwa 20% der Fälle findet sich eine urämische fibrinöse *Perikarditis* mit dem typischen systolisch-diastolischen Reibegeräusch, die mit Beseitigung des ANV wieder verschwindet. Die Entwicklung einer *Hypertonie* mit Anstieg des systolischen Wertes und geringeren diastolischen Werten bei Amplitudenerweiterung weist auf die Bedeutung von Salz und Wasser für die Pathogenese einer Hypertonie hin. Die Beseitigung des Flüssigkeitsüberschusses bei ANV bringt die systolische Hypertonie zum Verschwinden. In einigen Fällen wurde in der oligurischen Phase ohne erfaßbaren Flüssigkeitsüberschuß auch ein diastolischer Blutdruckanstieg mit erhöhter Reninaktivität im Blutplasma gefunden, die in der polyurischen Phase wieder verschwunden waren. Demnach kann an der Hypertonie des akuten Nierenversagens das pressorische Renin-Angiotensin-System beteiligt sein.

Von seiten des *Magen-Darm-Traktes* sind die Zeichen beim ANV geringer ausgeprägt und auch seltener als bei der chronischen Niereninsuffizienz. Die häufigsten Symptome sind Übelkeit und Erbrechen als Folgen der allgemeinen Stoffwechselstörung und der urämischen Gastritis.

Auffallend sind die Symptome von seiten des *zentralen Nervensystems*. Schläfrigkeit, verringerte Ansprechbarkeit und Desorientiertheit können in ihrer Ausprägung sehr rasch wechseln und sind häufig verbunden mit Hyperreflexie, motorischer Unruhe, spontanen, mehr oder minder ausgeprägten Zuckungen der Extremitäten, besonders der Finger bei ausgestreckter Hand („flapping sign"). Dieses Bild kann umschlagen in stuporöse Zustände, die bei Fortbestehen der Oligo-Anurie mit zunehmender Urämie im Coma uraemicum enden. Die Symptome sind auf die allgemeine Stoffwechselstörung zu beziehen, die sich auch in diffusen und erheblichen Änderungen im Elektroencephalogramm äußern kann und mit dem raschen Anstieg der Rest-N-Substanzen zusammenhängt. Harnstoff kann in die Gehirnsubstanz nicht so schnell wie in die anderen Körpergewebe hineindiffundieren. Deshalb ist bei dem akuten Nierenversagen das *cerebrale Blut* für die Umgebung *hyperosmolar* und führt zu einer mäßigen Dehydrierung, obwohl das Gesamtkörperwasser zugenommen haben kann.

Die *Anämie* ist vorwiegend toxisch und zusätzlich durch die Hypervolämie bedingt. Vielleicht ist die Erythropoetinproduktion in der Niere bereits herabgesetzt. Die Erythrocytenüberlebenszeit kann verkürzt gefunden werden (extracorpusculärer hämolytischer Faktor). Noch Wochen nach überstandenem ANV und Normalisierung der Retentionswerte im Serum kann eine mäßige Anämie bestehen bleiben, deren Entwicklung im einzelnen auch heute noch nicht geklärt ist.

Der Patient ist von *Infektionen* stets bedroht, die häufig zum Tode führen. Das Knochenmark des Urämikers reagiert zwar quantitativ mit normaler Leukocytenvermehrung, jedoch fehlt diesen die Fähigkeit zur normalen Phagocytose. Offensichtlich sind außerdem die immunologischen Abwehrreaktionen (toxisch?) herabge-

setzt. Die Eintrittspforte für Bakterien stellen oft die Verletzungen dar, die zu dem ANV bei einem „Crush" geführt haben, oder Operationswunden. Die Symptome einer Septicämie können leicht übersehen werden, weil die urämischen Zeichen von seiten des ZNS überwiegen. Die vorwiegende Mundatmung (Acidose, Somnolenz) trocknet die Mundschleimhaut aus, was zu Mundinfektionen prädisponiert. Am häufigsten aber werden Infektionen durch einen Blasenkatheter in die „stagnierenden" Harnwege eingeschleppt, weshalb die Indikation zur Katheterisierung der Blase oder der Ureteren streng gestellt und die Katheterpflege konsequent durchgeführt werden soll.

Das Wiedereinsetzen der Harnausscheidung auf 400 ml/Tag kündigt die funktionelle Wiederherstellung der Nieren an. Der Harn enthält mäßig Eiweiß, Cylinder, mehr Erythrocyten als Leukocyten und oftmals Spuren von Glucose. Die Harnmenge steigert sich dann täglich um etwa das Doppelte bis auf Werte um 3—5 Liter/Tag. Dieses Stadium der *Polyurie* zeigt an, daß die glomeruläre Filtration anzusteigen beginnt und der epitheliale tubuläre Zellverband im wesentlichen anatomisch wieder hergestellt ist, während seine funktionelle Reparation verzögert abläuft. Der großen Harnmenge steht also eine immer noch deutlich reduzierte GFR gegenüber, so daß die „harnpflichtigen" Substanzen noch nicht genügend ausgeschieden werden können. Je nachdem, ob die Polyurie noch im Stadium eines gesteigerten Katabolismus auftritt, können die Werte von Harnstoff bzw. Rest-N zunächst erhöht bleiben oder sogar weiter ansteigen, während das Serumkreatinin infolge der zunehmenden GFR bereits absinkt.

Zunächst ist die Harnflut hyposthenurisch. Es wird mehr Wasser als Salz ausgeschieden, weil die Tubuluszellen zum Teil noch ADH-refraktär sind. In diesem Stadium ist das regenerierte Epithel auch noch abgeflacht. Die Hyposthenurie nähert sich dann aber bald der *Isosthenurie* durch die volle Entwicklung einer osmotischen Diurese, die letztlich darauf beruht, daß das filtrierte Substanzangebot an die Tubuli für deren Rückresorption noch zu hoch ist. Das Resultat der isosthenurischen Polyurie ist die Ausschwemmung bisher retinierter Metaboliten und manifester oder okkulter Ödeme. Die Ödemausschwemmung (obligate Gewichtsabnahme!) ist nach kurzer Zeit abgeschlossen und von jetzt ab bedeutet die *isosthenurische Polyurie von mehreren Litern am Tag die Gefahr eines Wasser- und Salzverlustes*, der durch entsprechende Zufuhr verhindert werden muß. In dieser Phase treten Kaliumverluste ein, die noch verstärkt werden durch den reparativen Glykogenaufbau mit Rückstrom von Kalium in die Zellen des Körpers. Digitalisierte Patienten sind durch die Hypokaliämie besonders bedroht, deren Myokardauswirkung oft an typischen EKG-Veränderungen zu erkennen ist (Abb. 15), besonders an der Negativierung der T- und dem Manifestwerden der U-Welle. Ist die postanurische Polyurie sehr massiv und langanhaltend, können auch Magnesium- und Calciumverluste auftreten, die zur Krampfneigung des nicht mehr urämischen Patienten führen. Elektrolytstörungen, zu rasche Entwässerung (Thrombose, Embolie) und die anhaltende Resistenzschwäche bedrohen nach wie vor die Patienten, deren Allgemeinbefinden sich so gebessert hat, daß man an eine Gefährdung nicht mehr denkt! Nach Merrill sterben in diesem Stadium noch 20% der Patienten.

In einzelnen Fällen verläuft die Tubulusnekrose nicht mit einer Oligurie oder deren Phase ist so kurz, daß sie übersehen wird. In diesen Fällen schwankt die Harnmenge um 1000 ml/Tag. Erst der Anstieg der Retentionswerte im Serum macht auf diese Form des ANV aufmerksam. Der Harn ist auch isosthenurisch und seine Natriumkonzentration liegt auch über 30 mval/Liter wie im Stadium der Oligurie.

Die *Prognose* des ANV ist nach Überwindung auch der Komplikationen während der polyurischen Phase gut, hängt aber natürlich davon ab, ob bisher normale oder bereits organisch geschädigte Nieren betroffen wurden und davon, ob sekundäre Folgen eines nephro-toxischen Agens, wie z. B. eine Nephrocalcinose, sich entwickeln. Noch nach Monaten lassen sich diskrete Partialstörungen feststellen (eingeschränktes Konzentrationsvermögen, reduziertes Tm_{PAH}), die aber die globale Nierenfunktion nicht beeinträchtigen. Auch die echten *Defektheilungen* zeigen zwar eine konstante Reduktion der renalen Hämodynamik (multiple Parenchymnarben), führen aber nicht zu einer Niereninsuffizienz. Anders ist die Entwicklung nach einer ausgeprägten und langanhaltenden Nierenischämie wie bei der *akuten Rindennekrose*, bei der viele Glomerula und die zugehörigen Nephrone zerstört werden. Die meisten dieser Patienten kommen aus der Anurie nicht mehr heraus und sterben auch bei Anwendung der Dialyseverfahren an ihrem Grundleiden bzw. an Infektionen. Bei den wenigen Patienten, die zunächst überleben, entwickelt sich allmählich eine Nephrocalcinose mit Nierenschrumpfung und maligner Hypertonie, an deren Folgen der Tod dann innerhalb von 1—2 Jahren eintritt.

4. Differentialdiagnose

Relativ oft steht der Arzt vor der differentialdiagnostischen Abklärung eines oligurischen

Patienten, bei dem die Vorgeschichte oder die bisherigen Befunde das auslösende Initialstadium eines ANV nicht erkennen lassen. Eine *totale Anurie* von mehr als 48 Std spricht für das Vorliegen einer Rindennekrose, beidseitigen Verschluß der Nierenarterien (Embolie, Thrombose), den akuten Schub einer Nephropathie bei Kollagenosen oder — noch seltener — einer akuten Glomerulonephritis. Bei der tumorösen Verlegung der Harnwege und der idiopathischen periureteralen Fibrose (Morbus Ormond) wird häufig der Wechsel von Oligurie und Polyurie gesehen, der auch bei Nephrolithiasis auftritt. Bei leukämischen Patienten kann die Hyperurikämie durch den gesteigerten Zellzerfall während der Behandlung zu Harnsäurekonkrementen in den ableitenden Harnwegen führen. Das Legen eines einseitigen Ureterenkatheters wird dann unerläßlich, wenn auf andere Art nicht eindeutig das Vorliegen einer postrenalen Ursache der Oligo-Anurie auszuschließen ist. Es ist ein Kunstfehler, wenn man in diesen Fällen aus Sorge vor einer möglichen Infektion diese entscheidende Untersuchung unterläßt, der eine Abdomenleeraufnahme zur Orientierung über die Nierengröße und zur Erfassung röntgenpositiver Konkremente sowie ein Isotopennephrogramm zur Aufdeckung von funktionellen Seitenunterschieden vorausgehen sollte.

Schon wenige Stunden nach Entwicklung anatomischer Nierenveränderungen (akute tubuläre Nekrose) gleicht die Harnosmolarität derjenigen des Plasmas, und die Natriumkonzentration liegt im Harn oberhalb 30 mval/Liter, während bei der Oligurie aus prärenalen Ursachen eine Isosthenurie fehlt und die Natriumkonzentration im Harn deutlich weniger als 30 mval/Liter beträgt (verstärkte Rückresorption). Von der Blutseite her gesehen macht das Fehlen eines stufenweisen Anstieges der harnpflichtigen Substanzen trotz Oligurie das Vorliegen einer Tubulusnekrose unwahrscheinlich. Bei dieser beträgt der Anstieg des Harnstoff-N täglich um 20 mg-%, der bei gesteigertem Katabolismus (crush, toxische Infektion, Hämolyse) sogar um 50 mg-% ansteigen kann. Kreatinin dagegen hat wegen seiner relativen Unabhängigkeit vom Eiweißstoffwechsel täglich relativ konstante Anstiege, so daß bei katabolen Bedingungen die Werte von Harnstoff-N bzw. Rest-N verhältnismäßig viel höher liegen, als diejenigen von Kreatinin, was vor allem auch auf begleitende intestinale Blutungen hinweist.

Zur Unterscheidung von prärenal- und renalbedingter Oligurie dient auch der Mannit-Test. Nach Gabe von 250 ml 20%iger Mannitlösung innerhalb von 15—20 min liegt die stündliche Harnausscheidung über 40 ml bei Fällen „funktioneller", noch reversibler Nierenfunktionsstörung prärenaler Ursache, wenn diese Patienten zum Zeitpunkt der Probe nicht mehr dehydriert waren. Mannit kann aber als osmotisches Diureticum bei bereits eingetretener Tubulusnekrose nicht mehr wirken, weil infolge der GFR-Reduktion zu wenig Substanz filtriert wird. In diesen Fällen bleibt deshalb die Harnmenge deutlich unterhalb 40 ml/Std.

5. Therapie

Der Verlauf des akuten Nierenversagens hängt vielleicht mehr als bei jeder anderen Nephropathie von der Behandlung ab, die während des initialen Schockstadiums fast konträr zu derjenigen im Stadium der Anurie ist. Man muß aber wissen, daß trotz sorgfältiger Therapie, einschließlich der Dialyseverfahren, die Mortalität immer noch bei 50% der Fälle liegt, beruhend auf der Schwere des Grundleidens und der Häufigkeit von bakteriellen Infektionen. Es ist zu hoffen, daß mit zunehmendem Wissen über das Krankheitsbild und mit frühzeitigem Beginn der richtigen Therapie die Mortalität doch noch reduziert werden kann.

Im *Initialstadium* steht die Behandlung der Schockursachen im Vordergrund. Der Volumenmangel wird mit Plasma- und Dextraninfusionen, bei Blutungen oder Hämolysen mit Bluttransfusionen und bei zusätzlicher Dehydrierung mit 5%iger Glucose oder Lävulose und isotoner NaCl-Lösung korrigiert, wobei einfache Kontrollparameter der Hämatokritwert, der Blutdruck, insbesondere die Amplitude, und die Pulsfrequenz abgeben. Der zentrale Venendruck gibt auch einen guten Anhalt für die notwendige Flüssigkeitsmenge, vor allem schützt seine Messung vor einem „Zuviel". Zwar ist er kein Maß für das Blutvolumen, aber ein Ausdruck für die Fähigkeit des Herzens, das venöse Angebot zu verkraften. Der zentrale Venendruck ist technisch einfach zu messen mittels eines in cm graduierten Steigrohres, das im Nebenfluß eines Infusions-Set angebracht ist. Der Volumenersatz wird bis zur Normalisierung des Blutdruckes und des zentralen Venendruckes durchgeführt (Grenzwert: 5 cm H_2O oberhalb des Sternalwinkels). Die Blutvolumenbestimmung mittels Isotopen ist nicht überall durchführbar und in den akut-toxischen Zuständen zur Therapieführung auch nicht so verläßlich. Bei septischen Infektionen sind außerdem die entsprechende antibiotische Therapie, kleine Dosen von Nebennierenrinden-Steroiden und Digitalisierung des Herzens erforderlich. Bei früh erkannten Hämolysen sind Austauschtransfusionen am Platz und die Gabe von Dextranen mit niedrigem Molekulargewicht, welche der Erythrocytenaggregation („sludging") in den glomerulären Capillaren entgegenwirken sollen. Diese Maßnahme ist aber während des anurischen Stadiums kontraindiziert, weil niedermolekulares Dextran bei zu geringem intratubulärem Fluß selbst ausfallen und

Tabelle 5. *Dosierungsvorschläge für Antibiotica und Chemotherapeutica bei Nierensinsuffizienz*

Bezeichnung	Serumhalbwertszeit (Std)		
	Nierenfunktion normal	$C_{Kr} < 5$ ml/min $S_{Kr} > 10$ mg-%	Extraktion durch Hämodialyse
Ampicillin z. B. Binotal®, Amblosin®	0,5	8,0	schlecht
Carbenicillin z. B. Anabactyl®	2—3,5	7—23,5	gut
Cephalosporine			
1. Cephaloridin, z. B. Kefspor®	1,5	20—33	gut
2. Cephalothin, z. B. Cefalotin®	0,5—1,0	3—18	gut
Chloramphenicol z. B. Paraxin®, Leukomycin®, Catilan®	1,5—3,5	3,0—4,5 (Abbauprodukte 70—155)	mäßig
Colistin	1,5—2,5	2—3 Tage	schlecht
Erythromycin z. B. Erycinum®, Erythrocin®	1,0—2,0 *i.v.* 2,0—3,0 oral	5	?
Gentamycin z. B. Refobacin®	2,5	verlängert	gut
Neomycin z. B. Bykomycin®	?	verlängert	gut
Nitrofurantoin z. B. Furadantin®	2—4	~ 100	gut
Oxacillin z. B. Stapenor®, Cryptocillin®	0,5	2,0	schlecht
Penicillin-G z. B. Aquacillin®, Megacillin®	0,5	7—10,5	gut
Tetracyline:			
Tetracyclin z. B. Hostacyclin®	5—7	4—5 Tage	schlecht
Chlortetracyclin z. B. Aureomycin®	5—6	7—11	schlecht
Doxycyclin z. B. Vibramycin®	22	nicht wesentlich verändert	?
Oxytetracyclin z. B. Terravenös®	5—7	4—5 Tage	schlecht
Roli-Tetracyclin z. B. Reverin®	8,5	38	mäßig
Tuberkulostatica:			
Ethambutol z. B. Myambutol®	2—6	erheblich verlängert	?
Isoniacid z. B. Neoteben®, Rimifon®	1—4	erheblich verlängert	gut
Rifampicin z. B. Rimactan®	3—5	nicht wesentlich verändert	schlecht
Mycostatica:			
Amphotericin-B®	18—24	sicher gering verlängert	?
Sulfonamide:			
Langzeitsulfonamide z. B. Durenat®	48—70	?	gut
Kurzzeitsulfonamide z. B. Gantrisin®	6	180—325	gut

Empfohlene Tagesdosis (KG 70 kg)			Neurotoxicität (bei Überdosierung)	
bei Nierengesunden	$C_{Kr} < 5$ ml/min $S_{Kr} > 10$ mg-% oder Anurie	$C_{Kr} > 30$ ml/m $S_{Kr} < 3$ mg-%	neurotoxisch	selekt. ototoxisch
3—4 g	30% der Normaldosis	60% der Normaldosis	Ø	Ø
3—8 g i.m. bis 15 g(!) i.v.	1—2 g	2—4 g	Ø	?
3 g	0,5 g alle 2 Tage	0,5 g tgl.	Ø potent. nephrotox.	Ø
4—6 g	0,5 g tgl.	1—2 g tgl.	Ø	Ø
1—2 g	normale Dosis	normale Dosis	Ø	Ø
3—4 Mega E	500000 E tgl.	1 Mega tgl.	Ø	Ø
1—2 g	0,5—1,0 g	normale Dosis	Ø	Ø
80—(160) mg	40 mg alle 3 Tage	40 mg tgl.		+ (Vestibularis)
6 g oral	normale Dosis, da kaum resorbiert (Vorsicht bei Ileus)	normale Dosis (Vorsicht bei Ileus)	+ (Hemmung der neuromuskulären Erregbarkeit)	+ (Cochlearis)
300 mg	ungeeignet	100 mg	+ (Polyneuritis)	Ø
3—4 g	2 g	2—3 g	Ø	Ø
1—40 Mega E	10—15% der Normaldosis	~70% der Normaldosis	Ø	Ø
1—1,5 g	ungeeignet (kataboler Effekt)	50% der Normaldosis	Ø	Ø
1,5—2 g	ungeeignet (kataboler Effekt)	Normaldosis	Ø	Ø
100 mg oral	Normaldosis (bislang kein Katabolismus bekannt)	Normaldosis	Ø	Ø
1—1,5 g	ungeeignet (kataboler Effekt)	50% der Normaldosis	Ø	Ø
275—550 mg	ungeeignet (kataboler Effekt)	50% der Normaldosis	Ø	Ø
25 mg, nach mehreren Wochen 15 mg/kg	ungeeignet	30% der Normaldosis unter Visuskontrolle	+ (Opticus-Neuritis)	Ø
300—600 mg	100 mg	100 mg	+ (Polyneuritis)	Ø
450—600 mg	75% der Normaldosis	Normaldosis	Ø	Ø
am 1. Tag 1 mg, am 2. Tag 5 mg per infus. (weiter s. det. Vorschrift)	nur bei vitaler Indikation in reduzierter Dosis (Amphotericin-B ist u.a. nephrotoxisch)		+ (bei zu hoher intralumbaler Konzentration)	Ø
0,5—1 g	kontraindiziert (mit Ausnahme nicht resorbierbarer Sulfonamide)			
bis 4 g	kontraindiziert (mit Ausnahme nicht resorbierbarer Sulfonamide)			

den Tubulus blockieren kann. Im übrigen ist es auch fraglich, ob durch die Gaben von Natriumbicarbonat und die Harnalkalisierung die Bildung von Chromoproteincylindern verhindert werden kann, da diese eine Folge der stagnierenden Tubulusflüssigkeit, aber nicht deren Ursache sind. Spielen Nephrotoxine eine Rolle, so müssen sofort die entsprechenden Antidote gegeben werden. So kann z.B. bei Quecksilbervergiftung durch die frühzeitige Gabe von BAL im günstigen Fall die Entwicklung des Nierenversagens verhindert werden.

Vom Tierexperiment her gibt es Hinweise dafür, daß die Aufrechterhaltung einer osmotischen Diurese durch Mannit während schwerwiegender chirurgischer Eingriffe die Entwicklung einer akuten Tubulusnekrose verhindern kann. Dieses Vorgehen hat sich auch beim Menschen bewährt. Es ist aber fraglich, ob die Mannitgabe nach einem schweren Unfall mit Crush-Syndrom überhaupt noch einen anderen Effekt als die Volumensubstitution haben kann. Da die Gabe von 250 ml 20%igen Mannits bei einem bisher nicht überwässerten Patienten praktisch keine Nebenwirkung hat, sollte man diesen Therapieversuch zusammen mit 500 mg Furosemid als akut wirksamem Diureticum einmalig machen.

Wenn unter den genannten Maßnahmen klinische Zeichen wie Hautturgor, Blutdruck und Pulsfrequenz eine Besserung anzeigen, die Harnmenge aber in den folgenden 24—48 Std nicht wieder zunimmt, sondern weiterhin abnimmt, ist an dem Vorliegen einer akuten Tubulusnekrose nicht mehr zu zweifeln.

Im Stadium der *Anurie* führt eine unkontrollierte Flüssigkeitszufuhr unweigerlich zur Überwässerung. Die genaue Aufstellung einer Flüssigkeitsbilanz ist daher die wichtigste Maßnahme. Die tägliche Gewichtskontrolle mit der Bettwaage schützt außerdem am besten vor einer Überwässerung. Eine tägliche Gewichtsabnahme um 200—300 g weist die gute Flüssigkeitsbilanz aus. Der Gewichtsabfall beruht auf dem gesteigerten Fettgewebsabbau. Da die respiratio insensibilis etwa 500 ml/Tag beträgt, kann der afebrile Patient 300—500 ml trinken, weitere 300—400 ml enthält die calorisch ausreichende Nahrung bzw. wird als Oxydationswasser gebildet. Außerdem muß diejenige Flüssigkeitsmenge ersetzt werden, die durch Erbrechen, Durchfälle oder starkes Schwitzen verlorengeht. Die täglich erlaubte Trinkmenge sollte schriftlich festgelegt werden. Bei Patienten ohne katabole Bedingungen wird der normale Eiweißabbau durch eine Kost mit 20 g Protein/Tag reduziert. Dieses Regime setzt aber voraus, daß überhaupt genügend Calorien zugeführt werden, die aus Kohlenhydraten und Fetten stammen. Die Zufuhr der notwendigen 1200—1500 Cal kann oft Schwierigkeiten machen, weil im Stadium der Anurie die azotämische Stoffwechselstörung schon fortgeschritten ist und gastrointestinale Symptome im Vordergrund stehen. Die Gabe von anabolen Steroiden wird in Fällen ohne gesteigert katabolen Zustand als zweckmäßig angesehen. Hyperkatabole Bedingungen machen die Anwendung anaboler Steroide nutzlos. Der trockene Mund infolge geringer Speichelsekretion (Flüssigkeitsbeschränkung) und Überwiegen der Mundatmung prädisponiert zu Mundinfektionen und Parotitis, weshalb eine sorgfältige Mundpflege vitale Bedeutung für den Patienten hat. Kaugummi regt die Speichelsekretion an.

Bei Patienten mit Anurie infolge von Verletzungen oder Infektionen nutzen die genannten diätetischen Maßnahmen in Anbetracht des eminent gesteigerten katabolen Stoffwechsels nichts. Der Calorienbedarf liegt um 3000—4000/Tag bei diesen Patienten, deren sinnvolle Behandlung ausschließlich in gehäuften Dialysen besteht. Man kann deshalb auf rigorose Flüssigkeitsbeschränkung und auch auf besondere Diätformen verzichten und gibt den Patienten am besten das, was ihnen noch schmeckt.

Die Sofortbehandlung einer bedrohlichen *Hyperkaliämie* ist die i.v. Gabe von Calciumgluconat (20—40 ml, 10%ig) oder hypertoner Kochsalzlösung (20—30 ml, 10%ig). Der Effekt ist aber nur kurz. Über mehrere Stunden wirksam ist die Gabe von Insulin (24 E Alt-Insulin) und Glucose (50 g), die durch Bildung von Glykogen eine celluläre Kaliumbindung in Form von Kaliumhexosephosphat bewirken. Diese Maßnahmen können zusammen getroffen werden, eignen sich aber nicht für eine längere Therapie. Hierfür steht der Ionenaustauscher Resonium A® an erster Stelle der möglichen Maßnahmen. Man gibt über den Tag verteilt 30—60 g oral oder als Klistier. Die Bekömmlichkeit ist wechselnd. Da aber aus jedem Gramm dieser Substanz 2—3 mval Natrium im Austausch gegen das zu bindende Kalium freigesetzt werden, ist seine Einnahme auf längere Sicht hin nicht ungefährlich, weil infolge der Zunahme des Gesamtkörpernatriums schwere Hypertonien mit Herzversagen auftreten können. Allerdings ist für deren Entwicklung ein längerer Zeitraum notwendig, als es die Einnahme im Verlauf eines akuten Nierenversagens notwendig macht. Schließlich führen alkalisierende Substanzen wie Natriumbicarbonat oder Natriumlactat zu einem Flux von Kalium in die Zellen hinein, besonders deutlich bei Vorliegen einer Acidose. Im Zustand der Anurie sollte man aber die Gaben wegen der Natriumüberladung nicht oft wiederholen.

Die Auswahl eines Antibioticum zur Behandlung einer *Infektion* richtet sich nach dem Erreger und seiner Empfindlichkeit. Die Dosis hängt davon ab, ob das Antibioticum vorwiegend renal oder extrarenal ausgeschieden wird. Die

Initialdosis wird unabhängig davon normal gewählt (Tabelle 5).

Die wirksamste Behandlung der urämischen Symptome im weiterbestehenden Stadium der Anurie ist die Anwendung der „*künstlichen Niere*". Als absolute Indikation für dieses Verfahren gelten bestimmte biochemische Kriterien unabhängig davon, wie der klinische Gesamtzustand des Patienten ist. Diese sind: Serum-Harnstoff-N um 200 mg-%, Serum-Kreatinin über 15 mg-% oder Serum-Kalium mehr als 7 mval/Liter oder eine Bicarbonatkonzentration unter 12 mval/Liter. Eine absolute Indikation ist aber auch allein durch Verschlechterung des klinischen Bildes gegeben, unabhängig davon, ob die biochemischen Grenzwerte erreicht sind. Man ist zur Frühdialyse übergegangen, um das Auftreten bedrohlicher urämischer Symptome überhaupt zu verhindern. Wenn die Abstände wiederholter Dialysen so gehalten werden, daß die Harnstoff-N-Werte um 100 mg-% liegen, entwickeln sich praktisch keine schwerwiegenden Störungen. Anstelle der *Hämodialyse* kann die *Peritonealdialyse* treten. Das Verfahren hat den Vorteil der einfachen Handhabung und auch relativ geringer Kosten für die Ausrüstung. Die Komplikationsrate ist aber die gleiche wie bei der Hämodialyse und die zeitliche Wirksamkeit geringer (z. B. Harnstoff-Clearance von nur 20 ml/min verglichen mit 100 ml/min bei der Hämodialyse mittels Spulenniere). Die Peritonealdialyse ist deshalb weniger geeignet für Patienten im ausgeprägten katabolen Zustand. Die Entscheidung, welches Dialyseverfahren angewandt wird und auch die entsprechenden Substitutionsbehandlungen, überläßt man am besten den Dialyseeinheiten mit geschulten Ärzten und Pflegepersonal.

V. Die chronische Niereninsuffizienz und Urämie

1. Definition

Der Beginn einer chronischen Niereninsuffizienz ist oft schleichend. Polyurie, Nykturie oder Durst können ebenso die ersten Symptome sein wie ganz uncharakteristische Beschwerden (leichte Ermüdbarkeit, Schwäche, Schlaflosigkeit, Inappetenz). Wegen unklarer Anämie, gastritischer Beschwerden, hypertoner Kopfschmerzen oder Sehstörungen suchen die Patienten den Arzt auf. Manchmal fühlen sich die Patienten aber voll arbeitsfähig und kennen praktisch keine Beschwerden, die erst in den fortgeschrittenen Stadien in den Vordergrund rücken. Zufällige Harnuntersuchungen können die weitere Diagnostik auslösen, die schließlich das Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz sichert. Im allgemeinen aber deckt die sorgfältig erhobene Anamnese bereits eine frühere Nierenerkrankung auf. Eine grobe Einteilung der einzelnen Stadien ist folgende:

Einschränkung der renalen Leistungsbreite (Abnahme von GFR, Anstieg von Serumkreatinin bei normalen Rest-N-Werten und noch normalem Serumharnstoff).

Kompensierte Niereninsuffizienz (neben Kreatininerhöhung auch mäßige, aber stabile Azotämie).

Dekompensierte Niereninsuffizienz (Zunahme der Azotämie, Elektrolytstörungen, Acidose, deutliche Anämie).

Urämie (klinische Symptome im Vordergrund).

2. Ursachen

Die primär glomerulären Nephropathien (z. B. Glomerulonephritis) münden ebenso wie die primär tubulär-interstitiellen Nephritiden (z. B. Pyelonephritis) bei progressivem Verlauf in das Stadium der chronischen Niereninsuffizienz und schließlich in die Urämie. Der *Untergang der Nephrone* kann in beiden Nieren *diffus* auftreten, wie bei den verschiedensten Formen der Glomerulonephritis und bei den Kollagenkrankheiten, oder er liegt wie bei der chronischen Pyelonephritis *herdförmig* verteilt vor.

Der primäre oder sekundäre *Gefäßbefall* in der Niere führt zu einer progressiven Zerstörung der Glomerula mit Entwicklung der Niereninsuffizienz. So zeigen in der malignen Phase der essentiellen Hypertonie die Arteriolen fibrinoide Nekrosen, von den Kollagenkrankheiten betrifft die Periarteriitis nodosa vor allem die kleinen Arterien und Arteriolen, die Sklerodermie vorwiegend die interlobulären Arterien, und der Lupus erythematodes disseminatus bevorzugt die glomerulären Capillaren.

Stoffwechselstörungen sind oft mit Nierenschädigungen verbunden. Beim Diabetes mellitus und der Amyloidose verläuft die Nephropathie vorwiegend in den Glomerula und führt zu Einlagerungen von Mukopolysacchariden in der Basalmembran und im Interstitium. Eine massive Proteinurie und andere Zeichen des nephrotischen Syndroms gehen in diesen Fällen einer Entwicklung der Niereninsuffizienz voraus. Bei der Gicht führt die massive Ausscheidung von Harnsäure und deren Ablagerungen im Gewebe, beim primären Hyperparathyreoidismus die Ablagerung von Calcium, zu interstitiellen Entzündungen mit Tubulus-

untergängen, die den Ausfall des ganzen Nephrons zur Folge haben.

Genetische Defekte wie Cystinose, Oxalose oder Cystennieren bewirken das gleiche Bild der chronischen Niereninsuffizienz wie die bisher genannten Ursachen.

3. Pathophysiologie

Die progressive Abnahme von funktionierendem Nierengewebe muß mehr und mehr die funktionelle Anpassungsfähigkeit an Änderungen in der Zufuhr von Flüssigkeit und Nahrung reduzieren. Besonders die Mikrodissektionsstudien von Oliver haben an Nieren von Patienten mit chronischen Nephropathien klargestellt, daß als Reaktion auf die Atrophie einiger Nephrone andere Nephrone hypertrophieren. Die Vorstellung von Platt, daß diese hypertrophierten Nephrone in ihren Partialleistungen sogar mehr als normal leisten, wurde von Bricker im Hundeexperiment belegt.

Die vergleichenden funktionellen Untersuchungen ergaben, daß zwar mit Abnahme des Nierenparenchyms der einen experimentell geschädigten Niere eine korrespondierende Abnahme in den Werten verschiedener Parameter der Nierenfunktion, wie z.B. der GFR, der C_{PAH} oder den Tm-Werten für PAH oder Glucose einhergehen, aber die Abnahme dieser Einzelfunktionen geschah untereinander proportional. Das *Verhältnis* z.B. von GFR/C_{PAH} oder GFR/Tm_{PAH} der erkrankten Niere blieb in der Größenordnung den gleichzeitig bestimmten Werten der anderen gesunden Niere also vergleichbar.

Die hypertrophierten intakten Nephrone sind demnach funktionell homogen und arbeiten wie normale Nephrone bei erhöhtem Substanzangebot („intact nephron"-Hypothese), woraus eine osmotische Diurese resultiert, die auch zu einem Verlust von Natrium führt. Diese Diurese ist keine aktive Leistung der Niere, sondern wird osmotisch erzwungen, so daß der Ausdruck „Zwangspolyurie" von Volhard bereits treffend gewählt wurde. Der Natriumverlust pro intaktes Nephron bedeutet aber für den Gesamtorganismus keinen Verlust, weil die ausgeschiedene Natriumgesamtmenge nicht größer ist als die der Einfuhr.

Wenn bei einem Nierengesunden mit einer GFR von z.B. 120 ml/min in einer 24 Std-Periode im Harn 240 mval Natrium ausgeschieden werden, so sind das nur 1% der insgesamt filtrierten Natriummenge von 24000 mval. Bei einer GFR von nur 12 ml/ min aber müssen 10% der insgesamt filtrierten Natriummenge (2400 mval) ausgeschieden werden, wenn der Patient bei gleicher Natriumzufuhr im Gleichgewicht bleiben, also ebenfalls 240 mval Natrium ausscheiden soll.

Im kompensierten, stabilen Zustand der chron. Niereninsuffizienz wird also die Natriumbilanz durch die Auswirkungen der osmotischen Diurese ausgeglichen gehalten, so daß die Natriumkonzentration im Plasma normal bleibt. Auch die *Kaliumkonzentration* bleibt lange Zeit normal, weil in den noch intakten Nephronen die tubuläre Kaliumsekretion dadurch verstärkt wird, daß sie an die Stelle der ungenügenden H-Ionen-Sekretion tritt. Vermutlich führt die osmotische Diurese auch zu einer verringerten Kaliumrückresorption in den proximalen Abschnitten. Mit der weiteren Reduktion funktionierender Nephrone reicht der Kompensationsmechanismus der osmotischen Diurese aber nicht mehr aus. Die drohende Natriumretention mit Ödembildung, Hypertonie, Herzinsuffizienz, „fluid lung" und weiterer Abnahme der Nierenfunktion läßt sich nur noch durch strikte Einschränkung der Natrium- und Flüssigkeitszufuhr vermeiden.

Bei der chronischen Niereninsuffizienz infolge einer chronischen Pyelonephritis oder interstitiellen Nephritis besteht die Tendenz zu echten *Natriumverlusten* (Salzverlustnieren, Diabetes salinus, salt-losing nephritis) mit den Hauptsymptomen der Adynamie, Exsiccose und Hyponatriämie, die zunächst auch an eine Nebennierenrinden-Insuffizienz (M. Addison) denken lassen. Die Tubuluszellen sind aber resistent gegenüber Nebennierenrinden-Hormonen.

Die *Stoffwechselprodukte* werden bei der chronischen Niereninsuffizienz etwa in dem gleichen Maße wie durch gesunde Nieren ausgeschieden. Die *Metabolitenkonzentration im Serum* ist jetzt aber deutlich *erhöht*. Diese Konstellation kann vorstellungsmäßig Schwierigkeiten machen, beruht aber auf einer einfachen Beziehung.

Wenn man den Ausdruck für die Clearance betrachtet $\left(C = \frac{U \times V}{P}\right)$, so sehen wir, daß mit Abnahme der Clearance die Plasmakonzentration (P) im Nenner ansteigen muß, wenn der Zähler konstant bleibt, wenn also z. B. die ausgeschiedene Harnstoffmenge ($U \times V$) unverändert gefunden wird. Mit Abfall der Harnstoff-Clearance, der identisch ist mit Abfall der GFR, kompensiert also der Anstieg der Harnstoffkonzentration im Serum für die verringerte GFR, weil im Filtrat die Harnstoffkonzentration ebenfalls angestiegen ist.

Die Harnstoff- oder Rest-N-Konzentration stellt sich auf einen erhöhten Spiegel ein, wenn sich die tägliche Ausscheidung der täglichen Harnstoffproduktion angeglichen hat (Platt). Erst ein erneuter Abfall der GFR oder eine vermehrte Produktion führen zu einem weiteren Anstieg der Harnstoffkonzentration im Serum. Die Kompensation ist rein physikalisch und stellt keine „Leistung" der Nieren dar. Der Gesamtvorgang gilt z.B. auch für Kreatinin und wurde als „kompensierte Retention" bezeichnet (Sarre).

Die *metabolische Acidose* ist Folge der verringerten H-Ionen-Ausscheidung. Diese beruht zum Teil auf der verringerten Ammoniakproduktion (NH_3) in den Tubuluszellen, die zur Abnahme dieses wichtigen H-Ionen-Acceptors im Harn führt. Je stärker die GFR reduziert ist,

um so mehr nimmt auch die Ammoniumausscheidung (NH_4+) als Folge der Reduktion intakter Nephrone ab. Zum anderen Teil liegt ein limitierender Faktor auch in der ungenügenden Bereitstellung von Substrat zur Ammoniakbildung infolge der verringerten Nierendurchblutung vor.

Die meisten Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz auf dem Boden einer chronischen Glomerulonephritis können nach *Belastung mit Ammoniumchlorid* den pH-Wert des Harnes aber praktisch genauso weit erniedrigen wie gesunde Menschen. Dies entspricht der „intact nephron"-Theorie, nach der die Partialfunktionen der noch vorhandenen Nephrone normal sind. Bei der chronischen Niereninsuffizienz auf dem Boden einer chronischen Pyelonephritis wird aber ein zusätzlicher Defekt in der Säureausscheidung angenommen, weil nach Säurebelastung nicht mehr die pH-Werte des Gesunden im Harn erreicht werden.

Die Ausscheidung des wichtigsten Harnpuffers, nämlich des *Phosphatpuffers*, bleibt bei der chronischen Niereninsuffizienz lange erhalten. Erst wenn die Größe der GFR auf etwa 20% der Norm abgesunken ist, nimmt auch die Phosphatausscheidung ab und die Phosphatkonzentration im Serum zu. Die Abnahme dieses wichtigen Puffers im Harn verringert nun weiterhin die Fähigkeit zur H-Ionen-Ausscheidung, mit nachfolgender Zunahme der Acidose. Ein Verlust von Bicarbonaten im Harn als Folge des ungenügenden Austausches von Natrium gegen H-Ionen trägt weiterhin zur Entwicklung der Acidose bei.

Meistens besteht eine *Hypocalcämie*, die schon vorhanden ist, bevor die GFR massiv reduziert und die Phosphatkonzentration im Serum deutlich angestiegen ist. Das normalerweise reziproke Verhalten von Calcium und Phosphat im Serum ist also nicht der entscheidende, regulierende Faktor für die Entstehung der Hypocalcämie bei chronischer Niereninsuffizienz. Eine Teilursache ist wahrscheinlich die Zunahme der Vitamin D-Resistenz, die durch eine verringerte Absorption von Calcium und Phosphat aus dem Darm erfaßbar wird (Dent).

Als *Folge der Hypocalcämie* kommt es zu einer Hyperplasie der Nebenschilddrüsen und dem Bild des *sekundären Hyperparathyreoidismus*. Die vermehrte Bildung des Parathormons verursacht in der Niere die verringerte Phosphatrückresorption und eine Steigerung der Calciumrückresorption. Im Knochensystem aber führt Parathormon zu einer Calciummobilisierung und als Folge davon — zusammen mit der verringerten enteralen Phosphataufnahme — zu den verschiedenen Bildern der *renalen Osteopathie*. Beim jugendlichen Patienten entwickelt sich eine renale Rachitis, beim Erwachsenen die Osteomalacie.

Eine *Hypercalcämie* weist daraufhin, daß die chronische Niereninsuffizienz nicht Ursache sondern Folge (Nephrocalcinose) einer Überfunktion der Nebenschilddrüsen ist (primärer Hyperparathyreoidismus auf dem Boden eines Adenoms). Die Kombination von Hypercalcämie und chronischer Niereninsuffizienz findet sich aber auch beim Myelom und bei Tumoren mit diffuser Knochenmetastasierung und beruht ebenfalls auf einer Nephrocalcinose.

Inwieweit die metabolische Acidose als solche ursächlich an der Entwicklung einer renalen Osteopathie mitbeteiligt ist, wird unterschiedlich beurteilt. Sicher aber ist die chronische Acidose die Ursache für eine normale oder nur subnormale Konzentration der ionisierten Calciumfraktion trotz erheblicher Hypocalcämie, weshalb die neuromuskuläre Übererregbarkeit lange Zeit unverändert gefunden werden kann. In der Urämie nimmt schließlich auch diese ionisierte Fraktion ab. Trotzdem sind echte tetanische Zustände in der Urämie selten, wahrscheinlich, weil die finale *Hypermagnesiämie* den Mangel an ionisiertem Calcium ausgleicht.

4. Die chronische Urämie

Während die Erkennung der chronischen Niereninsuffizienz eine biochemische Diagnose sein kann, ist die der Urämie eine klinische Diagnose auf Grund der vorherrschenden gastrointestinalen, neuromuskulären und kardiovasculären Symptome. Das Zusammenwirken vieler Faktoren ist für die Entstehung des urämischen Bildes anzunehmen, weil bis heute keine Substanz gefunden wurde, die für sich allein ein urämisches Bild erzeugen kann.

Harnstoff hemmt in hohen Konzentrationen eine Reihe wichtiger Fermente. Andere Faktoren sind aber wichtiger, weil die urämischen Symptome auch dann verschwinden, wenn im Verlauf der Dialysen gegen Dialysierflüssigkeit mit hoher Harnstoffkonzentration ein Abfall des Blutharnstoffes bei den Patienten verhindert wird. *Kreatinin* wirkt kaum toxisch, obwohl Kreatininkonzentrationen, wie sie bei Urämikern bekannt sind, in vitro die Hämolyse von Erythrocyten beschleunigen. Auch von anderen retinierten Substanzen (Harnsäure, Oxalate, Phenole, Indican, aromatische Oxysäuren, Guanidin) hat sich zeigen lassen, daß keine positive Korrelation zwischen der Konzentration der genannten Substanzen im Blut oder im Liquor und dem urämischen Bild besteht.

Von seiten des *Magen-Darm-Traktes* sind die Symptome ausgeprägter als bei der akuten Niereninsuffizienz. Typisch ist die morgendliche Übelkeit, oft verbunden mit Singultus und die häufige Neigung zu Erbrechen und Durchfällen mit Flüssigkeits- und Elektrolytverlusten. Die Abnahme der extracellulären Flüssigkeit führt dann ihrerseits zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion. Die Entwicklung einer Stomatitis, Parotitis und einer Infektion mit Soorpilzen wird durch den verringerten Speichelfluß und durch Bakterien gefördert, die aus Harnstoff Ammoniak abspalten, dessen Geruch als „Foetor uraemicus" bekannt ist. Abdominelle Schmerzen mit peritonitischen Zeichen zeigen die Geschwürsbildung auf dem Boden einer urämischen Gastritis an. Selbst die Mitbeteiligung des Pankreas ist beschrieben worden.

Auch die Symptomatik durch Störungen des *Zentralnervensystems* ist im allgemeinen ausge-

prägter als bei der akuten Urämie. Die Krampfneigung, besonders das Bild des großen epileptischen Anfalls, ist in der Urämie mit Hypertonie wesentlich häufiger als ohne Hypertonie. Muskelzuckungen und besonders nächtliche Unruhe der Beine können den Patienten ebenso peinigen wie die Folgen einer peripheren Neuropathie, die über Paraesthesien bis zu Paresen reichen können. Fast immer sind Schlafstörungen vorhanden, daneben psychische Auffälligkeiten, die bis zu allen Erscheinungsbildern einer Psychose gehen. Echte tetanische Zustände sind selten und dann die Folge einer drastischen alkalisierenden Therapie.

Die urämische Perikarditis kommt häufig im Rahmen der *kardiovasculären* Störungen vor. Das perikardiale Reiben ist oft noch lange nach Verschwinden der Schmerzen zu hören, während ein rasches Nachlassen des Reibens und zunehmende Zeichen einer Linksinsuffizienz die seltene Entwicklung eines Perikardergusses anzeigen. Die relativ häufige Herzinsuffizienz ist eine Linksinsuffizienz als Folge der Hypertonie mit oder ohne Hypervolämie oder eine Folge der Anämie. Es ist wichtig, für die Stauung im großen und kleinen Kreislauf die Ursache richtig zu erkennen, weil die Behandlung grundverschieden ist. Wird z.B. irrtümlich eine anämische Myokardinsuffizienz angenommen, so werden Bluttransfusionen das Bild nicht bessern, sondern durch die Volumenüberlastung auch noch zum Lungenödem führen. Wie beim ANV finden sich alle Formen der Arrhythmien und bei Überwässerung das typische Röntgenbild der „Flüssigkeitslunge" (fluid lung) bei deutlicher Kurzatmigkeit, aber — im Gegensatz zur kardialen Stauungslunge — mit nur minimalen auskultatorischen Zeichen, weil das eiweißreiche Ödem mehr in dem Interstitium als in den Alveolen sich ansammelt, in denen deutliche Fibrinablagerungen auffallen.

Die *Anämie* der chronischen Niereninsuffizienz und Urämie ist normochrom und normocytär und beruht vorwiegend auf einer verringerten Erythropoese als Folge eines Erythropoetinmangels. Dazu kommen extracorpusculäre hämolytische Faktoren und auch noch andere Einflüsse, die insgesamt heute noch nicht aufgeklärt sind.

Das Glykoproteid Erythropoetin wird in der Niere gebildet und stimuliert im Knochenmark die Bildung der Erythroblasten aus den undifferenzierten Stammzellen. Die Substanz ist aber wohl nicht der einzige Regulator der Erythrocytenbildung. Am nephrektomierten Menschen ließ sich bei chronischer Dialyse zeigen, daß — trotz fehlender renaler Erythropoetinbildung — auf den normalen Bildungsreiz von Sauerstoffmangel hin die Erythrocytenproduktion zunahm.

Die Komplikationen von seiten der oft sehr schweren *Hypertonien* (Hirnblutung, Herzinfarkt) entscheiden häufig das Leben des chronisch Niereninsuffizienten, dessen Hypertoniebeschwerden (drückende Kopfschmerzen, Sehstörungen, Stenokardien) im Vordergrund stehen können und ein wesentliches Behandlungsgebiet darstellen, wobei man sich darüber im klaren sein muß, daß auch hier dem Natrium eine wesentliche Bedeutung zukommt. Untersuchungen mit ^{24}Na ergaben eine Zunahme des Natriumbestandes im Gesamtkörper bei den meisten Patienten mit hypertoner chronischer Niereninsuffizienz.

Dementsprechend konnte man bei dem größten Teil von Patienten mit Hypertonie und terminaler Niereninsuffizienz ohne Antihypertonica den Blutdruck durch verstärkte Ultrafiltration während der chronischen intermittierenden Dialyse signifikant reduzieren bzw. normalisieren. Diese große Gruppe der „salzwasserabhängigen" Hypertonie zeigte normale Reninaktivitäten im peripheren Serum und steht der kleinen Gruppe der „reninabhängigen" Hypertonie gegenüber. Diese Gruppe zeigte hohe Reninaktivitäten im peripheren Serum, und die Hypertonie ließ sich auch durch verstärkte Ultrafiltration bis zu interkurrenter Hypotonie („dry weight") nicht beeinflussen, verschwand aber nach bilateraler Nephrektomie (S. 250).

Verschiedene *Hautsymptome* fallen auf. Bei sehr hohen Blutharnstoffwerten treten bevorzugt an den Augenwinkeln Harnstoffkristalle auf. Wichtiger aber ist die dunkelgelb-bräunliche Hautfarbe (Anämie und verstärkte Melaninpigmentierung). Die Ursache des oft quälenden Hautjuckens ist nicht bekannt. Vielleicht besteht ein Zusammenhang mit dem Calcium-Phosphat-Stoffwechsel, weil nach Entfernung der Nebenschilddrüsen gelegentlich Besserung eintritt.

Als Ursachen für die *Blutungsneigung* des Urämikers kommen verschiedene Störungen im Gerinnungssystem und der Thrombocytenfunktion in Frage, auch capillartoxische Faktoren, die jedoch ebenfalls keine regelmäßige Beziehung zur Höhe des Blutharnstoffes haben und vermutlich von keiner der in der Rest-N-Fraktion enthaltenen Substanzen stammen. Subcutane Hämorrhagien, Petechien und auch ausgedehnte Hautblutungen kommen aber nicht so häufig vor wie die Blutungen aus dem Gastrointestinaltrakt. Petechiale Hämorrhagien im Gehirn können mitverantwortlich sein für die urämischen Verwirrtheitszustände. Die häufigste urämische Veränderung an den *Augen* trifft die Retina mit Hämorrhagien, Exsudationen, den verengten arteriellen Gefäßen, die aber alle als Hypertoniefolge und nicht als Urämiefolge anzusehen sind. Als diese gilt vielmehr eine Calciumeinlagerung in die Cornea, die man beim Vorliegen eines hohen Calcium-Phosphat-Produktes findet. Auch die Conjunctivitis ohne Beteiligung der Cornea ist Urämiefolge und beruht auf der verringerten Tränenproduktion. Eine Netzhautablösung findet man häufiger. Sie bildet sich aber bei wirk-

samer Behandlung der Urämie und Hypertonie spontan wieder zurück.

Im *Kohlenhydratstoffwechsel* findet man eine herabgesetzte Glucosetoleranz, die von einem latenten Diabetes mellitus durch den normalen Ausfall des Tolbutamid-Test differenziert werden kann. In der Urämie ist der Insulinabbau, der normalerweise in Leber und Niere stattfindet, herabgesetzt, die Glykogenese gestört und der Glykogengehalt der Leber deshalb reduziert.

5. Therapie

Der Patient mit chronischer Niereninsuffizienz hat infolge der Zwangspolyurie verstärkt Durst und braucht vermehrt Flüssigkeitszufuhr, die von Patient zu Patient zwar schwankt, im allgemeinen aber um mindestens 2 Liter pro Tag liegt. Bei normalem Plasmavolumen und konstanter Größe der GFR führt das Trinken von mehr als 2,5 Liter pro Tag nicht zu einer vermehrten Ausscheidung von harnpflichtigen Substanzen, der Harn wird nur stärker verdünnt. Die regelmäßige Gewichtskontrolle gibt den besten Hinweis auf die Stabilität des Flüssigkeitshaushaltes. Bei Gewichtszunahme muß die Tagesharnmenge kontrolliert werden, um die Entwicklung einer Oligurie rechtzeitig zu erkennen und dementsprechend die Flüssigkeitszufuhr einzuschränken.

Konservative Maßnahmen. Bei kompensierter Niereninsuffizienz mit mäßiger Azotämie und Fehlen von klinischen Symptomen ist die Beschränkung der Eiweißzufuhr mit der Nahrung im allgemeinen nicht notwendig. Zwar wird durch die Eiweißbeschränkung auch die Acidosetendenz gemildert, andererseits enthält die streng eiweißarme Kost oft nicht genügend Calorien zur Deckung des Gesamtbedarfes auf lange Sicht. Bei Auftreten von Übelkeit und Erbrechen ist eine *Eiweißbeschränkung* angezeigt. Die Nierenfunktion wird dadurch nicht gebessert (Abb. 6b), das Beschwerdebild aber gemildert. Zunächst genügt eine Eiweißbeschränkung von 40 g pro Tag, die sich bei einem Abfall der GFR auf 20 ml/min/1,73 m^2 als geeignet gezeigt hat.

Mit 0,5—0,7 g Eiweiß/kg Körpergewicht besteht im allgemeinen Stickstoffgleichgewicht, wenn die ausreichende Calorienzufuhr in Form von Kohlenhydraten und Fett gesichert ist. Andernfalls wird der Calorienbedarf durch Körpereiweiß gedeckt, was vermieden werden muß. Daher soll die Kost mindestens 2000 Cal enthalten, die Zufuhr von 2500—3000 Cal wird angestrebt.

Die Eiweißdiät sollte reich an essentiellen Aminosäuren sein. Tierisches Eiweiß ist daher pflanzlichem Eiweiß vorzuziehen und sollte zumindest die Hälfte der Eiweißzufuhr ausmachen. Unter den pflanzlichen Nahrungsstoffen enthalten die Kartoffeln am meisten essentielle Aminosäuren, andererseits aber auch viel Kalium, so daß eine *gute, konstante Diurese Voraussetzung für diese Kost ist.*

Bei schon fortgeschrittener Niereninsuffizienz mit einer GFR um oder unter 5 ml/min/1,73 m^2 reicht eine Kost mit 40 g Eiweiß/Tag zur Kontrolle der Symptome nicht mehr aus. In diesem Stadium benötigt der Patient solange keine nichtessentiellen Aminosäuren, als ausreichend essentielle Aminosäuren zugeführt werden können, weil er offenbar seinen eigenen Harnstoff-N utilisieren kann. Die Zufuhr von 25 g Eiweiß/Tag mit überwiegendem Anteil essentieller Aminosäuren ist jetzt ausreichend bei weiterhin gesicherter Zufuhr von insgesamt 2500 Cal/Tag. Die essentiellen Aminosäuren sind in speziell zubereiteten Spaghetti, Biskuits oder Brot (Giovanetti) oder einer Kartoffel-Ei-Mischung (Kluthe) enthalten. Auf längere Zeit gesehen ist eine solche Kost zwar monoton, kann aber die gastrointestinalen Beschwerden deutlich mildern. Bei Eiweißverlusten im Harn von mehr als 3 g/Tag sollte diese Kost für je 3 g Proteinurie noch extra 3 g (halbes Ei) enthalten. Antiemetica können die Übelkeitsneigung unterdrücken, bis sich die genannte Diät biochemisch ausgewirkt hat, was im allgemeinen nach 3—5 Wochen der Fall ist. Andernfalls sollten initiale Dialysen den Zustand rasch bessern, damit die notwendige Nahrung überhaupt aufgenommen werden kann.

Die Wirkung von *anabolen Steroiden* läßt nach einigen Wochen nach, weshalb ihre Gabe bei der chronischen Niereninsuffizienz nicht so sinnvoll ist wie bei der akuten Form.

Die Mehrzahl der Patienten *ohne Hypertonie* benötigt nicht mehr oder weniger Natrium als in der üblichen Kost enthalten ist. Eine leichte Hyponatriämie macht im allgemeinen keine Symptome und bedarf deshalb keiner Therapie. Vermutlich beruht sie auf einer Änderung in der Einstellung der Osmoreceptoren. Eine schwere Hyponatriämie weist in erster Linie auf Überwässerung und auf die Gefahr der Wasserintoxikation hin. Strikte Wasserbeschränkung ist die Therapie der Wahl und Dialyse, wenn Oligurie besteht. In seltenen Fällen beruht die Hyponatriämie auf Salzverlustnieren, bei denen die Zufuhr von 15—20 g NaCl notwendig werden kann. Bei schwerem Erbrechen oder Diarrhoe mit Reduktion der extracellulären Flüssigkeit führt Wasserzufuhr zur Hyponatriämie. In diesen Fällen ist die Gabe von hypertoner NaCl-Lösung gerechtfertigt.

Bei der Mehrzahl der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz besteht aber eine *Hypertonie* mit Zunahme des Körperbestandes an Natrium. Deshalb sollte die Kost salzbeschränkt

(6 g NaCl) oder zunächst salzarm sein (1 g NaCl). Wenn die schwere Hypertonie trotz Gabe von Antihypertonica bestehen bleibt, kann unter Kontrolle der Nierenfunktion eine vermehrte Natriumausscheidung durch solche Diuretica erzwungen werden, deren Wirkung noch unterhalb einer GFR von 15 ml/min bekannt ist (Furosemid, Ethacryn-Säure). Bei einer GFR unter 5 ml/min sind sehr hohe Dosen von Furosemid (500—1500 mg/Tag) notwendig. Auf jeden Fall ist die Behandlung der Hypertonie lebensentscheidend, weil beim chronisch Niereninsuffizienten der Bluthochdruck als solcher ebenso zur weiteren Reduktion der Nierenfunktion führt, wie die primäre Nierenerkrankung selbst und die extrarenalen Hochdruckfolgen (Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, Hirnblutungen) stets das Leben bedrohen. Im allgemeinen sind Guanethidin, Alpha-Methyl-Dopa und Clonidin besonders gut wirksam, wobei ein abrupter Blutdruckabfall aber vermieden werden muß.

Die *metabolische Acidose* wird im allgemeinen durch die eiweißbeschränkte Kost gebessert und braucht deshalb dann nicht speziell behandelt zu werden, wenn keine renale Osteopathie vorliegt. In diesen Fällen aber oder wenn Standardbicarbonat unter 18 mval/Liter liegt, sollte die Acidose korrigiert werden, wobei die Überladung mit Natrium wiederum gefährlich werden kann. Die Gabe von 1—2 g Natriumbicarbonat/Tag oder von Albrightscher Lösung 5mal täglich 10—30 ml hat sich bewährt (100 g Natriumcitrat, 140 g Citronensäure, Wasser ad 1000,0). Die Infusion von 1,75%iger Natriumlactatlösung (500 ml/die) stellt nur eine vorübergehende Maßnahme dar und sollte mit Calciumgaben kombiniert werden, um tetanische Krämpfe zu vermeiden. Auch der natriumfreie Trispuffer (THAM) ist eine vorübergehende Maßnahme.

Die osteomalacische Form der *renalen Osteopathie* wird mit hohen Dosen von Vitamin D behandelt, die zwischen 20000 und 500000 E täglich liegen und als Anfangsdosis 100000 E täglich betragen sollen. Der Behandlungserfolg zeigt sich in der röntgenologischen Besserung der Knochenveränderungen, Abnahme der alkalischen Serumphosphatase und Anstieg des Serumcalciums an, wobei diese Entwicklung aber mehrere Monate betragen kann. Die Serumwerte von Calcium, Kreatinin und Harnstoff sollten alle 2 Wochen kontrolliert werden. Serumcalcium über 5,5 mval/Liter (11 mg-%) oder die Entwicklung von Brechreiz, Inappetenz und Zunahme der Retentionswerte im Serum zwingen zum sofortigen Abbruch der Vitamin D-Therapie, deren Überdosierung zu Nephrocalcinose führt. Ein Calcium-Phosphat-Produkt oberhalb von 70 wurde bei den Fällen mit chronischer Niereninsuffizienz gefunden, bei denen metastatische Verkalkungen auftraten. Eine gut kontrollierte Vitamin D-Therapie kann zumindest aber das Fortschreiten der renalen Osteopathie verhindern und oft die Knochensymptomatik bessern. Die zusätzliche Gabe von Aluminiumhydroxyd verringert die intestinale Phosphatabsorption, wodurch der Phosphatspiegel im Serum gesenkt wird. Bei tertiärem Hyperparathyreoidismus ist die Entfernung der Nebenschilddrüsen unerläßlich.

Die normochrome *Anämie* spricht auf keines der bekannten Medikamente sicher an, auch nicht auf Vitamin B_{12}. Nur bei ausgeprägten Eisenverlusten (Frauen, Hämaturie) nutzt die Eisengabe etwas. Bluttransfusionen sind die einzige Möglichkeit, die Anämie zu bessern. Erfahrungsgemäß aber ist die Indikation dazu erst bei Hämoglobinwerten unter 7 g-% gegeben. Wenn nicht ausgesprochener Eiweißmangel vorliegt, sollten nur Erythrocytenkonzentrate gegeben werden, nicht mehr als 200—300 ml/Tag bei langsamer Infusion. Schnelle Bluttransfusionen können die Nierenfunktion noch verschlechtern, vermutlich infolge zunehmender Herzbelastung mit Abnahme des Minutenvolumens und konsekutiver Abnahme der GFR. Bei Gabe von Vollblutkonserven ist die Gefahr von Antikörperbildung gegen Transplantationsantigene in den zugeführten Leukocyten und Thrombocyten gegeben, wodurch eine spätere Transplantation mehr Risiken mit sich bringt.

Die Prinzipien der Antibioticaauswahl zur *Infektionsbekämpfung* sind die gleichen wie sie bei der akuten Niereninsuffizienz beschrieben wurden.

6. Dialyseverfahren und Transplantation

Bei einem Abfall der GFR unter 5 ml/min halten die konservativen Maßnahmen das Fortschreiten des körperlichen Verfalls nicht mehr auf. In diesem Stadium angekommen, kann der Patient nur durch Dialysen (im allgemeinen zweimal pro Woche) am Leben gehalten werden, wobei es zum großen Teil von der Einstellung des Patienten mit abhängt, ob auch seine Arbeitsfähigkeit wieder erreicht werden kann. Bezüglich der Einzelheiten der verschiedenen Verfahren, Auswahl der Patienten usw. wird auf die reichhaltige Spezial-Literatur verwiesen.

Prinzipiell läßt sich sagen: Die Hämodialyse (HD) ist etwa viermal wirksamer als die Peritonealdialyse (PD). Eine 6stündige HD bringt also den gleichen Effekt wie eine 24stündige PD. Die Hämodialyse ist deshalb für berufstätige Patienten die Methode der Wahl. Außerdem hat sich

allgemein gezeigt, daß die Peritonealdialyse, die nach einigen Monaten wegen Zunahme der abdominellen Komplikationen und auch wegen des unvermeidlichen Eiweißverlustes, der einer regelmäßigen Substitution bedarf, beendet werden muß. Interkurrente Infekte mit katabolen Phasen werden durch die HD wirksamer abgefangen als durch die PD. Das Wohlbefinden des Patienten wird bei der chronisch-intermittierenden HD besser und länger erhalten als bei der intermittierenden PD. Patienten, die beide Verfahren kennen, ziehen die Hämodialyse vor.

Der Stoffaustausch zwischen Blut und Spülflüssigkeit erfolgt durch Diffusion und Osmose als selektive Permeation („Dialyse") durch eine Membran, deren Porenweite den Moleküldurchtritt bestimmt. Als Dialysiermembran dienen das Peritoneum bei der PD und bei der HD halbsynthetische Zellophanmembranen, deren strukturelle und physikalisch-chemische Eigenschaften sich je nach dem Herstellungsverfahren geringgradig unterscheiden.

Bei der *Peritonealdialyse* wird unter sterilen Bedingungen ein an der Spitze multipel perforierter Katheter in der Medianlinie dicht unterhalb des Nabels in die Bauchhöhle eingeführt und für die Dauer der PD (24—36 Std) dort belassen. Die sterile Spüllösung ist isoton und enthält die Elektrolyte in der normalen Konzentration des Serums. Bei schwerer Hyperkaliämie wird die Lösung kaliumarm und bei Überwässerung des Patienten wird sie deutlich hyperton gewählt, um Wasser osmotisch im Überschuß zu entziehen. Die Zeit für Einlauf, Verweildauer und Auslauf beträgt im allgemeinen 30 min bei einem Füllvolumen von $1\frac{1}{2}$—$2\frac{1}{2}$ Liter.

Bei der *Hämodialyse* wird das Blut extrakorporal gegen künstliche Membranen dialysiert, die in den Dialysatoren verschiedener Konstruktionen vorliegen. Je ein Katheter wird in eine freigelegte, meist benachbarte Arterie und Vene eingebunden — der arterielle Katheter retrograd und der venöse orthograd. Der arterio-venöse Kurzschluß bietet die Möglichkeit, bei Dialysatoren geringen Widerstandes auch ohne zusätzliche Blutpumpe das erforderliche Umlaufvolumen (150—300 ml Blut/min) zu erzielen. Nach Abschluß der Dialyse werden beide Katheter bis zur nächsten Dialyse kurzgeschlossen. Die Shunttechnik wurde erstmals von Scribner (1960) angegeben und hat sich seitdem weltweit durchgesetzt. Problematisch bleiben zwei Komplikationen dieses Verfahrens — Infektion und Thrombosierung. Deshalb wird immer häufiger die Shunttechnik von Cimino und Brescia (1966) gewählt, die einen a. v.-Shunt durch eine große Seit-zu-Seit-Fistel, z. B. zwischen der A. radialis und der benachbarten V. cephalica, herstellt. Im Laufe von 2—3 Wochen dilatiert die gefistelte Vene bis zu Bleistiftdicke und kann dann für jede Dialyse leicht punktiert werden. Die „arterielle" Kanüle wird dabei in distaler, die Rückflußkanüle in proximaler Richtung vorgeschoben.

Bei der chronisch intermittierenden Dialyse können die Kostbeschränkungen bezüglich des Eiweißgehaltes wesentlich gelockert werden. Unverändert aber muß auf den Kaliumgehalt der Nahrung geachtet werden, weil die kardialen Folgen einer schweren Hyperkaliämie den Patienten am meisten bedrohen. Die Flüssigkeitszufuhr richtet sich nach der noch vorhandenen Diurese und kann selbst bei kompletter Anurie 500—800 ml/Tag betragen, wobei es auffallend ist, wie gut sich ein aktiv eingestellter Patient an dieses relativ kleine Quantum adaptiert.

In der Bundesrepublik stehen zur Zeit (1970) 600 Patienten im chronischen Dialyseprogramm, in Westeuropa 2816 Patienten. Im Vergleich zu der Zahl der jeweiligen Gesamtbevölkerung sind diese Zahlen sehr klein und nicht repräsentativ für die Zahl der Kranken, die wegen chronischer Niereninsuffizienz für die Behandlung in einem Dialysezentrum geeignet wären. Man rechnet mit 20 Dialysepatienten pro 1 Mill. Einwohner/Jahr und einer Überlebensrate von 50—60% im ersten Jahr, die in Dialysezentren mit geschultem Personal allerdings wesentlich höher bei 80—90% liegt. Aus diesen Zentren stammen die Erfolge einer 7jährigen Überlebenszeit bei der Behandlung mit der chronisch intermittierenden Dialyse. Die Schaffung neuer Zentren und die Erweiterung der bisherigen sowie die Ausweitung der „Heimdialyse" (Dialyse zu Hause) werden erst die erforderliche Zahl an Dialyseplätzen bringen, so daß dann alle für das Verfahren in Betracht kommenden Patienten entsprechend behandelt werden können.

Durch die *Transplantation* einer fremden Niere kann der Patient vollkommen wiederhergestellt werden. Die Spendernieren stammen von Lebenden oder von akut Gestorbenen. Die Frage, ob die Lebenserwartung durch die Nierentransplantation oder durch die chronisch intermittierende Dialyse länger wird, ist noch nicht entschieden. Lediglich die Nierentransplantation bei eineiigen Zwillingen zeigt absolute Überlegenheit, sie kommt dafür aber naturgemäß selten vor.

Das Kernproblem der Transplantation ist die Frage, ob das Transplantat vom Empfänger toleriert oder wieder abgestoßen wird. Durch die Prüfung des individuellen Antigenmusters („serotyping") als Hinweis für die Gewebskompatibilität des Empfängers, durch Speicherung dieser Daten in einem Computerzentrum (Eurotransplant in Leyden, Skandia-Transplant in Aarhus) und Mitteilung des „serotyping" eines Spenders an dieses Zentrum, kann in kurzer Zeit der für die Spenderniere geeignetste Empfänger ermittelt und dadurch die immunologisch optimale Voraussetzung für das Angehen des Transplantates geschaffen werden. Die Niere wird in einem konservierenden Transportgefäß per Flugzeug zur transplantierenden Klinik gebracht und dort schon wenige Stunden nach Entnahme dem Patienten transplantiert. Mit dem Aufbau von Testzentren, weiterer Entwicklung der immunologischen Testverfahren sowie der Kommunikation zwischen den Dialysezentren, transplantierenden Kliniken und den dirigierenden Computerplätzen werden viele zeitraubende Schritte in Zukunft vereinfacht, die bisher noch die Erfolgschancen einer Nierentransplantation, z. B. erst 6—8 Std nach der Entnahme, verringerten.

VI. Das nephrotische Syndrom

Eine deutliche Proteinurie mit Hypo- und Dysproteinämie und Ödemen sind die Hauptsymptome des *nephrotischen Syndroms* (nS), bei dem oft auch eine Hyperlipidämie besteht, aber sel-

tener eine Hypertonie und Azotämie vorkommen kann. Primäre Nierenerkrankungen (Formen der Glomerulonephritis) und Systemerkrankungen, die auch die Niere befallen, führen ebenso zu dem Bild des nS wie seltene andere Erkrankungen (Tabelle 6).

Tabelle 6. *Ursachen des nephrotischen Syndroms*

1. *Glomerulonephritis*
   (alle Formen)
2. *Stoffwechselerkrankungen*
   Myxödem
   Diabetische Glomerulosklerose
   Schwangerschaftsnephropathie
3. *Paraproteinosen*
   Multiples Myelom
   Amyloidose
   M. Waldenström
   (M. Hodgkin)
4. *Kollagenosen*
   Lupus erythematodes disseminatus
   Periarteriitis nodosa
   Dermatomyositis
   Purpura Schoenlein-Henoch
5. *Infektionen*
   Syphilis
   Malaria
   Tuberkulose
   subakute bakterielle Endokarditis
6. *Intoxikationen*
   Salyrgan
   Penicillamin
   Schwermetalle
   Phenylbutazon
   Sulfonamide
   Tridione
7. *Zirkulationsstörungen*
   Nierenvenenthrombose
   Pericarditis constrictiva
   Tricuspidalinsuffizienz

Von 705 Fällen mit nS fanden sich bei 545 Patienten (77,2%) nierenbioptisch gesicherte Veränderungen einer der Glomerulonephritisformen (nach Robson, 1967).

1. Pathologie

Die glomeruläre Basalmembran („Filter"), an deren Innenseite die Endothelzellen der Glomerulumcapillaren liegen und deren Außenseite Kontakt mit den plasmatischen Ausläufern („Fußfortsätze") der Epithelzellen (Podocyten) hat, ist mehr oder minder verändert. Die Kenntnis der unterschiedlich ausgeprägten glomerulären Veränderungen stammt vorwiegend aus den licht- und elektronenmikroskopischen Untersuchungen von Biopsiematerial.

Früher standen im Blickpunkt des Interesses die tubulären Epithelzellen, für deren degenerative Veränderungen v. Müller den Begriff der „Nephrose" prägte und zur „Lipoidnephrose" wegen der Lipideinlagerungen in den Zellen und der Lipidausscheidung im Harn erweiterte. Dieser Begriff wurde von Volhard und Fahr in die Klassifizierung von Nephropathien übernommen, deren tubuläre Veränderungen bei schweren Proteinurien im Vordergrund standen. Heute sollte man in der Klinik den Begriff „Nephrose" vermeiden, weil die erhöhte glomeruläre Durchlässigkeit für Serumeiweißkörper, die entscheidende Ursache für das nS, unabhängig von der Grundkrankheit ist.

Bei *Erwachsenen* kommt das nS in über 80% und beim Kind praktisch zu 100% der Fälle auf dem Boden einer primären Nierenerkrankung vor. Im Prinzip können drei Arten glomerulonephritischer Veränderungen unterschieden werden, denen vacuolige Degenerationen der Tubuluszellen und Eiweißniederschläge bzw. Cylinder im Tubuluslumen gemeinsam sind. Bei allen drei Typen können auch im Interstitium Zellen mit Fettvacuolen im Plasma (Schaumzellen) gefunden werden, deren Herkunft nicht geklärt ist.

1. *„Minimale Änderungen"* (s. auch S. 226) sind typisch bei dem nS des Kindes und bei etwa 30% der Erwachsenenfälle, bei denen es praktisch in jedem Alter vorkommen kann und im allgemeinen ohne Hämaturie oder Reduktion der Nierenfunktion besteht. Die Glomerula erscheinen unter dem Lichtmikroskop normal, elektronenmikroskopisch werden aber Unregelmäßigkeiten in der Struktur und Schwellungen der Basalmembran sowie Abnahme oder Verlust der Fußfortsätze, der Podocyten, gefunden. Diese Veränderungen sieht man auch bei den seltenen Fällen eines nS infolge von Infektionen (Malaria, Syphilis) oder allergischen Reaktionen (Medikamente, Fisch).

2. Das Bild der *„membranösen Glomerulonephritis"* wird in etwa 20% der Fälle beim Erwachsenen, aber sehr selten beim Kind gesehen. Schon lichtmikroskopisch fällt hier eine ausgeprägte Verdickung der Basalmembran auf (s. auch Abb. 227). Das nS stellt bei diesen Patienten oft ein Stadium in der Entwicklung schwererer Nierenveränderungen dar.

3. Das Bild der *„proliferativen Glomerulonephritis"* variiert histologisch und auch klinisch erheblich und wird bei etwa weiteren 40% der Erwachsenenfälle gefunden. Nur leichte Zellvermehrungen der Glomerula werden ebenso wie extracapilläre Halbmondbildungen und Obliterationen der Glomerula gefunden. Epitheliale und endotheliale Zellproliferationen kommen vor, wobei im Einzelfall die intra- oder extracapilläre Form überwiegen kann. *Klinisch* sind einzelne Gruppierungen möglich: a) Patienten mit der typischen Vorgeschichte einer Streptokokkeninfektion mit folgender akuter Glomerulonephritis und deren Übergang schließlich in die chronische Verlaufsform; b) Patienten mit sehr raschem Verlauf bis zu Oligurie, Urämie und Tod, bei denen die extracapillären epithelialen Zellproliferationen und Halbmondbildungen

sowie periglomeruläre Infiltrationen überwiegen (sog. subakute Glomerulonephritis); c) die größte Gruppe machen die Patienten mit fehlender Anamnese aus, bei denen die Glomerula in unterschiedlichem Ausmaß betroffen sind und endotheliale wie epitheliale Proliferationen gemischt vorkommen.

Schließlich sind in etwa 10% der Erwachsenenfälle von nS die Nieren im Rahmen einer Systemerkrankung befallen und zeigen mehr oder minder dafür typische Veränderungen (diabetische Glomerulosklerose, Amyloid, Lupus erythematodes). Sehr selten ist schließlich das nS als Folge einer Nierenvenenthrombose oder einer Pericarditis constrictiva mit der massiven Steigerung des Venendrucks.

Die pathogenetischen Vorgänge sind nicht in allen Einzelheiten geklärt, jedoch sprechen vielseitige Befunde dafür, daß die primär glomerulären Erkrankungen, die zu einem nS führen, auf *immunologischen* Vorgängen beruhen.

Im Tierexperiment kann eine Nephritisform durch eine Antigen-Antikörper-Reaktion erzeugt werden (sog. „Masugi-Nephritis"). Nierenhomogenat einer Tierspecies wird einer anderen Tierspecies injiziert, welche Antikörper gegen das Nierenhomogenat bildet. Dieser Antikörper wandert elektrophoretisch in der γ-Globulinfraktion des Serumeiweißes und ist speciesspezifisch und nephrotoxisch. Nach Injektion dieses Antikörpers in Tiere der Nierenhomogenatspecies läßt sich der Antikörper mit Immunofluorescenztechnik in den glomerulären Basalmembranen nachweisen. In den Nieren von Patienten mit subakuter Glomerulonephritis ließen sich nun elektronenmikroskopisch und mit Immunofluorescenzmethoden der Masugi-Nephritis sehr ähnliche Veränderungen nachweisen.

Zirkulierende Antigen-Antikörper-Komplexe, die immunologisch keinen Bezug zur Niere haben, können im Tierexperiment aber ebenfalls eine Nephritis erzeugen, bei der sie klumpenförmige Ablagerungen („humps") entlang der glomerulären Basalmembran bilden. Ganz ähnliche Veränderungen sieht man beim Menschen bei der akuten Glomerulonephritis nach einer Streptokokkeninfektion und bei dem nS des Lupus erythematodes disseminatus.

Diese beiden Typen der immunologischen Reaktion haben die Komplementfixation in der Basalmembran gemeinsam und zeigen als sekundäre Folge davon die Proteinurie und eine Proliferation der Endothelzellen. Für das nS mit „minimalen Änderungen" innerhalb der Glomerula gibt es kein in etwa analoges Tierexperiment, möglicherweise aber spielen die Menge des Nephrotoxins und die immunologische Gesamtsituation des Empfängers bzw. des Patienten eine wesentliche Rolle. Jedenfalls neigen die Glomerula von jugendlichen Individuen weniger zu entzündlichen proliferativen Veränderungen als die Glomerula älterer Individuen.

2. Pathophysiologie und Klinik

Änderungen im Eiweißstoffwechsel bilden die Basis für die Entwicklung eines nS und bestehen im wesentlichen in dem deutlichen Eiweißverlust mit dem Harn, in der Abnahme der Plasmaproteine und in dem Schwund der Gewebseiweiße, wobei in diesen drei Veränderungen vorwiegend das Albumin betroffen ist. Die Proteinurie beruht nicht auf abnormalen Proteinen. Bei Patienten mit nS ist das Albumin von Serum und Harn elektrophoretisch und immunologisch mit dem Serumalbumin von Gesunden identisch. Vielmehr ist nach übereinstimmender Ansicht eine Zunahme der glomerulären Permeabilität für die *normalen* Serumproteine als Ursache der Proteinurie anzusehen. Die veränderte „Siebfunktion" ließ sich mittels Dextranen verschiedener Molekülgrößen (S. 198) und auch durch die Clearances verschiedener Proteine demonstrieren, die mit den Clearances von Albumin oder Transferrin verglichen wurden. Wenn die Clearance eines höher molekularen Eiweißes in Relation zu der Albumin-Clearance niedrig ist, so handelt es sich um eine selektive Proteinurie. Je größer diese Relation aber wird, d.h. je mehr auch die Proteine mit größerem Molekulargewicht die Basalmembran passieren können, desto weniger selektiv ist deren „Siebfunktion". Der Grad der Selektivität korreliert recht gut mit den histologisch gefundenen Veränderungen. So ist die Glomerulonephritis mit „minimalen Änderungen" an den Glomerula noch am meisten selektiv, d.h. die Proteinurie besteht fast ausschließlich aus niedermolekularem Albumin, während die „membranöse Glomerulonephritis" am wenigsten selektiv ist. Hier erscheinen also auch Globuline mit hohem Molekulargewicht. Das Verfahren der Protein-Clearance hat auch praktischen Nutzen, weil es bezüglich der Basalmembranfunktion eine differentialdiagnostische Abklärung erleichtert und vor allem die Auswahl der Therapie mitbestimmt. So spricht die „membranöse Glomerulonephritis" oftmals auf die Steroidtherapie an, im allgemeinen jedoch nicht auf immunsuppressive Substanzen.

Die *Ursache* für die erhöhte Permeabilität ist nicht geklärt. Die Fußfortsätze der Podocyten bestimmen vielleicht die Semipermeabilität der Basalmembran mit, indem sie Einfluß auf deren Stoffwechsel haben. Die Änderungen der Fußfortsätze werden von manchen Autoren als Ursache der Permeabilitätsänderung angesehen, die meisten Autoren betrachten diese Änderung aber als Folge der gesteigerten Eiweißdurchlässigkeit. Neben der gesteigerten Permeabilität spielt wahrscheinlich für das Ausmaß einer Proteinurie auch noch die Abnahme des Tm-Proteins (S. 198) eine Rolle.

Die Folge der Proteinurie ist eine deutliche *Hypoproteinämie* mit typischer *Dysproteinämie*. Bei niedrigem Serumalbumin sind die α_2- und β-Globuline erhöht und im allgemeinen die γ-Globuline erniedrigt, während im Harn das elektrophoretische Bild umgekehrt ist (Abb. 16). Diese Veränderungen sind aber nicht obligat. Bei dem nS der diabetischen Glomerulosklerose

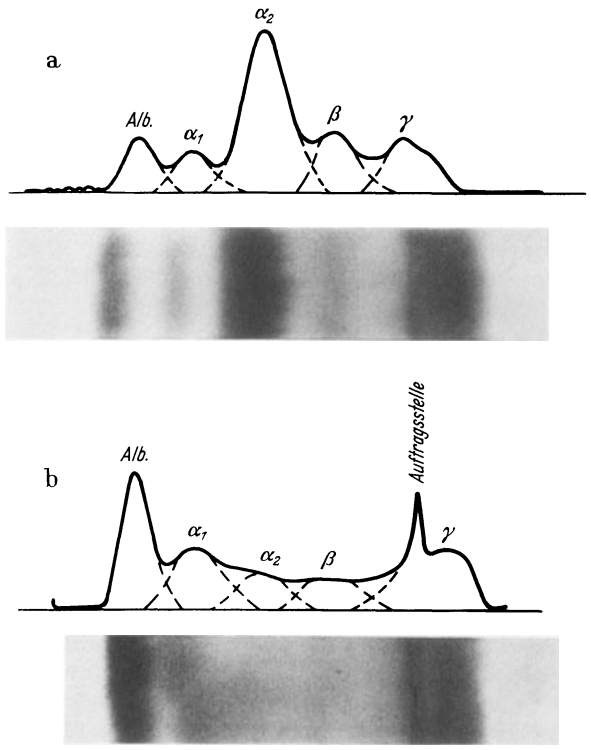


Abb. 16. Eiweiß-Elektrophorese in Serum (a) und Harn (b) beim nS

und in manchen Fällen von Lupus erythematodes disseminatus sind die γ-Globuline sogar erhöht. Der Albuminverlust erklärt am einfachsten die *Hypalbuminämie*. Im allgemeinen beträgt der Albuminverlust weniger als 10 g/Tag und ist selten größer als 30 g/Tag. Stoffwechselgesunde Menschen bilden aber mehr als 50 g Albumin/Tag. Es muß deshalb auch noch eine Störung im Eiweißstoffwechsel vorliegen, die sich auf Grund von Untersuchungen mit isotopenmarkierten Proteinen als erhöhter Eiweißabbau herausstellte, der einer normalen oder gelegentlich einer nur ungenügend erhöhten Eiweißsynthese gegenüberstand. Auch ein Albuminverlust durch den Darm kann in einzelnen Fällen noch hinzukommen.

Eine gesteigerte *Proteinsynthese* findet wahrscheinlich in der Leber statt, in der außerdem hauptsächlich Cholesterin und die Pseudocholinesterase synthetisiert werden, die beim nS vermehrt vorhanden sind. Man hat daher hypothetisiert, daß das nephrotische Syndrom die Manifestierung eines „high-output liver failure" in der Folge einer Nephropathie sei. Der erhöhte *Eiweißabbau* findet wahrscheinlich in der Niere selbst statt, worauf die erhöhte Konzentration von Aminosäuren und Polypeptiden im Nierenvenenblut ebenso hinweisen wie der Befund, daß bei Patienten mit nS die Clearance von Evans-Blau größer ist als die simultane Albumin-Clearance. Diese Diskrepanz kann nur zufriedenstellend erklärt werden, wenn man annimmt, daß Albumine innerhalb der Tubuluszellen abgebaut werden.

Änderungen im Fettstoffwechsel sind sehr oft mit denen des Eiweißstoffwechsels beim nS verknüpft, wobei bisher unklar geblieben ist, warum diese überhaupt eintreten. Die Gesamtlipide betragen im Serum maximal 800 mg-% mit einem Maximalwert für das Gesamtcholesterin von 300 mg-%. Bei Patienten mit nS können aber Maximalwerte von 5000 mg-% für die Gesamtlipide und von 1000 mg-% für das Gesamtcholesterin auftreten, wobei das Serum dann trübe und milchig aussieht. Die an sich wasserunlöslichen Lipide liegen im Serum als Lipoproteinkomplexe vor, welche die beiden Hauptgruppen der α- und β-Lipoproteine enthalten. Die β-Lipoproteine wiederum lassen sich in der Ultrazentrifuge in eine Fraktion von niederer Dichte und hoher Dichte trennen, wobei das nS eine Vermehrung der Fraktion von niederer Dichte zeigt. Normalerweise wird diese Fraktion rasch in die β-Lipoproteine höherer Dichte umgewandelt. Durch Isotopenmethoden ließ sich zeigen, daß diese Umwandlung beim nS erheblich herabgesetzt ist. Zur weiteren Erklärung der Hyperlipidämie wurde der Effekt des niedrigen Plasmaalbumins angeführt. Es ließ sich am experimentellen nS zeigen, daß ein ausreichender Ersatz der Albuminverluste auch zu einer Abnahme der Hyperlipidämie führte. Beim menschlichen nS besteht im allgemeinen eine gute umgekehrte Korrelation zwischen den Plasmawerten der Lipide und des Albumins. Selten ist eine Hyperlipidämie bei praktisch normalem Albuminspiegel vorhanden. Die Tatsache aber, daß es verschiedene andere Krankheitsbilder mit Albuminmangel gibt, bei denen eine Hyperlipidämie fehlt (exsudative Enteropathie, Kwashiorkor), macht diese inverse Relation als alleinige Erklärung ungenügend. Schließlich soll ein Clearingfaktor beim nS herabgesetzt sein, der normalerweise den Anstieg der Serumlipide verhindert.

Die Bildung der *Ödeme* ist beim nS in den wesentlichen Stadien geklärt (Abb. 17a und 17b). Der erste Schritt ist die Proteinurie, die zur Hypalbuminämie und konsekutiv zu einer Vermehrung der interstitiellen Flüssigkeit führt. Der Mechanismus beruht auf der Störung des sog. Starlingschen Gleichgewichtes im capillaren Bereich (Abb. 18).

Nach Starling (1896) fließt diejenige Menge von Wasser und Salzen, die am Beginn der Capillaren in das Interstitium abgepreßt wird, aus diesen wieder in die Capillare zurück. Am Übergang von der Arteriole zur Capillare besteht noch ein hydrodynamischer Druck von 40—45 mm Hg, der sich nach außen hin nicht voll auswirken kann, weil der kolloidosmotische Druck der Plasmaeiweiße von etwa 25 mm Hg

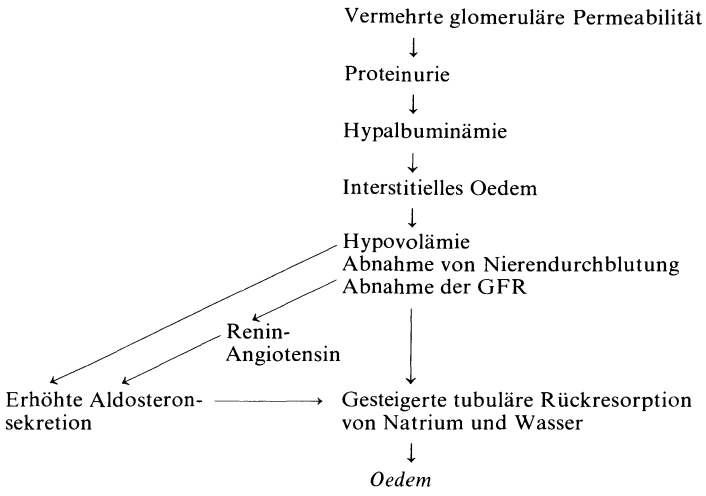


Abb. 17a. Die Ödempathogenese beim nS

Abb. 17b. Schwerste Ödembildungen mit Ascites bei therapieresistentem Fall von nS

und außerhalb der Capillare ein Gewebsturgor von etwa 5 mm Hg entgegenwirken. Es bleibt also ein „Netto"-Filtrationsdruck von 15 mm Hg übrig, der Wasser und kleinmolekular gelöste Substanzen in das Interstitium abpressen kann. Für die Eiweiße sind die Capillarwände weitgehend undurchlässig. Am „venösen" Ende der Capillare besteht ein „Netto"-Sog in die Capillare hinein, als dessen Folge diejenige Menge an Wasser und gelösten Substanzen wieder zurückgesogen wird, die am Anfang der Capillare abgepreßt wurde.

Die Störung des Starling-Mechanismus beim nS läßt sich klinisch belegen. 1. Der kolloidosmotische Druck des Plasmas ist beim Patienten mit nS viel geringer als beim Gesunden. 2. Der kolloidosmotische Druck der Ödemflüssigkeit ist beim nS praktisch zu vernachlässigen, d.h. die Capillaren sind nicht für Kolloide besonders durchlässig geworden. 3. Infusionen von Albumin oder Dextran heben den kolloidosmotischen Plasmadruck an und verringern die Ödeme. Der untere Grenzwert des kolloidosmotischen Druckes für die obligate Ödembildung liegt um 220 mm H_2O, der in etwa mit einer Serumalbuminkonzentration von 1,6 g-% (normal über 3,0 g-%) korrespondiert.

Das durch die Hypalbuminämie eingeleitete Ödem wird nun durch eine *gesteigerte renale Rückresorption von Natrium*, folglich auch von Wasser, aufrechterhalten. *Aldosteron* ist ein wesentlicher Faktor für die tubuläre Natriumrückresorption. Patienten mit nS haben eine hohe Sekretionsrate von Aldosteron, die bei Besserung des nS abnimmt. Als ein wesentlicher Stimulus für die Aldosteronproduktion ist die Abnahme des Plasmavolumens bekannt, die wegen des niedrigen kolloidosmotischen Druckes beim nS ganz erheblich sein kann. Das reduzierte Plasmavolumen führt zu einer Abnahme der Nieren-

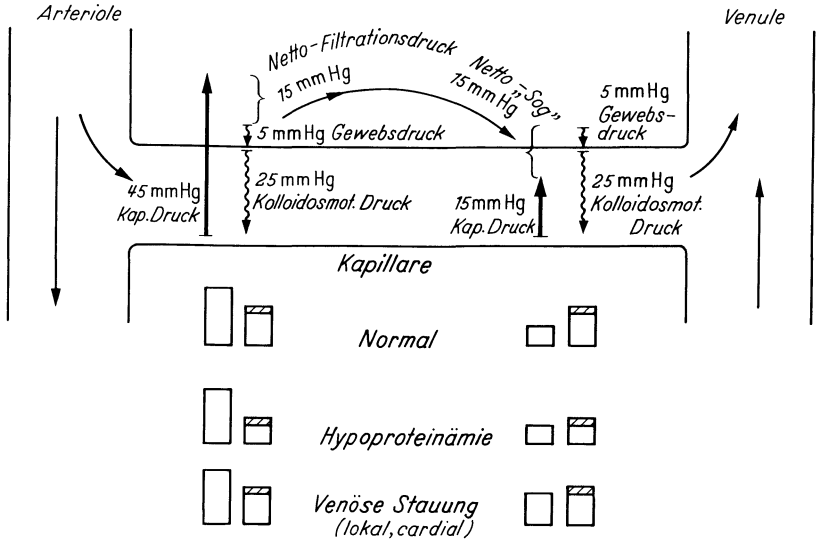


Abb. 18. Das Starling-Konzept. Im unteren Teil der Abbildung die Druckgrößen zur Kennzeichnung der Druckdifferenzen in Säulen dargestellt. (Aus Schirmeister, 1968)

durchblutung und der GFR, die für sich allein auch eine vermehrte Natriumrückresorption bewirken. Diese von der Größe der GFR intrarenal gesteuerte Abhängigkeit der Natriumrückresorption erklärt vielleicht auch die Tatsache, daß die Gabe von Aldosteronantagonisten die Natriumretention — und damit die Ödeme — nicht vollständig beseitigen kann.

Wahrscheinlich spielen außer der Störung im capillären Bereich, dem sekundären Hyperaldosteronismus und der, davon unabhängig, infolge einer reduzierten GFR noch gesteigerten Natriumrückresorption auch noch andere Faktoren eine Rolle.

Diese könnten in Störungen der normalen intracellulären Flüssigkeitszusammensetzung oder in Änderungen lokaler Flüssigkeitsräume liegen. Immerhin fällt auf, daß unabhängig von der Körperlage bei den Patienten mit nS die Ödeme generalisiert oder nur in bestimmten Körperabschnitten betont auftreten, sogar bei gleicher Körperlage die Lokalisation rasch wechseln kann. Dieser Wechsel der Ödemausbildung geht im übrigen ohne Änderungen des Albuminspiegels einher, der sogar unter 1,6 g-% liegen kann, ohne daß Ödeme vorhanden sind.

Trotz Zunahme des Gesamtkörpernatriums kommt es beim nS zu einer *Hyponatriämie* als Folge der Hyperlipidämie, die den Wasseranteil pro Einheit eines lipämischen Serums reduziert.

Der Wassergehalt des Serums beträgt im allgemeinen 90—93% und es ist üblich, die Konzentration eines Elektrolyten in einer Einheit von Serum anzugeben, im allgemeinen in 1 Liter Serum. Genauer wäre es, die Konzentration eines Ions in dem Wasseranteil des Serums anzugeben. Denn bei einer Hyperlipidämie können die Lipide einen erheblichen Volumenanteil pro Einheit Serum ausmachen, so daß der prozentuale Wasseranteil erheblich niedriger liegen kann (70—80%). In einem Serum mit einem Wassergehalt von 93% würde eine Natriumkonzentration von 138 mval/Liter einer Konzentration von 148,3 mval/Liter allein im Serumwasser entsprechen (138/0,93). Die Konzentration von 148,3 mval Na/Liter Serumwasser würde aber in einem lipämischen Serum mit einem Wassergehalt von nur 75% einer Natriumkonzentration von 111,2 mval/Liter Serum entsprechen (148,3 × 0,75). Daher ist es falsch, die Hyponatriämie eines Patienten mit nS und Hyperlipidämie durch Natriumgaben korrigieren zu wollen. Der Effekt wäre die weitere Ödemzunahme bei unveränderter Hyponatriämie.

Das gedunsene Gesicht und die oft teigige Haut lassen in Zusammenhang mit der Hypercholesterinämie auch an einen *Hypothyreoidismus* denken. Die Abnahme des proteingebundenen Jods ist aber die Folge der Hypoproteinämie und nicht Ausdruck einer Schilddrüsenunterfunktion, wie der Radiojodtest zeigt. Die Behandlung mit Thyroxin ändert das klinische Bild nicht. In extremen Fällen kann es ebenso zum Verlust von Transferrin und Cöeruloplasmin im Harn kommen, so daß Serumeisen und Serumkupfer erheblich erniedrigt sind.

Die gesteigerte *Thromboseneigung* des nS ist im einzelnen nicht geklärt, beruht aber wohl auf einer Zunahme der Blutviscosität (Abnahme des Plasmavolumens bei normalem Erythrocytenvolumen) und einem Anstieg verschiedener Gerinnungsfaktoren, insbesondere von Fibrinogen, Faktor VII, VIII und X. Die Beinthrombosen können sich bis in das kleine Becken erstrecken und auch die Vena cava befallen, so daß es bis zu einem kompletten Cavaverschluß kommen kann. Lungenembolien sind die weitere Komplikation und Coronarinfarkte, auch ohne Hypertonie, können die Folge der Hyperlipidämie und der Thromboseneigung sein.

Ob eine *Hypertonie* vorliegt, hängt weitgehend von dem Grundleiden des nS ab. Bei Kindern ist eine Hypertonie selten, entwickelt

sich aber öfter während einer Steroidtherapie. Bei Erwachsenen sieht man eine Hypertonie in etwa der Hälfte der Fälle und Fundusveränderungen in Abhängigkeit von der Dauer und dem Ausmaß der Hypertonie.

Im *Harn* fällt als Folge der Proteinurie der beständige Schüttelschaum auf, mikroskopisch imponieren die verschiedenen Cylinderformen und Neutralfette in Tropfenform, die mit Sudan III färbbar sind, sowie im polarisierten Licht Kristalle von Cholesterinestern, deren Doppelbrechung das Bild von „Malteserkreuzen" gibt. Dieser besonders beim Kind vorhandene Harnbefund eines nS ohne Erythrocyten oder Leukocyten führte zu der Bezeichnung der „reinen Lipoidnephrose". Das Hinzukommen von Erythrocyten und Leukocyten weist auf eine zugrunde liegende membranöse oder proliferative Glomerulonephritis hin.

Der *γ-Globulinmangel* prädisponiert infolge Antikörpermangels zu Infektionen. Früher waren besonders die Pneumokokkeninfektionen gefürchtet. Diese Komplikation ist durch die vielseitigen Möglichkeiten der Antibioticatherapie herabgesetzt, aber nicht gebannt.

3. Diagnose, Therapie und Prognose

Die Proteinurie ist Voraussetzung zur Diagnose eines nS, zu dem die geschilderten biochemischen Folgen der Proteinurie gehören, insbesondere die Hypalbuminämie und die Hypercholesterinämie. Eine Hypoproteinämie allein kann auch in der Phase der Ödementwicklung durch Überwässerung bei einer chronischen Niereninsuffizienz mit nur geringer Proteinurie vorliegen. Andererseits sind Proteinurie und Ödeme ohne für ein nS typische elektrophoretische Veränderungen bei der Herzinsuffizienz bekannt, die nur in Ausnahmefällen bei sehr hohem Albuminverlust das Bild eines nS elektrophoretisch machen kann, wobei dann allerdings die Hypercholesterinämie bzw. Hyperlipidämie fehlt.

Die Ursache eines nS läßt sich oft auf Grund der Anamnese allein nicht klären. Bei Verdacht auf Nierenvenenthrombose ist die Cavographie angezeigt, die eine fadenförmige Unterbrechung des Kontrastmittels in Höhe der Nierenvene vermissen läßt, welche normalerweise durch den Blutstrom aus der Nierenvene in die V. cava erzeugt wird. Die Nierenvenenthrombose ist als Ursache eines nS aber so selten, daß beim Erwachsenen praktisch in jedem Fall die *Nierenbiopsie* zur Klärung der Ursache und damit zur Wahl der Therapie angezeigt ist. Ein schon viele Jahre bestehender Diabetes mellitus mit Entwicklung eines nS spricht zwar für das Vorliegen einer diabetischen Glomerulosklerose, beweist diese aber nicht und schließt deshalb das Vorliegen einer Glomerulonephritis nicht aus. Systemerkrankungen (10% der Fälle mit nS) werden durch die Nierenbiopsie erkannt, wenn die Diagnose nicht auf anderem Weg schon möglich war. Bei Kindern sind diese Systemerkrankungen aber so selten, daß das nS zumeist auf einer der Glomerulonephritisformen beruht und die Nierenbiopsie erst diagnostisch-therapeutisch wichtig wird, wenn die bisherige Therapie ohne Erfolg war.

Die *Behandlung* mit Nebennierenrindensteroiden, ACTH oder immunsuppressiven Substanzen entspricht der Vorstellung, daß den verschiedenen Formen der Glomerulonephritis eine Immunreaktion zugrunde liegt. Abgesehen von den beim Kind bekannten Spontanremissionen sind die Therapieerfolge beim Kind wesentlich besser als beim Erwachsenen, u. zw. unabhängig davon, welche der verschiedenen Behandlungsformen und Dosisschemata angewendet wurden. Erwachsene mit uniformer Verdickung der Basalmembranen (membranöse GN) und/oder mit deutlichen proliferativen Veränderungen der Glomerula reagieren oft nicht auf die Steroidtherapie, für die am besten die Gruppe eines nS mit nur diskreten histologischen Veränderungen (minimale Änderungen der GN) geeignet ist. Ein Therapieversuch kann aber in jedem Fall gemacht werden, wenn nicht bereits die Zeichen der Niereninsuffizienz vorhanden sind oder eine deutliche Hypertonie besteht. Außerdem stellen Ulcerationen im Magen-Darm-Kanal eine Kontraindikation dar.

Bei *Erwachsenen* gibt man im allgemeinen täglich 60—80 mg Prednison bis zum Eintreten der Remission, zumindest aber 4 Wochen lang. Die Fortsetzung der Therapie in dieser hohen Dosis führt im allgemeinen nicht zu einer späteren Remission, erhöht aber die Steroidkomplikationen (Ulcera, Osteoporose, Steroiddiabetes, Cushing, Hypokaliämie). Eine Erhaltungsdosis von 10—20 mg Prednison/Tag ist bis zu einem Jahr mit Erfolg versucht worden. Andere Autoren gehen auf diese Erhaltungsdosis erst über, wenn — nach einem Intervall — zunächst 80 E ACTH/Tag für 2—3 Wochen ohne Erfolg versucht wurden.

Bei Nichtansprechen auf diese Therapie oder bei zu starken Steroidnebenwirkungen oder a priori bestehender Kontraindikation einer hohen Steroidtherapie (Tuberkulose, s. Abb. 19) werden immunsuppressive Substanzen (Cyclophosphamid, Azathioprin) mit kleinen Steroiddosen kombiniert gegeben. Beide Substanzen wirken auch suppressiv auf das Knochenmark, weshalb die zuerst reagierenden Leukocyten und Thrombocyten häufig kontrolliert werden müssen. Cyclophosphamid verursacht häufiger eine

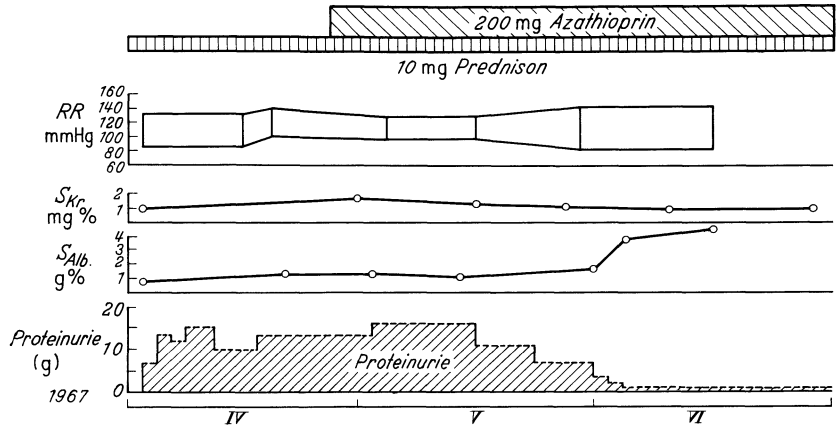


Abb. 19. Intracapilläre Glomerulonephritis mit nS bei kavernöser Lungen-Tbc (♀, 28 Jahre) (s. Text)

Alopecie und/oder eine hämorrhagische Cystitis, diese allerdings erst bei höherer Dosis. Beide Substanzen können auch zu Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe führen, bei Kombination mit Steroiden sind diese Nebenwirkungen aber geringer ausgeprägt. Wenn die Therapie zu diesem Zeitpunkt zu einer Remission geführt hat, eine leichte Proteinurie aber bestehen bleibt, so ist es besser, bei Fehlen anderer Symptome des nS abzuwarten, anstatt mit erneut massiver Therapie Komplikationen zu erzeugen, die dann gefährlicher werden können, als es die Grundkrankheit selbst ist. In letzter Zeit ist auch beim Erwachsenen über das auffallend gute Ansprechen des nS auf das antirheumatisch wirkende Mittel Indomethacid (Amuno®) berichtet worden, über dessen Kombination mit kleinen Steroiddosen noch nicht genügend Erfahrungen vorliegen. Die bisher genannten Substanzen sind unwirksam bei dem nS vieler Systemerkrankungen (S. 218). Die diabetische Glomerulosklerose wird durch Steroide nicht besser, aber der Insulinverbrauch größer. Die Amyloidnephrose kann durch Steroide sogar verschlechtert werden, und die Gabe von Immunsuppressiva ist auch kontraindiziert, weil in den meisten Fällen das Amyloid die Folge von chronischen eitrigen Entzündungen (z. B. Osteomyelitis) ist.

Als erstes Zeichen einer *Besserung* fällt die Abnahme der Eiweißausscheidung auf, die schon 2 Tage nach Therapiebeginn, im allgemeinen aber erst nach 2 Wochen, beobachtet werden kann und — einmal begonnen — immer deutlicher wird. Dem Rückgang der Albuminverluste entspricht die Zunahme der Serum-Albumin-Konzentration (Abb. 19) und die Ödemabnahme. Die Proteinurie verschwindet vollständig oder wird auf eine konstante Restproteinurie reduziert. Vorwiegend zu Beginn der Steroidtherapie kommt es durch deren katabolen Nebeneffekt zu einem Anstieg von Blutharnstoff. Die GFR bleibt im allgemeinen aber unverändert, so daß das Serumkreatinin sich auch nicht verändert (Abb. 19) oder sogar abnimmt, wenn die GFR zunimmt. Es ist nicht geklärt, worauf die steroidbedingte Besserung der GFR beruht. Die klinische Besserung entspricht dem anatomisch-histologischen Rückgang der renalen Veränderungen, wie Serienbiopsien zeigten. Neben den schon genannten Steroidkomplikationen ist der häufigste Nebeneffekt die Entwicklung eines cushingoiden Gesichtes (Vollmond), worauf man den Patienten, besonders Frauen, vor Beginn der Therapie hinweisen sollte. Diese Veränderung geht aber nach Absetzen der Steroide wieder zurück. Mit der Ödemausschwemmung kommt es auch zur Schrumpfung der häufig ausgeprägten Striae, die bei Jugendlichen deutlich pigmentieren können (Abb. 20). An die Entwicklung eines Steroiddiabetes muß bei jedem Patienten gedacht werden, auch wenn Zuckerkrankheit in der Familie unbekannt ist.

Während die genannten Therapieformen die Nierenveränderungen und deshalb das klinische Bild eines nS bessern können, kommt es auch ohne Abnahme der histologischen Nierenveränderungen zu einer Besserung der klinischen Symptome durch die weitverbreitete Gabe der *Diuretica*, deren Effekt also nur symptomatisch ist. Am meisten werden die Präparate der Thiazid-Reihe angewendet, wobei die Ödemausschwemmung im allgemeinen aber nicht zu einer Abnahme der Eiweißausscheidung führt und nur dann zu einer Zunahme der Albuminkonzentration im Serum, wenn vor Therapiebeginn eine Hydrämie vorlag. Die plötzliche Abnahme des Blutvolumens kann, wie sonst auch, zu Blutdruckabfall und Reduktion der GFR mit den entsprechenden Folgen führen. Die wesentlichste Nebenwirkung ist aber die Hypokaliämie mit der Gefahr einer gesteigerten Digitalisempfindlichkeit und mit dem zunehmenden Gefühl

einer allgemeinen Schlappheit, die den nicht informierten Patienten erschreckt, weil es ihm subjektiv schlechter geht, obwohl er am Nachlassen seiner Ödeme die objektive Besserung selbst sieht. Die Gabe von Aldosteronantagonisten allein führt oft schon ohne zusätzliche Diuretica zu einer genügenden Ödemausschwemmung, wobei der Kaliumverlust geringer wird, weshalb sich überhaupt die Kombination der beiden Substanzgruppen empfiehlt. Eine diuretische Therapie schafft praktisch bei allen Formen des nS beim Erwachsenen eine Besserung der Symptome, die durch die Therapie mit Steroiden und/oder immunsuppressiven Substanzen nur in etwa 30% der Erwachsenenfälle erreicht werden kann, dann aber mit einer Besserung des Grundleidens identisch ist.

Die praktisch obligaten symptomatischen Erfolge der modernen Diuretica lassen die früher geübte konsequente *Diätführung* auflockern, jedoch sollte diese nicht vergessen werden. Immerhin werden durch die Diuretica infolge Natriumausschwemmung zwar die Ödeme ausgeschwemmt, nicht jedoch der Eiweißverlust des Körpers restauriert. Deshalb ist eine eiweißreiche Kost bei mäßiger Salzbeschränkung notwendig. Es gilt die Regel, daß normalerweise der tägliche Eiweißbedarf 1 g/kg beträgt, dem beim nS der tägliche Eiweißverlust durch den Harn zugezählt werden muß, damit ein weiterer Eiweißverlust verhindert wird. Die bisherigen Verluste an Körpereiweiß sind dadurch aber noch nicht gedeckt, so daß zusätzlich mindestens weitere 0,5 g/kg zusammen mit mindestens 2000 Cal aus Fetten und Kohlenhydraten gegeben werden müssen. Solange die spezielle Therapie das glomeruläre „Sieb" nicht gebessert hat, wird einer erhöhten Eiweißzufuhr auch eine erhöhte Proteinurie entsprechen, wobei aber oft doch eine positive Eiweißbilanz zu erreichen ist. Nur zu Beginn der Therapie mit Steroiden und Diuretica — und hier nur in bedrohten Fällen — ist die tägliche Gabe von Albumininfusionen zur zunächst flüchtigen Anhebung des kolloidosmotischen Druckes gerechtfertigt. Das zugeführte Albumin wird rasch wieder ausgeschieden und ist sehr teuer.

Beim Erwachsenen ist die *Prognose* des nS im Rahmen einer Systemerkrankung (Tabelle 6) a priori schlecht, obwohl z. B. Einzelfälle von sekundärer Amyloidose bekannt wurden, bei denen das nS nach Beseitigung chronischer Entzündungsherde praktisch verschwand. Das Gros der Fälle mit nS (90%) leidet an einer Glomerulonephritis, von der die Form mit minimalen glomerulären Veränderungen unter der bisherigen Therapie die beste Prognose hat. Aber nur ein Drittel der Erwachsenenfälle überhaupt erreicht eine sichere Besserung, die in einer klinischen

Abb. 20. Pigmentierte Striae als Restzustand nach Ausschwemmung massiver Ödeme bei nS

Heilung mit normalisierter oder nur mäßig reduzierter, aber konstanter Nierenfunktion mit oder ohne eine restliche Proteinurie besteht. Die Mehrzahl der Erwachsenenfälle gleitet im Verlauf von 2—10 Jahren aber in die zunehmende Niereninsuffizienz auf dem Boden einer chronischen Glomerulonephritis, wobei das anfängliche Bild des nephrotischen Syndroms ohne Hypertonie und Azotämie und ohne wesentliche Reduktion der GFR über das Stadium der „Nephritis-Nephrose" mit Hinzukommen der genannten Faktoren schließlich die vasculäre Verlaufsform der chronischen Glomerulonephritis mit schwerer Hypertonie und Reduktion der Nierenfunktion erreicht. Der Patient stirbt in der Urämie, wenn das Leben nicht durch die chronische intermittierende Dialyse oder eine Nierentransplantation verlängert werden kann. Die Progression der Nephropathie zeigt sich oft auch in einer Abnahme der Proteinurie, Zunahme von Serumalbumin und in einer Ödemabnahme, so daß das falsche Bild einer klinischen Besserung bestehen kann, wenn die anderen Parameter — insbesondere Blutdruck und Serumkreatinin — nicht geprüft werden, weil der Patient sich zwischenzeitlich definitiv besser fühlen kann.

VII. Immunreaktive Nephropathien

Die verschiedenen histologischen und klinischen Verlaufsformen der *Glomerulonephritiden* (GN) haben mit selteneren glomerulären Nephropathien eine allergisch bzw. immunologisch bedingte Pathogenese gemeinsam, deren Phasen noch nicht im einzelnen geklärt sind und deren Prinzip schon bei den Glomerulonephritiden skizziert wurde, die zu einem nephrotischen Syndrom führen (S. 219).

1. Einteilung

Die einfachste Form der Klassifizierung einer GN ist die Zuordnung zum *Verlauf*, der akut, subakut oder chronisch sein kann. Diese Zuordnung setzt die Kenntnis des Verlaufes voraus, der aber täuschen kann, wenn man z. B. an die klinisch scheinbar ausgeheilten akuten Glomerulonephritiden denkt, die in Wirklichkeit über eine klinische Latenzphase in das chronische Stadium geraten. Auch kann das akute Bild einer GN der akuten Exacerbation einer chronischen GN zugehören.

Eine Einteilung allein nach den vorherrschenden *Symptomen* bleibt unbefriedigend, weil sich die Symptome bei unterschiedlichen glomerulären Veränderungen gleichen können. Versuche, *ätiologisch* zu klassifizieren, konnten nicht weiterführen, weil ganz verschiedene Ursachen die gleiche Verlaufsform und andererseits die gleiche Noxe verschiedene Verlaufsformen einer GN bewirken können. Die Grobeinteilung der chronischen GN nach vorwiegend „vasculärem" Verlauf mit Hypertonie und überwiegend „nephrotischem" Verlauf mit Proteinurie und nephrotischem Syndrom (Volhard) hat für praktische Belange auch heute noch ihren Wert, läßt aber die weiteren Zuordnungen bezüglich der verschiedenen zugrunde liegenden morphologischen Veränderungen offen. Der Einteilung nach Volhard ähnelten in der angelsächsischen Literatur die zwei Verlaufsformen (Typ I und Typ II) der Nephritis nach Ellis, wobei versucht wurde, *Ätiologie*, *Morphologie* und *Verlauf* zu korrelieren und dadurch Typ I von Typ II abzugrenzen. Ein akuter Infekt, überwiegend der Typ I-Nephritis vorausgehend, fand sich aber nach Untersuchungen von Sarre auch häufig bei Typ II. Nierenbioptische Untersuchungen ergaben, daß sich die histologische Zuordnung von Ellis im Einzelfall nicht halten läßt. Manche proliferative Nephritis (Typ I) geht doch mit einem nephrotischen Syndrom einher und vorwiegend „membranöse" Nephritiden (aus der Gruppe von Typ II) können überwiegend proliferativ werden. Die *histologische* Einteilung von Fahr nach „extracapillärer" (Kapselraum) und „intracapillärer" Form der subakuten bzw. subchronischen GN findet sich auch in anderen Stadien der Erkrankung und reicht zur Klassifizierung allein nicht mehr aus, nachdem nierenbioptische Befunde die Mitbeteiligung der Mesangiumzellen im intercapillären Raum und die Veränderungen an der Basalmembran bei den verschiedenen Nephritisformen sicherten.

Bohle u. Mitarb. (1969) schlugen eine gegenüber bisherigen Klassifizierungen (z. B. Allen, 1951) modifizierte Einteilung der Glomerulonephritiden vor, die auf der Auswertung von 590 Nierenbiopsien beruht und die Stadien berücksichtigt, die durchlaufen werden können. Ob diese Klassifizierung richtunggebend für die einzuschlagende Therapie werden kann, bleibt abzuwarten.

An einem Läppchenquerschnitt (Abb. 21), der kleinsten anatomischen Einheit des Glomerulum, sind schematisch die Formelemente dargestellt, deren unterschiedliche Beteiligung an glomerulären Entzündungen zu den verschiedensten Einteilungsvorschlägen führten (z. B. Volhard u. Fahr, Bell, Allen, Heptinstall, Habib). Hierbei bedeuten:

Membranös = geringgradige Vermehrung der Mesangiumzellen, Schwellung der Glomerulumdeckzellen (Podocyten) mit Verlust der Deckzellfüßchen (= „minimal change nephritis"). Diese Veränderungen faßt Bohle vom morphologischen Standpunkt aus als eine besonders leichte Form einer proliferativen GN auf [„minimal proliferierende intercapilläre (MPI)"-Glomerulonephritis].

Proliferativ = Vermehrung und Schwellung der Mesangium- und Endothelzellen mit deutlicher Lumeneinengung und höckerartigen Ablagerungen („humps") an der Außenseite der Basalmembran.

Exsudativ = Endothelzellschwellung, ödematöse Verbreiterung des Mesangiums, Leukocytenexsudation in den Bowmannschen Kapselraum.

Hämorrhagisch (selten) = Erythrocytenaustritte in den Bowmannschen Kapselraum bei unauffälliger Glomerulumstruktur.

Herdförmig = viele Glomerula sind unauffällig. In einzelnen Glomerula sind nur einzelne Läppchen betroffen, teils proliferativ, teils auch nekrotisch. Verwachsung des Läppchens mit der Bowmannschen Kapsel.

Von den *akuten* Formen, die potentiell völlig heilbar sind, werden die relativ seltenen *perakuten* Glomerulonephritiden wegen ihres gewöhnlich von vornherein ungünstigen Verlaufes abgegrenzt. Zu diesen perakuten GN gehört die „subakute, extracapilläre Glomerulonephritis" von Volhard und Fahr („rapidly progressive course"), die in etwa 6—18 Monaten zum Tode führt.

Im akuten Stadium nicht abgeheilte GN werden während ihres weiteren klinischen Verlaufs zunächst als *postakut* (bisher „subakut-subchronisch") bezeichnet, wenn in einem Teil oder in allen Glomerula entzündungsbedingte, zum Teil irreversible Strukturschäden vorhanden sind, die bei der perimembranösen Form — wie bei der akuten membranösen GN — das Mesangium und die Basalmembran betreffen. Für die postakute proliferative Form ist im allgemeinen eine Abnahme der Endothelzellen bei mesangialer Verbreiterung und Ausbildung von intercapillären Verwachsungen oder Adhäsionen mit der Bowmannschen Kapsel kennzeichnend, wobei diese Veränderungen die einzelnen Glomerula ganz unterschiedlich betreffen und die Entzündungen fortschwelen, in anderen Glomerula ganz abheilen können. Lobulär wird die seltene postakute GN genannt, wenn einzelne Läppchen durch ungewöhnlich intensive mesangiale Entzündungen plump aufgetrieben werden, wodurch der läppchenförmige Aufbau der Glomerula besonders deutlich in Erscheinung tritt. Die postakute Herdnephritis zeigt neben läppchenbegrenzten Narbenfeldern ebenfalls läppchenbegrenzte Capillarwandnekrosen und/oder

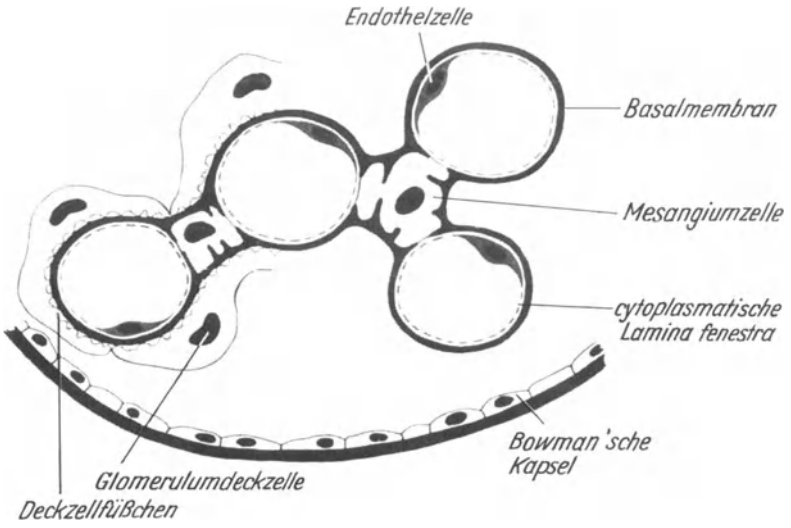


Abb. 21. Schema eines Querschnittes durch ein Glomerulumläppchen mit vier Capillaren. (Aus Bohle, 1969.) Die Endothelien werden mantelartig von der Basalmembran der Capillaren umhüllt. Zwischen den Capillaren liegt der intercapilläre Raum (Mesangium mit Mesangiumzellen). An der Außenfläche der Basalmembran liegen die Glomerulumdeckzellen (nur teilweise eingezeichnet) mit Deckzellfüßchen. Unterer Bildrand: Teile des parietalen Blattes der Bowmannschen Kapsel

Endothelzellproliferationen, wobei außerdem die Tendenz zum Mitbefall praktisch aller Glomerula im Sinne einer diffusen GN besteht.

Nach Bohle u. Mitarb. wird vom morphologischen Standpunkt aus eine GN *chronisch*, wenn Schrumpfungsvorgänge durch *Sklerosierung* auftreten, die sich schließlich bei allen Formen entwickeln können. Die Gruppe der membranösen GN wird aber als besondere Gruppe den anderen Formen gegenübergestellt, weil sie im allgemeinen ihren Charakter über Jahre nicht verändert und die häufigste Nephritisform ist, die zu dem nephrotischen Syndrom (S. 217) führt.

Renner u. Mitarb. (1969) prüften von klinischer Seite, ob dieser morphologischen Einteilung auf Grund der Biopsien auch klinisch unterscheidbare Erkrankungsformen entsprechen, was jedoch im Einzelfall nicht zutraf, wodurch die Bedeutung der Nierenbiopsie für die Differentialdiagnose erhärtet wird. *Prognostische* Aussagen waren auf Grund der morphologischen Zuordnungen zu den einzelnen Formen der GN mit einiger Sicherheit möglich und stimmten im wesentlichen mit der Literatur überein. Günstig, mit praktisch unveränderter Nierenfunktion im Beobachtungszeitraum, ist die Prognose bei der akut-membranösen und der postakuten proliferativen Glomerulonephritis mit geringgradigen Veränderungen. Rückbildungen der klinischen Symptomatik sind beim Auftreten proliferativer Veränderungen aber sehr selten. Schwerwiegende proliferative Defekte lassen eine rasche Progredienz mit Einschränkung der GFR erwarten. Beim Nachweis chronisch-sklerosierender Glomerulumdefekte ist die Prognose schon innerhalb des ersten Jahres ungünstig. Die perimembranöse GN zeigte im Beobachtungszeitraum von 3 Jahren ebenfalls in der Regel eine progrediente Einschränkung der GFR.

2. Die akute Glomerulonephritis

Die akute Glomerulonephritis ist eine entzündliche Nephropathie mit primärem Befall der Glomerula, die meistens diffus betroffen werden. In vielen Fällen geht dem akuten Ausbruch eine Streptokokkeninfektion der Atemwege oder der Haut voraus. Die Krankheit wird klinisch charakterisiert durch die Symptome Ödeme, Oligurie, Hämaturie, Proteinurie, die häufig mit einer mäßigen Hypertonie und seltener mit einer leichten Azotämie einhergehen. Die Krankheit befällt vorwiegend Kinder und jüngere Erwachsene, kommt aber auch in jeder anderen Altersgruppe vor. Etwa 10% der Erkrankungsfälle sind älter als 50 Jahre. Männer erkranken zweimal so häufig wie Frauen.

Ätiologie und Pathogenese. Als *nephritogen* wird der Streptokokkentyp 12 aus der Gruppe A der β-hämolytischen Streptokokken angesehen und die Typen 4, 25, 19, die aber seltener gefunden wurden. Infektionen mit den nephritogenen Erregern können sogar zu gehäuftem Auftreten der Erkrankung führen, wobei die Schwere der Infektion in keiner Beziehung zu dem Verlauf der GN steht. Es ist unwahrscheinlich, daß der

Streptococcus direkt die Nierenentzündung in Gang setzt, weil die Erreger weder aus dem strömenden Blut noch aus der Niere während der akuten Phase der Entzündung kulturell gezüchtet werden können und weil ein Intervall von 1—3 Wochen zwischen der Infektion und der nachfolgenden akuten GN besteht. Aus diesem zeitlichen Ablauf mußte man schließen, daß immunologische Vorgänge zur Manifestation der Erkrankung führen, wobei im Prinzip zwei Wege möglich sind. Der Streptococcus führt zu Veränderungen in den glomerulären Basalmembranen, die diese zum Antigen für den Körper werden lassen, oder es werden zirkulierende Antigen-Antikörper-Komplexe als Folge des Streptokokkeninfekts gebildet, die sich in den Glomerula ablagern und dort sekundär Veränderungen an den Basalmembranen verursachen. Experimentell konnten beide Wege reproduziert werden (S. 219). Zur weiteren Unterstützung der Ansicht eines Immunmechanismus dient der Befund, daß während einer akuten GN das Serumkomplement fast immer erniedrigt ist. Bei der experimentellen Masugi-Nephritis ist das Serumkomplement ebenfalls erniedrigt. Demgegenüber steht allerdings die Tatsache, daß in den perakut verlaufenden Fällen einer GN das Serumkomplement normal gefunden werden kann, wie es im allgemeinen auch bei der chronischen Nephritis der Fall ist.

Bei der experimentellen Nephritis ließen sich nephrotoxische Antikörper in den glomerulären Basalmembranen mit Immunofluorescenztechnik nachweisen, die auch die Lokalisation von γ-Globulin entlang der Basalmembran bei der akuten und chronischen Glomerulonephritis des Menschen und auch bei der Periarteriitis nodosa, dem Lupus erythematodes disseminatus und in Fällen von Nierenamyloid zeigte. Der Nachweis als solcher ist noch kein Beweis für die pathogenetische Bedeutung der γ-Globuline als Träger der Antikörper, jedoch wird beim Menschen die Bedeutung einer Antigen-Antikörper-Reaktion für die Entstehung einer Glomerulonephritis dadurch unterstrichen, daß unter der Behandlung mit Steroiden und immunsuppressiven Substanzen am Material wiederholter Nierenbiopsien mit der Immunfluorescenztechnik eine sichere Abnahme der γ-Globuline gezeigt werden konnte.

Beim Streptokokkeninfekt könnten Antikörper gegen die glomeruläre Basalmembran durch die Verwandtschaft zwischen immunogenen Glykoproteinen der Streptokokkenmembran und Glykoproteinen der Basalmembran entstehen (Markowitz). Diese Annahme ergibt sich aus der Möglichkeit, beim Rhesus-Affen Glomerulonephritiden sowohl durch wiederholte intramuskuläre Injektionen von löslichem Material menschlicher Glomerula als auch durch intramuskuläre Injektionen der löslichen Fraktion von Streptokokkenmembranen zu erzeugen. An der Ratte ließen sich Komplexe aus γ-Globulin, Streptokokkenprotein und Komplement nach intraperitonealer Applikation nephritogener Streptokokken nachweisen (Vosti).

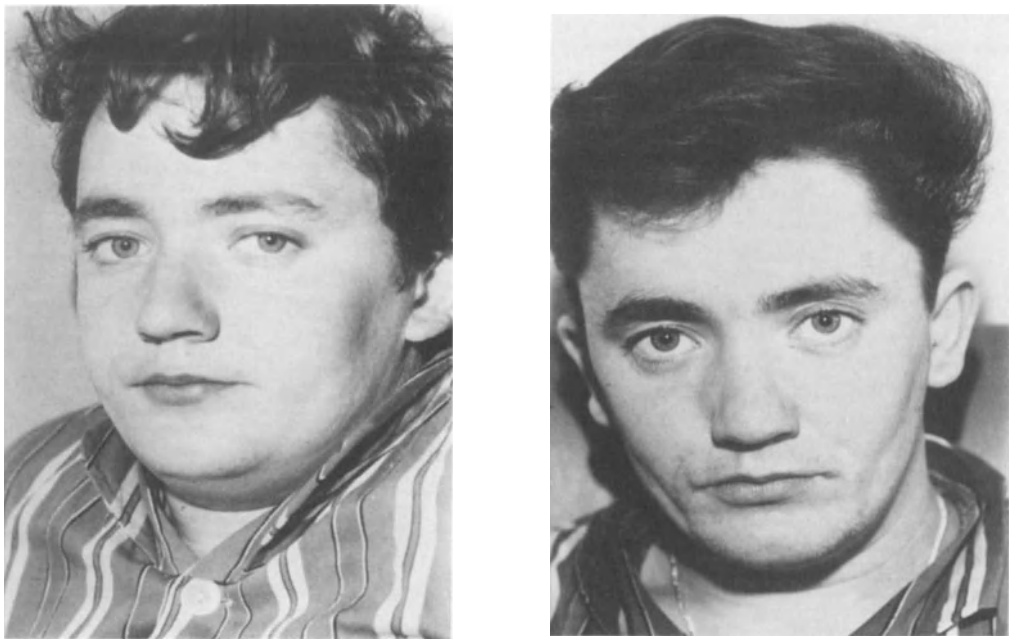
Die akute diffuse GN tritt als „Zweitkrankheit" nicht nur nach Streptokokkeninfekten auf, die ätiologisch etwa 50% der Fälle ausmachen (Tonsillitis, Pharyngitis, Sinusitis, Otitis media, Scharlach, Erysipel, Impetigo). Die Erkrankung wurde auch bei Staphylokokkeninfektionen gefunden, bei Virusinfektionen (ECHO, Coxsackie-B) und nach vermutlich virusbedingten Racheninfekten, bei denen zumindest eine Streptokokkeninfektion bakteriologisch und immunologisch unwahrscheinlich gemacht werden konnte.

Diffuse glomeruläre Veränderungen können auch im Zusammenhang mit Infektionen durch Rickettsien (Fleckfieber), Virusarten (infektiöse Mononucleose, Varicellen), Leptospiren (Weilsche Krankheit), Brucellen (M. Bang) und im Verlauf einer Lues, Malaria und Tuberkulose auftreten. Eine deutliche interstitielle Beteiligung ist bei diesen Formen auffallend, deren immunreaktive Genese im übrigen spekulativ bleibt.

Klinisches Bild und pathologische Physiologie. Im typischen Fall beginnt die Erkrankung 1—3 Wochen nach einem Infekt plötzlich mit den klassischen Symptomen *Hochdruck*, *Ödeme*, *Proteinurie* und *Hämaturie* und einem ausgeprägten Gefühl des *Krankseins*. Dieses Bild ist unverkennbar. Beginn und Verlauf können aber auch *monosymptomatisch* sein, wobei entweder nur eines der Kardinalsymptome vorhanden ist, oder die anderen nur so diskret und intermittierend auftreten, daß sie nicht erkannt werden. Die Krankheit kann aber auch schleichend symptomarm verlaufen. Diese seltenen *abortiven* Formen ohne Blutdrucksteigerung, ohne Ödeme, nur mit Hämaturie und leichter Proteinurie, werden oft fälschlich als „Herdnephritis" angesehen und somit in ihrem Ernst verkannt (Sarre).

Krankheitsgefühl und Appetitlosigkeit sind im typischen Falle praktisch immer vorhanden. Nicht so selten werden ziehende Schmerzen in der Nierengegend angegeben, die wahrscheinlich auf einer Spannung der Nierenkapsel infolge eines „Nierenödems" beruhen. Geringes Fieber kann flüchtig vorhanden sein. Im allgemeinen sieht der Patient bei gedunsenem Gesicht blaß aus. Die Lidödeme fallen oft erstmals morgens auf.

Durch die *Makrohämaturie* sieht der Harn fleischwasserfarben oder wie Coca-Cola aus. Leukocyten und Leukocytencylinder finden sich als Entzündungszeichen meistens, Erythrocytencylinder und granulierte Cylinder sind mehr oder minder häufig zu sehen. Im allgemeinen liegt die Proteinurie unter 2 g/Tag, Werte bis 10 g/Tag sind aber auch bekannt. Meistens besteht eine Oligurie von 1—4tägiger Dauer, das spezifische



a b

Abb. 22. Gesichtsveränderungen bei akuter Glomerulonephritis. Teil b im Abstand von 8 Tagen von Teil a, s. auch Abb. 23

Gewicht ist normal oder erniedrigt, Isosthenurie fehlt. Die Natriumkonzentration im Harn ist sehr niedrig (weniger als 15 mval/Liter).

Das *Nephritisödem* wird zuerst in dem lockeren Gewebe der periorbitalen Region des Gesichts (Abb. 22) und des Handrückens manifest. Beinödeme ohne Gesichtsschwellung kommen besonders bei älteren Patienten vor. Das Ödem kann auch generalisiert verteilt und daher unsichtbar sein. Auf sein Vorliegen weist dann erst eine Gewichtsabnahme nach Bettruhe und salzarmer Diät hin. Das Ödem kann sich „über Nacht" entwickeln. Einige Autoren sind der Ansicht, daß ihm eine generalisierte Capillaritis zugrunde liegt, deren Ausprägung in den Glomerula nur besonders deutlich ist. Im allgemeinen ist man aber der Ansicht, daß in der Hauptsache eine primär renale Retention von Wasser und Salzen das Ödem der akuten GN bedingt. In vielen Fällen tritt eine Dissoziation in der renalen Hämodynamik auf. Die GFR ist mehr oder weniger reduziert, während der renale Plasmafluß noch normal groß oder sogar vermehrt sein kann. Das Angebot verringerter Filtratvolumina an funktionell wenig beeinträchtigte Tubuluszellen führt zu einer verringerten Ausscheidung von Salz und Wasser, ohne daß hierbei eine Stimulierung der Rückresorptionsprozesse durch Aldosteron vorhanden zu sein braucht. Dementsprechend hat man eine verringerte Aldosteronausscheidung sogar dann gefunden, wenn der Patient salzfreie Kost erhielt, die bei Gesunden die Aldosteronsekretion stimuliert. Aldosteronantagonisten können in diesen Fällen die Diurese nicht vermehren. In einzelnen Fällen kann eine „Capillaropathia universalis" (Kylin) an der Ödemgenese mitbeteiligt sein, worauf in diesen Fällen petechiale Hautblutungen und ein positives Rumpel-Leedesches Phänomen hinweisen. Für die Ödementstehung kann eine „Capillaritis" aber keine wesentliche Rolle spielen, weil die Eiweißkonzentration im nephritischen Ödem niedrig gefunden wurde.

Das *Herz* ist oft vergrößert, ohne daß eine Herzinsuffizienz vorliegt. Die Messungen von Schlag- und Minutenvolumen lagen im Normbereich oder waren erhöht, Kreislaufzeit und a.v. Sauerstoffdifferenz ergaben normale Werte (De Facio). Nach Digitalisgaben kam es nicht, wie bei der Herzinsuffizienz, zu einer Zunahme des Schlagvolumens, Abnahme des Venendrucks und der arteriell-venösen Sauerstoffdifferenz. Hingegen wurde mit Isotopenmethoden eine Hypervolämie gefunden, die eine oft vorhandene Hypoproteinämie und Anämie als Folge der „Blutverdünnung" erklärt. Beide Befunde werden mit zunehmender Ödemausschwemmung geringer. Ödem und Hypervolämie sind im allgemeinen also nicht kardialer Genese, obwohl im Einzelfall eine Herzbeteiligung vorliegen kann, die Folge der akuten Belastung durch die Hypertonie oder auch Folge einer Myokarditis sein kann und sich klinisch in Dyspnoe, pulmonalen Zeichen der Linksinsuffizienz und/oder sog. Galopprhythmus äußert und durch Digitalis besser wird.

Kopfschmerzen sind oft Zeichen der *akuten Hypertonie*, für die Volhard den nephrogenen Ursprung auf dem Boden einer renalen Ischämie annahm, welche zur Ausschüttung vasopressiver Substanzen und dadurch zur Erhöhung des peripheren Widerstandes mit Blutdrucksteigerung führe. Experimentell und klinisch ließ sich aber zeigen, daß keine renale Ischämie vorliegt, die Nierendurchblutung während der hypertonen Phase sogar normal oder erhöht sein kann. In der oligurischen Phase dieser Erkrankung wurde bei ödematösen und hypertonen Patienten das Schlag- und Herzminutenvolumen bei normaler Kreislaufzeit vermehrt gefunden. Da der berechnete periphere Gefäßwiderstand normal blieb, führte demnach die Minutenvolumenzunahme zu einer Hypertonie. Es wird deshalb angenommen, daß die Salz- und Wasserretention via Hypervolämie mit der Hypertonie der akuten GN in Zusammenhang steht, wofür der oft gleichzeitige Rückgang von Ödemen und Hypertonie spricht (Abb. 23). Da es aber auch Fälle mit Hypertonie ohne Ödeme gibt, ist die Beteiligung des Renin-Angiotensin-Mechanismus möglich, wenn auch bisher nur vereinzelt erhöhte Reninwerte im peripheren Plasma dieser Patienten gefunden wurden.

Massive Kopfschmerzen, Brechreiz, Krampfneigung und Verwirrtheit, bis zum Koma reichend, sind Ausdruck der hypertonischen *Encephalopathie*, die von vielen Klinikern weniger auf ein Ödem, als auf cerebrale Gefäßspasmen zurückgeführt wird und wiederum an die Mitwirkung pressorischer Systeme denken läßt. Volhard bezeichnete die Krampfneigung der akuten GN als „pseudourämisch", weil sie hier ohne Urämie besteht, bei der es ebenfalls zu eklamptischen Zuständen kommen kann. Im allgemeinen ist der *Augenhintergrund* normal. Die Arteriolen können aber enggestellt sein, und bei perakutem Verlauf der GN können Papillenödem und Retinablutungen auftreten.

Die *Nierenfunktion* ist charakteristisch verändert. Eine mehr oder minder reduzierte GFR führt bei normalem renalen Plasmafluß zu einer herabgesetzten Filtrationsfraktion, die bei Werten unter 0,15 für die „glomeruläre Aktivität" eines nephritischen Prozesses spricht (Abb. 23, 24). Im weiteren Verlauf der Erkrankung ist die Normalisierung dieses Wertes der wichtigste Hinweis auf eine Normalisierung der Nierenfunktion. In Abhängigkeit vom Ausmaß der GFR-Reduktion sind Kreatinin und Harnstoff erhöht, urämische Werte kommen aber nur selten vor. Die Phenolrotprobe ist normal oder leicht reduziert, so daß die Kombination einer mäßigen Kreatinin- oder Harnstofferhöhung mit noch normaler Phenolrotprobe und normalem spezifischen Harngewicht funktionell auf das Vorliegen einer akuten GN hinweist.

Eine *Hämoptoe* mit oder ohne schaumigem Sputum ist meistens Folge einer Linksinsuffizienz des Herzens. Diese muß ausgeschlossen werden, ehe ein Goodpasture-Syndrom angenommen wird (S. 236), bei dem es sich um eine Lungenhämosiderose mit meistens perakut verlaufender GN auf dem Boden von Gefäßnekrosen handelt, die sich in den kleinen Nierenarterien, den präglomerulären Arteriolen und sogar in den Capillarschlingen finden. Während die Linksinsuffizienz des Herzens mit Digitalis behandelt werden muß, nutzt diese Therapie beim Goodpasture-Syndrom nichts. Hier ist ein Behandlungsversuch mit Steroiden und immunsuppressiven Substanzen angezeigt.

Differentialdiagnose. Lidödeme kommen auch bei Urticaria, Trichinose, infektiöser Mononucleose oder bei Insektenstichen im Gesicht vor, werden aber einer Nephropathie durch die Harnuntersuchung leicht zugeordnet. Erythrocytencylinder, mäßige Proteinurie, erhöhter Blutdruck bei mäßig erhöhten Werten von Kreatinin oder Harnstoff im Serum und eine normale Phenolrotprobe mit normalem spezifischem Harngewicht erlauben viele andere Erkrankungen der Niere und der ableitenden Harnwege auszuschließen, bei denen die Glomerula nicht primär befallen sind. Der zunächst erhöhte Anti-Streptolysintiter und sein späterer Abfall weist auf eine vorausgegangene Streptokokkeninfektion hin, kann aber auch negativ ausfallen, was besonders nach Penicillinbehandlung des Infektes der Fall ist. Die Tatsache eines vorausgegangenen Infektes genügt allein noch nicht, um z. B. Harnsymptome als Zeichen für eine monosymptomatische Verlaufsform der akuten GN zu deuten. Eine Latenzzeit zwischen Infekt und ersten Symptomen von mindestens 7 Tagen sollte gesichert sein. Ein kürzerer Zusammenhang spricht mehr für die akute Exacerbation einer chronischen GN, bei der auch makrohämaturische Schübe auftreten können. Hinweise auf eine schon länger bestehende Hypertonie (Linkshypertrophiezeichen im EKG, Linksvergrößerung des Herzens, Retinopathie), röntgenologisch verkleinerte Nierenschatten und ein Hämoglobinwert unter 10 g-% sprechen für das Vorliegen einer chronischen GN. Bei einem akuten Nierenversagen (S. 202) gehen starke Flüssigkeits- oder Blutverluste, Verletzungen oder Vergiftungen voraus. Eine akute Pyelonephritis kann auch mit Hämaturie imponieren, geht im allgemeinen aber mit Fieber, Lendendruck oder -schmerz und Dysurie einher. Außerdem ist eine Hypertonie hierbei selten und der Antistreptolysintiter normal, im Harn finden sich Bakterien.

Eine maligne Hypertonie mit Hämaturie und Azotämie läßt sich von der akuten GN durch die langjährige Hypertonieanamnese, eine Endocarditis lenta durch Fieber, Herzgeräusche und eine Milzvergrößerung abgrenzen. Systemerkrankungen (Periarteriitis nodosa, Lupus erythematodes disseminatus) werden nicht durch einen Infekt ausgelöst. Die größten differentialdiagnostischen Schwierigkeiten machen die monosymptomatischen Verlaufsformen der akuten GN.

Therapie. Wie bei jeder anderen schweren Erkrankung gehört der Patient ins Bett. Die strenge Bettruhe sollte erst wieder gelockert werden, wenn die Kardinalsymptome abgeklungen sind. Eine strikte körperliche Schonung ist aber noch über viele Wochen hinaus zu empfehlen, um die besten Voraussetzungen zum Abklingen der Entzündung zu schaffen. Feste Regeln lassen sich nicht aufstellen.

Diätetisch ist man von den „Hunger- und Dursttagen" Volhards abgegangen. Während der initialen oligurischen Phase entsprechen die Verordnungen denen des akuten Nierenversagens (S. 207). Im allgemeinen setzt die Diurese innerhalb der ersten 48 Std wieder ein, entsprechend kann die Flüssigkeitsbeschränkung gelockert werden. Die calorienreiche Kost sollte aber weiterhin salzarm und zunächst noch auf 40 g Eiweiß/Tag beschränkt bleiben. Nach Ausschwemmung der Ödeme und gesicherter Besserung der Nierenfunktion kann die Eiweißbeschränkung gelockert werden, nachdem es sich gezeigt hat, daß beim Menschen der Verlauf einer akuten GN unabhängig vom Eiweißgehalt der Nahrung ist. Eine Ausnahme hiervon macht der Verlauf mit länger anhaltender Oligurie, bei der der Eiweißgehalt der Nahrung die Acidoseentwicklung fördert (S. 204). Wenn die Diurese nicht genügend in Gang kommt, können die modernen Diuretica angewendet werden, deren natriumeliminierender Effekt die Hypertonie günstig beeinflußt.

Eine leichte bis mäßige *Hypertonie* braucht zunächst nicht behandelt zu werden. Bei diastolischen Werten über 110 mm Hg ist zur Verhütung cerebraler und kardialer Komplikationen eine drucksenkende Behandlung angezeigt, die mit Reserpin oder Hydralazin parenteral gut kontrollierbar ist. Bei Krampfneigung sind akuter wirkende Substanzen, wie α-Methyldopa, Guanethidin oder Clonidin zusammen mit Sedativa und parenteralen Diuretica angezeigt, während bei eingetretener Eklampsie oder Lungenödem ein Aderlaß von 300—500 ml immer noch am Platze ist. Die Digitalistherapie hat nur Sinn bei Zeichen von Herzinsuffizienz und sollte besonders während der oligurischen Phase wegen der verringerten Digitalisausscheidung nicht ohne Grund angewendet werden.

Als *Antibioticum* der Wahl gilt das Penicillin wegen seiner bactericiden Wirkung auf alle Streptokokken der Gruppe A. Die Therapie sollte auch nur bei Verdacht auf eine Streptokokkeninfektion zur Sanierung für 2—3 Wochen durchgeführt werden. Nach Ausheilung einer akuten GN ist eine prophylaktische Behandlung — im Gegensatz zu der Behandlung des rheumatischen Fiebers — wegen der entwickelten typenspezifischen Immunität nicht notwendig. Aus demselben Grund ist man vielerorts von der Tonsillektomie in der 2.—3. Krankheitswoche wieder abgekommen. Eindeutig chronisch entzündete Tonsillen sollten aber trotzdem als auch unspezifisch wirksame Entzündungsherde entfernt werden.

Die Therapie mit *Steroidhormonen* hat bei der membranösen Form der akuten GN, die zu einem nephrotischen Syndrom führt, Aussicht auf einigen Erfolg. Bei allen anderen Formen der akuten GN wurden, von Ausnahmen abgesehen, keine überzeugenden Ergebnisse gesehen, aber bei höheren Steroidgaben Verschlimmerungen beobachtet. Ein endgültiges Urteil ist in dieser Frage aber noch nicht möglich, weil keine ausreichende Erfahrung über die kombinierte Behandlung mit Corticosteroiden und immunsuppressiven Substanzen in einer genügend großen Zahl von Fällen vorliegt, wobei vielleicht die in der Einteilung erwähnte histologisch differenzierte Klassifizierung (Bohle) eines Tages bioptische Hinweise auf die einzuschlagende Therapie geben kann.

Bei der *perakuten* Verlaufsform treten oft schon in den ersten Krankheitstagen neben glomerulären Capillarwand- oder Läppchennekrosen auch Thrombosen auf, aus denen sich offenbar sehr rasch Vernarbungen entwickeln können. Die frühzeitig einsetzende Behandlung mit Heparin hat erstaunliche Besserung gezeigt, die zum Teil auch bei einer hochdosierten, kombinierten Therapie von Steroiden und Immunsuppressiva eintrat.

Verlauf und Prognose. Im typischen Fall (Abb. 23) kommt es in wenigen Tagen zu einer Ödemausschwemmung mit Abnahme von Hypertonie, der Hypervolämie und deren Folgen. Die Makrohämaturie verschwindet, eine Mikrohämaturie kann ebenso wie eine leichte Proteinurie noch lange bestehen bleiben und Ausdruck eines „Restzustandes" oder aber Hinweis auf das Übergehen in einen postakuten bzw. chronischen Verlauf sein. Jedenfalls ist der Harnbefund kein Spiegel des Verlaufes auf lange Sicht. Auch die Normalisierung des Harnbefundes kann nicht mit einer Ausheilung gleichgesetzt werden, die

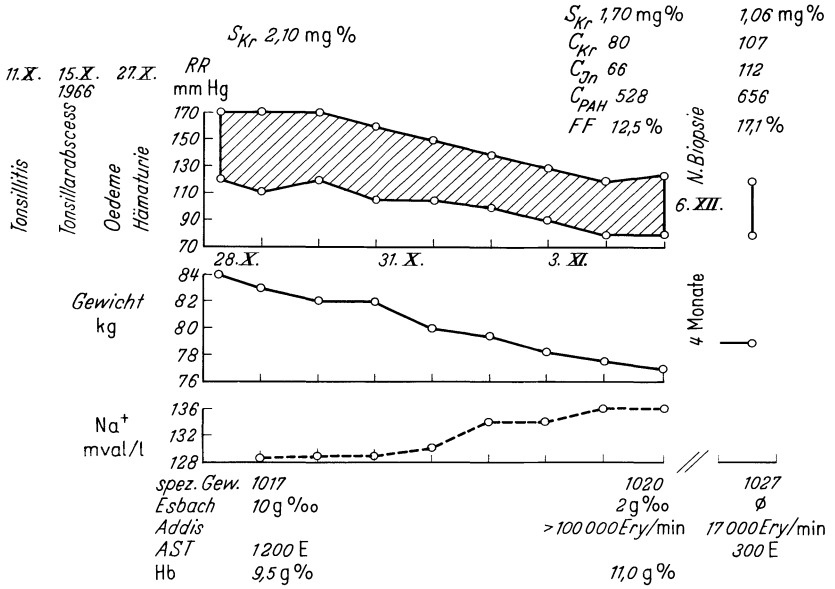


Abb. 23. Akute Glomerulonephritis. Typische Anamnese, serologisch gesicherter Streptokokkeninfekt. Hypertonie, Ödeme, Proteinurie, Hämaturie. Normale Nierendurchblutung, deutlich reduzierte GFR. Nierenbiopsie: Vorwiegend intracapilläre GN, s. auch Abb. 22

ebenfalls nicht durch die Normalisierung der Blutdruckwerte auf längere Sicht angezeigt wird. Der wichtigste Hinweis auf die funktionelle Abheilung ist die Normalisierung der Filtrationsfraktion (Abb. 23 und S. 195), die erst nach Monaten eintreten kann. Die Clearance-Werte für GFR und Nierenplasmafluß liegen dann im allgemeinen auch im Normbereich, können aber noch nach Jahren leicht bis mäßig, aber in gleichem Ausmaß reduziert sein, so daß die FF normal ist. Diese Konstellation findet man bei sog. „Defektheilungen", die durch intermittierende leichte „Restproteinurie" oder „Resthämaturie" imponieren können. Ohne die Clearance-Untersuchungen kann man aber auch bei längerer Kontrolle eine vermutete Defektheilung nicht von dem Latenzstadium einer chronischen GN unterscheiden.

Der Verlauf ist bei Kindern günstiger (Ausheilung über 90%) als bei Erwachsenen, deren akut diffuse GN in 70—80% der Fälle zur Ausheilung kommt (Abb. 25), während in der akuten

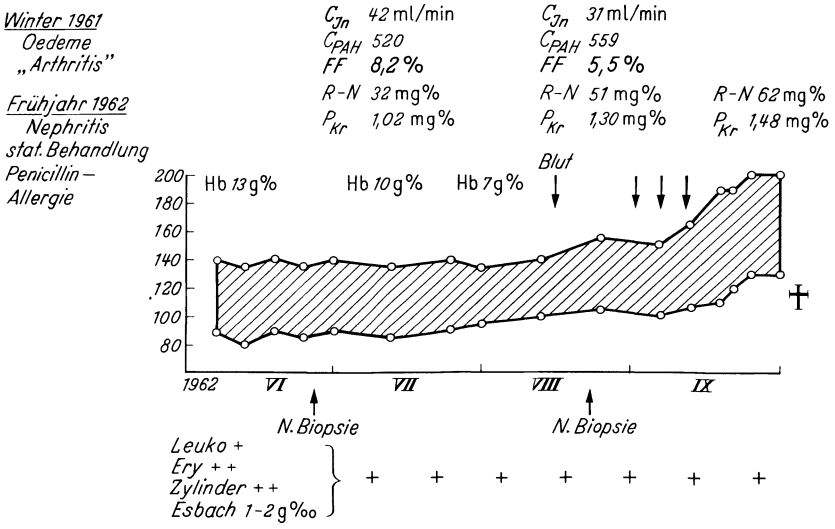


Abb. 24. Perakut verlaufende GN. Beachte die späte Hypertonieentwicklung, die normale Nierendurchblutung trotz schwerer GFR-Reduktion und die rasche Anämieentwicklung. Tod an Embolie

Phase 1—4% an den cerebro-vasculär-kardialen Komplikationen sterben. Etwa 15% der Fälle gehen in das erkennbare postakute Stadium (s. Einteilung) oder in das oft nicht erkennbare Latenzstadium über, das in den chronischen Verlauf mündet. Etwa 5% der Fälle durchlaufen das perakute Stadium (subakute extracapilläre Form nach Volhard), das in 6—18 Monaten zum Tode führt (Abb. 24).

Die Ursache des unterschiedlichen Verlaufes der Erkrankung ist selbst bei gleicher Ätiologie unbekannt. Hinweise geben die experimentellen Beobachtungen. In Abhängigkeit von der Dosis des gleichen Nephrotoxins können eine Herdnephritis, eine diffuse Nephritis oder eine schwere, fulminant verlaufende Nephritis erzeugt werden. Außerdem spielt offensichtlich auch das Alter eine Rolle. Die Krankheit zeigte bei jungen Tieren mehr das „nephrotische" Bild einer Nephritis.

3. Chronische Glomerulonephritis

Nur ein Teil der Fälle mit chronischer Glomerulonephritis geht nachweisbar aus einer nicht abgeheilten akut diffusen GN hervor. Der größere Teil beginnt „schleichend" (Abb. 25). Wenn auch in den Anamnesen „Erkältungen" angegeben oder bei der Untersuchung Entzündungen gefunden werden (Tonsillen, Nasennebenhöhlen, Zähne, Lungen, Gallenwege, Appendix), so ist es doch nicht zulässig, aus diesen Befunden allein einen ätiologischen Zusammenhang mit der chronischen GN herzustellen. Reubi stellt diese große Gruppe der „primär chronischen" GN der auf eine akute GN folgenden „sekundär chronischen" GN gegenüber.

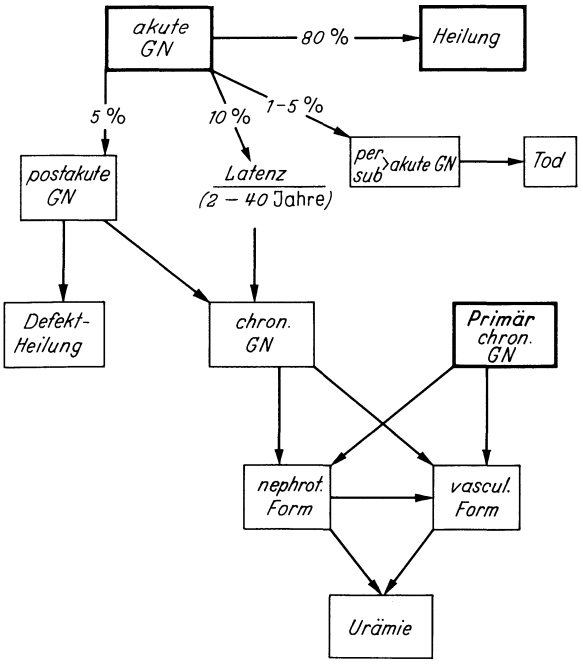


Abb. 25. Verlaufsformen der diffusen Glomerulonephritis

Für die **Pathogenese** einer chronischen GN sind auf Grund von Tierexperimenten und Befunden an Menschen verschiedene Vorstellungen entwickelt worden, denen eine Antigen-Antikörper-Reaktion gemeinsam ist. Die Hypothesen reichen von der Vorstellung, daß sich aus einer akuten GN die chronische GN durch wiederholte Schübe von erneuten akuten Nephritiden entwickeln würde (wenn überhaupt, dann nur sehr selten), über die „Verselbständigung" einer einmal gesetzten schweren akuten Entzündung bis zu der Ansicht, daß die Entwicklung von Autoantikörpern gegen die erkrankte Niere das Chronischwerden verursacht. Die pathogenetische Bedeutung solcher Autoimmunreaktionen kann man nicht mehr ablehnen, nachdem am nephrektomierten Menschen mit einem gesunden Nierentransplantat (eineiige Zwillinge) gefunden wurde, daß sich im Laufe der Zeit im Nierentransplantat eine Glomerulonephritis entwickelte. Bei Patienten mit chronischer GN bleiben also extrarenale pathogene Mechanismen auch nach Entfernung der erkrankten Nieren bestehen.

Die **Häufigkeit** der Erkrankung beträgt nach amerikanischen Statistiken in einem nicht selektierten Obduktionsmaterial 1%, ist also wesentlich geringer als die der chronischen Pyelonephritis, die mit etwa 4% angegeben wird. Männer erkranken doppelt so häufig wie Frauen, wobei die meisten Fälle im Alter zwischen 10—50 Jahren manifest werden. Volhard hat die Art der Verlaufsform chronischer Nephritiden nach dem Überwiegen der klinischen Symptomatik in die *„vasculär-hypertonische"* Verlaufsform und in die *„Nephritis mit nephrotischem Einschlag"* (Nephritis-Nephrose) eingeteilt, bei der die Symptome des nephrotischen Syndroms (S. 217) im Vordergrund stehen, während der Blutdruck oft niedrig bleibt. Unter einer „gemischten Verlaufsform" versteht Sarre eine Nephritis mit nephrotischem Verlauf, bei der sich doch eine ausgeprägte Hypertonie entwickelt.

Klinisch steht die Blutdrucksteigerung bei der vasculär-hypertonischen Verlaufsform im Vordergrund, während Ödeme, Proteinurie und andere Harnbefunde ganz oder teilweise fehlen können. Der Krankheitsverlauf ist relativ gutartig. Es sind Fälle bekannt geworden, die über Jahrzehnte hindurch keine Zeichen einer Niereninsuffizienz boten, und bei denen die Blutdrucksteigerung über lange Zeit das einzige Symptom blieb, so daß Verwechslungen mit der essentiellen Hypertonie vorkamen.

Die „Nephritis-Nephrose" geht schließlich bei chronischem Verlauf häufiger in die vasculäre Verlaufsform über. In dieser Phase sind bereits viele Glomerula verödet und die Proteinurie hat sich ebenso wie das davon abhängige nephrotische Syndrom vermindert. In diesen Fällen leitet die Hypertonie über kurz oder lang dann das Stadium der Niereninsuffizienz ein.

Beide Verlaufsformen können sich aus dem *Latenzstadium* entwickeln, das sich über viele Jahre an den Ablauf einer akut glomerulären GN anschließt. Darin sind nephritische Symptome sehr diskret oder können zeitweise auch überhaupt fehlen, so daß eine Heilung vorgetäuscht wird. In diesem Stadium ist die Verfolgung der Nierenfunktion mittels des Clearance-Verfah-

rens diagnostisch entscheidend. Beide Verlaufsformen können sich aber auch ohne ein Latenzstadium aus einer postakuten GN entwickeln bzw. „primär chronisch" in Erscheinung treten (s. Abb. 25).

An das Latenzstadium schließt sich zunächst eine von Volhard als *„kompensiertes Dauerstadium"* bezeichnete Phase der chronischen Nephritis an, in der die Nierenfunktion im Verlauf von Jahren allmählich abnimmt und die Symptome einer der beiden Verlaufsformen mehr oder weniger im Vordergrund stehen, insgesamt aber durchaus nicht ausgeprägt sein müssen. Die Patienten fühlen sich auch in diesem Stadium voll leistungsfähig. Konsequente Kontrollen zeigen aber, daß mit zunehmender Einschränkung der renalen Leistungsbreite (S. 211) schließlich das Stadium der zunächst noch „kompensierten Retention bzw. Niereninsuffizienz" erreicht wird, dessen Symptomatik unterschiedlich sein kann (S. 212). Hieran schließt sich das Stadium der dekompensierten Niereninsuffizienz bei Schrumpfnieren mit schließlichem Übergang in die Urämie (S. 213ff.) an.

Differentialdiagnostisch kommt in erster Linie eine *chronische Pyelonephritis* in Frage, bei der im allgemeinen eine Leukurie, Bakteriurie, Lendendruck und BSG-Beschleunigung bestehen kann und eine Azotämie ohne Hypertonie bzw. eine Hypertonie ohne Azotämie zunächst zu finden ist, während bei der chronischen GN die beiden Befunde zusammen vorliegen. Auch sind Ödeme ungewöhnlich. Ein nephrotisches Syndrom schließt praktisch eine reine chronische Pyelonephritis aus, bei der im übrigen die Symptome tubulärer Störungen häufiger vorkommen und stärker ausgeprägt sind, als bei einer chronischen GN gleicher Funktionseinschränkung. Wahrscheinlich ist der stärkere Gefäßbefall bei der chronischen GN auch der Grund für die deutlichere Hypertonie, bei einem Vergleich mit einer chronischen Pyelonephritis gleicher Funktionseinschränkung. Für eine chronische Pyelonephritis spricht der Nachweis einer einseitigen Schrumpfniere. Sehr schwierig kann die Abgrenzung gegenüber einer *sekundären Nephrosklerose* als Folge einer essentiellen Hypertonie sein, weil auch allein die Anamnese einer langjährigen Hypertonie einer sonst relativ symptomarmen chronischen GN entsprechen kann. Die Retinaveränderungen helfen differentialdiagnostisch selten weiter, weil sie vorwiegend der Höhe und Dauer der Hypertonie entsprechen. Die chronische GN läßt sich bei nephrotischem Verlauf gegenüber dem *nephrotischen Syndrom* bei einem Lupus erythematodes disseminatus auf Grund dessen besonderer Symptomatik (Arthropathie, Leukopenie, Nachweis von LE-Zellen) und von der diabetischen Glomerulosklerose auf Grund des langjährigen Diabetesverlaufes abgrenzen, obwohl das seltene Zusammentreffen beider Erkrankungen vorkommen kann.

Die **Behandlung** der chronischen GN richtet sich nach den im Vordergrund stehenden Symptomen und unterscheidet sich nicht von der Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz (S. 215) oder des nephrotischen Syndroms (S. 223). Im Stadium der Latenz oder im kompensierten Dauerstadium und auch noch bei Fällen mit leichter Azotämie stellt eine eiweißbeschränkte Kost eine unnötige Einschränkung für den Patienten dar, während bei der vasculär-hypertonen Verlaufsform auch ohne Azotämie eine salzbeschränkte Kost angezeigt ist. In diesen Fällen ist auch die medikamentöse Blutdrucksenkung richtig und wichtig, weil die Hypertonie im Laufe der Zeit die Niere noch zusätzlich zu den Auswirkungen der chronischen GN selbst schädigt. Auch die Entwicklung hypertoner Folgen an anderen Organen wird durch eine konsequente blutdrucksenkende Behandlung verzögert. Es hat sich eindeutig zeigen lassen, daß bei langsamer Drucksenkung die Nierenfunktion nicht noch weiter abnimmt, so daß die früheren Vorstellungen über den „Erfordernis-Hochdruck" keine Gültigkeit mehr haben (Abb. 26). Beim Vorliegen einer malignen Hypertonie mit schwerer Reduktion der Nierenfunktion muß aber besonders darauf geachtet werden, daß die Drucksenkung nicht abrupt erfolgt, weil in diesen Fällen akute Minderdurchblutungen von Seiten des Hirns, Herzens und der Nieren auftreten können.

Die Behandlung der chronisch proliferativen GN bei nur mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion hat bei einer Kombination von Prednison mit Azathioprin (100—150 mg Imurel®) in etwa der Hälfte der Fälle zu einer deutlichen Besserung geführt. Die Gesamtzahl der behandelten Patienten dieser Gruppe ist aber auch noch zu gering, um daraus verbindliche Therapierichtlinien ableiten zu können.

Über die **Prognose** der chronischen GN läßt sich im Einzelfall keine sichere Aussage machen. So besteht z. B. auch kein Zusammenhang zwischen der Schwere des akuten Beginns einer GN und der Dauer des chronischen Verlaufes. Nach älteren Statistiken war die Prognose der „Nephritis-Nephrose" ungünstiger als die der vasculären Verlaufsform. Durch die moderne Therapie hat sich die Lebenserwartung der nephrotischen Verlaufsform offenbar aber gebessert. Von einem Patientenkollektiv mit gesicherter chronischer GN lebten unabhängig von der Verlaufsform nach 10 Jahren noch 50% und nach 25 Jahren noch 12% der Patienten (Sarre). Im Einzel-

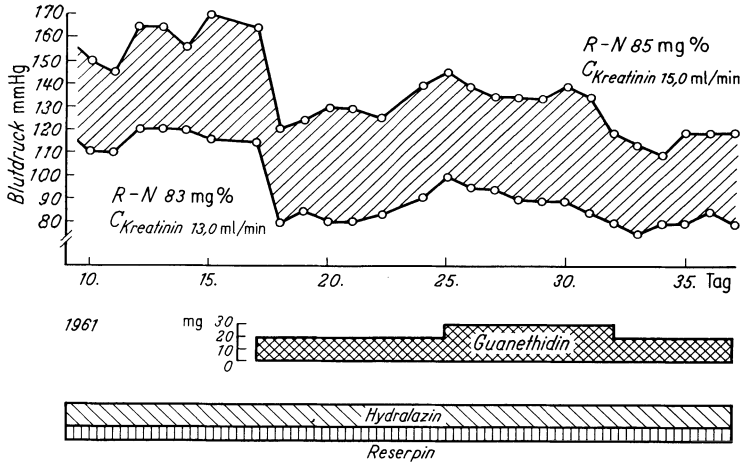


Abb. 26. Chronische Glomerulonephritis mit Hypertonie, kompensierte Niereninsuffizienz. Trotz deutlicher Blutdrucksenkung keine Zunahme der Rest-N-Werte oder Abnahme der Kreatinin-Clearance (s. Text)

fall gilt aber immer noch die rasche Entwicklung einer Hypertonie mit fortschreitenden Retinaveränderungen als prognostisch schlechtes Zeichen. Inwieweit wiederholte Nierenbiopsien und die Verfeinerung der histologischen Klassifizierung auch prognostische Aussagen zulassen, wird erst die Auswertung größerer Untersuchungsreihen ergeben, die in mehreren Ländern z. Z. über viele Jahre hinaus laufen.

4. Kollagenosen

(s. auch I, S. 269 ff.)

Die Ätiologie der Kollagenkrankheiten ist unbekannt. Immun- bzw. autoimmunologische Vorgänge werden diskutiert. Die „fibrinoide Degeneration" der Intercellularsubstanz des Bindegewebes soll kein Degenerationsprodukt des Kollagens sein, sondern einem Nucleoproteid aus dem Plasma entsprechen, das zwischen die Bindegewebsfasern eingelagert wird (Klemperer). Eine Ablagerung von DNS-Antigen-Antikörper-Komplexen, welche die Capillarwand schädigen, wird auch erwogen. Die *renalen* Veränderungen können im Rahmen der Kollagenosen in unterschiedlichem Ausmaß die Glomerula und die Nierengefäße betreffen.

a) Lupus erythematodes disseminatus

Im typischen Fall imponiert diese Erkrankung primär durch ein zunächst fleckförmiges Erythem, das sich schmetterlingsförmig von der Nase aus auf die Wangen ausbreitet. Sehr häufig bestehen arthritische Beschwerden vorwiegend an den kleinen Gelenken und häufig sind die serösen Häute (Pleura, Perikard, Peritoneum) mitbetroffen. Symptome von Seiten des Herzens, Magen-Darm-Traktes, des ZNS oder der Nieren können in den Vordergrund treten. Meistens ist die Milz vergrößert, eine mäßige Leukopenie vorhanden und das LE-Zellen-Phänomen nachweisbar, welches auf dem Vorhandensein von antinucleären Faktoren im Blut beruht, welche die Kerne bestimmter Leukocyten angreifen und homogenisieren, die — von anderen Leukocyten phagocytiert — im Blutausstrich zu sehen sind. Spezifischer ist der Nachweis von Antinucleoproteinfaktoren und Anti-DNS-Faktoren mittels der Immunofluorescenztechnik.

Die Nierenbeteiligung wird auch „Lupus-Nephritis" genannt. Die frühesten Veränderungen entsprechen einer auf einzelne Capillarschlingen beschränkten membranösen GN, wobei die Verdickung der Basalmembran zusammen mit Adhäsionen an der Bowmannschen Kapsel im typischen Fall das Bild von Drahtschlingen („wire loop") machen können. Hinweisender sind Hematoxylinkörper, die aus depolimerisierter Ribonucleinsäure bestehen und den LE-Zellen entsprechen sollen. In späteren Stadien treten extracapilläre Epithelwucherungen („Halbmondbildungen") hinzu, der Schlingenbefall wird diffus, proliferative Veränderungen nehmen zu. Dementsprechend kann die Lupus-Nephritis allen Stadien von der akuten bis zur chronischen GN entsprechen, wobei das klinische Bild überwiegend durch das nephrotische Syndrom bestimmt wird. Dieses zeichnet sich aber durch das Fehlen der Cholesterin- bzw. Lipidvermehrung und durch eine Hyper-γ-Globulinämie aus. Im allgemeinen ist die Proteinurie mit Cylindrurie das führende Harnsymptom, wobei aber Mikrohämaturie und Leukurie nur selten fehlen. Eine Hypertonie kommt in nur etwa 10% der Fälle vor.

Die Krankheit befällt vorwiegend junge Frauen und die Lupus-Nephritis wird dabei in etwa $^2/_3$ der Fälle gesehen. Die Behandlung entspricht derjenigen des nephrotischen Syndroms (S. 223). Über günstige Behandlungserfolge der

früher als therapeutisch unbeeinflußbar geltenden Nephropathie wird bei kombinierter Gabe von Prednison und Azathioprin in letzter Zeit zunehmend berichtet.

b) Purpura Schönlein-Henoch

Auch bei dieser Erkrankung werden allergische Vorgänge angenommen (Synonyma: Allergische P., P. rheumatica, anaphylaktoide P.). Mit der Immunfluorescenztechnik konnten γ-Globuline und das β_{1C}-Globulin an oder nahe der glomerulären Basalmembran nachgewiesen werden. Die Krankheit ist selten und tritt vorwiegend beim männlichen Geschlecht auf, vorwiegend in der Kindheit bzw. bei jüngeren Erwachsenen. Als Allergene kommen Nahrungsmittel, Sulfonamide, aber auch bakterielle Infekte der oberen Luftwege in Frage, wobei ein klarer Zusammenhang mit Streptokokkeninfekten offenbar nicht besteht. Die kleinfleckige Purpura findet sich am Gesäß und den Streckseiten der Extremitäten, besonders in Nähe der großen Gelenke, die häufig schmerzhaft geschwollen sind. In der Schleimhaut des Magen-Darm-Traktes finden sich analoge Veränderungen, wodurch es zu Darmkoliken und blutigen Stühlen kommt. Eine Nephropathie findet sich in 10—50% der Fälle, bei der Proteinurie, Cylindrurie und Hämaturie auffällt, während meistens Hypertonie, Anämie oder Ödeme fehlen. Histologisch besteht das Bild einer Herdnephritis, die in einem Teil der Fälle in eine chronische GN mit nephrotischem Syndrom übergehen kann. Corticosteroide werden wegen der extrarenalen Symptome gegeben, haben aber auf die Nephropathie keinen Einfluß, die offenbar auf immunsuppressive Substanzen reagiert. Da überwiegend Kinder von der Krankheit betroffen sind, sollte man mit dieser Medikation aber zurückhaltend sein, zumal in über 80% der Fälle die Nephropathie spontan ausheilt.

c) Periarteriitis nodosa

In über 80% der Fälle mit P. nodosa findet sich eine Nephropathie, die den meist fatalen Ausgang der Krankheit bestimmt. Männer werden doppelt so häufig befallen wie Frauen, das Erkrankungsalter liegt meistens über 50 Jahren. Im allgemeinen besteht eine Mikrohämaturie und mäßige Proteinurie neben den Stigmata dieser Kollagenoseform (Fieber, Arthritis, Neuropathie, Muskelschmerzen, Hepatosplenomegalie, Leukocytose, hohe BSG, Affektionen des ZNS, Hyper-γ-Globulinämie).

Pathologisch-anatomisch imponieren arteriitische Veränderungen, die in der Media beginnen, Adventitia und Intima dann mitbefallen und zu Thrombosierungen und Aneurysmabildungen führen. Das Endstadium sind zahlreiche Infarcierungen, vorwiegend in der Nierenrinde, mit multiplen Narbenbildungen. In vielen Fällen sind die Glomerula durch Mikrothrombosen, herdförmige fibrinoide Nekrosen und extracapilläre Wucherungen mitbefallen, es kann sogar das Bild einer perakuten diffusen Glomerulitis vorkommen. Bei vorwiegendem Befall der mittleren und kleineren arteriellen Nierengefäße steht klinisch die Hypertonie im Vordergrund, bei überwiegend glomerulärem Befall ein nephritischer Harnbefund, der im Zusammenhang mit Symptomen anderer Organe und einer unerklärten Leukocytose oder Eosinophilie auf die P. nodosa hinweist. Die Erkrankung kann auch nach vorausgehenden Beschwerden im Sinne einer rheumatoiden Polyarthritis fulminant zu einer akuten Niereninsuffizienz führen.

Eine besondere Verlaufsform der P. nodosa ist die „hypersensitivity angiitis", bei der die nekrotisierende Glomerulitis und neben den Arterien auch der Befall der Venen sowie Lungenveränderungen die charakteristischen morphologischen Veränderungen abgeben. Diese sind aber nicht granulomatös. Die renalen Veränderungen finden sich im gleichen Entwicklungsstadium, während bei der P. nodosa frische und ältere Veränderungen nebeneinander zu finden sind.

Auch die *Wegenersche Granulomatose* wird zur Gruppe der P. nodosa gezählt. Klinisch bestehen Symptome von seiten der Nase und Nebenhöhlen, der Lungen (flüchtige Infiltrate mit Pseudokavernenbildung) und der Nieren. Ein akuter Hörsturz bei einer uncharakteristischen Otitis media gilt als wichtiges Hinweissymptom auf die Erkrankung und beruht auf einer Arteriitis. Bei etwa $^1/_3$ der Fälle fehlen aber Symptome von seiten des Kopfes. Pathologisch-anatomisch findet man granulomatöse Entzündungsherde in der Mucosa und Submucosa der Atemwege mit Beteiligung der Arterien und Venen. In der Lunge finden sich umschriebene nekrotische Bereiche, die von granulomatösem Gewebe umgeben sind. In den Nieren steht eine nekrotisierende Glomerulitis mit auffallend periglomerulären Entzündungsbereichen im Vordergrund, die auch im Interstitium neben den arteriitischen Veränderungen vorkommen.

Heute wird allgemein zur **Therapie** dieser Nephropathien empfohlen, zunächst hohe Dosen von Steroiden zusammen mit Immunsuppressiva über längere Zeit zu geben. Die Komplikationen dieser Therapieform müssen in Kauf genommen werden, weil die Prognose der Erkrankung zwar nach wie vor infaust ist, eine konsequente Behandlung offenbar aber doch lebensverlängernd wirkt.

d) Goodpasture-Syndrom

Goodpasture (1919) beschrieb erstmals das Auftreten von Hämoptoe, Nierensymptomen und einer schweren Anämie bei einem jungen Mann im Anschluß an einen grippalen Infekt. Postmortal wurden beidseitige alveoläre Hämorrhagien und Nekrosen und eine proliferative Glomerulonephritis gefunden. Die Krankheit ist zwar selten, wird aber zunehmend beschrieben. Das Auftreten einer Hämoptoe bei akuter GN berechtigt aber nicht zu der Annahme dieses Syndromes, weil die kardiale Linksinsuffizienz

auch zu einer Hämoptoe führen kann. Andere Daten müssen berücksichtigt werden: Die Krankheit befällt junge Menschen, Männer neunmal häufiger als Frauen. Eine Hämoptoe kann über längere Zeit das einzige Symptom bleiben. Die deutliche Anämie ist bei der akuten GN ungewöhnlich und beruht bei dem Goodpasture-Syndrom auf einem massiven Blutabbau in den Lungen. Die Erythrocytenüberlebenszeit kann bis unter 10 Tage abfallen. Der Eisenmangel ist ausgeprägt. Röntgenologisch finden sich über beiden Lungen disseminierte, kleine Infiltrationen, die von Woche zu Woche in der Ausdehnung wechseln und vorwiegend basal und parahilär auftreten. Im Sputum sind reichlich Hämosiderin-Zellen vorhanden (cave „Herzfehler-Zellen"!). In nur 20% der Fälle bestehen Makrohämaturie oder Oligurie, während in allen Fällen Proteinurie, Mikrohämaturie, Leukurie und Erythrocyten- oder granulierte Cylinder zu sehen sind.

Pathologisch-anatomisch findet sich eine ausgedehnte Hämosiderose und Lungenfibrose. Diese Veränderungen gleichen der idiopathischen Lungenhämosiderose. Die Nierenveränderungen entsprechen denen einer akuten GN nach einem Streptokokkeninfekt, der beim Goodpasture-Syndrom aber nicht zu sichern ist. Es wird auch an eine Virusätiologie gedacht. Jedenfalls spielen immunologische Vorgänge eine Rolle. Mit der Immunfluorescenztechnik ließen sich γ-Globuline und β_{1C}-Globulin in den Glomerula von Patienten nachweisen. Auch besteht eine Antigenähnlichkeit zwischen Lunge und Nieren. Nach Gaben von homologem Lungenantiserum entwickelte sich bei Hunden eine Glomerulonephritis. Allerdings konnte eine regelmäßige Fixierung von γ-Globulin oder β_{1C}-Globulin im Lungengewebe nicht gezeigt werden.

Zwischen pulmonalen und hämatologischen Veränderungen des Goodpasture-Syndroms und der *idiopathischen Lungenhämosiderose* (ILH) bestehen viele Gemeinsamkeiten. Bei beiden Erkrankungen finden sich eine schwere Anämie mit verkürzter Erythrocytenüberlebenszeit, Hämoptoe und Lungeninfiltrationen mit hämosiderinbeladenen Makrophagen, die auch im Sputum vorkommen. Das Erkrankungsalter und der Geschlechtsbefall sind aber unterschiedlich. Die ILH befällt vorwiegend Kinder oder Jugendliche bis zum 16. Lebensjahr und zeigt keine Geschlechtsunterschiede, während das Goodpasture-Syndrom beim männlichen Erwachsenen auftritt. Trommelschlegelfinger und eine Hepatosplenomegalie finden sich nur bei der ILH, bei der es im übrigen nicht zu einer Niereninsuffizienz kommt, wenn auch gelegentlich pathologische Harnbefunde auftreten können.

Wenn die Diagnose eines Goodpasture-Syndroms rechtzeitig gestellt wird, d.h. bevor eine Niereninsuffizienz eintritt, hat die *Therapie* mit hohen Steroiddosen Aussicht auf Erfolg, der vielleicht noch durch die kombinierte Gabe mit Immunsuppressiva verstärkt werden kann.

e) Thrombotisch-thrombocytopenische Purpura (Moschcowitz)

Das Syndrom ist selten und zeigt Fieber, hämolytische Anämie, thrombopenische Purpura, neurologische Zeichen und eine Nephropathie, die im allgemeinen den fatalen Verlauf bestimmt. Histologisch sieht man das Bild einer proliferativen GN mit hyalinen Thromben in den Capillaren, die auch durch eosinophiles Material verschlossen sind. Die Ätiologie ist unklar. Beziehungen zum experimentellen Sanarelli-Shwartzman-Phänomen werden diskutiert. Danach käme es zuerst zu einer subintimalen Fibrinablagerung, an die sich Thrombocyten in immer größerer Zahl anlagern, so daß eine „Verbrauchs-Thrombocytopenie" entsteht. Die Hämolyse beruht auf dem Kontakt der Erythrocyten mit der veränderten Intima der kleinen Blutgefäße. Die Verschlüsse cerebraler Gefäße verursachen bizarre neurologische Ausfälle und führen in den Nieren oftmals zur schnellen Entwicklung einer Urämie. Die Zuordnung dieses Syndroms zu den Kollagenosen ist arbiträr.

Die rechtzeitige *Behandlung* mit Heparin führt zu unterschiedlichen Erfolgen. Massive Dosen bis zu 1 g/Tag von Hydrocortison wurden ebenso versucht wie die kombinierte Gabe von ACTH (<1000 E) mit Prednison (<1000 mg) und anschließender Splenektomie.

Das hämolytisch-urämische Syndrom (Gasser) gehört mit zur Gruppe der TTP und zeigt obligat eine akute Urämie bei schwerster Hämolyse, wobei meistens auch eine Thrombopenie vorhanden ist. Die Krankheit tritt meistens bei Kindern unter 3 Jahren auf, wurde in letzter Zeit aber auch bei Jugendlichen beobachtet und verläuft in Schüben, wobei auch ohne Therapie Spontanremissionen zu beobachten sind. Der Rückfall folgt meistens auf einen banalen Infekt. Auch hier ist die Ätiologie unklar. Die Therapie ist die gleiche wie bei TTP.

f) Sklerodermie

Bei dieser Erkrankung entwickelt sind eine ausgedehnte Induration der Haut mit bevorzugtem Befall der Finger, der seitlichen Oberschenkelpartien, der Halsregion und entsprechenden gastrointestinalen Veränderungen vorwiegend am Oesophagus. Der Nierenbefall tritt meist erst im Finalstadium der Erkrankung mit rascher Entwicklung von Oligurie und Urämie in Erscheinung. Bis dahin sind die Harnbefunde diskret. Die GFR kann über lange Zeit normal bleiben, während sich fast immer eine Reduktion der PAH-Clearance findet. Die glomerulären Veränderungen sind oft identisch mit denen des LED und die arteriellen Läsionen gleichen denen der malignen Hypertonie.

Das Nierenversagen ist auch durch hohe Dosen von Steroiden nicht beeinflußbar. Die Entscheidung, ob man das Leben dieser Patienten durch intermittierende Dialyse verlängert, hängt von dem gesamten klinischen Befund ab, der oftmals hoffnungslos ist. Eine Nierentransplantation scheidet wie bei allen Kollagenosen aus, die eine Systemkrankheit mit Folgen an vielen anderen Organen darstellen.

VIII. Pyelonephritis

Unter einer Pyelonephritis (PN) wird eine herdförmige Nierenentzündung bakteriellen Ursprungs verstanden, die Nierenbecken und Interstitium befällt, sowie die tubulären, glomerulären und vasculären renalen Anteile sekundär

beteiligt und nach wiederholten Attacken durch streuherdige Narben bis zur extremsten Form der Nierenschrumpfung führen kann (Berning). Die Benennung „Pyelonephritis" wird den morphologischen und klinischen Charakteristica der Erkrankung am ehesten gerecht, obschon die Beteiligung des Pyelons keineswegs immer im Vordergrund steht oder sogar einmal völlig fehlen kann. Im Gegensatz zu der Glomerulonephritis wird die Pyelonephritis also durch Bakterienwirkungen in der Niere selbst verursacht, die primär das Nierenmark und -interstitium betreffen, während die Glomerulonephritis abakteriell in der Nierenrinde glomerulär beginnt.

Die PN wird heute als die häufigste Nierenerkrankung angesehen und fand sich im allgemeinen Sektionsgut in 5—10% der Fälle, wobei die Erkrankung in etwa $^1/_3$ dieser Fälle die Todesursache war, in den anderen $^2/_3$ als Nebenbefund erhoben wurde. Frauen erkranken häufiger als Männer.

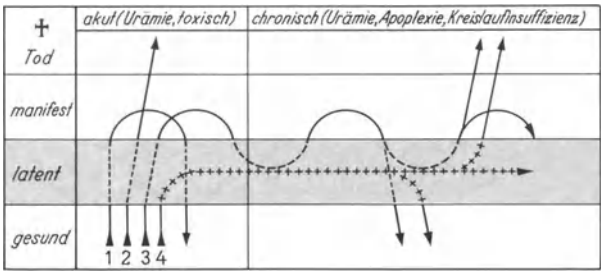


Abb. 27. Klinische Verlaufsformen der Pyelonephritis. (Aus Berning u. Walter, 1951.) *1* Akute Pyelonephritis, häufigster Verlauf; *2* Akute PN, sog. perakute Verlaufsform mit häufigem Übergang in Urämie; *3* Rekurrierende chronische PN mit akuten Schüben; *4* Primär-chronische symptomfreie oder symptomarme PN

Dem Verlauf nach (Abb. 27) wird zwischen *akuter* und *chronischer* PN unterschieden, und den Mitursachen nach zwischen *primärer* und *sekundärer* Form. Die *primäre* PN, die auch als Pyelonephritis sui generis bezeichnet wird, weist in den Nieren oder abführenden Harnwegen keine lokalen, insbesondere den Abfluß behindernde Faktoren auf, auf deren Grundlage diese Entzündung zustande kommen kann. Die *sekundäre* PN, oder auch obstruktive PN benannt, stellt eigentlich eine Zweitkrankheit dar, bei der die durch eine urologische Erkrankung bedingte *Harnstauung* mechanisch oder funktionell von der Harnröhrenöffnung bis zur Kelchnische irgendwo wirksam wird (s. S. 246).

1. Bakteriologie

Bei der Pyelonephritis oder allgemeiner bei Harnwegsinfektionen können aus dem Harn gramnegative Bakterien oder grampositive Kokken isoliert werden. Von den gramnegativen Bakterien sind es der Häufigkeit nach Escherichia coli, Aerobacter aerogenes, Pseudomonas aeruginosa und Proteus, von den grampositiven Bakterien Staphylokokken und Enterokokken. Primäre und sekundäre PN weisen im allgemeinen ein unterschiedliches Keimspektrum auf. Die akute primäre PN wird nach allgemeiner Erfahrung überwiegend durch E. coli hervorgerufen, wobei sich in etwa 90% der Fälle Reinkulturen züchten lassen. Bei der sekundären PN, mit einem Abflußhindernis an den Harnwegen und nach instrumentellen Manipulationen, finden sich dagegen häufiger Proteus, Pseudomonas aeruginosa, Aerobacter aerogenes und auch Enterokokken und Staphylokokken. Bei diesen Fällen lassen sich oft mehrere Keime isolieren. Diese Mischinfektionen finden sich auch häufig bei der chronischen PN. Nach der zunächst wirksamen Behandlung mit Antibiotica oder Chemotherapeutica kann ein Wechsel der Urinkeime auftreten, der als *Reinfektion* bezeichnet wird. Von einem *Rezidiv* spricht man bei einer erneuten Infektion mit der gleichen Keimart. Das Keimspektrum bei der PN unterscheidet sich von dem anderer Organsysteme. Meningokokken oder Pneumokokken, die bei Infektionen der oberen Luftwege oder der Hirnhäute gefunden werden, kommen nicht als Erreger der PN in Betracht, was auf eine besondere Empfänglichkeit des Nierenparenchyms für bestimmte Bakterien hinweist.

Normalerweise sind die ableitenden Harnwege bis auf den vordersten Anteil der Harnröhre steril. Die Mucosa der hinteren Harnröhrenanteile hat ebenso wie die der Blase antibakterielle Eigenschaften. Eine positive Harnkultur darf nicht mit einem Harnwegsinfekt gleichgesetzt werden, der sich rein bakteriologisch durch die quantitative Keimzahlbestimmung nach KASS (S. 187) aber wahrscheinlich machen läßt. Keimzahlen unter 10000/ml Harn sind typisch für eine Verunreinigung mit den Bakterien aus der vorderen Harnröhre bzw. von der Umgebung des Ostium urethrae. Durch vergleichende Untersuchungen von Kulturen aus Nierengewebe, Nierenbecken- und Strahlurin konnte gezeigt werden, daß bei „signifikanter Bakteriurie" (S. 187) diese Bakterien auch tatsächlich im Nierenparenchym oder Nierenbecken vorhanden waren (Abb. 28). Der Befund einer signifikanten Bakteriurie beweist im Einzelfall aber nicht, daß die Bakterien aus dem Nierenparenchym stammen, sie können auch von jedem Abschnitt der ableitenden Harnwege herkommen. Aus der entzündeten Niere stammen im allgemeinen nur wenige Keime, die sich aber beim Aufenthalt in der Harnblase so stark vermehren, daß sie von einer urethralen Verunreinigung (contamination) unterschieden werden können.

Die „Saprophyten" der Harnröhre (diphteroide Stäbchen, Sarcinen, Staph. albus) gelten als apathogen, während z. B. E. coli nach klinischen und bakteriologischen Erfahrungen als pathogen angesehen werden. Hinweise auf die Pathogenität eines Harnkeimes können auch die serologischen Untersuchungen auf Antikörper

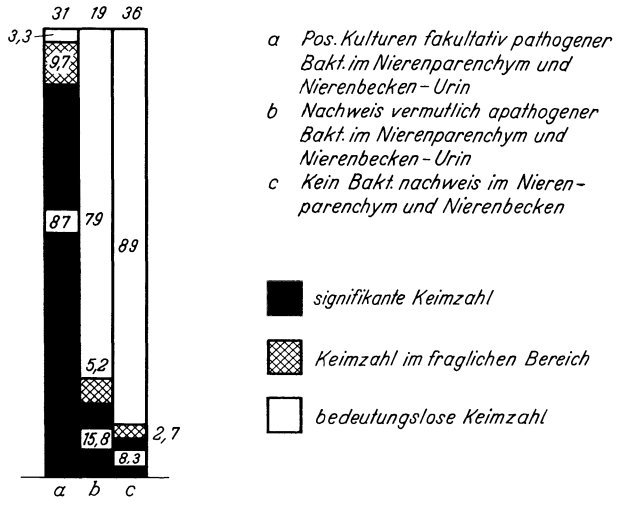


Abb. 28. Vergleich der Keimzahlbefunde im Harn mit kulturellem Bakterienbefund im Nierenparenchym und/oder Nierenbeckenharn. (Nach Mössner et al., 1966.) *a—c* = Zahl der untersuchten Patienten

bringen, die z. B. gegen das O-Antigen der Colibakterien gebildet werden. Allerdings lassen sich schon nach dem 2. Lebensjahr Antikörper gegen das O-Antigen verschiedener Colibakterien nachweisen. Bei der akuten PN liegen aber deutliche Titeranstiege vor, die bei Entzündungen der unteren Harnwege praktisch fehlen und bei der chronischen PN nur mäßige Erhöhungen zeigen. Bei einer signifikanten Bakteriurie wird ein hoher homologer Antikörpertiter als Ausdruck der Pathogenität des gefundenen Erregers für die Niereninfektion angesehen.

Die *asymptomatische Bakteriurie* ist Ausdruck einer echten Infektion mit einer aktiven Vermehrung der Keime im Harntrakt und nicht etwa nur eine belanglose Ausscheidung von Bakterien mit dem Urin. In einem hohen Prozentsatz der Fälle von asymptomatischer Bakteriurie findet man mehr oder minder auch eine Leukurie als Ausdruck der Entzündungs- und Abwehrreaktion des Körpers gegen die Infektion. Von größtem Interesse, aber schwer zu beantworten, ist die Frage, ob eine asymptomatische Bakteriurie auch bereits Ausdruck einer bakteriellen Niereninfektion ist oder einer alleinigen Blaseninfektion entspricht. Da der Harn selbst als flüssiges Nährmedium dient, kommt es besonders in der Blase zu einer starken Keimvermehrung. Bei Schwangeren mit asymptomatischer Bakteriurie fand man aber in 51% der Fälle röntgenologische Veränderungen im Pyelogramm, bei über 40% eine Konzentrationsschwäche der Niere und bei 32% Serumantikörper gegen den eigenen Infektionskeim mit Titerwerten, die auf eine Nierenbeteiligung hinweisen. Diese und andere Untersuchungen sprechen dafür, daß die asymptomatische Bakteriurie nicht nur häufig Ausdruck einer bereits bestehenden, klinisch stummen Pyelonephritis ist, sondern sie muß auch als Vorläufer einer klinisch manifesten Pyelonephritis angesehen werden. Bei 20—50% der Schwangeren mit asymptomatischer Bakteriurie entstand im Laufe der Schwangerschaft oder der postpartalen Phase eine klinisch manifeste Pyelonephritis.

2. Infektionswege und prädisponierende Faktoren

Eine bakterielle Infektion der Niere kann von der Blutseite (hämatogen) oder von der Seite der Harnkanälchen (canaliculär ascendierend) her erfolgen. In Anbetracht des Überwiegens der Colibakterien unter den Erregern der PN wurde der direkte Lymphweg vom Darm zur Niere vielfach untersucht, war jedoch experimentell nicht überzeugend belegbar.

Die *hämatogene* Entstehung wird durch multiple Nierenabscesse z. B. bei Staphylokokkensepsis bewiesen. Bakteriämien nach Zahnextraktionen, Cholecystektomien, Prostataoperationen, schweren Pneumonien oder Pyodermien können hämatogen die primäre PN erzeugen. Offenbar aber wird das Angehen der Infektion durch renale Vorschädigungen begünstigt. Bei intakten Nieren- und Harnwegen bleibt im Experiment nach der i.v. Injektion einer E. coli-Suspension nur ein kleiner Teil der Bakterien in den Nieren. Nach kurzer Zeit ist das entzünzungsfreie Gewebe wieder steril. Der Häufigkeit nach sprechen klinische Daten für eine Beteiligung der Bakteriämie. Die akute PN beginnt zwar selten mit Schüttelfrost, dem wichtigen klinischen Zeichen einer Bakteriämie, aber sehr häufig mit den Zeichen einer Urethritis bzw. Cystitis, denen Fieber und Schüttelfrost folgen. Auch sind subklinisch verlaufende bakteriämische Schübe ursächlich nicht zu verneinen. Der Internist sieht häufig doppelseitige PN ohne erfaßbare Harnabflußstörungen.

Bei der canaliculär *ascendierenden* Infektion müssen die Keime durch die Harnröhre in die Blase vordringen und finden im Blasenharn ein ideales Nährmedium. Nach Überwinden der vesicoureteralen Mündung gelangen sie ascendierend ins Nierenbecken und dringen von hier aus in das Nierenparenchym ein. Die Häufigkeit der primären PN beim weiblichen Geschlecht weist darauf hin, daß die kurze Urethra das Vordringen von Keimen in die Blase erleichtert. Hierfür spricht auch, daß bei Säuglingen und Kleinkindern (Kotschmierinfektionen) Mädchen dreimal so häufig Harnwegsinfektionen zeigen wie Jungen. Bei Blasenabflußstörungen ist die Keimaszension von der Blase zum Nieren-

becken durch die Insuffizienz des Ostiums infolge einer miktionsbedingten Erhöhung des Blaseninnendruckes einfach zu erklären. Infolge des kürzeren intravesicalen Ureterverlaufes beim Kind findet man in diesem Alter auch häufiger einen vesico-ureteralen Reflux ohne Blasenabflußstörung. Es ist aber nicht bekannt, welche Rolle ein auch nur vorübergehender vesicoureteraler Reflux bei Erwachsenen mit normalen Harnwegen für die Entstehung einer PN spielt. In diesen Fällen hält Beeson den Ausbreitungsweg über Blase-Lymphgefäße-Ductus thoracicus-Blutbahn-Niere für den wahrscheinlichsten, also einen kombiniert ascendierend-hämatogenen Infektionsmodus. Bei Obstruktionen oberhalb der Blase soll der langsam fließende oder stagnierende Harn die Keimaszension fördern.

Wird im Experiment nach der intravesicalen Bakterieninjektion ein Harnleiter unterbunden, so entsteht auf dieser Seite eine diffuse Pyelonephritis (Heptinstall), die also auf hämatogenem Weg entstanden sein muß, was sich dann auch zeigen ließ. In anderen Untersuchungen fand Freedman, daß bei obstruktiven Veränderungen die Bakterienvermehrung nicht in der stagnierenden Harnsäule, sondern im Niereninterstitium beginnt. Man kann daraus folgern, daß für das Angehen einer PN die Drucksteigerung in den Harnwegen — mit Änderungen der Markdurchblutung — wichtiger ist als ein verlangsamter bzw. stagnierender Harnfluß. Zumindest im Tierexperiment ließ sich so zeigen, daß eine obstruktive (sekundäre) PN letztlich doch hämatogen entstehen kann. Fraglich bleibt natürlich, inwieweit diese Tierexperimente auf den Menschen übertragen werden dürfen.

Das *Nierenmark* ist für eine Infektion empfindlicher als die Nierenrinde. Für diesen Unterschied sind mehrere Faktoren maßgebend. Offensichtlich ist die Inaktivierung von Komplement mit der Aktivität des Enzyms Glutaminase verknüpft, welches in den distalen Tubuluszellen vorkommt und dort die NH_3-Bildung fördert. Die Minderung des Komplementes könnte das Bakterienwachstum im Nierenmark begünstigen. Man hat auch gefunden, daß bei gleicher Entzündungsnoxe in der Nierenrinde reaktiv mehr polymorphkernige Leukocyten auftreten als im Nierenmark. Außerdem hemmt die Hyperosmolarität des Markes die Bakterienphagocytose durch Leukocyten und vermutlich auch das Komplement. Vielleicht spielt die relativ geringe Markdurchblutung auch eine Rolle. Mikroobstruktionen oder durch eine Hypertonie bedingte Mikronarben erleichtern experimentell die Markinfektion.

Wenn auch die Ansichten über den quantitativen Anteil des ascendierenden und des hämatogenen Infektionsweges an der Pathogenese geteilt sind, so besteht Übereinstimmung über die Bedeutung bestimmter **Zusatzfaktoren,** die zur Entstehung und auch zur Weiterentwicklung einer PN prädisponieren. An erster Stelle steht hier die *Harnstauung* durch Obstruktionen in der Niere selbst oder den ableitenden Harnwegen (S. 263), durch die die Schleimhaut der ableitenden Harnwege ausgedehnt und damit infektanfälliger wird, wobei der erhöhte hydrostatische Druck offensichtlich ein Angehen der Niereninfektion fördert. Angeborene Nieren- und Harnwegsanomalien prädisponieren ebenso wie Katheterisieren und andere instrumentelle Eingriffe an den Harnwegen (S. 259).

Auf die Geschlechtsdisposition wurde schon hingewiesen. Der sexuelle Verkehr bringt bei der Frau sicherlich erhöhte Möglichkeiten der Keimaszension via Urethra—Blase mit sich (Defloration-Pyelonephritis). Ein pathogenetischer Zusammenhang zwischen *Schwangerschaft* und PN wird schon lange angenommen, wobei die Bedeutung der asymptomatischen Bakteriurie (S. 239) erst in den letzten 15 Jahren erkannt und anerkannt wurde. Im allgemeinen sind nach dem 3. Schwangerschaftsmonat die oberen Ureteranteile erweitert (Atonie?). In den späteren Schwangerschaftsmonaten komprimiert der vergrößerte Uterus in der Höhe der Linea terminalis des knöchernen Beckens zusätzlich die Ureteren. Die bevorzugte Alteration des rechten Ureters wird durch die Dextrorotation des Uterus erklärt.

Auch *Stoffwechselstörungen* prädisponieren zur PN. Die höhere Bereitschaft der Diabetiker zur Niereninfektion kann man auf folgende Faktoren zurückführen: erhöhte Infektionsbereitschaft durch die Tendenz zur metabolischen Acidose, Förderung des Bakterienwachstums durch die Glucosurie, häufigere Katheterisierung, Blaseninnervationsstörungen durch diabetische Neuropathie (Berning). Bei der Gicht wird neben den Uratablagerungen in den Sammelröhren und im Interstitium sehr häufig das Bild einer chronischen PN mit arteriosklerotischen Veränderungen gefunden (Zollinger). Die Calciumsalzablagerungen bei der Nephrocalcinose verschiedenster Genese führen zu einer intrarenalen Obstruktion und begünstigen so die Entwicklung einer PN, die auch bei chronischem Kaliummangel leichter auftritt. Die phenazetinhaltigen Analgetica spielen offenbar bei einem Abusus über mehrere Jahre für die Pathogenese der abakteriellen chronischen interstitiellen Nephritis eine entscheidende Rolle und können auch den Ablauf einer Pyelonephritis beeinflussen (Zollinger).

Extrarenale Entzündungsherde (hämatogene Infektion!) werden in ihrer Bedeutung sicher unterschätzt, *klimatische* und *rassische* Einflüsse spielen eine noch kaum erforschte Rolle. Berning konnte bei den Eingeborenen in Venezuela keine primäre PN unter dem stationären weiblichen Krankengut beobachten.

3. Akute Pyelonephritis

Die akute PN ist eine häufige Nierenerkrankung, die meist aus voller Gesundheit besonders in kalten Jahreszeiten oder in Perioden mit starken Temperatur- bzw. Witterungsschwankungen auftritt. Den Hauptsymptomen nach wurde sie früher mehr als „Cystitis" oder „Pyelitis" bzw. „Cysto-Pyelitis" bezeichnet. Es dürfte aber nahezu immer richtig sein, bei der akuten fieberhaften „Pyelitis" eine renale Beteiligung im Sinne einer Pyelonephritis anzunehmen (Berning). In Fällen einer „akuten Pyelitis" ließ sich durch percutane Nierenbiopsie der akute Mitbefall des Nierenparenchyms histologisch sichern (Hutt u. Wardener).

Im typischen Fall treten uncharakteristische Prodromalerscheinungen, wie allgemeines Unwohlsein, Müdigkeit, Kopfschmerzen mit Miktionsbeschwerden, auf, die plötzlich in die **Symptome** eines schweren fieberhaften Infektes umschlagen. Hohes Fieber, oft bis zu 40° C, wird zunächst von Frösteln oder sogar Schüttelfrösten begleitet, die in diesem Stadium an eine Bakteriämie denken lassen. Die entzündlichen Zeichen der abführenden Harnwege (Dysurie, Pollakisurie) werden deutlicher. Den Nierenschmerz lokalisieren die Kranken häufig als Lendenschmerz oder allgemeinen Rückenschmerz. Er soll durch die Organschwellung und Kapselspannung, eine Retention im Nierenbecken infolge der entzündlichen Schleimhautschwellung im Ureteranfang und durch eine eventuelle Mitbeteiligung des perirenalen Gewebes bedingt sein. Manchmal sind die Schmerzen so stark wie bei einer Nierenkolik, in anderen Fällen bestehen Oberbauchbeschwerden, die an die Gallenblase, die Appendix oder eine basale Pleuritis denken lassen und peritonealen Reizerscheinungen entsprechen. Die ausgeprägte Klopfschmerzhaftigkeit der Nierenlager gilt als wichtigster objektiver Körperbefund, auch wenn die bisher genannten Symptome nur gering ausgeprägt sind oder zum Teil ganz fehlen. Bei der bimanuellen Palpation sind die Nierenlager oft druck- oder auch schmerzempfindlich.

Ohne die bisher genannten Symptome entsprechen Brennen oder Schmerzen beim Wasserlassen (Dysurie) einer *Urethritis* und der häufige, aber nur geringe Harnabgang (Pollakisurie) einer *Cystitis*, wobei eine signifikante Bakteriurie keinesfalls obligat ist (z. B. „Flitterwochen-Cystitis"). Bei Untersuchungen in der Allgemeinpraxis wurde nur in $^1/_3$ der Fälle mit Dysurie und/oder Pollakisurie eine signifikante Bakteriurie gefunden, so daß zunächst auch nicht bakterielle Entzündungen ursächlich in Frage kommen. Andererseits kann der Blasenharn ohne jede Symptomatik bakteriell infiziert werden. Wir wissen heute noch zu wenig über die Faktoren, die den Übergang von der asymptomatischen zur symptomatischen Bakteriurie bestimmen. Bei Graviden kann eine asymptomatische Bakteriurie (S. 239) über Wochen und Monate bestehen, bis plötzlich eine akute PN auftritt, bei der dann die Symptome einer Urethritis und Cystitis vorhanden sind. Wenn auch die asymptomatische Bakteriurie nicht immer mit einer Infektion der Blasenwand verbunden ist und auch ohne Nierenbeteiligung vorkommt, bedeutet sie nach heutiger Ansicht doch ein erhöhtes Risiko zur Pyelonephritisentwicklung.

Der *Harn* ist trüb, zeigt flockigen Bodensatz und riecht bei der häufigsten Infektion mit Colibakterien penetrant ammoniakalisch „urinös". Im Sediment finden sich Leukurie (S. 201) und mehr oder minder häufig Leukocytencylinder, die auf eine PN hinweisen (Lampen), und z. B. auch bei einer chronischen GN mit superponierter PN gefunden werden können. Vergrößerte Leukocyten mit blaßblau- oder blaßrosagefärbten Kernen und einer deutlichen Brownschen Molekularbewegung im Cytoplasma („Sternheimer"- oder „Glitzerzelle") sind nicht kennzeichnend für eine akute oder chronische PN. Sie können in jedem hypotonen Harn gefunden werden. Eine leichte Mikrohämaturie ist kein ungewöhnlicher Befund, während Erythrocytencylinder an eine vorwiegend glomeruläre Erkrankung denken lassen sollten. Eine Makrohämaturie ist selten und wird auf submuköse Hämorrhagien in den Kelchen bezogen. Eine leichte Proteinurie ist fast immer vorhanden und zum Teil auf die Leukocyten und Epithelien zurückzuführen. Nach Filterung des Harnes sollten Proteinurien von mehr als 1—2 g/Tag an andere Nephropathien denken lassen.

Bei der akuten PN ist die *bakterielle* Infektion so massiv, daß sich eine quantitative Keimzählung (S. 187) im allgemeinen erübrigt. Diese ist aber nach Abklingen der akuten Erscheinungen zur Beurteilung der noch vorhandenen Aktivität oder der Abheilung von entscheidender Bedeutung. Wesentlich ist im akuten Stadium die Feststellung der Erregerart (I, S. 174) und seiner Empfindlichkeit gegenüber Antibiotica und Chemotherapeutica (Antibiogramm).

In Abhängigkeit von der Schwere der Infektion findet sich im peripheren *Blutbild* eine Leukocytose, die bei symptomarmen Fällen fehlen kann. Fast immer aber ist die BSG beschleunigt. Die *Nierenfunktion* ist im allgemeinen nur leicht eingeschränkt, wobei ein Serumkreatininwert bis zu 1,5 mg-% zum größten Teil noch extrarenal (Fieber, Schwitzen, Erbrechen) bedingt sein kann und nach Abklingen der akuten Phase sich rasch normalisiert. Wenn dies nicht der Fall ist, weist bereits dieser Befund auf das Vorliegen einer chronischen Nephropathie mit akuter Exacerbation hin. Das spezifische Harngewicht bzw. die Harnosmolarität ist in der akuten Phase aber hinweisend herabgesetzt und die Phenolrotprobe als Folge der auch extrarenal bedingten verringerten Nierendurchblutung mäßig reduziert. Das *i.v. Urogramm* sollte nach Abklingen

der akuten Phase zum Ausschluß bzw. zur Erkennung anatomisch prädisponierender Anlageanomalien etc. (S. 259) durchgeführt werden. Die sorgfältige Auswertung der Röntgenaufnahmen zeigt oft die Erweiterung einzelner Kelche (Hypotonie). Die Erweiterung eines Nierenbeckens und/oder Ureters fällt sofort auf. Eine flüchtige Hypertonie oder diskrete Ödeme können in den ersten Tagen vorhanden sein, fehlen aber meistens. Im typischen Fall sind Anamnese, das Beschwerdebild und die Befunde so eindeutig, daß eine percutane *Nierenbiopsie* aus diagnostischen Gründen entfällt, zumal die akute PN ausgesprochen herdförmig auftritt und deshalb trotz gesicherter Krankheit eine normale Nierenpartie getroffen werden kann.

Häufig verläuft die akute PN unter einem *atypischen* klinischen Bild und erschwert dadurch die Diagnose. Besonders beim alten Menschen kommen fieberfreie Verläufe mit nur allgemeinen Krankheitszeichen ohne Harnsymptomatik vor. Beim Jüngeren kann ein akut fieberhaftes Krankheitsbild, sogar ein septisches Bild, ohne Harnbefunde vorliegen, die erst später auftreten, weshalb die häufige Harnkontrolle in der Diagnostik ganz wesentlich ist. Ein cerebrales Bild kann einer bisher stumm verlaufenden Niereninsuffizienz entsprechen, die durch den akuten Schub einer chronischen PN oder die Aufpfropfung einer akuten PN auf eine chronische GN manifest wird. Oft ist eine akute PN die Ursache zur Manifestation eines Diabetes mellitus, dessen Symptomatik durch das Präkoma bzw. Koma das Gesamtbild beherrscht und an die auslösende akute PN nicht denken läßt. Auf die Zwiespältigkeit des Begriffes einer „einfachen" Cystitis, die mit oder ohne Fieber verlaufen kann, wurde schon hingewiesen.

Die **Behandlung** der akuten PN soll nicht nur einen sterilen Urin erzielen, sondern auch die Parenchymentzündungen mit zum Abklingen bringen und beseitigen. Die ideale antibakterielle Substanz sollte deshalb hohe Blutspiegel und hohe Konzentrationen sowohl im Nierengewebe als auch im Harn erreichen. Bis heute gibt es aber keine Substanz, die alle Anforderungen ideal erfüllt, jedoch Substanzen, die bei mehrfacher Gabe am Tag dem Optimum sehr nahe kommen. Im übrigen sind die Ansichten darüber auch geteilt, ob die therapeutische Wirkung vorwiegend von der Konzentration im Gewebe oder von derjenigen im Urin abhängig ist. Entscheidend ist jedenfalls die Empfindlichkeit der Erreger auf das Medikament der Wahl.

Unter den *Chemotherapeutica* haben Nitrofurantoin und Nalidixinsäure praktisch keine Blutspiegel, aber sehr hohe Harnkonzentrationen, weil sie zusätzlich tubulär zusecerniert werden. Es ließen sich Hinweise dafür finden, daß Nitrofurantoin durch distale Rückdiffusion auch im Nierengewebe wirken kann. Die modernen Langzeitsulfonamide haben bei niedriger Dosierung durch die hohe Eiweißbindung und Rückresorption in der Niere eine erhöhte Verweildauer im Organismus und eine langsame Ausscheidung durch die Nieren, während die leichtlöslichen Sulfonamide hohe Harnkonzentrationen bei vermutlich ausreichenden Gewebsspiegeln zeigen. Das Chemotherapeuticum Trimethoprim potenziert durch Hemmung der bakteriellen Dihydrofolsäure-Reductasen den Effekt der Sulfonamide. Es ist in dieser Kombination im Handel. Im Prinzip wirken diese Substanzen auf den häufigsten Erreger E. coli ebensogut wie die *Antibiotica* Chloramphenicol, Ampicillin, Carbenicillin, Cephalosporine, Tetracyclin, Colistin, Gentamycin, und auf die anderen bei der PN bekannten Erreger in unterschiedlichem Ausmaß (bezüglich der Einzelheiten wird auf I, S. 173 verwiesen). Bei einer Niereninsuffizienz müssen die Dosen reduziert werden (S. 208, Tabelle 5), weil viele Substanzen zum großen Teil renal ausgeschieden werden. Bei asymptomatischer Bakteriurie sind die Substanzen mit vorwiegend hoher Harnkonzentration vorzuziehen. Der Wirksamkeit im Antibiogramm entspricht nicht immer der Behandlungseffekt beim Patienten, weil sich unter der Therapie eine Erregerresistenz rasch entwickeln oder neue Erreger auftreten können. Trotzdem ist das Antibiogramm ein unerläßlicher therapeutischer Wegweiser. Die antibakterielle Therapie sollte konsequent 10—14 Tage unabhängig von einem prompten Ansprechen der Symptome durchgeführt und einige Tage nach Absetzen der Therapie der Harn erneut bakteriologisch untersucht werden, auch bei negativem Ausfall noch einmal in 4 Wochen, damit ein symptomfreies Weiterschwelen der Infektion frühzeitig erkannt und behandelt werden kann.

Neben der antibakteriellen Therapie ist die wichtigste Maßnahme die strenge Bettruhe, die der Patient wegen seines oft schweren Krankheitsgefühls aber schon von selbst einhält. Ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist wichtig, besondere diätetische Maßnahmen sind im allgemeinen nicht erforderlich. Nach Abklingen der akuten Phase sind obstruktive Veränderungen auszuschließen, ohne deren Beseitigung ein therapeutischer Erfolg nicht von Dauer sein kann. Andere prädisponierende Faktoren müssen, soweit möglich, behandelt werden.

Der **Verlauf** der primären akuten PN erscheint unter den heutigen therapeutischen Möglichkeiten zunächst günstig. Innerhalb weniger Tage bilden sich die Entzündungszeichen zurück. Die

Ausheilung des Leidens ist dadurch aber nicht bewiesen. Im Verlauf von 6 Monaten sollten deshalb noch mehrfache Harnkontrollen durchgeführt werden. Da die chronische PN die wichtigste Komplikation der akuten ist, muß man in jeder akuten PN den fakultativen Beginn einer chronischen entzündlichen Nierenerkrankung fürchten (Berning), wie man das bei der akuten diffusen GN schon längst gewohnt ist. Es liegen zwar noch keine Langzeitbeobachtungen über 10 Jahre aus der Antibiotika-Ära vor, im allgemeinen wird aber mit Rezidiven bzw. mit dem Übergang in eine chronische Pyelonephritis in mindestens 25% der Fälle von akuter PN gerechnet. Deshalb darf der behandelnde Arzt sich mit der Beseitigung der akuten Erscheinungen und der subjektiven Beschwerden nicht zufrieden geben. Da bei den obstruktiv-sekundären Formen die PN praktisch nur die Komplikation des Grundleidens ist, steht und fällt die Heilung der Nierenkomplikation mit der Beseitigung des Grundleidens.

4. Die chronische Pyelonephritis

Erst in den letzten 20—30 Jahren hat sich das Interesse von Klinikern und Pathologen mehr und mehr einem Krankheitsbild zugewandt, welches im Laufe der Jahre zunehmend die Nierenfunktion einschränkt und in die chronische Niereninsuffizienz mündet. Da in vielen Fällen ein direkter Zusammenhang mit einmaliger oder vielfach rekurrierender Harnwegsinfektion bestand, wurde das Krankheitsbild folgerichtig als „chronische Pyelonephritis" bezeichnet. In letzter Zeit nimmt die Erkenntnis aber zu, daß bei vielen dieser Fälle von chronischer PN offenbar die bakterielle Infektion nicht das Primäre, sondern vielmehr eine zusätzliche Komplikation bei bereits vorhandener Nephropathie ist, z.B. bei einer Hypertonie, einer metabolischen Störung, toxischen Einflüssen oder genetischen Aberrationen. In diesen Fällen kann eine konsequente antibakterielle Therapie auch nur den zusätzlichen Schädigungsfaktor treffen, an dem grundsätzlichen Vorgang aber nichts ändern. Außerdem scheinen immunologische Vorgänge auch eine Bedeutung zu haben, die sich unabhängig von einer bakteriellen Infektion entwickeln, wie Veränderungen bei transplantierten Nieren zeigen, die dem Bild einer „chronischen Pyelonephritis" sehr nahe kommen. Die gleichen Faktoren, die für die Entwicklung einer akuten PN beschrieben wurden, sind auch für die chronische PN bedeutsam, deren klinische Diagnose häufig aber nur per exclusionem gestellt werden kann, weil die Symptomatik so uncharakteristisch sein kann oder typische Zeichen für andere Krankheiten bestehen, daß man die chronische PN auch als das „Chamäleon" in der inneren Medizin bezeichnet hat.

Während Frauen in der Morbiditätshäufigkeit bei der akuten PN eindeutig überwiegen, besteht bei der chronischen PN in dem unausgewählten Sektionsgut kein sicherer Geschlechtsunterschied, was zum Teil durch die Zunahme obstruktiver Veränderungen bei älteren Männern (Prostatahypertrophie) erklärbar sein kann. Werden aber Patienten über 55 Jahre, Diabetiker und obstruktive Veränderungen nicht berücksichtigt, so überwiegt in der klinischen Diagnose einer chronischen PN das weibliche Geschlecht wieder signifikant (Bengtsson).

Pathologisch-anatomisch sind die Nieren je nach dem Stadium der Erkrankung makroskopisch normal groß oder verkleinert und ihre Oberfläche vereinzelt oder multipel narbig eingezogen. In den Narbengebieten sind die Glomerula hyalinisiert oder zusammen mit den Tubuli mehr oder minder durch Bindegewebe ersetzt. Die Wandungen des Nierenbeckens und vor allem der Kelche sind unterschiedlich verdickt und entzündlich gerötet. Im Interstitium wechseln Entzündungsareale mit plasmacellulären und lymphocytären Infiltraten unregelmäßig mit ödematösen oder sklerosierenden Arealen ab. Die Tubuli sind häufig atrophisch oder mit abgeflachtem Epithel besonders in Narbennähe erweitert und mit eosinophilen Eiweißcylindern angefüllt, so daß ihr Aussehen dann „schilddrüsenähnlich" wird. Die Gefäßveränderungen können vielseitig sein (Arterio-Arteriolosklerose, Intimafibrose, Arteriolonekrose) und werden bei Vorliegen einer Hypertonie ausgeprägter gefunden.

Die Glomerula erscheinen im allgemeinen weniger betroffen als die Tubuli, zeigen aber doch in wechselnder Ausprägung Veränderungen (Zollinger), die das Ausmaß der GFR-Reduktion in Zusammenhang mit der tubulären Atrophie verständlich machen. Durch Übergreifen der interstitiellen Entzündung auf die Glomerulumkapsel kommt es zu einer hufeisenförmigen hyalinen Narbenbildung, durch welche die Schlingen komprimiert werden, ohne daß Kapselepithelwucherungen auftreten, wie sie als „Halbmondbildungen" bei der extracapillären chronischen GN bekannt sind. Der Prozeß kann auch auf die Schlingen selbst destruierend übergreifen oder das Bild einer herdförmigen Glomerulitis machen.

Insgesamt wird dieser Nierenbefund von Zollinger als hinweisend auf eine bakterielle, destruktive interstitielle Nephritis von der abakteriellen, nichtdestruierenden interstitiellen Nephritis abgegrenzt, bei der es schließlich durch Sklerosierung des interstitiellen Bindegewebes zur Nierenschrumpfung bei glatter Oberfläche kommt und Nekrosen der Markpapillen häufiger sind. An diesem „abakteriellen Bild" sind toxische Einflüsse (z.B. Pheancetin) offenbar wesentlich mitbeteiligt. Aufgepfropfte bakterielle Infektionen machen es aber oft schwer, eine Abgrenzung überhaupt vorzunehmen. Die anatomisch-histologische Bezeichnung „chronische PN" als Diagnose einer chronischen bakteriellen Niereninfektion wird von Heptinstall überhaupt in Frage gestellt, weil es dafür — ohne die nachgewiesene Beteiligung von Kelchhälsen und/oder Nierenbecken — keine pathognomonischen charakteristischen Veränderungen gäbe.

Die **klinischen Symptome** der chronischen PN können in allen Einzelheiten der akuten PN gleichen, weil rezidivierende akute bakterielle

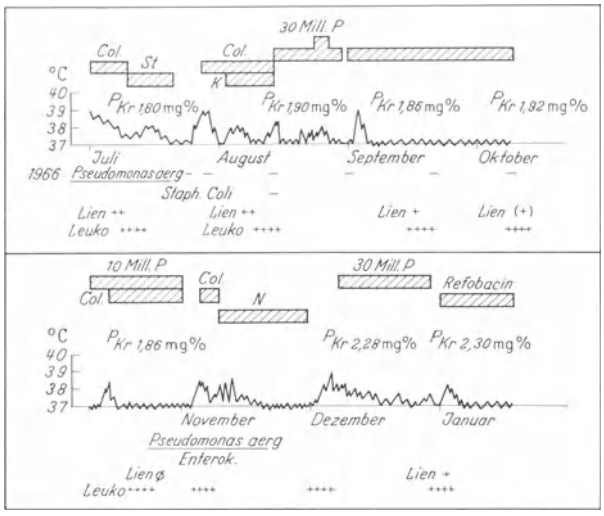


Abb. 29. Chronisch rezidivierende PN mit Urosepsis (♀, 48 Jahre). 1961 erstmals „Pyelitis". 1965 gelegentlich „Nierendruck". Seitdem rezidivierende Fieberschübe mit Coliurie. *Col* Colistin, *St* Streptomycin, *K* Kanamycin, *N* Nitrofurantoin

Schübe die Ursache der „echten" chronischen PN sind. Die allgemeinen Krankheitszeichen, die Symptome von seiten der Nieren und ableitenden Harnwege und die Harnbefunde können jeweils ebenso im Vordergrund stehen bzw. nur diskret vorhanden sein, wie bei der akuten PN beschrieben. In fortgeschrittenen Stadien rücken die Symptome der chronischen Niereninsuffizienz (S. 211) ganz in den Vordergrund und machen auf eine Nierenerkrankung überhaupt erst aufmerksam. Von verschiedenen Autoren wurden daher auf Grund des klinischen Verlaufes einzelne Formen der chronischen PN voneinander abgegrenzt, denen der Übergang in eine chronische Niereninsuffizienz aber gemeinsam ist.

Verlaufsformen. Der klassische Verlauf ist der einer *chronischen rezidivierenden Pyelonephritis* mit akuten septischen Schüben, der sich auch bei der primären Form des Leidens findet, die anamnestisch manchmal bis in die Kindheit zurück zu verfolgen ist oder erst manifeste Zeichen seit einer Schwangerschaft oder z.B. einer Diabetesmanifestation machte. Ohne eine exakte Anamnese entspricht das klinische Bild zunächst einer „akuten PN", wobei im allgemeinen die bleibende Funktionseinschränkung auch nach Abklingen der Symptome bereits auf die Chronizität des Leidens aufmerksam macht (Abb. 29). Persistierende Leukocytosen verbunden mit Anämie und einer Milzvergrößerung lassen dabei auch an eine Blutkrankheit denken.

Zu dieser klassischen Form gehört auch das Bild der im Ausmaß nicht erkannten „chronisch rezidivierenden Cystitis", bei der dieses Symptom über Jahre bis Jahrzehnte verfolgbar ist, seine Bedeutung aber vom Arzt oft nicht realisiert wird. Die Patienten klagen — wenn überhaupt — nur über uncharakteristische Symptome, wie allgemeine Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen oder „Lendendruck", bis durch eine genaue Untersuchung die Diagnose gestellt wird.

Die *anämische* Verlaufsform führt oftmals zu ausgedehnten hämatologischen Untersuchungen wegen ungeklärter Anämie, bis durch Beachtung eines vielleicht nur diskreten Harnbefundes oder einer reduzierten Nierenfunktionsprobe bzw. durch die routinemäßig durchgeführte Untersuchung von Serumkreatinin, Serumharnstoff oder Rest-N eine bereits deutliche Niereninsuffizienz als Ursache der Anämie aufgedeckt wird. Die Anamnese kann vollkommen symptom- und beschwerdefrei sein und der Patient sich erst durch die auftretende Anämie und deren Folgen krank fühlen, so daß die Bezeichnung „stumme" oder

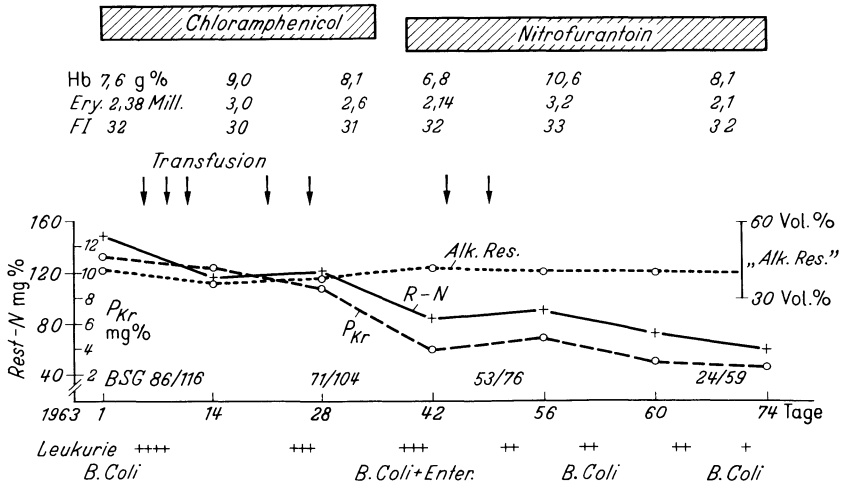


Abb. 30. Chronische Pyelonephritis, stille Urämie, deutliche Anämie (♀, 49 Jahre)

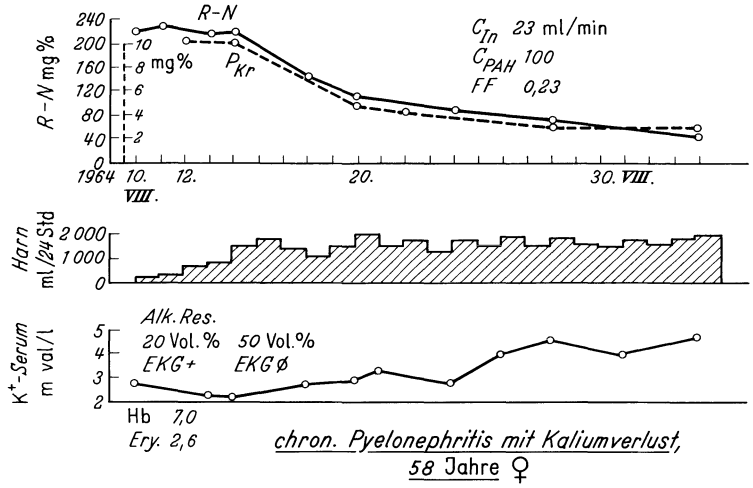


Abb. 31. Chronische PN mit Kaliumverlust. Mit Rückgang der Hypokaliämie auch Besserung der Azotämie

„stille" Urämie als Oberbegriff verständlich wird (Abb. 30).

Im Vordergrund stehende *tubuläre Syndrome* sind Hinweise auf seltene Verlaufsformen einer chronischen PN. Die Polyurie bei vorwiegenden Wasserverlusten (Diabetes insipidus renalis, S. 197) oder Elektrolytverluste („salt-losing nephritis", S. 212) können das Bild beherrschen, wobei Kochsalz- oder Kaliumverlustnieren noch voneinander abtrennbar sind (Abb. 31). Bei der Kochsalzverlustniere kann das blaßbraune Hautkolorit, das auch oft bei der interstitiellen Nephritis mit Phenacetinabusus zu finden ist, zunächst an einen M. Addison denken lassen. Als metabolische Folge der renalen chronischen Acidose — auch als Folge einer verringerten intestinalen Calciumresorption — kann es zur Entwicklung von renalen Osteopathien (S. 213) kommen, die in der Kindheit zum Bild der renalen Rachitis und im Erwachsenenalter zur Osteomalacie führen. Skeletschmerzen können in diesen Fällen führendes Symptom sein, werden aber oft verkannt und als Arthrosis deformans oder „Rheumatismus" angesehen.

Bei der *hämaturischen* Form kann eine Mikro- oder Makrohämaturie das einzige Symptom sein, welches zunächst zur Verdachtsdiagnose eines Hypernephroms, Papilloms, eines Steins oder einer Nieren-Tbc. führt. Der röntgenologische Nierenbefund kann deutlich oder nur diskret (Abb. 32) im Sinne einer isolierten Kelchpyelitis sein, während histologisch die interstitielle Nierenbeteiligung gefunden wird. Nierenkoliken fehlen oft trotz schubweiser Makrohämaturie. Treten diese beiden Symptome aber auf und läßt sich eine Nephrolithiasis ausschließen, so muß an das Vorliegen einer Papillennekrose bei chronischer PN gedacht werden. Diese Komplikation tritt gehäuft bei Diabetikern und auch bei langem Analgeticamißbrauch (Phenazetin) auf und beruht vermutlich auf Thrombosen der Nierenmarkgefäße.

Die *hypertone* Verlaufsform findet sich bei ein- und doppelseitigem Befall in etwa 40% der Fälle von chronischer PN, wobei als determinierender Faktor für die Hypertonie das Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung zur Diskussion steht. Vielleicht ist dafür das Ausmaß der Gefäßmitbeteiligung aber wichtiger, die die Ab-

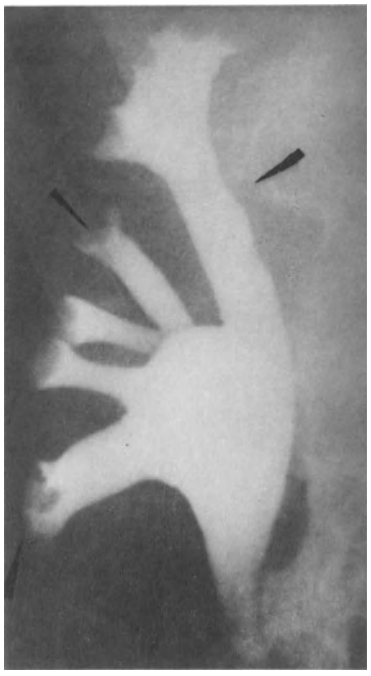


Abb. 32. Diskrete urographische Veränderungen bei bioptisch gesicherter chronischer PN (♀, 28 Jahre). Deutliche Destruktion mehrerer Calices, mäßige Kelchhals- und Nierenbeckenerweiterung, unregelmäßige Konturen einzelner Kelchhälse

Tabelle 7. *Hochdruck und einseitige Nierenatrophie (nach Barrie, 1961). Die pyelonephritisch einseitige Schrumpfniere erzeugt nicht obligat eine renale Hypertonie*

Ursache	Zahl der Fälle	Hochdruck	
		mit	ohne
Nierenarterienstenose	11	11	—
Chronische Pyelonephritis	34	9	25
Harnwegstenosen	37	9	28
Multiple Niereninfarkte	24	8	16
Total	106	37 (35%)	69 (65%)

nahme der GFR erst zur Folge hat. In einem Teil der Fälle beruht die Hypertonie auf einer einseitigen Schrumpfniere, die sich als Folge einer frühkindlichen PN bei Frauen häufiger als bei Männern findet, aber nicht obligat mit einer Hypertonie verbunden ist (Tabelle 7).

Diagnostik, Therapie und Prognose. Da das Typische der chronischen PN die Häufigkeit der spärlichen Symptomatik und der atypischen Verläufe darstellt, ist es eine diagnostische Voraussetzung, daß man an das Leiden überhaupt denkt. Wenn die Harnwegssymptome dagegen führend sind, fällt die Diagnose nicht schwer. Die Harnbefunde können aber ebenso wie eine signifikante Bakteriurie in Anbetracht des schubweisen Verlaufes zeitweilig vollkommen fehlen. Man hat versucht, durch sog. Provokationsteste mit pyrogenen Substanzen oder Prednisolon, die die Leukocytenausscheidung bei Entzündungen in den ableitenden Harnwegen steigern, eine chronische PN auch im klinischen Latenzstadium zu erfassen. Tatsächlich kam es bei der Mehrzahl der bioptisch gesicherten chronischen PN zu einer signifikanten Leukurie, die bei der Mehrzahl der Glomerulonephritiden nicht auftrat. Im Einzelfall aber nutzt das im übrigen sehr aufwendige Verfahren zur Differentialdiagnose dieser beiden großen Krankheitsgruppen wenig, gibt jedoch Hinweise auf das Vorliegen einer chronischen PN, die auch einer chronischen GN aufgepfropft sein kann. Der gleiche Gesichtspunkt gilt für das Auftreten peroxydasepositiver Leukocytencylinder, wie überhaupt der wiederholte Nachweis einer Leukurie von seiten des Harns der wichtigste Hinweisbefund ist, während eine leichte Proteinurie lediglich für irgendeine Nephropathie spricht.

Das Wichtigste für die Diagnose ist — wie bei jeder anderen Krankheit — eine exakt erhobene *Anamnese*, die eine einmalige fieberhafte Attacke etc. oder mehrfache Schübe einer PN bereits aufdeckt. Das Nächst-Wichtige ist die Abklärung *prädisponierender Faktoren*. Von den verschiedenen Untersuchungsmöglichkeiten stehen die *röntgenologischen Verfahren* an erster Stelle, die manchmal nur sehr diskrete Kelchveränderungen zeigen (Abb. 32), die aber für die chronische PN bereits typisch sind.

Die Fornices der Kelchbecher (sog. Kelchspitzen) sind als „tote Winkel am Rande des Harnstromes" (Berning u. Prevot) besonders disponiert für das Angehen von Entzündungen und daher meistens erster Ort faßbarer Veränderungen. Bei Vergleich nierenbioptischer und urographischer Befunde fanden sich bei 40 Patienten mit nicht obstruktiver PN als häufigster Befund (90%) Veränderungen an den Nischen der Kelchbecher bzw. insgesamt an den Calices. Unterschiede in der Kontrastmitteldichte (54%) und Tonusänderungen (37%) waren bereits weniger häufig (Kiefer und Schirmeister).

In fortgeschrittenen Krankheitsstadien sind oft die Asymmetrie in der Nierengröße, die Unregelmäßigkeit der äußeren Nierenkontur (narbige Einziehungen), Verplumpungen einzelner Kelche mit Verschmälerung des darüber liegenden Rindenanteils unverkennbar die röntgenologischen Zeichen einer chronischen PN und besonders bei der primären Verlaufsform diagnostisch wichtig. Ausgeprägte Parenchymausfälle werden durch das Nierenszintigramm erfaßt, während das Isotopennephrogramm (S. 189) schon leichte funktionelle Seitenunterschiede anzeigen kann, wobei aber aus dem Kurvenverlauf allein das Vorliegen einer chronischen PN nicht ableitbar wird.

Je nachdem, welche *Nierenfunktionsproben* angewendet werden, ergibt sich ein qualitativer oder quantitativer Aufschluß über die Funktionseinschränkung. Eine für die chronische PN „typische" Clearance-Konstellation gibt es nicht. Im allgemeinen bleibt die FF infolge gleichmäßiger Abnahme von GFR und Nierenplasmafluß im Normbereich oder ist — durch überwiegende Gefäßbeteiligung — mäßig erhöht, was man aber auch z. B. bei einer Arterio-Arteriolosklerose sieht. Entsprechend ist auch der Ausfall der „einfachen" Verfahren wie Kreatinin-Clearance und Phenolrotprobe. Die Phenolrot-Clearance ist oft schon früher als die GFR reduziert (Heidland). Die diagnostische Wertigkeit dieser aufwendigen Untersuchung steht aber hinter derjenigen der anderen diagnostischen Möglichkeiten zurück. Im Vergleich zur chronischen GN gleicher Funktionseinschränkung ist das maximale Konzentrationsvermögen stärker herabgesetzt. Die Prüfung der H^+-Ionensekretion (S. 213) ist für andere Fragen wichtiger, interessanter und geeigneter als zur Diagnosestellung einer chronischen PN.

Die Ansichten über die Brauchbarkeit der percutanen *Nierenbiopsie* zur Diagnostik einer chronischen PN sind sehr geteilt. Niemand wird heute nur auf Grund der Biopsie die Diagnose stellen wollen. In Zusammenhang mit anderen Hinweissymptomen ist die Methode aber wertvoll und wird besonders zu Verlaufsbeurteilungen auch bei dieser Nephropathie noch an Wert ge-

winnen, wenn unsere therapeutischen Möglichkeiten erweitert sind.

Wie bei der akuten PN richtet sich auch die *Behandlung* der chronischen PN nach der Empfindlichkeit des oder der gefundenen Erreger. Mischinfektionen sind häufig. Die sog. *Langzeittherapie* hat die Hypothese zur Grundlage, daß durch dauerhafte Sterilisierung der Harnwege akute Schübe verhindert bzw. hinausgezögert werden. Als Therapeutica der Wahl gelten hier Nitrofurantoin und die Langzeitsulfonamide. Auf der Basis dieser Dauertherapie können im Abstand von einigen Wochen Gaben derjenigen Antibiotica für 7—10 Tage zwischengeschaltet werden, von denen wirksame Gewebskonzentrationen bekannt sind, so daß auch Bakterienbezirke im Nierenparenchym erfaßt werden. Für die Langzeittherapie mit den Chemotherapeutica werden reduzierte Dosen empfohlen, die zur Harnsanierung ausreichend sein sollen. Gegen diese Vorstellung ist aber einiges einzuwenden, weshalb vielerorts die reine *Intervalltherapie* durchgeführt wird (z.B. 10—14 Tage lang alle 8 Wochen), diese aber in Kombination von Antibiotica mit Chemotherapeutica, deren Auswahl sich nach den Erregerkontrollen und Antibiogrammen richtet. Auch diese Art der Behandlung muß längere Zeit erfolgen, wobei im übrigen die Dosiswahl nach dem Grad der renalen Funktionseinschränkung zu treffen ist (S. 208), um kumulative Nebenerscheinungen der Medikamente zu vermeiden.

Beide Behandlungsarten sind Langzeitbehandlungen, deren konsequente Durchführung Einsicht von seiten des Patienten und Beharrlichkeit von seiten des Arztes voraussetzt. Behandelbar wird immer nur die bakterielle Infektion sein, jedoch nicht der Anteil der chronischen PN, der einer abakteriellen Entzündung entspricht. Es ist auch nicht klar, ob eine ursprünglich bakteriell bedingte Entzündung sich in der Niere dann verselbständigt und hierbei sogar autoimmune Vorgänge eine Rolle spielen, für die es Hinweise gibt. Schließlich ist nicht zu übersehen, daß sich eine bakterielle Infektion auf jede Nephropathie aufpfropfen kann, die bestehen bleibt, wenn die Infektion beseitigt ist. Das Gros der Reinfektionen tritt bei chronischer PN innerhalb von 6 Monaten nach Therapieende auf, während das Gros der Rezidive bereits innerhalb des ersten Monats nach Absetzen der Therapie zu verzeichnen ist (Abb. 33).

Wenn die chronische PN das Stadium der chronischen Niereninsuffizienz erreicht hat, so gelten hier auch die bereits dargelegten Richtlinien (S. 215). Bei jüngeren Patienten spricht die Hypertonie im allgemeinen gut auf die Entfernung einer einseitigen Schrumpfniere an. Die

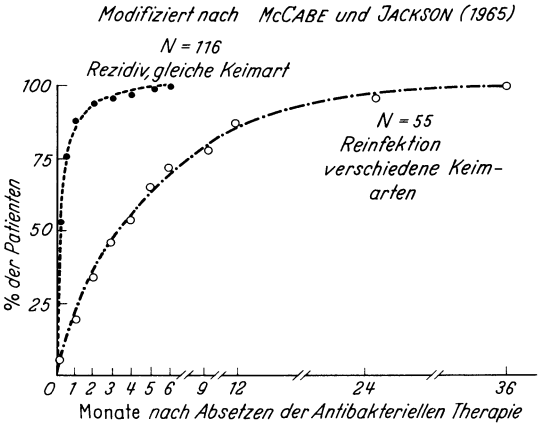


Abb. 33. Auftreten von Rezidiven bzw. Reinfektionen nach Absetzen einer gezielten antibakteriellen Therapie bei chronischer PN. (Nach McCabe u. Jackson, 1965.) Von 252 Patienten wurde der Harn während der Therapie bei 202 Patienten steril und war es noch bei 136 Patienten 1 Monat nach Therapie. 3 Jahre nach Therapie war der Harn aber nur noch bei 81 Patienten keimfrei

Indikationen zur Dialyse sind die gleichen wie bei der chronischen GN.

Im allgemeinen hat die chronische PN eine bessere Lebensprognose als die chronische GN, weil sich eine Niereninsuffizienz bei der PN langsamer als bei der GN entwickelt. Die entsprechenden Untersuchungen wurden von Brod schon vor der Ära einer konsequenten Behandlung vorgenommen. Spätere Statistiken werden zeigen, ob die intensive antibakterielle Therapie die Prognose noch günstiger gestaltet hat.

5. Die chronische interstitielle Nephritis (IN)

Auffallende interstitielle Entzündungen wurden schon früher vereinzelt beschrieben, aber erst in den letzten 20 Jahren wurde das Krankheitsbild der chronischen interstitiellen Nephritis (chronische IN) von Zollinger und Spühler aus dem Sammelbegriff „Pyelonephritis" herausgelöst. Die histologischen Veränderungen entsprechen nicht einer bakteriellen Entzündung (S. 243), insbesondere fehlen der sektorenförmig radiäre Markbefall und die Kelchbeteiligungen. Die Nieren- und Harnkulturen fallen negativ aus. Die Krankheit kann sich schleichend, also primär chronisch oder im Anschluß an eine akute interstitielle Entzündung in der Folge von Impfungen, Rickettsiosen, Brucellosen, Typhus abdominalis, Virusinfekten, anderen Infekten oder chemischen Noxen entwickeln. Die endemische Nephropathie im Balkan, deren Genese unklar ist, entspricht ebenfalls einer chronischen IN.

Der Beginn und Verlauf sind im allgemeinen symptomlos oder symptomarm, bis schließlich die Auswirkungen der renalen Insuffizienz zum Arzt führen. Uncharakteristische Allgemein-

symptome wie Müdigkeit, Inappetenz, Kopfschmerzen etc. können ein Zustand sein, den der Patient „schon seit Jahren nicht anders kennt". Erst das Hinzukommen bisher nicht bekannter Beschwerden, wie Durstneigung, Polyurie, Lendendruck, Übelkeitsneigung machen den Kranken stutzig, dessen manchmal deutlich schmutzig-graue Gesichtsfarbe dem Arzt als erstes auffällt. Zufallsbefunde, die primär mit der Krankheit nichts zu tun haben (Abb. 34), können zu weiteren Untersuchungen führen, die dann das Vorliegen einer beginnenden oder bereits fortgeschrittenen Niereninsuffizienz aufdecken. Diese bestimmt letzten Endes die Symptomatik der Krankheit, bei der die Anämie (auch durch Met- und Sulfhämoglobinbildung), tubuläre Acidose und Elektrolytstörungen in den Vordergrund treten, bei der aber Ödeme fehlen und eine Hypertonie bis zum Finalstadium hintergründig bleibt.

Die chronische IN wird überzufällig häufig im Zusammenhang mit jahrelangem Phenacetinabusus gesehen. Tierexperimentell ließ sich allerdings keine entsprechende Nierenveränderung erzeugen, weshalb einige Autoren einen ursächlichen Zusammenhang der chronischen IN mit Phenacetin überhaupt ablehnen. In Anbetracht der aus vielen Ländern berichteten Fälle betrachten sie aber Phenacetin oder sein Abbauprodukt als Zusatzfaktor, der auch die bakterielle Superinfektion einer primären abakteriellen IN fördern kann, so daß schließlich das Bild einer chronischen PN mit deutlich interstitieller Beteiligung vorliegt. Viele Patienten mit chronischer PN nehmen auch erst wegen der Kopfschmerzen phenacetinhaltige Medikamente.

Eine häufige Komplikation der chronischen IN ist die *Papillennekrose*, deren Hauptsymptome plötzliche Oligurie mit Nierenkoliken und Makro- bzw. Mikrohämaturie sind, so daß eher an einen Nieren- oder Harnleiterstein gedacht wird, bis in dem sorgfältig aufgefangenen Harn ein nekrotischer Papillenanteil entdeckt wird. Röntgenologisch ist die betroffene Nierenseite initial oft „stumm", d.h. es kommt zu keiner Kontrastmittelausscheidung infolge der Nierenischämie. Später findet sich ein „Ringschatten", weil das Kontrastmittel die sequestierte nekrotische Papille ringförmig umspült. Nach der Abstoßung läßt sich im typischen Fall am Markkegelstumpf eine „Kleinkaverne" nachweisen, wodurch ein bisher zart schüsselförmiger Kelch jetzt kolbig aufgetrieben erscheint. Nicht abgestoßene Nekrosen verkalken später und sind dann auf der Leeraufnahme durch charakteristische Ring- oder Dreiecksfiguren leicht erkennbar. In diesen Fällen fehlt anamnestisch meistens ein akutes Ereignis. Die Papillennekrose ist nicht auf die chronische IN beschränkt, sondern kommt auch bei echter bakterieller chronischer PN vor, besonders beim Diabetes mellitus. Pathogenetisch ist die zugrunde liegende Durchblutungsstörung im Markpapillenbereich verständlich, weil die Vasa recta die längsten Capillargefäße des Körpers sind.

Die Behandlung der chronischen IN entspricht dem Grad der Niereninsuffizienz (S. 215). Durch Phenacetinentzug haben sich bei Kreatininwerten unter 2,5 mg-% noch deutlich funktionelle Besserungen gezeigt. Seitdem in Schweden phenacetinhaltige Präparate rezeptpflichtig gemacht wurden (1961), ist dort ein rapider Rückgang des Phenacetinverbrauchs eingetreten. Ob der Rückgang der tödlichen Nierenschädigungen aber auch damit zusammenhängt, muß offen bleiben, weil besonders in Schweden die Einrichtung dialysefähiger Nierenabteilungen sehr gut organisiert ist. Eine antibakterielle Therapie ist nur bei Erregernachweis und signifikanter Bakteriurie sinnvoll. Die Steroidbehandlung der primär chronischen IN, ohne bekannte oder vermutete Noxe, kann versucht werden, hat im allgemeinen aber keinen Erfolg. Das Leiden mündet zwangsläufig in die Urämie und bedarf dann der Dialyse. Für die Nierentransplantation kommen jüngere Patienten in Frage, weil es sich nicht um eine Systemkrankheit handelt.

IX. Die renale Hypertonie

Eine Hypertonie kann bei Nierenerkrankungen gefunden werden, bei denen der parenchymatöse Befall im Vordergrund steht und bei solchen Nephropathien, bei denen der vasculäre Befall dominiert (Tabelle 8). Die Häufigkeit der renalen Hypertonie in einer Gruppe von 900 Hypertonikern wurde von Earle mit 9,9% angegeben, deren Aufschlüsselung 5,5% parenchymatöse Nephropathien und 4,4% Nierenarterienstenosen ergab. Die Häufigkeitsangaben schwanken in der Literatur aber erheblich, was mit der Selektion der Fälle bei den einzelnen Autoren zusammenhängt.

Zustand nach Schwangerschaftsglykosurie

BSG 2/5	Addis:	P_{Kr} 6,0 mg%
Hb 11,4	Ery 8000/min	Rest-N 64 mg%
Ery 4,26	Leuko 29000/min	C_{Kr} 18 ml/min
FI 27		
RR 130/85		
Elektrophorese normal	Alb: (+)	„Alk. Res." 18 mval/l
	Harnkultur steril	1007 – 1015

Abb. 34. Symptomlose chronische interstitielle Nephritis, bioptisch gesichert (♀, 27 Jahre). Eine Schwangerschaftsglykosurie führte zur nephrologischen Untersuchung

Tabelle 8. *Renale Hypertonie*

Parenchymatöse Nephropathie:
Glomerulonephritis, akut (?), chronisch
„Nephritis-Nephrose"
Pyelo-(interstitielle)Nephritis
Diabet. Glomerulosklerose, Gichtniere
Myelom, Amyloid, Cystennieren, Tbc
Lupus erythematodes disseminatus, Wegenersche Granulomatose
Sclerodermie, Periarteriitis nodosa
Vasculäre Nephropathie (renovasculäre Hypertonie i.e.S.):
Nierenarterien-Stenose:
arteriosklerotisch 75%
fibromuskulär 25%
Sklerose oder Verschluß der Nierenarterienäste
Thrombose od. Embolie der Nierenarterie
Trauma (perirenales oder periarterielles Hämatom, art.-ven. Fistel)
Stenose der Aorta abdominalis
Tumor (Kompression der A. renalis)
Periarteriitis nodosa

1. Pathophysiologie

Den verschiedenen pathologisch-anatomischen Veränderungen der Niere (Tabelle 8) ist eine Abnahme der Nierendurchblutung gemeinsam. Es lag deshalb nahe, die reduzierte Nierendurchblutung als auslösenden Faktor für die Entwicklung der renalen Hypertonie anzusehen, nachdem Goldblatt (1934) tierexperimentell erstmals reproduzierbare Blutdruckanstiege durch Drosselung einer Nierenarterie erzeugen konnte. Später stellte sich aber heraus, daß die absolute Größe der Durchblutungsabnahme offenbar nicht maßgebend ist. Wichtiger als diese Größe scheint der renale Durchströmungsdruck zu sein. Im Experiment am Hund ließ sich zeigen, daß geringe Abnahmen des mittleren Durchströmungsdruckes bereits zu vermehrter Reninausschüttung führten, ohne daß die Nierendurchblutung meßbar reduziert war. Andererseits führten deutliche renale Minderdurchblutungen, durch Drosselung der Nierenvenen, nicht zur Reninfreisetzung.

Die Bedeutung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Das proteolytische Enzym Renin wird in den juxtaglomerulären Zellen gebildet und von dort in das Blut abgegeben. Diese Zellen liegen in der Wand des V. afferens („Pol-Kissen") direkt vor dessen Aufzweigung in das glomeruläre Capillarnetz. Die Steuerung der Reninabgabe ist komplex. Neben vermuteten intrarenalen Druck- und/oder Volumenrezeptoren wird den Zellen der Macula densa große Bedeutung beigemessen. Diese Zellen stellen die tubuläre Seite des juxtaglomerulären Apparates dar und werden als Receptoren aufgefaßt, die auf die Natriumkonzentration bzw. die Natriummenge der frühdistal vorbeifließenden Tubulusflüssigkeit reagieren und entsprechend die Größe der Reninabgabe aus den benachbarten juxtaglomerulären Zellen bestimmen (Thurau). Diese intrarenal ablaufende Regulation der Reninfreisetzung kann extrarenal durch Natriummangel, Hypovolämie, Katecholamine, Vasopressin, Angiotensin und neurale Faktoren beeinflußt werden. Renin spaltet von dem Plasmaprotein Angiotensinogen, ein pressorisch noch unwirksames Peptid ab (Angiotensin I), dessen Umwandlung zu dem pressorisch hochaktiven Angiotensin II führt. Neben der direkten pressorischen Wirkung beeinflußt Angiotensin II den Natriumhaushalt und ist dadurch auch indirekt an der Regulation des Systemdruckes maßgeblich mitbeteiligt. Laragh mißt diesem Hormon eine protektive Wirkung gegen arterielle Hypotonie und renalen Natriumverlust zu. Angiotensin II beeinflußt intrarenal direkt den tubulären Natriumtransport und greift auf extrarenalem Weg durch Stimulierung der Aldosteronsekretion der Nebennierenrinde in die renale Natriumbearbeitung ein (sekundärer Aldosteronismus, Abb. 35).

Das RAAS ist offenbar an der renovasculären Hypertonie des Menschen durch eine Nierenarterienstenose beteiligt, die dem Goldblatt-Experiment entspricht. Bei erhöhten Reninkonzentrationen im venösen Plasma der stenotischen Niere läßt sich durch Korrektur der Stenose eine Besserung bzw. Normalisierung des Blutdruckes erreichen. Diese Operation bleibt im allgemeinen aber ohne Erfolg, wenn in der Nierenvene oder im peripheren Plasma normale Reninkonzentrationen bestehen. Die Aktivität des RAAS

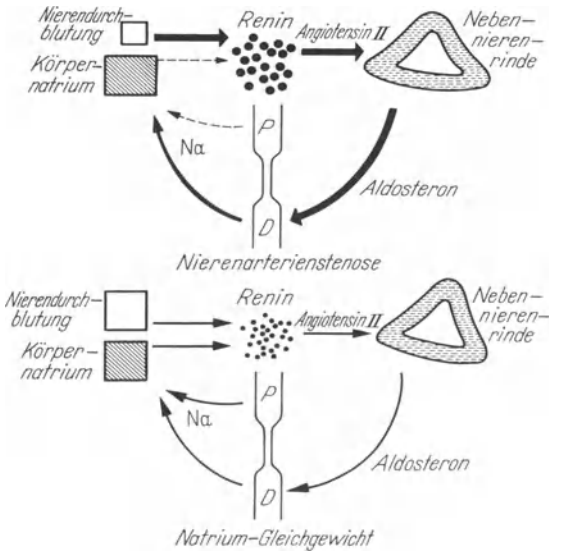


Abb. 35. Schematische Darstellung des RAAS im Natriumgleichgewicht und bei Nierenarterienstenose. (Nach Wolff, 1968)

wird auch bei Fällen mit maligner Hypertonie (Vasculitis) gesteigert gefunden, u. zw. unabhängig davon, ob sich diese Hypertonieform auf dem Boden einer essentiellen Hypertonie oder einer parenchymatösen Nephropathie entwikkelt. Es ist aber ungeklärt, ob dem RAAS eine primäre Bedeutung für die Pathogenese der malignen Hypertonie zukommt.

Der Einfluß von Natrium und Überwässerung. Beim Menschen wurde über Fälle von gesicherter chronischer renaler Hypertonie berichtet, die zum größeren Teil keinen Hinweis auf Beteiligung des RAAS boten (Vertes). Von 40 Patienten mit Hypertonie bei terminaler Niereninsuffizienz fand sich nur in 5 Fällen eine signifikante Steigerung der Reninaktivität im peripheren Serum, die im Nierengewebe im Mittel auf das Hundertfache gesteigert war. Die renale Hypertonie (parenchymatös-renale H.) dieser Patienten konnte weder durch Antihypertonica noch durch verstärkte Ultrafiltration während der chronisch intermittierenden Dialyse bis zum erreichten „dry weight" (= klinisch ödemfrei und interkurrente Hypotonie durch verstärkte Ultrafiltration) beeinflußt werden, verschwand aber nach bilateraler Nephrektomie. Die peripheren Serum-Renin-Aktivitäten waren dann nicht mehr meßbar (Abb. 36a).

Diese kleine Gruppe der „renin-abhängigen" Hypertonie stand der großen Gruppe (35 Fälle) der „Salz-Wasser-abhängigen" Hypertonie gegenüber, deren Reninaktivitäten im peripheren Serum im Normbereich lagen. In dieser Gruppe konnte ohne Antihypertonica der Blutdruck durch Erreichen und Aufrechterhalten des „dry weight" signifikant reduziert bzw. normalisiert werden (Abb. 36b).

Auch experimentell liegen viele Beobachtungen vor, die für eine wesentliche Mitbeteiligung des Natriums (und des Flüssigkeitsvolumens) an der renalen H. sprechen. Der Natrium-Gehalt der Arteriolen von Ratten mit Goldblatt-Hochdruck war z. B. 20% größer als bei den Kontrolltieren, entsprach aber nach Entfernung der Klemme und Normalisierung des Blutdruckes wieder diesen Kontrollwerten. An der Aorta und deren größeren Aufzweigungen wurde bei Hunden mit renaler H. intracellulär ein vermehrter Gehalt von Natrium und Wasser gefunden. Ob diese Veränderungen im Elektrolyt- und Wassergehalt Ursache oder Folge der Hypertonie sind, ist bis jetzt nicht geklärt.

Man nimmt an, daß aus einer *erhöhten Ansprechbarkeit* der glatten Gefäßmuskelfasern auf normale constrictorische Impulse oder pressorische Reize (Angiotensin) der zur renalen Hypertonie führende erhöhte periphere Widerstand resultiert, der aber auch rein mechanisch durch Zellschwellung mit Lumenverkleinerung denkbar wäre. Die erhöhte Gefäßansprechbarkeit läßt verstehen, warum die Fälle von Vertes mit normaler peripherer Reninaktivität das Bild einer „Salz-Wasser-abhängigen" Hypertonie boten, welche nach erreichtem „dry weight" verschwand. Am gesunden Menschen konnte im übrigen eine zunehmende Ansprechbarkeit der Gefäße erzeugt werden. Bei normaler Natriumeinnahme und Dauerinfusion von pressorischen

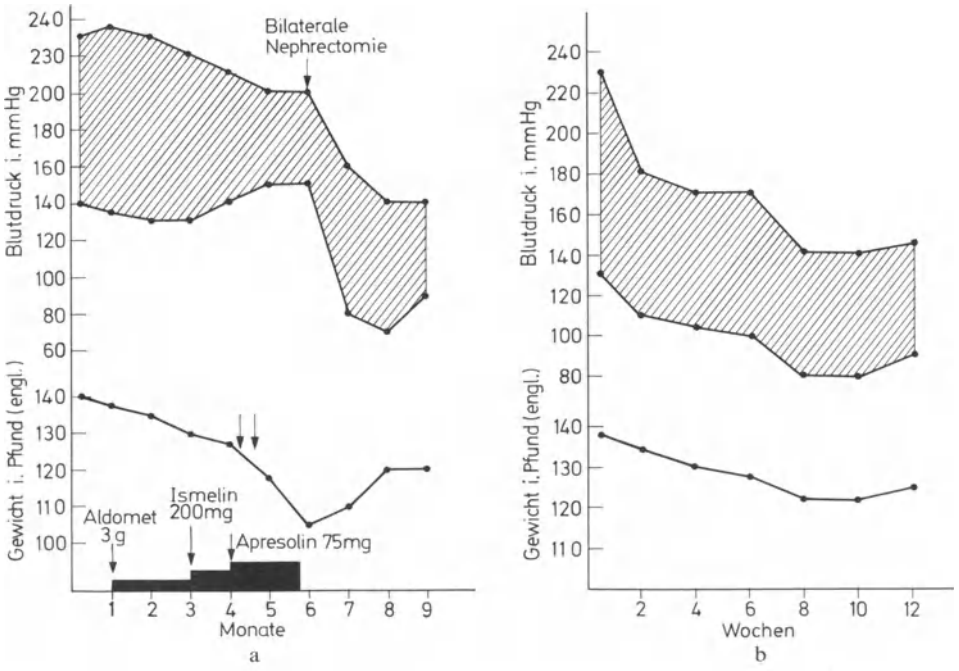


Abb. 36. Der Unterschied einer „Renin"- a und einer „Wasser-Salz-" b abhängigen Hypertonie (s. Text). (Nach Vertes et al. 1969)

Angiotensindosen kam es unter initial gesteigerter Aldosteronsekretion zu Natriumretention und Blutdrucksteigerung. Diese blieb bestehen, obwohl die Angiotensindosis soweit reduziert werden konnte, daß die gesteigerte Aldosteronsekretion aufhörte. Es handelte sich jetzt also um einen singulären Angiotensineffekt von „unterschwelligen Dosen" an den Gefäßen. Laragh sieht deshalb die renale Hypertonie vorwiegend als die Resultante aus den Wechselwirkungen zwischen Natriumion und Angiotensin an, die den Gefäßtonus regulieren.

Die renoprive Hypertonie. Gesunde Hunde entwickeln nach bilateraler Nephrektomie eine deutliche Hypertonie, die auch bestehen bleibt, wenn die Tiere durch intermittierende Dialyse über Wochen in gutem Zustand gehalten werden und das Blutvolumen, Herzminutenvolumen und der Venendruck normal bleiben. Die Entwicklung dieser renopriven H. läßt sich auch nicht durch eine Abnahme der extracellulären Flüssigkeit oder durch Gaben von „Antirenin" verhindern. Bei dieser Hypertonieform entfällt jede Mitwirkung von Renin und seinem Substrat Angiotensin, weil die Nieren entfernt wurden. Beim bisher normotonen niereninsuffizienten Patienten entwickelt sich nach bilateraler Nephrektomie (vor Nierentransplantation) aber nur dann eine Hypertonie, wenn es zu Überwässerung und Salzanreicherung kommt. Ein extrarenaler Bildungsort für Renin ist bis heute beim Menschen nicht bekannt, desgleichen kein anderes Enzym, welches Angiotensinogen zu Angiotensin umwandelt. Deshalb kann diese Form der renopriven H. beim Menschen nicht auf einer — durch Natrium bedingten — erhöhten Ansprechbarkeit der Gefäße auf normale Angiotensinspiegel beruhen. Man nimmt daher an, daß durch Hypervolämie und Zunahme der extracellulären Flüssigkeit eine abnorme hämodynamische Justierung zur renopriven H. des Menschen führt.

Im Tierexperiment und beim Menschen kommt es nach längerer Dauer einer primär renalen H. zur „*Verselbständigung*" der Hypertonie, die nach Entfernung der Drosselklemme oder der Niere bestehen bleibt. Als Erklärung hierfür wird eine Neueinstellung in der Reizschwelle der Pressoreceptoren im Carotissinus gesehen, die erhöhten arteriellen Druck inzwischen als „normal" registrieren. Diese „Verselbständigung" bleibt auch nach bilateraler Nephrektomie bestehen, wird aber durch Transplantation einer gesunden Niere durchbrochen. Die Hypertonie verschwindet. Es liegt deshalb nahe, der normalen Niere eine antihypertensive Funktion zuzuschreiben, sei es durch Abgabe depressorischer Substanzen, sei es durch die „richtige" Verteilung von Salz und Wasser im Körper.

Insgesamt gesehen wird man nicht fehl gehen, die renale Hypertonie beim Menschen als das Ergebnis des Zusammenwirkens verschiedener Faktoren anzusehen — RAAS, erhöhte Gefäßansprechbarkeit, antihypertensive renale Wirkung —, wobei es im Einzelfall oft unmöglich sein wird, das Überwiegen eines Faktors zu zeigen.

2. Diagnostik

Die komplexen pathophysiologischen Bedingungen machen es verständlich, daß die Zuordnung einer vorhandenen Hypertonie zur renalen Hypertonieform oft Schwierigkeiten machen muß. Die Diagnose einer renalen H. ist eine Ausschlußdiagnose, bei der die anamnestischen Angaben, wie z. B. familiäres Vorkommen von Hypertonie, eine ebenso große Rolle spielen wie der klinische Befund, weil sich hierdurch nichtrenale und nichtessentielle Hypertonieformen ausschließen lassen (z. B. Phäochromocytom, Aortenisthmusstenose, M. Cushing). Für eine renovasculäre H. typische Anamnesen oder Symptome fehlen im allgemeinen. Man sollte deshalb grundsätzlich bei scheinbar „essentiellen" Hypertonikern unter 35 Jahren alle verfügbaren Diagnostica zum Ausschluß einer renovasculären H. anwenden, weil die operative Korrektur einer Stenose oder fibromuskulären Hyperplasie der Nierenarterie kurativ sein kann.

Ein auskultierbares Stenosegeräusch im Oberbauch ist das einzige klinische Diagnostikum für eine Nierenarterienstenose und wird in etwa der Hälfte der Fälle gehört. Sein Fehlen schließt aber eine Stenose nicht aus.

Das intravenöse Urogramm kann aufschlußreiche Informationen bei beiden Formen der renalen H. geben. Bei der parenchymatösen Form lassen röntgenologisch typische Veränderungen einer Pyelonephritis (ein- oder beidseitig) an den Zusammenhang dieser Erkrankung mit der Hypertonie denken, oder beidseits verkleinerte Nieren mit unauffälligen Kelchen, die aber aneinander gerückt sind, glomerulonephritisch bedingte Schrumpfnieren vermuten und eine Hydronephrose (S. 260) erkennen. Das i.v. Urogramm wird andererseits heute als wichtiger Screening-Test zum Hinweis auf Erkrankungen im Bereich der Nierenarterien anerkannt. Die urographischen Merkmale, auf die bei der Untersuchung von Hochdruckpatienten besonders geachtet werden muß, sind 1. die Nierengröße, 2. die Konzentration des Kontrastmittels im Nierenbeckenkelchsystem (NBKS) unter den Bedingungen der Dehydratation und im Zustand der Diurese und 3. der Zeitpunkt der ersten Kontrastmittelanreicherung im NBKS (Tabelle 9).

Tabelle 9. *Urographische und nephrographische Ergebnisse bei gesicherter Nierenarterienstenose (zusammengestellt nach Dustan u. Page, 1968)*

	Essentielle Hypertonie	*Reno-vasculäre Hypertonie*
Seitendifferenz:		
in Nierenlänge von >1 cm	187 Pat. 5%	512 Pat. 58%
in Kontrastmittel-anreicherung im NBKS	? 4%	401 Pat. 47%
im „Auswaschurogramm"		50 Pat. 68%
im Frühurogramm („Erscheinungszeit" im NBKS)	121 Pat. ∅	89 Pat. 67%
im Isotopennephrogramm	357 Pat. 20% (0—33%)	348 Pat. 86% (54—100%)

Eine Seitendifferenz in der *Nierenlänge* von mehr als 1,0 cm wird als deutlicher Hinweis auf das Vorliegen einer Nierenarterienstenose angesehen, insbesondere bei sonst unauffälligem NBKS. Bei Veränderungen an der Stammarterie kommt es zu einer allgemeinen Schrumpfung bei Aufrechterhaltung des normalen Aufbaues, während Verschlüsse oder Stenosen von arteriellen Ästen gleichermaßen wie die Pyelonephritis eine segmentale Atrophie und unregelmäßige äußere Konturen zur Folge haben. Bei essentiellen Hypertonikern ist der genannte Seitenunterschied selten (Tabelle 9), bei gesicherten NA-Stenosen häufig zu finden.

Die Intensität der *Kontrastmittelanreicherung* im NBKS hängt von der Menge des filtrierten Kontrastmittels und der Menge der Wasserrückresorption zum Zeitpunkt der Untersuchung ab. Eine Niere, die von einer stenotischen Arterie versorgt wird, kann das Kontrastmittel infolge einer größeren Wasserrückresorption bei kleinerer Filtratmenge stärker konzentrieren als die gesunde Seite. Die vergrößerte Rückresorption von Wasser ist Folge einer vergrößerten Rückresorption von Natrium. Der genannte röntgenologische Seitenunterschied findet sich bei der renovasculären H. relativ häufig, bei der essentiellen H. selten (Tabelle 9).

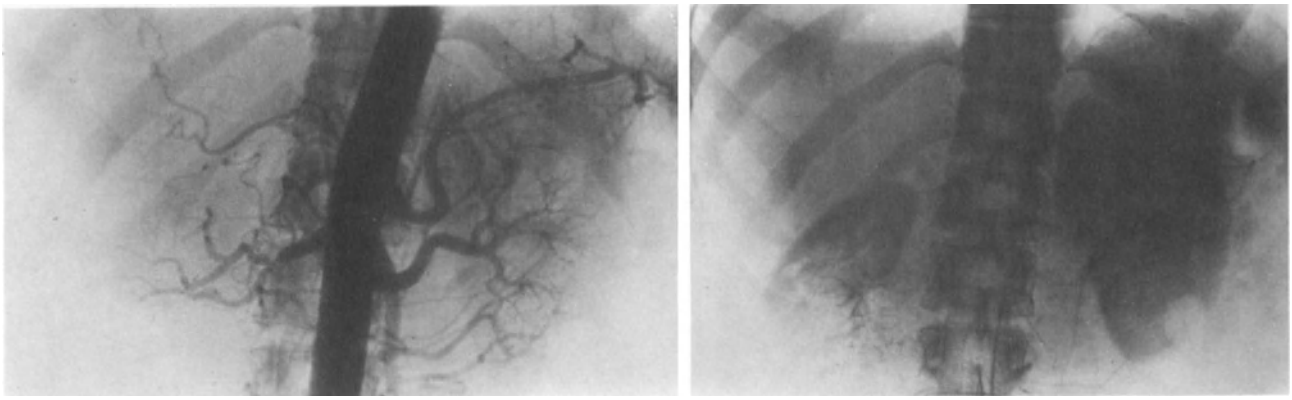
Wegen der erhöhten Wasserrückresorption kann eine Niere mit NA-Stenose nicht so rasch wie eine gesunde Niere diuretisch reagieren und scheidet deshalb bei diuretischen Maßnahmen (Wasser, Harnstoff- oder Mannitlösung) weiterhin einen konzentrierten Urin aus. Ein bereits vorhandener Unterschied kann deshalb verstärkt werden. Der Effekt wird als *„Auswasch"-Urogramm* beschrieben, bei dem das Kontrastmittel aus der gesunden Niere „ausgewaschen" wird. Die genannte Seitendifferenz wird bei der NA-Stenose auch häufig gefunden (Tabelle 9).

Wegen der reduzierten GFR scheidet eine Niere mit NA-Stenose das Kontrastmittel verzögert aus. Dieses Phänomen kann gut beobachtet werden, wenn das Kontrastmittel so schnell wie möglich injiziert und nach der Injektion in den ersten 5 min 5 verschiedene Aufnahmen gemacht werden. Das Verfahren wird *Frühurogramm* genannt und als „Erscheinungszeit" der früheste Zeitpunkt notiert, an dem eine Kontrastmittelausscheidung in den Kelchen beobachtet wird. Diese Zeit beträgt normalerweise 2—3 min und wird bei NA-Stenosen oft verlängert gefunden (Tabelle 9).

Die technisch einfachste Methode, Seitenunterschiede überhaupt festzustellen, ist das **Isotopennephrogramm** (S. 189). Die Tatsache, daß bei Patienten mit essentieller H. in 20% der Fälle (Tabelle 9) auch ein Seitenunterschied im Nephrogramm gefunden wurde, der aber nicht auf eine NA-Stenose rückführbar war, zeigt, daß die Verdachtsdiagnose in jedem Fall durch andere Methoden zusätzlich erhärtet werden muß.

Die **Angiographie** beider Nieren durch eine Aortographie oder nur einer Niere durch Kontrastmittelinjektion in die Nierenarterie via darin liegendem Katheter erlaubt die eindeutige Diagnose von Nierenarterienerkrankungen. Die Frage aber, ob gefundene renale Gefäßveränderungen auch die Ursache einer Hypertonie sind, wird durch diese Untersuchungsart nicht beantwortet (Abb. 37).

Die seitengetrennten Nierenfunktionstests dienen der Prüfung, ob bei einer einseitigen Stenose ein renaler Mechanismus für den vorhandenen Hochdruck verantwortlich sein kann. Von den verschiedenen Verfahren hat sich das Vorgehen von Rapaport am besten bewährt, weil hierbei



a b

Abb. 37. Aortographie mit Nierenangiographie bei renaler Hypertonie durch Nierenarterienstenose rechts. Teil a: Deutliche Einengung etwa in der Mitte der Nierenarterie rechts mit Gefäßarmut der rechten Niere im Vergleich zu links. Teil b: Die „Parenchymphase" zeigt die Nierenverkleinerung

der Harn nicht quantitativ von beiden Seiten gesammelt werden muß, sondern nur die Konzentrationsänderungen von Natrium und Kreatinin im Ureterenharn beiderseits verglichen werden. Die genannten Konzentrationen werden zur Berechnung der tubulären Natriumrejektionsfraktion verwendet und die Rejektionsfraktion der linken Niere durch die der rechten Niere dividiert. Bei essentieller Hypertonie und bei der Pyelonephritis lagen die Quotienten zwischen 0,62 und 1,62. Bei Patienten mit NA-Stenose links waren die Werte kleiner als 0,6 und bei Mangeldurchblutung rechts größer als 1,6. Das Verfahren von Rapaport ist zwar nicht beweisend, aber bei eindeutigem Ausfall doch sehr hinweisend auf die funktionelle Bedeutung der markierten Seite für eine vorhandene Hypertonie.

Die bisher von verschiedenen Arbeitsgruppen erzielten Ergebnisse lassen erwarten, daß deutliche Unterschiede in der *Renin*konzentration im *Nierenvenen*blut zwischen stenotischer und nichtstenotischer Seite den sichersten Hinweis auf die funktionelle Wirksamkeit der stenotischen Seite bringen werden. Zur Verstärkung eines Seitenunterschiedes gewinnt man dabei aus beiden Nierenvenen Blut bei Natriumverarmung und/oder in der Orthostase, bei der die Reninausschüttung der stenotischen Niere erheblich stärker ansteigt als die der vasculär intakten Niere.

3. Therapie

Die renale H. kann in jedem Stadium der Erkrankung konservativ behandelt werden, und zwar unabhängig davon, ob es sich um die parenchymatöse oder die renovasculäre Form handelt. Die althergebrachte Ansicht, man dürfe z. B. die Hypertonie einer chronischen Glomerulonephritis nicht senken, weil sich dadurch die Nierenfunktion automatisch verschlechtere („Erfordernishochdruck"), hat sich nicht bestätigt. Man soll die Drucksenkung aber nicht abrupt, sondern allmählich eintreten lassen, um der intrarenal ablaufenden Autoregulation der Nierendurchblutung und der GRF selbst bei deutlich eingeschränkter Nierenfunktion Zeit zur Adaptation zu belassen. Das in einigen Fällen von der Blutdrucklage abhängige Verhalten der Nierenfunktion hängt wohl davon ab, ob das Gefäßsystem insgesamt schon erheblich sklerosiert ist und deshalb Regulationsvorgänge sich nicht mehr auswirken können. Bei jüngeren Patienten wird man daher eine Drucksenkung mit weniger Risiko für die noch vorhandene Nierenfunktion vornehmen können. Außerdem nehmen bei älteren Patienten die extrarenalen Komplikationen bei abrupter Blutdrucksenkung zu (cerebrale und coronare Ischämie). Auch bei der parenchymatösen renalen H. ist eine dauerhafte Drucksenkung anzustreben, um die Entwicklung der Folgen eines jeden Hypertonus zu verhindern bzw. hinauszuschieben.

Auch die renovasculäre H. spricht auf die üblichen Antihypertonica an. Die konservative Behandlung wird in jedem Fall mit den Begleitumständen einer symptomatischen Therapie (dauernde Kontrolle, Medikamentenwechsel, Lebensumstellung etc.) verbunden bleiben, während die operative Therapie kurativen Effekt haben kann. Der einfachste kurative Eingriff ist die Nephrektomie im Falle einseitiger Schrumpfniere mit oder ohne Hydronephrose, bei der eine plastische Korrektur keine Aussicht auf Erfolg mehr haben kann. Der Befund einer deutlich verkleinerten Niere genügt allein nicht, um bei hypertonen Werten die Nephrektomie durchführen zu lassen. Hier muß erst die Summe der genannten Untersuchungen evident auf die Rolle dieser Niere für die Hypertonie hinweisen und eine Nierenarterienstenose unbedingt ausgeschlossen sein. Andernfalls kann es passieren, daß ein Organ geopfert wird, dessen Verkleinerung vielleicht auch nur auf einer Hypoplasie beruht (S. 260), dessen Funktion aber für die noch vorhandene Nierenmasse gut ist, wie sich aus der seitengleichen Darstellung im Urogramm einfach ablesen läßt. Selbstverständlich kann das sog. hyperkinetische Syndrom (I, S. 467) auch bei einem Patienten mit hypoplastischer Niere vorkommen, ohne daß ein Zusammenhang besteht.

Tabelle 10. *Operationsergebnisse bei renaler Hypertonie (nach Eigler, 1970). Die Patientenzahlen entstammen Sammelstatistiken*

	Blutdruck			
	normal	besser	ohne Änderung	Patienten
Einseitiger Parenchymbefall	31%	20%	49%	1210
Nierenarterienstenose	42,5%	30%	21,5%	1243

Die Wahrscheinlichkeit einer postoperativen Drucksenkung ist bei den rekonstruktiven Verfahren an der Nierenarterie größer (Tabelle 10) als bei der Nephrektomie wegen einer Nephropathie mit Parenchymbefall. Daher sollten organerhaltende Operationen sowohl bei Kranken mit renal-parenchymatösem (Teilresektion) als auch mit renovasculärem Hochdruck den eindeutigen Vorrang vor der Nephrektomie haben.

X. Tubulopathien

Die Rückresorption von Wasser und Salzen erfolgt auf der ganzen Nephronstrecke. Auf einen Nephron*abschnitt* beschränkte Störungen sind dort zu erwarten, wo Rückresorptionsprozesse isoliert stattfinden. Dies ist im *proximalen* Tubulus der Fall. In der ersten Hälfte des proximalen Segmentes werden vor allem Aminosäuren, Glucose und Phosphate aktiv rückresorbiert, auch Eiweiß und Harnsäure, während Harnstoff passiv rückdiffundiert. Die aktiven Vorgänge haben für einzelne Substanzen maximale Grenzwerte (Tm-Werte), die auf der Kapazität der Transportsysteme oder auf den aufgebauten Konzentrationsgradienten beruhen. In dem *distalen* Nephronabschnitt finden die „fakultative" Wasserrückresorption, im wesentlichen die Harnsäuerung und eine Kaliumsekretion statt, deren Störungen isoliert zu Krankheitsbildern führen können oder Teilsymptome verschiedener Nephropathien ausmachen. Häufig überwiegen die Symptome der vorwiegenden Störungslokalisation. Störungen in der Rückresorption können *angeboren* sein, entweder als primär-tubulärer Defekt, wie z. B. beim de Toni-Debré-Fanconi-Syndrom oder als Stoffwechselanomalie („inborn error"), die erst sekundär die Tubulusfunktion beeinträchtigt wie z. B. die Galaktosämie. Die Störungen können aber auch durch toxische Einflüsse (z. B. Blei) oder im Verlauf chronisch-progredienter Nephropathien *erworben* sein.

1. Vorwiegend proximale Störungen

Die Aminoacidurie ist Folge erhöhter Plasmakonzentrationen der Aminosäuren („overflow" A.) wie bei der Phenylketonurie oder sie ist bei normalen oder erniedrigten Plasmakonzentrationen Folge einer gestörten Rückresorption (renale A.), so z. B. bei der Cystin-Lysinurie, Galaktosämie, der Rachitis oder der Wilsonschen Erkrankung. Die Störung kann einzelne (Glycin), eine Gruppe (Cystin, Lysin, Arginin und Ornithin) oder praktisch alle Aminosäuren betreffen wie bei der Cystinose oder der Hartnupschen Erkrankung. Bei der Cystin-Lysinurie liegt ein primärer tubulärer Defekt vor, der im allgemeinen zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr, aber auch schon im Säuglingsalter zur Steinbildung durch die hohe Konzentration des schwer löslichen Cystins im Harn führen kann. Die Lithiasis ist die wesentliche Folge dieses tubulären Defektes. Die Aminoacidurie als solche führt wie die meisten isolierten renalen Aminoacidurien zu keinem wesentlichen Verlust, weil die Einfuhr ausreicht. Die generalisierte A. bei der Wilsonschen Krankheit und der Galaktosämie ist sekundär eine Folge der extrarenalen Störung im Kupfer- bzw. Galaktosestoffwechsel und verschwindet bei Besserung des Grundleidens. Die A. bei Vitamin D-Mangel wird unter Vitaminzufuhr normalisiert, was auf den (im einzelnen aber noch nicht geklärten) Einfluß des Vitamin D auf die tubuläre Rückresorption der Aminosäuren hinweist. Physiologisch kann eine allgemeine A. beim Säugling als Folge der tubulären Unreife auftreten, die sich aber im Laufe des ersten Lebensjahres verliert. Physiologisch ist auch die renale A. während der Gravidität.

Die renale Glucosurie (S. 199) tritt bei normalen Blutzuckerwerten auf und unterscheidet sich dadurch vom Diabetes mellitus. Die Störung wird renaler Diabetes genannt, auch Diabetes „innocens", weil der tägliche Glucoseverlust bis zu 30 g nicht schadet bzw. keine Folgen hat. Bei Kindern kann die Glucosurie aber mehr als 100 g pro Tag betragen und Polyurie (osmotische Diurese), Polydipsie und hypoglykämische Symptome erzeugen. Dieser klassische, isoliert proximale Defekt ist angeboren und beruht auf der unterschiedlichen Resorptionsfähigkeit einzelner Nephrone. Ein Teil der Nephrone verliert Glucose schon bei normalen Plasmakonzentrationen, der größere Teil nicht. Die Belastung mit Glucose zeigt deshalb normale Tm-G-Werte. Seltener ist die symptomatische Form des renalen Diabetes. Hier liegt eine Störung aller Nephrone vor, die bei normalen Plasmaspiegeln filtrierte Glucose durch die Tubuluszelle zurückzutransportieren. Das Tm-G ist also reduziert. Dieser symptomatische renale Diabetes entwickelt sich sekundär zusammen mit anderen proximalen Defekten, z. B. bei der Wilsonschen Krankheit oder dem Lowe-Syndrom, oder wird bei toxischen Nephropathien, z. B. durch Schwermetalle und im Verlauf von organischen Nephropathien, erworben.

Die aktive Rückresorption von *Phosphat* im proximalen Tubulus beträgt normalerweise etwa 90% der filtrierten Menge und steht unter dem Einfluß des Parathormons aus der Nebenschilddrüse. Beim Hyperparathyreoidismus führt die gesteigerte Parathormonproduktion zu einer Einschränkung der Phosphatrückresorption. Als einzige Krankheit mit isolierter **renaler Phosphaturie** ist die vorwiegend familiäre Vitamin D-refraktäre Rachitis bekannt, welche in der zweiten Hälfte des ersten Lebensjahres manifest wird. Die röntgenologischen und histologischen Knochenveränderungen sind nicht von der einfachen Vitamin D-Mangel-Rachitis zu trennen. Das Bild wird von Fanconi als „*Phosphatdiabetes*" bezeichnet und als kongenitale Störung der Phosphatrückresorption aufgefaßt.

Die *Kombination* von Aminoacidurie, Glucosurie und Phosphaturie kann mit anderen Symptomen bei verschiedenen Krankheitsbildern in Erscheinung treten, wobei die Ausprägung unterschiedlich ist und pathogenetisch primäre, sekundäre, aber auch erworbene Formen bekannt sind. Unabhängig von der Ätiologie wird das Syndrom nach den Erstbeschreibern de Toni (1933), Debré (1934), Fanconi (1936) benannt. Eine sekundäre Form dieser proximalen Trias stellt die Cystinose (Lignac-Fanconi) dar. Hierbei kommt es bereits 6 Monate nach der Geburt zu Ablagerungen von Cystinkristallen in den Organen des reticuloendothelialen Systems. Im Laufe der Zeit treten auch anatomisch erfaßbare tubuläre und glomeruläre Veränderungen auf. Es wird vermutet, daß ein noch unbekannter Metabolit des Cystinstoffwechsels die Störung letztlich verursacht (Bickel). Das voll entwickelte Bild der Cystinose zeigt schwere Entwicklungsstörungen, generalisierte Aminoacidurie, Glucosurie, eine gesteigerte Phosphat-Clearance mit Vitamin D-resistenter Rachitis und als Hinweis auf die distale Beteiligung eine ADH-resistente Polyurie mit Entwicklung einer das ganze Nephron betreffenden Acidose. Die progrediente Nephropathie führt schließlich zum urämischen Finalstadium in früher Kindheit oder noch vor der Pubertät bei der sog. chronischen Form.

Eine Kombination von generalisierter Tubulopathie mit Kataraktbildung und Debilität wird nach Lowe als **oculo-cerebro-renales Syndrom** bezeichnet. Die Stoffwechselanomalie ist noch nicht aufgeklärt. In früher Kindheit endet das Leiden in Urämie.

Eine proximale Trias ohne Acidosetendenz ist Folge der **Wilsonschen Krankheit,** bei der deutliche Kupferablagerungen in den Geweben als Folge einer ungenügenden Bildung von Cöruloplasmin auftreten. Im Plasma ist Kupfer an dieses α-Globulin gebunden. Die Kupferablagerungen führen zur Lebercirrhose und Degeneration des Nucleus lenticularis und zu proximalen Defekten, von denen die Aminoacidurie im Vordergrund steht.

Wenn keine Stoffwechselstörung oder organische Nephropathie vorliegen, so wird das de Toni-Debré-Faconi-Syndrom als *idiopathisch* bezeichnet und entspricht einer primären Tubulopathie, deren Symptomatik bei voller Ausprägung der Cystinose gleicht. Die Prognose ist jedoch günstiger, weil hohe Dosen von Vitamin D vor allem die Rachitis bessern können und weil keine renale Progredienz besteht. Das Fanconi-Syndrom ist auch beim Erwachsenen beschrieben, entweder als idiopathisch oder in der Folge von Hydronephrosen, Myelom, nephrotischem Syndrom, Glomerulonephritis oder Pyelonephritis erworben, wobei die einzelnen Symptome, wie z.B. Osteomalacie (Rachitis des Erwachsenen), das Bild beherrschen können.

2. Vorwiegend distale Störungen

Zu den vorwiegend distalen Tubulopathien gehören der nephrogene Diabetes insipidus (S. 197), die Salzverlustniere (S. 212), die Nephropathie durch Kaliummangel, die primäre Hyperoxalurie und die renale tubuläre Acidose.

Die Nephropathie durch Kaliummangel entwickelt sich unabhängig von den Ursachen des Kaliummangels und führt ohne vorher bestehendes Nierenleiden nicht zu einer Niereninsuffizienz. Als Komplikation einer organischen Nephropathie kann aber der Kaliummangel sekundär zu weiterer Reduktion der Nierenfunktion beitragen. Die manchmal im Vordergrund stehenden Symptome wie Nykturie, Polyurie und Polydipsie lassen an einen Diabetes insipidus denken und weisen deshalb auf die Harnsammelrohre hin. Beim Menschen finden sich Vacuolen und sog. hydropische Aufquellungen am deutlichsten jedoch in den proximalen Tubuluszellen. Entsprechende funktionelle Ausfälle fehlen. Das maximale Konzentrationsvermögen ist aber bei erhaltenem Verdünnungsvermögen auch noch nach Gabe von ADH eingeschränkt. Dieser funktionelle Hinweis auf die Harnsammelrohre wird durch tierexperimentelle Befunde gestützt, die dafür sprechen, daß Kaliummangel den Natriumtransport im Nierenmark beeinträchtigt, aber weniger im aufsteigenden Schenkel als in den Sammelrohren. Demnach sind beide Schritte betroffen, die zur Harnkonzentrierung führen, nämlich der Aufbau des hypertonen Markes und der osmotische Ausgleich zwischen Mark und Sammelrohr (S. 191). Die Konzentrationsschwäche erklärt allein nicht die manchmal vorhandene Polydipsie. Man hat deshalb auch an eine Stimulierung des Durstzentrums durch Kaliummangel gedacht. Konzentrationsschwäche, leichte Proteinurie und Cylindrurie lassen zunächst auch an eine chronische Nephropathie denken. Die Kaliumzufuhr beseitigt alle Symptome, sofern der Kaliummangel nicht zu lange bestanden hat.

Die primäre Hyperoxalurie (Oxalose) ist charakterisiert durch eine tägliche Oxalatausscheidung von etwa 300—400 mg, während der Normalwert weniger als 45 mg/Tag beträgt. Es handelt sich um eine angeborene Anomalie im Glycinstoffwechsel mit Mehrbildung von Oxalsäure, die also nicht aus der Kost stammt. Da Calciumoxalat schwer löslich ist, kommt es zur multiplen Bildung von Nierensteinen, die schon in der Kindheit manifest werden. Es kommt auch zur Ablagerung von Calciumoxalat in anderen Geweben. Die Entwicklung einer Nephrocalcinose mit der zunächst überwiegenden Symptomatik einer distalen Tubulopathie führt — durch Zerstörung des Parenchyms und eine sekundäre Pyelonephritis — schließlich zur Niereninsuffizienz. Die Oxalatausscheidung wird jetzt normal, weshalb die Diagnose in vivo nicht mehr gestellt werden kann, wenn das Leiden nicht bereits bekannt war. Die meisten Patienten mit Calciumoxalatsteinen scheiden aber Oxalat nicht vermehrt aus und gehören deshalb nicht zum seltenen Krankheitsbild der primären Hyperoxalurie.

Die tubuläre Acidose kann nicht mehr als isoliert distale Tubulopathie aufgefaßt werden, nachdem bei der Ratte gefunden wurde, daß die H-Ionensekretion auf der ganzen Nephronstrecke stattfindet. Der distale Ausfall bleibt aber deutlich durch die vorhandene Unfähigkeit, den pH-Wert des Harns stärker zu erniedrigen, was im Harnsammelrohr geschieht. Auch die Konzentrationsschwäche weist auf den distalen Ausfall hin. Wenn keine Ursachen — wie die bisher beschriebenen Tubulopathien — für die tubuläre Acidose eruierbar sind, wird der Defekt als primär aufgefaßt.

Die primär tubuläre Acidose ist als infantile Form (Lightwood) und als Form des Erwachsenen bekannt (Albright). Der Natriumverlust wirkt sich als pathophysiologische Konsequenz der tubulären Acidose bei dem labilen Salz- und Wasserhaushalt des Kindes stärker als beim Erwachsenen aus. Dehydrierung, Anorexie, Erbrechen und Apathie stehen beim Kind, beim Erwachsenen dagegen die Symptomatik einer Hypokaliämie wie bei periodischer Paralyse im Vordergrund. Beiden Formen sind die Abnahme von Blut-pH und Plasmabicarbonat sowie eine Tendenz zur Hyperchlorämie bei nur schwach saurem oder neutralem Harn gemeinsam. Die alkalisierende Behandlung kann beim Kind im Laufe der Jahre weggelassen werden, weil die Tubulopathie vollkommen verschwindet. Beim Erwachsenen ist das nicht der Fall. Die Tendenz zur Hypokaliämie — teilweise Folge des gestörten Na^+/H^+-Ionen-Austausches, teilweise auch Folge eines sekundären Hyperaldosteronismus durch den chronischen Natriumverlust — muß durch kaliumhaltige alkalisierende Behandlung gesteuert werden. Während eine Osteomalacie als Folge eines sekundären Hyperparathyreoidismus meistens nur gering ausgeprägt ist, liegt häufiger eine Nephrocalcinose oder/und Nierensteinbildung vor, weil im alkalischen Harn die Citratausscheidung nur gering ist und deshalb Calciumphosphat leicht ausfallen kann. Die Nephrocalcinose führt zu einer interstitiellen Fibrose und fördert als weitere Komplikation die Entwicklung einer Pyelonephritis, die auch durch die Hypokaliämie begünstigt wird. Beide Faktoren zusammen können allmählich aus der primären Tubulopathie eine schwere organische Nephropathie mit Niereninsuffizienz entstehen lassen.

XI. Die Schwangerschaftsnephropathie

Die *Nierenfunktion* ist auch in einer *normalen* Gravidität verändert: Während der ersten 6 Monate nimmt die Nierendurchblutung — als C_{PAH} — um etwa ein Drittel zu und sinkt während der letzten 3 Monate wieder in den Normalbereich ab. Die GFR steigt sogar um 50% an und fällt erst zum Ende der Gravidität auf normale Werte ab, so daß die Filtrationsfraktion während des letzten Trimesters erhöht ist. Diese hämodynamischen Veränderungen sind wahrscheinlich endokrin bedingt. Die vergrößerte GFR erniedrigt die normalen Serumkonzentrationen von Kreatinin und Harnstoff und bedingt eine Zunahme der filtrierten Glucose, deren Menge die Rückresorptionskapazität einzelner Nephren überschreiten kann, so daß Glucose im Harn erscheint („Schwangerschaftsglucosurie"). Die Zunahme der filtrierten Natriummenge (GFR × Serumnatriumkonzentration) und der Aldosteronsekretion bedingen eine mehr oder minder ausgeprägte Natriumretention mit Hy-

pervolämie und Ödemneigung, wobei Progesteron in bisher unübersichtlicher Weise teils synergistisch, teils hemmend wirkt.

Besonders auf der rechten Seite dilatieren die ableitenden Harnwege mit Amplitudenabnahme der Ureterperistaltik, so daß der Harn langsamer fließt und eine ascendierende bakterielle Infektion begünstigt wird, die zunächst als „asymptomatische Bakteriurie" (S. 239) in 5—10% der normalen Graviditäten vorkommt.

Im Verlauf einer *Schwangerschaftstoxikose* ist die Abnahme der GFR stärker ausgeprägt als die der C_{PAH}, so daß eine verringerte Filtrationsfraktion resultiert. Die reduzierte GFR unterschreitet aber nicht den Wert von 60 ml/min, so daß zwar ein Anstieg des Serumkreatinins, jedoch keine Azotämie eintritt. Die Verringerung des Glomerulumfiltrates wird begleitet von einer Abnahme der Harnsäure-Clearance mit Anstieg der Serumharnsäure, der bei fehlender Azotämie auf eine Toxikose hinweist. Welche Faktoren bei der Schwangerschaftstoxikose zur Reduktion der renalen Hämodynamik und zur Stimulierung der schon in der normalen Gravidität gesteigerten Natriumretention mit Ödem- und Hypertonieentwicklung führen, ist ungeklärt.

Pathologisch-anatomisch steht in den vergrößerten und relativ blutarmen Glomerula die Schwellung der Endothelzellen im Vordergrund, deren Cytoplasma vermehrt und teilweise vacuolisiert ist. Eine mesangiale Reaktion ist gering, die Epithelzellen und deren Füßchenfortsätze sind meistens intakt. Je nach Schweregrad der Toxikose finden sich (elektronenmikroskopisch) fibrinoide Ablagerungen zwischen der Basalmembran und den Endothelzellen, während die Basalmembran selbst unauffällig oder nur herdförmig leicht verdickt ist. In schwersten Fällen werden Wandverdickungen der afferenten Arteriolen und in Fällen mit akutem Nierenversagen auch tubuläre Nekrosen gefunden.

Die **Schwangerschaftstoxikose** („Gestose") kann sich essentiell bzw. primär entwickeln (Erstgebärende oder Frauen über 35 Jahre) oder sich sekundär auf eine vorbestehende Nephropathie aufpfropfen („Propfgestose"). Die *essentielle Form* zeigt die typische Symptomatik Hypertonie, Ödemneigung, Proteinurie, evtl. Krampfneigung nach der 24. Schwangerschaftswoche, während der vollständige oder partielle Symptombeginn zu einem früheren Zeitpunkt auf eine *Pfropfgestose* hinweist. Auf eine vorher bestehende essentielle Hypertonie pfropft sich in 35—50% der Fälle eine Toxikose auf, wobei die Wahrscheinlichkeit und Häufigkeit im allgemeinen mit der Höhe des diastolischen Blutdruckes zunimmt. Bei bereits voraufgegangener Schwangerschaftsnephropathie ist in 30—60% der Fälle einer erneuten Gravidität auch dann mit erneuter Toxikose zu rechnen, wenn Blutdruck und Harnbefund in der Zwischenzeit normal geworden waren.

Dem Schweregrad der Symptomatik und dem Verlauf nach kann das Krankheitsbild in eine **leichte Schwangerschaftsnephropathie,** in eine *Präeklampsie* und in die *Eklampsie* eingeteilt werden, wobei Übergänge von der einen in die andere Phase fließend oder abrupt sein können.

Die **Hypertonie** ist häufig das erste Symptom. Zu beachten ist aber nicht nur der absolute Blutdruckwert, sondern auch ein Blutdruckanstieg innerhalb des Normalbereiches, weil in der zweiten Hälfte einer unkomplizierten Gravidität der Blutdruck eine Tendenz zum Absinken zeigt. Das Hinzukommen von Sehstörungen (Papillenödem, Retinahämorrhagien) ist ein absolutes Warnzeichen vor eklamptischen *Krämpfen*. Diese wiederum treten zwar besonders bei ausgeprägter Hypertonie auf, sind aber doch nicht zur Höhe des diastolischen Blutdruckes korreliert. Ursächlich kommen Gefäßspasmen in Betracht. Postmortal finden sich petechiale Blutungen im Gehirn. Die Hypertonie verschwindet post partum in 1—3 Wochen. Bei etwa der Hälfte der Patientinnen mit Präeklampsie entwickelt sich später eine Hypertonie, die sich nicht von der essentiellen H. unterscheiden läßt.

Eine **Proteinurie** folgt meistens der Hypertonie im Abstand von 1—2 Wochen. Proteinurie ohne Hypertonie ist harmlos, besonders nach Auftreten im letzten Trimester. Etwa 20% der nierengesunden Schwangeren weisen eine diskrete Proteinurie (Esbach unter 0,5 g-% O) auf. Tritt diese zunächst isoliert vor dem 5. Schwangerschaftsmonat auf, so beruht sie wahrscheinlich auf einer vorbestehenden Nephropathie. Die Proteinausscheidung beträgt zwischen 1—10 g/Tag, nimmt zum Endtermin zu, um post partum innerhalb von 2 Wochen zu verschwinden. In seltenen Fällen kommt es zur Ausbildung eines nephrotischen Syndroms, dem eine der bekannten Ursachen (Tabelle 6) zugrunde liegt, die mit der Gravidität zufällig zusammentrifft. Ein Fall von „cyclischer Schwangerschaftsnephrose" beruhte letztlich auf einer gemischten proliferativen und membranösen Glomerulonephritis (Schreiner).

Manifeste **Ödeme** charakterisieren das Stadium der Präeklampsie. Während im letzten Trimester die Gewichtszunahme normalerweise höchstens 600 g betragen soll, liegt sie bei Präeklampsie meistens höher. Die Ödemverteilung entspricht dem Ödem der akuten Glomerulonephritis. Die Hypalbuminämie ist vorwiegend durch Hydrämie bedingt.

Therapie

Eine salzarme Diät sollte bei toxikosegefährdeten Patienten (abgelaufene Schwangerschaftsnephropathie oder vorbe-

stehende Nephropathie) strikt durchgeführt werden. Die Symptome leichter Toxikose sind darüber hinaus durch Salidiuretica und Antihypertonica gut zu beeinflussen. Bei drohender Präeklampsie ist die stationäre Überwachung und Behandlung unter strikter Bettruhe, Flüssigkeitsbeschränkung und mit Gaben von Sedativa erforderlich. In Abhängigkeit vom Geburtstermin wird man die Frage einer Unterbrechung oder des Zuwartens bis zur vorzeitigen Entbindung zu entscheiden haben. Die epileptiformen Krämpfe der Eklampsie werden mit Epanotin® oder Distraneurin® i.v. behandelt und der Hochdruck mit i.v. applizierbaren Präparaten gesenkt (Serpasil®, Ismelin®), eventuell auch Aderlaß. Die Schnittentbindung kann erst nach Abklingen der kreislaufbedrohlichen Krampfneigung erfolgen.

XII. Tumoren der Nieren und ableitenden Harnwege*

1. Das Adenosarkom der Niere, sog. Wilms-Tumor

Unter den bösartigen Geschwülsten der Niere tritt das embryonale Adenosarkom der Niere schon im frühen Kindesalter auf, ohne die typischen, klinischen Kardinalsymptome (Hämaturie, Schmerzen) zu verursachen. Prallelastische, meist gut tastbare und schmerzlose Resistenzen im Ober- und Mittelbauch bis zum Unterbauch reichend, werden oft als unklare „Bauchtumoren" der Leber oder Milz fehlgedeutet. Der Allgemeinzustand der Kinder muß nicht unbedingt beeinträchtigt sein. Anämie und beschleunigte Blutsenkung sind uncharakteristische Zeichen.

Die *Diagnose* wird durch eine Nierenleeraufnahme und ein Ausscheidungsurogramm gestellt. Jede forcierte Palpation der Geschwulst muß unterbleiben.

Die *Therapie* der Wahl ist die umgehende, transperitoneale radikale Tumornephrektomie mit Ausräumung regionaler Lymphknoten und eine lokale Röntgen- bzw. Telekobaltbestrahlung. Eine konsequente, chemotherapeutische Nachbehandlung erfolgt mit einem planvollen Einsatz von Vincristin und Actinomycin C oder D. Trotzdem bleibt die Prognose beim operierten Wilms-Tumor dubiös. Die Heilungsaussichten konnten durch eine Kombinationsbehandlung auf ca. 20% verbessert werden. Auch unter hochdosierter Chemotherapie treten lokale Rezidive und Fernmetastasen auf, die in der Regel sehr schnell zum Exitus führen.

Doppelseitige embryonale Nierentumoren sind sehr selten und haben eine absolut infauste Prognose.

2. Die gut- und bösartigen Nierenparenchymtumoren

Die benignen Nierengeschwülste *mesenchymalen Ursprungs* — Fibrome, Lipome, Angiome, Myxome, Angiolipome — oder *epithelialen Ursprungs* — das Nierenadenom — treten gegenüber den malignen Tumoren des Nierenparenchyms völlig in den Hintergrund. Mit 90% dominieren die *hypernephroiden Carcinome* und *das primäre Nierencarcinom* aus der epithelialen Ursprungsgruppe. Sarkome, Fibro-, Lipo-, Angio-, Myxo-Sarkome oder Angioendotheliome sind mesenchymaler Genese und außerordentlich selten.

Wegen ihrer klinischen Bösartigkeit fallen auch sog. Hypernephrome und Grawitz-Tumoren in diese Gruppe. Die Ätiologie ist nicht eindeutig geklärt.

Statistisch werden Männer doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Ein Prädilektionsalter scheint das fünfte Dezennium zu sein. Eine Seitenbevorzugung besteht nicht, jedoch wachsen die Nierencarcinome bevorzugt in den Nierenpolgebieten und respektieren — abgesehen von den sehr malignen Verläufen — die Nierenkapsel. Gegenüber großen Wassersacknieren mit glatter Oberfläche sind die bösartigen hypernephroiden Carcinome knotig und knollig. Im fortgeschrittenen Stadium und bei kachektischen Patienten können sie durch bimanuelle Palpation im Oberbauch und Nierenlager getastet werden. Eindeutige Frühsymptome (Hämaturie, Carcinomzeichen, BSG-Erhöhung, sekundäre Tumoranämie, Gewichtsverlust, Leistungsknick) fehlen, so daß schon bei uncharakteristischen Beschwerden, unklaren Fieberschüben, Blutdruckerhöhungen, Polyglobulien oder intestinalen Störungen mit chronischer Obstipation, Völlegefühl und Meteorismus differentialdiagnostisch an einen malignen Nierentumor gedacht werden muß.

Jede schmerzlose Makrohämaturie bleibt als relativ spät auftretendes Kardinalsymptom so lange *tumorverdächtig*, bis ein Neoplasma ausgeschlossen oder bestätigt ist. Infolge des Geschwulstwachstums in Richtung Nierenhilus kommt es zu Gefäßarrosionen, Tumorthromben in der vena renalis mit Abflußstörungen im venaspermatica-Gebiet und zu symptomatischen Varicocelen, vor allem links. Spontanfrakturen in langen Röhrenknochen oder Wirbelkörpern weisen auf hämatogene osteolytische Metastasen hin. Lungenabsiedlungen in Form sog. „Rundherde" bleiben lange klinisch inapparent. Solitäre Hirntumoren können Fernmetastasen eines Nierentumors sein.

Histologisch ist das hypernephroide Carcinom durch wasserklare Zellen mit einem regelmäßigen, an Pflanzenzellen erinnernden strukturellen Aufbau typisiert. Makroskopisch erscheint der Tumor auf der Schnittfläche gelblich („hypernephroid") und durchsetzt mit rötlich-weißlichen Anteilen und oft zentralen Nekrosen.

Die Diagnose eines raumfordernden Prozesses in den Nieren wird durch ein *intravenöses oder Infusionsurogramm* gestellt. In unklaren Fällen ist eine Seitenlokalisation durch Cystoskopie (Blutung aus einem Ostium), retrograde Pyelo-

* Die Abschnitte XII—XVII wurden von A. H. Gaca verfaßt.

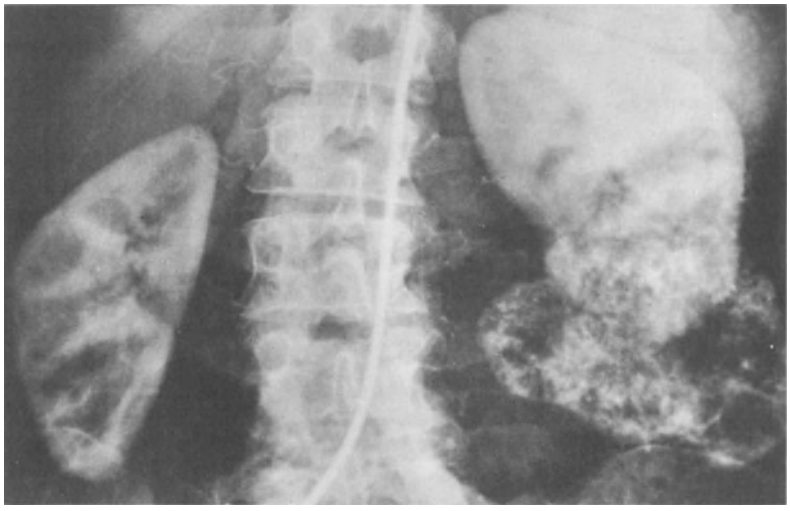


Abb. 38a. Renovasogramm eines polständigen hypernephroiden Carcinoms

graphie mit Pyeloskopie und Tomographie erforderlich. Eine translumbale oder transfemorale Seldinger-Aortographie mit selektiver *Renovasographie* (Nierenangiographie, s. Abb. 38a und b) bringt in der Regel eine differentialdiagnostische Klärung gegenüber Cyste, Absceß und gutartigem Tumor. Das *Nierenszintigramm* hat nur einen begrenzten Aussagewert. Mit einer *Lymphographie* können bereits vorhandene retroperitoneale Metastasen und mittels der *Cavographie* Tumorthromben in der vena renalis bzw. der großen Hohlvene nachgewiesen werden. Das Retropneumoperitoneum mit Urogramm und Tomographie hat gegenüber den angiographischen Methoden seinen Stellenwert in der Tumordiagnostik der Niere eingebüßt.

Die beste, wirksamste und sinnvollste *Therapie* ist beim einseitigen, klinisch noch nicht metastasierten hypernephroiden Carcinom, ebenso wie beim Nierencarcinom, die radikale Tumornephrektomie mit en bloc-Entfernung der verdächtigen Nierenfettkapsel und der regionären Lymphknoten. Über den Wert einer prä- und postoperativen Röntgen- oder Hochvolttherapie gehen die Meinungen auseinander. Auch große Statistiken geben keine exakte Auskunft. Lokalrezidive kommen praktisch nie vor. Solitäre Lungen-, Knochen- oder Hirnmetastasen sprechen oft gut auf die Bestrahlung an. Pulmonale Herde können sich nach der Entfernung des Primärtumors spontan zurückbilden oder über lange Zeit stationär bleiben.

Die Chemotherapie der epithelialen Nierentumoren ist umstritten. Abgesehen vom Wilms-Tumor konnte über entscheidende Erfolge bisher nicht berichtet werden. Bei inoperablen Fällen sollte eine cytostatische Therapie mit Endoxan oder Dactinomycin versucht werden (s. Kapitel: Chemotherapie).

Durch Kombination von Radikaloperation, Nachbestrahlung und Chemotherapie kann die *Prognose* hinsichtlich der Überlebenszeit beim hypernephroiden Carcinom verbessert werden. Das 5-Jahres-Limit liegt bei 30—40%, teilweise sogar darüber. Das Ziel muß, wie bei allen anderen malignen Geschwülsten, eine frühzeitige Erkennung und eine Frühbehandlung sein.

3. Tumoren des Nierenbeckens, der ableitenden Harnwege und der Blase

Die benignen papillären und malignen epithelialen Geschwülste gehen vom Urothel des Nierenhohlsystems, des Ureters und von der Harnblasenschleimhaut aus. Klinisch bleiben sie oft über längere Zeit „stumm", verursachen in der Regel aber früher als intrarenale Tumoren eine

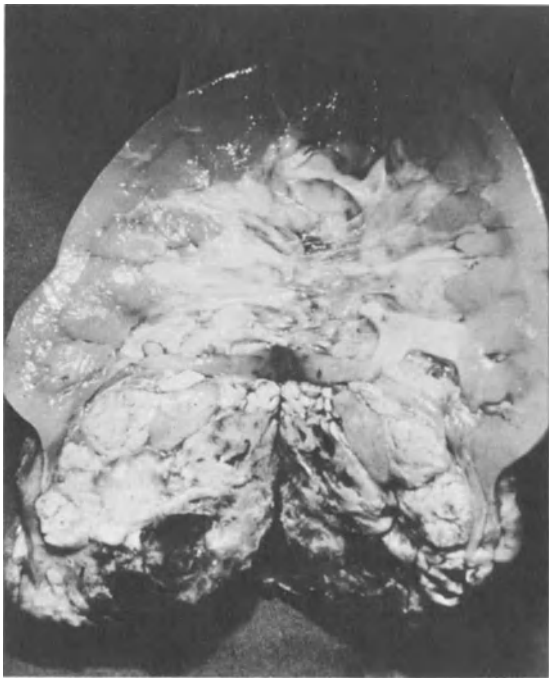


Abb. 38b. Operationspräparat

schmerzlose Hämaturie. Abgelöste Tumorsequester und Blutkoagel können dumpfe Lendenschmerzen und Koliken infolge von Harnstauungen, Tenesmen und Blasenentleerungsstörungen hervorrufen.

Ob Harnmetaboliten (Tryptophanabkömmlinge) oder chemische Stoffe wie Anilin, β-Naphtylamin das Wachstum papillärer Tumoren fördern können, ist vermutet, aber nur im Tierversuch bewiesen worden. Statistisch ist ein Zusammenhang zwischen Rauchen und Blasenkrebs erwiesen (Cole).

Eine urographische Abklärung kann manchmal gegenüber nichtschattengebenden Harnsäuresteinen oder einer Tumorkompression von außen schwierig sein. Cystoskopie mit Biopsie und retrograde Pyelographie erlauben in der Regel eine exakte Diagnose.

Da *Papillome* wegen ihrer Rezidivfreudigkeit und einer möglichen Entartung als semimaligne gelten, ist bei Einseitigkeit eine radikale operative Beseitigung (Nephroureterektomie), eine Hemicystektomie oder bei diffuser Blasenpapillomatose und ausgedehntem Blasenkrebs eine totale Cystektomie mit Telekobaltbestrahlung angezeigt. Durch kombinierte Chemotherapie mit 5-Fluoro-uracil, Thio-Tepa, Bleomycin u.a. kann die schlechte Prognose vor allem beim Blasencarcinom verbessert werden (s. Chemotherapie der Tumoren).

XIII. Die Paranephritis, der paranephritische Absceß

Durch fokal ausgelöste oder hämatogen-lymphogen-gestreute Strepto- oder Staphylokokkeninfektionen können sich Entzündungen und Eiterungen im perirenalen Fettgewebe und in den retroperitonealen Fascienräumen ausbilden. Ebenso führen Rindenabscesse (Abb. 39) und Nierenkarbunkel bei abscedierender konfluierender Pyelonephritis, spontan perforierte Nierensteine bei Pyonephrose, ferner superinfizierte Hämatome nach Trauma und eine Perityphlitis bei retrocoecal gelegenem Wurmfortsatz zum Vollbild eines paranephritischen Abscesses.

Meist plötzlich entwickeln sich septische Temperaturen, Schüttelfrost, Abgeschlagenheit mit Übelkeit und Erbrechen. Die BSG ist beschleunigt, es besteht eine Leukocytose. Bimanuell ist ein sehr schmerzhafter entzündlicher „Nierentumor" mit Flankenödem zu palpieren. Kollaterale peritoneale Reizerscheinungen, reflektorische Abwehrspannungen und Psoaszeichen erschweren die Diagnose. Auf der Röntgenaufnahme fehlt auf der erkrankten Seite der Psoasschatten, im Veratmungspyelogramm ist die Niere fixiert, was eindeutig auf einen entzündlichen retroperitonealen Prozeß hinweist.

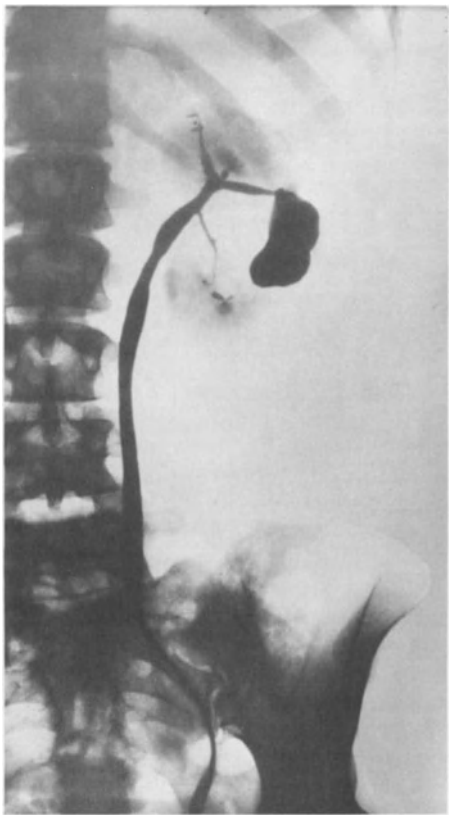


Abb. 39. Paranephritischer Absceß

Um einer drohenden Sepsis möglichst früh zu begegnen, muß eine *operative Öffnung des Abscesses mit Drainage* unter hochdosierter antibakterieller Chemotherapie durchgeführt werden. In Einzelfällen ist bei destruierter Niere eine Sekundärnephrektomie nötig.

XIV. Kongenitale Anomalien des Urogenitalsystems

In keinem anderen Organsystem sind angeborene Hemmungsmißbildungen aller Formen und Grade so häufig wie im Bereich des Urogenitaltraktes. Bekannt sind über 30 einfache und kombinierte Fehlbildungen.

Nur die äußerlich sichtbaren Anomalien des männlichen Genitales (Hypospadien, Epispadien, Blasenspalten, Kryptorchismus u.a.) werden schon frühzeitig erkannt und einer operativen Korrektur zugeführt (s. S. 269).

Andere Mißbildungen — Cystennieren, Hufeisennieren, Doppelnieren mit Doppel- oder

Spaltureter, Megaloureteren, lumbaldystope und Beckennieren, dysplastische und hypoplastische Nieren, Malrotation und andere Fehlbildungen — können zeitlebens unerkannt bleiben. Sie sind entwicklungsgeschichtliche Minusvarianten und disponieren zu akuten und chronisch rezidivierenden spezifischen und bakteriellen Entzündungen, zu Stauungen und Steinbildungen.

Klinische *Leitsymptome* sind Druck- und Klopfschmerz im Nierenlager, Kolik, Fieber, zuweilen Hochdruck, Pyurie und „Nierenfacies", wenn bereits eine Nierenfunktionsstörung vorliegt.

Ein Ausscheidungsurogramm oder ein Infusionsurogramm mit Zonographie und Retropneumoperitoneum sichern die *Diagnose*. Bei der erblichen, immer bilateral auftretenden polycystischen Nierendegeneration sind die Kelchhälse („schwanenhalsartig") lang ausgezogen.

Wenn Blutdrucksteigerung, Makrohämaturien mit und ohne Schmerzen, Hyposthenurie und Proteinurie führende Symptome sind, kann bei polycystischer Degeneration (Abb. 40) eine operative Cysteneröffnung zwar vorübergehende Besserung, aber keine endgültige Heilung bringen. Die Prognose ist bei progredientem, schleichend-urämischem Verlauf des Leidens trotz diätetischer, Infusions- und Dialysebehandlung ungünstig.

Konkomitierende bakterielle Harnwegsentzündungen werden nach den Grundsätzen der modernen Chemotherapie behandelt, wobei besonders auf nephrotoxische Antibiotika zu achten ist, die bei Niereninsuffizienz streng kontraindiziert sind (s. Chemotherapie). Für jüngere Patienten besteht die Möglichkeit einer frühen Nierentransplantation nach Entfernung beider Cystennieren.

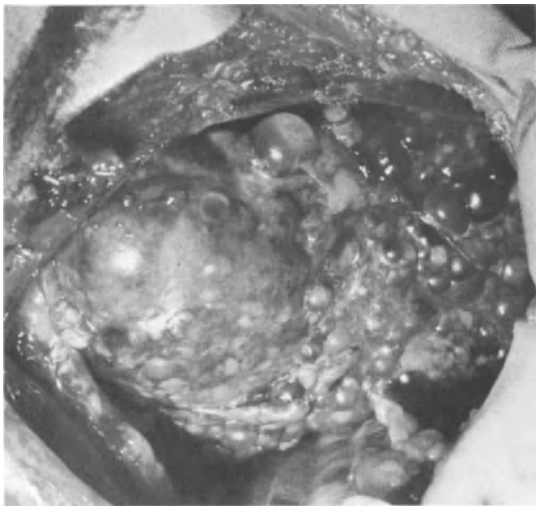


Abb. 40. Cystennieren (kongenital)

Eingeklemmte Konkremente mit Stauung und Infektion müssen durch den Urologen operativ oder mit einer Schlinge instrumentell entfernt werden.

Kongenitale nicht-infizierte *Hydronephrosen*, verursacht durch atypisch verlaufende aberrierende oder akzessorische Gefäße, subpelvine Harnleiterstenosen oder Verwachsungsbriden bedürfen ebenso wie Harnstauungsnieren erworbener Genese einer operativen Korrektur, noch bevor eine Minderung der Nierenleistung eingetreten ist.

XV. Lageänderungen der Niere

(Senkniere, Wanderniere, Ren mobilis)

Eine atemsynchrone Beweglichkeit beider Nieren ist physiologisch. Die rechte Niere steht in der Regel (wegen der Leber) tiefer und ist vor allem beim weiblichen Geschlecht mobiler als die linke. Abnorm verlagerte „dystope Nieren" mit Harnleiter- und Gefäßanomalien sind angeborene Fehlbildungen. Als Wander- oder Senkniere bezeichnet man eine im Stehen stark absinkende, bei schlanken Frauen auch gut tast- und verschiebbare („ballottierende") Niere, die als schmerzloser oder wenig empfindlicher „Bauchtumor" fehlgedeutet werden kann. In der Regel besteht im Rahmen einer konstitutionellen Bindegewebsschwäche (Stiller-Habitus) auch eine Enteroptose mit schlaffen Bauchdecken.

Die subjektiv oft überbewerteten Beschwerden äußern sich in unklaren Rücken-, Lumbal- und Leibschmerzen vorwiegend beim langen Stehen und Sitzen, Schmerzen, die in horizontaler Lage — besonders nachts — wieder verschwinden. In der Anamnese häufig einseitige Nierenbeckenentzündungen. Eine vertebragene Genese der Schmerzen muß orthopädisch ausgeschlossen werden.

Das in der Stehaufnahme eines Ausscheidungsurogramms nachweisbare Absinken der Niere um mehr als 2 Wirbelkörperhöhen, das Abkippen und Verkanten kann Anlaß zu Zerrungen im Aufhängeapparat, zu intermittierenden Harnstauungen infolge Ureterabknickung (Abb. 41) und Ursache einer isotopennephrographisch meßbaren Veränderung der Nierendurchblutung sein. Alle Faktoren begünstigen eine Entzündung, die sich vor allem bei leptosomen Frauen in der Schwangerschaft besonders ungünstig auswirken kann (rezidivierende Bakteriurien und Pyelonephritis gravidarum).

Die Feststellung einer „Senkniere" kann bei neurovegetativ labilen Patientinnen mit einer ge-

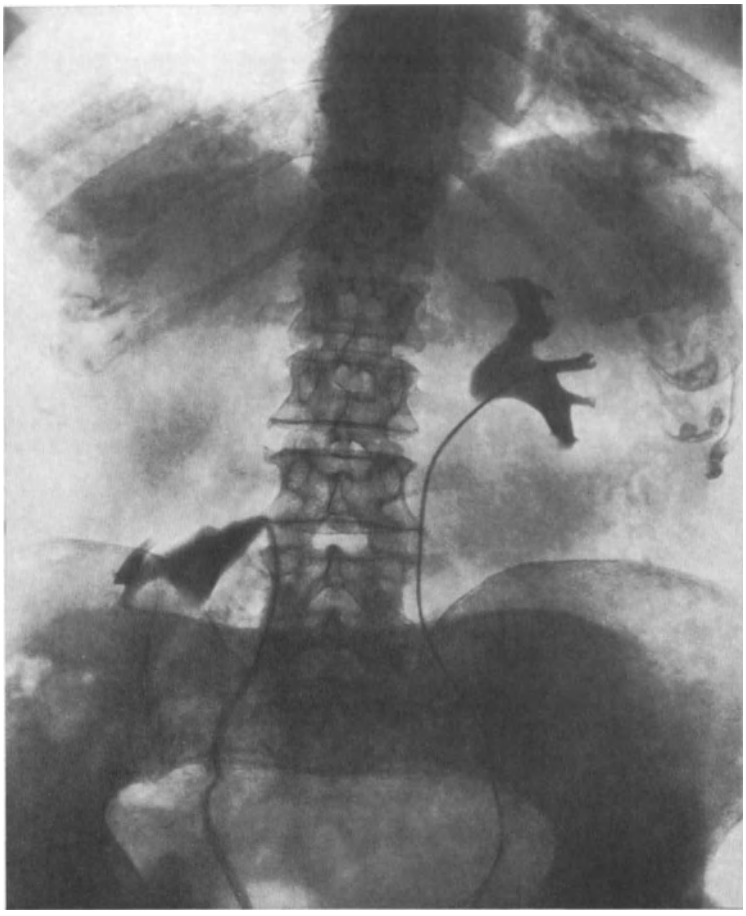


Abb. 41. Ren mobilis rechts: Absinken der rechten Niere bis unterhalb der Beckenschaufel und Abknickung des Ureters (retrograde Kontrastdarstellung)

wissen Krankheitsbereitschaft zu einer Fixation auf ein „Krankheitsbild ohne klinischen Krankheitswert" führen.

Eine operative Nephropexie ist nur bei relevantem Beschwerdesyndrom, bei nachweisbaren Abflußstörungen in den oberen Harnwegen und bei Ren mobilis-bezogenen Pyelonephritiden indiziert. Ein labiler Hochdruck kann sich bessern. Die meist empfohlenen Mastkuren sind zwecklos, bei dem beschriebenen Konstitutionstyp auch nicht gefragt. Systematisches Bindegewebstraining und heilgymnastische Übungen sind angezeigt. In Einzelfällen hilft ein Leibmieder nach Maß.

XVI. Die Uro-Genital-Tuberkulose

Unter den extrapulmonalen spezifischen Folgeerkrankungen steht die Uro-Genital-Tuberkulose (UGT) mit einer Häufigkeit von 30% an erster Stelle. Etwa 8—10% aller Kranken mit einer Lungen-Tbc haben eine klinisch abgeheilte oder floride, meist offene Uro-Tuberkulose, die sich an beiden Nieren oder isoliert am Genitalapparat abspielen kann.

Da das *Frühstadium* einer spezifischen Erkrankung der Nieren, der ableitenden Harnwege und der Geschlechtsorgane in der Regel symptomarm verläuft, ist es besonders wichtig, bei jedem vorangegangenen tuberkulösen pleuropulmonalen Prozeß auch an eine Uro-Genital-Tuberkulose zu denken. Sie kann 2—10 Jahre und länger nach einer Streuung von einem Primärherd der Lungen oder Lymphknoten auftreten. Dieser Zeitraum — auch ohne Brückensymptome — ist in der Begutachtungs- und Versicherungsmedizin von großer Bedeutung.

Nach größeren Statistiken ist eine Zunahme an Neuerkrankungen erwiesen, d.h. die Uro-Genital-Tuberkulose nimmt nicht in gleichem Maße ab, wie die übrigen Tuberkulose-Formen. Die präklinische Befunderhebung bei Risikogruppen ist deshalb ein Postulat der modernen Präventivmedizin.

Pathogenetisch erfolgt von einem meist pulmonalen Primärherd aus eine hämatogen-„embolische" Streuung in die Urogenitalorgane („Bacillenschauer"). Unter dem Einfluß der Körperabwehr können in diesem *ersten parenchymatösen Initialstadium* spezifische Nierenrindenherde narbig ausheilen. Die Uro-Tuberkulose bleibt inapparent. Bei Fortschreiten des tuberkulösen Prozesses zerstören virulente Myco-Bakterien langsam Organgewebe. Es bilden sich *ulcero-cavernöse Herde* im Papillen- und Kelchbereich der Nieren (2. Stadium). Die chronisch schwelende Entzündung führt im Rahmen des meist jetzt erst klinisch faßbaren Prozesses zu fibrös narbigen Veränderungen an Kelchhälsen (Kelchhalsstenose) und an den Ureteren (subpelvine und prävesicale Prädilektionsstelle) mit Harnstauungen (Abb. 42). Die spezifischen Schleimhautveränderungen der Blase sind nur endoskopisch als typische weißlich-gelbliche Knötchen mit hyperämischem Hof erkennbar.

Ob die Infektion beim Manne descendierend vom urogenitalen Grenzgebiet der hinteren Harnröhre via Prostata-Samenblasen-Nebenhoden oder hämatogen-lymphogen stattfindet, ist nicht exakt bewiesen. Beide Wege müssen in Betracht gezogen werden.

Der Endzustand der unbehandelten Uro-Tbc (Stadium 3) ist die *pyonephrotische „Kittniere"*. Das Organ ist funktionslos und total zerstört, die Kavernen und das Hohlraumsystem sind mit verkreideten Käsemassen angefüllt. Klinisch spricht man von einer „Autonephrektomie" (Abb. 43).

Symptome

Da die UGT eine chronisch schleichende Allgemeinerkrankung mit Organmanifestation ist, die bevorzugt im 2. bis 4. Dezennium auftritt, sind Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Leistungsabfall, Rückenschmerzen, BSG-Beschleunigung, Dysurie und Pollakisurie uncharakteristische Merkmale. Jede therapieresistente rezidivierende

Abb. 42. Ausscheidungsurogramm (mit 8 cm Schicht) bei rechtsseitiger Nieren-Tbc im 2. Stadium. Beginnende Ureterabgangsstenose (Pfeil)

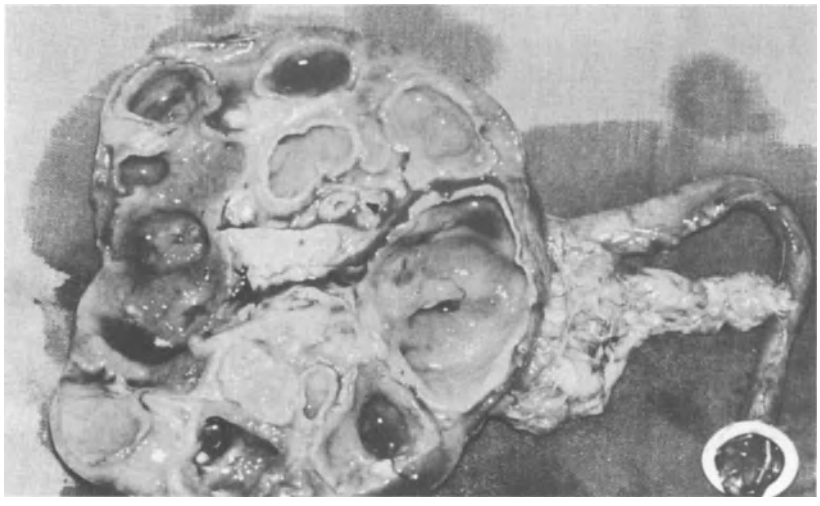


Abb. 43. Multiple tuberkulöse Nierenkavernen. Uretero-Nephrektomie-Präparat

Harnwegs-, Prostata- oder Nebenhodenentzündung, die mit Pyurie oder Pyospermie einhergeht und ohne erkennbare Ursache nicht in einem Zeitraum von 4—6 Wochen ausheilt, ist immer tbc-verdächtig. Eine alte „abgeheilte" Pleuritis, Lungen- oder Knochen-Tbc in der Vorgeschichte macht die Diagnose wahrscheinlich.

Die *klassische Symptomentrias:* Mycobakteriurie, Pyurie, functio laesa hat für eine exakte Diagnose nur noch mnemotechnischen Wert, Proteinurie und Hämaturie sind oft anzutreffende Begleitsymptome.

Diagnose. Die Diagnose einer offenen Nieren-Tbc wird durch einen 3mal positiven *Kultur- und Tierversuch im Morgenharn* gestellt. Säurefeste Stäbchen im angereicherten Urin-Sediment (Ziehl-Neelsen-Färbung) sind nicht immer für eine Uro-Tbc beweisend, da auch apathogene Smegma-Bakterien säurefest sind. Eine *histologische Untersuchung* bioptisch entnommenen Materials bestätigt in der Regel die Diagnose.

Bei Vorliegen eines verdächtigen Harnbefundes gibt ein *Ausscheidungsurogramm* — am besten mit Kompression, Zonographie oder als Infusionsurogramm — meist eine umfassende Information über Seitenlokalisation, Ort und Umfang der tuberkulösen Veränderungen. *Spät-Urogramm mit Stehaufnahmen* lassen bereits ausgebildete Ureterstenosen mit Harnstauung erkennen. Die retrograde Pyelographie sollte wegen der Gefahr einer aufgepfropften Mischinfektion ganz vermieden werden. Ein *Isotopen-Nephrogramm* zeichnet die Nierenfunktion seitengetrennt auf, während die *Blutparameter* (Plasma-Kreatinin, Harnstoff-N, Clearance-Verfahren u.a.) ein Bild der globalen Nierenleistung vermitteln.

Beim Manne gehört neben einer sorgfältigen Inspektion und Palpation des Genitales mit Rectaluntersuchung das *Urethrocystogramm* wegen der spezifisch cavernösen Prostato-Vesiculitis zur röntgenologischen Routinediagnostik. Spontane schlecht heilende Scrotalfisteln sind in der Regel tuberkulöser Genese. Röntgenologische *Fisteldarstellungen* geben über das Ausmaß der verkäsenden Zerstörungen in den Nebenhoden Auskunft.

Der Schleimhautprozeß in der Blase und in der pars prostatica kann urethro-cystoskopisch beurteilt werden. Eine Blasenkapazität von weniger als 100 ml spricht für eine tuberkulöse Schrumpfblase.

Auf eine Tuberkulinprobe kann in Anbetracht exakterer diagnostischer Möglichkeiten bei der UGT verzichtet werden. Dagegen ist eine *bakteriologische Keimzüchtung mit Resistenzbestimmung* für eine gezielte Medikamentenauswahl unbedingt nötig.

Therapie. Die moderne Therapie der UGT entspricht in ihren Grundzügen den *langfristigen Heilplänen* für die Lungen-Tbc (s. Therapieschemata im Kapitel Lungentuberkulose). Eine systematisch kontrollierte Langzeitbehandlung muß die Regeln chemotherapeutischer, heilklimatischer und operativer Maßnahmen berücksichtigen. Die *initiale tuberkulostatische triple-drug-Therapie* (z.B. Rifampizin-Ethambutol-INH) hat auch bei der UGT Vorrang vor einer später notwendigen operativen Teilsanierung (partielle Nierenresektion, Kavernendrainage, Nephrektomie, Epididymektomie u.a.), die im Rahmen der Allgemeintherapie „das Mittelstück einer Brücke ist, deren Pfeiler in der Vor- und Nachbehandlung verankert sind" (Alken). Für den Gesamtablauf der UGT ist der Erfolg der Erstbehandlung entscheidend.

XVII. Steinerkrankungen

Das Harnsteinleiden ist eine bei Ägyptern, Azteken und Indern schon lange vor der Zeitrechnung bekannte Krankheit. Es gibt endemische Steingebiete (Türkei, Jugoslawien, Ägypten, Indien). Bei Negern sind Nierensteine selten.

In der Neuzeit ist eine deutliche Zunahme der Steinerkrankungen („Steinwelle") festzustellen, wobei sicher auch alimentäre Ursachen eine Rolle spielen. Die Urolithiasis gewinnt als Krankheits- und Todesursache mit Abnahme der klassischen Infektionskrankheiten neben Herz-Kreislauf- und Krebserkrankungen immer mehr an Bedeutung.

Die *Kausal- und Formalgenese der Harnsteine* ist trotz einer intensiven theoretischen und klinischen Forschung in ihren Einzelheiten noch nicht abgeklärt. Als pathogenetische Faktoren kommen *prärenale* (exogene und endogene), *intrarenale* (glomeruläre und tubuläre) und *postrenale* Störungen (Infektion, Epithelläsion, Stauung) in Betracht.

Bedeutungsvoll sind ferner einseitige Ernährung, Flüssigkeitsrestriktion, Stoffwechselstörungen (z.B. Gicht, Aminoacidurie, Oxalose, Cystinose), Infekte mit ureasebildenden Keimen, Rückenmarksverletzungen mit Blasenentleerungsstörungen, lange Immobilisation (Raumfahrt!), Magen-Darmstörungen, Nebenschilddrüsenüberfunktionen (primärer Hyperparathyreoidismus s. S. 306), Vitamin D- und AT 10-Überdosierung und die metabolische Alkalose.

Auch bei Knochenerkrankungen mit Hypercalciurie kommen Harnsteine vor (Morbus Recklinghausen, M. Paget, Osteoporose, Plasmocytom, Knochenmetastasen).

Möglicherweise spielt bei der „endokrinen Steinbildung" neben dem Parathormon auch das Thyreocalcitonin eine Rolle (s. S. 301).

Zu den *potentiellen „lithogenetischen Substanzen"* gehören außer dem Calcinosefaktor Vitamin D_2 das Oxamid und bestimmte Sulfonamide (Sulfathiazol, Sulfapyridin, Sulfadiazin). Unter Langzeittherapie des Glaukoms mit dem Carboanhydrasehemmer Acetazolamid (Diamox) treten gehäufte Nierensteine auf. Bei der Leukämie- und Tumorbehandlung mit Cytostatica und nach Röntgenbestrahlung bilden sich infolge Kernzerfalls Harnsäurekristalle in der Niere, so daß Verstopfungsnieren und Harnsäurekonkremente keine Seltenheit sind. Der Entstehungsmodus geht wahrscheinlich während einer sog. „Konkrementbildungskrise" über Kolloidkörperchen (Mucopolysaccharide?) — Sphärolithen — Mikrolithen zu kleinen Steinen (Makrolithen) (*Matrix- und Kristallisationstheorie*).

Alle Sedimentbildner passieren zunächst im gelösten Zustand das Glomerulumfilter, ehe es unter dem Einfluß übergeordneter Steuerungs- und Rückkopplungsmechanismen in den Tubuli, den Sammelrohren, und im Hohlsystem zu einer Auskristallisation kommt. Der Harnspiegel der steinbildenden Substanzen ist wichtiger als ihr Plasmaspiegel. So können Uratsteine auch bei normalen Serum-Harnsäurewerten vorkommen. Über die biochemischen Vorgänge und komplexen Regulationen an der „Blut-Harnschranke" sind gerade in den letzten Jahren neue pathophysiologische Erkenntnisse gesammelt worden (s. Nierenfunktion S. 184). Eine einheitliche pathogenetische Vorstellung von der Harnsteinbildung existiert bisher noch nicht.

Nach ihrer *chemischen Zusammensetzung* unterscheidet man calciumhaltige von nicht calciumhaltigen Konkrementen, die in der Reihenfolge ihrer klinischen Häufigkeit als Calciumoxalat-, Harnsäure-, Calciumphosphat-, Magnesium-Ammoniumphosphat- und Cystinsteine — diese vorwiegend bei Kindern — auftreten. Xanthinsteine sind extrem selten. Als Mischsteine werden Polyminerale bezeichnet, die mehrere Anionenanteile in quantitativ verschiedener Verteilung enthalten (z. B. Oxalat-Phosphat, Oxalat-Urat, Harnsäure-Phosphat). Die Auskristallisation und Abscheidung ist pH-abhängig. Eine genaue chemische, infrarotspektroskopische oder röntgenkristallographische Harnsteinanalyse ist für eine gezielte Prophylaxe und Therapie wichtig.

Die *Konkremente variieren in Form, Größe, Aussehen und Härte* zwischen amorphem Harngrieß — als Ziegelmehl bekann — und kompakten harten, hirschgeweihähnlichen bröckeligen Ausgußsteinen. Monomineralische Calciumoxalatsteine sind scharfkantig und dunkel, Phosphatsteine meist geschichtet, grau-weißlich, sandig-kreidig und spröde, während die sehr harten Harnsäuresteine oft klein und rund, von gelblich-bräunlicher Farbe oder auch als riesige Blasensteine ausgebildet sein können. Cystinsteine sehen kristallin, wächsern und fast opak aus (Abb. 44).

Symptomatik

Das meist urplötzlich, oft im Schlaf und aus scheinbar voller Gesundheit auftretende führende Kardinalsymptom ist die akute *Nierenkolik*, sobald ein Konkrement aus der Niere in den Ureter eingetreten ist. Die mit Übelkeit, Erbrechen und Kreislaufkollaps einhergehenden unerträglichen Kolikschmerzen werden vom Patienten je nach Steinlage ins Nierenlager, in den Harnleiterverlauf oder in die Blasengegend lokalisiert. Bei einem prävesicalen Stein strahlen sie ilioinguinalwärts in den Hoden, ins Genitale und in den Oberschenkel aus. Oft besteht ein Meteorismus und eine Blasenentleerungsstörung. Eine reflektorische Anurie ist selten. Im Harnsediment finden sich nicht immer Erythrocyten.

Differentialdiagnose. Rechts Gallensteinkolik (Schmerzausstrahlung nach oben und hinten ins Schulterblatt), Appendicitis (Dauerschmerz, Druckpunkt am Mc Burney). Bei Frauen Extrauteringravidität, stielgedrehte Ovarialcyste, akute Salpingo-Oophoritis. Auch Blutcoagula, abgehende Papillennekrosen, Ureterstenosen und aberrierende Nierengefäße können Koliken verursachen. Hinsichtlich seiner motorischen Unruhe und seines qualvollen Bewegungsdranges unterscheidet sich der Nierensteinkranke im status colicus von einem Patienten mit einem akuten intraabdominellen Geschehen, einer Peritonitis oder Pankreatitis.

Bei ungeklärtem Befund sollten zunächst keine Opiate, sondern nur Spasmoanalgetica gegeben werden. Die Verdachtsdiagnose wird durch *Röntgenuntersuchung der Nieren und ableitenden Harnwege* gesichert.

Kalkhaltige Steine geben entsprechend ihrem Röntgenabsorptionsvermögen auf der Leeraufnahme einen mehr oder weniger guten Schatten, so daß Größe, Form und Lage des Konkrementes beurteilt werden können. Verkalkte Mesen-

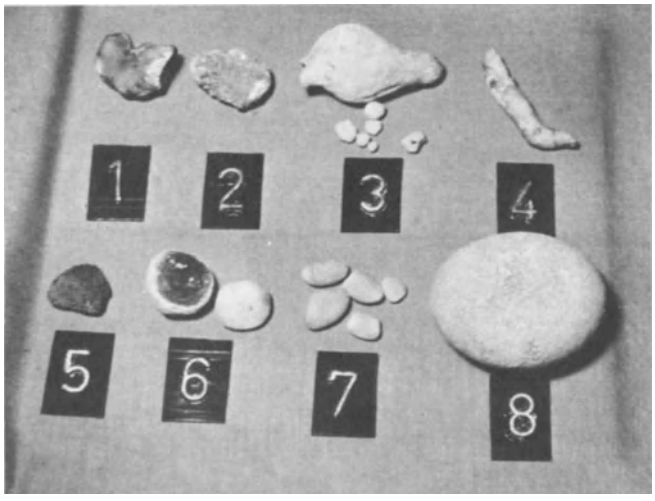


Abb. 44. Nieren-, Harnleiter- und Blasensteine. *1*, *2*, *5* Ca-Oxalatsteine; *3*, *8* Harnsäure- und Uratsteine; *4* Mg-NH_4-Phosphatstein; *6* Ca-Phosphat-Karbonatsteine; *7* Cystinsteine

terial-Lymphknoten oder Gallensteine, die sich in den Nierenschatten projizieren, können Schwierigkeiten bereiten (falsch positive Steindiagnose).

Reine Harnsäuresteine sind für Röntgenstrahlen durchlässig (röntgennegativ). Im *iV-Pyelogramm* oder retrograden Pyelogramm stellen sie sich als „Aussparung" dar (Abb. 45) (Differentialdiagnose: Tumor). Das normale *Ausscheidungs-* oder *Infusions-Urogramm, evtl. mit Spätaufnahmen*, gibt nicht nur über den Funktionszustand der Nieren getrennt Auskunft, sondern informiert sofort und besser als Blut-, Harn- und nuclearmedizinische Parameter über das Ausmaß einer Harnstauung bei Steineinklemmung im Ureter (Abb. 46). Für das weitere ärztliche Vorgehen — nach Beseitigung der Kolik — sind die Urogramme von entscheidender Bedeutung.

Therapie. *Eine dramatisch verlaufende Nierenkolik verlangt sofortiges Handeln.* Am schnellsten wirken intravenöse Injektionen von Novalgin, Buscopan compos., Baralgin, Dolantin, Cliradon, Avafortan oder andere Spasmoanalgetica. Alkaloide vom Morphiumtyp sind wegen der oft schon vorhandenen Magen-Darmparese (Atonie, Meteorismus „Subileus") möglichst zu meiden, da sie die Nebenerscheinungen noch verstärken und die Differentialdiagnose gegenüber dem „akuten Abdomen" erschweren können.

Kleine bis bohnengroße Konkremente können nach mehreren Koliken den erweiterten Harnleiter passieren und werden bei der Miktion, oft unbemerkt, ausgeschieden.

Eine Steinaustreibung durch körperliche Bewegung, viel Trinken, heiße Sitz- und Vollbäder, Wasserstöße mit und ohne Hypophysin, subaquale Darmbäder kombiniert mit Spasmoanalgetica hat nur dann einen Erfolg, wenn das Konkrement nach Lage, Form und Größe abgangsfähig ist und keine Funktionseinschränkung oder Stauung der Niere vorliegt. Bei Überdehnung der oberen Harnwege und aufgepfropfter Infektion (infizierte Hydronephrose) muß ein Ureterkatheter in Spinalanästhesie oder Kurznarkose gelegt werden, um die Harnstauung zu beseitigen. Fieber, Schüttelfröste und septische Temperaturen sind Zeichen für eine Pyelonephritis, die nach den Regeln der Antibiotica-Therapie stationär behandelt werden muß (s. S. 242).

Ob und wann ein Stein konservativ behandelt oder instrumentell mit einem Schlingenkatheter (z. B. mit einer ZEISS-Schlinge) entfernt werden kann oder operiert werden muß, sollte gemeinsam mit einem erfahrenen Urologen in jedem einzelnen Krankheitsfall entschieden werden. (Große Indikationsbreite bei konservativen, chemolytischen und instrumentell-operativen Möglichkeiten.)

Ruhende Parenchymsteine, intrarenale Verkalkungen (auch bei abgeheilter Tbc) und asymptomatische kleine Nierenkelchsteine werden röntgenologisch überwacht.

Solitäre Nierenbecken- und Ausgußsteine mit und ohne Stauung oder Infektion müssen operiert werden, noch bevor ein schwerer Parenchymschaden aufgetreten ist.

Rezidivierende bilaterale Calciumoxalat- und Phosphat-Nierensteine weisen oft erst retrospektiv auf einen primären Hyperparathyreoidismus (s. S. 306, Abb. 47) hin. Eine Kausaltherapie ist die operative Entfernung von Epithelkörperchen-Adenomen mit gleichzeitiger Sanierung der Nieren. Einseitige Steinpyonephrosen mit schwerer Schädigung des Nierengewebes und Funktionsverlust werden möglichst bald unter Antibioticaschutz nephrektomiert, bei drohendem Nierenversagen unter Dialysebereitschaft.

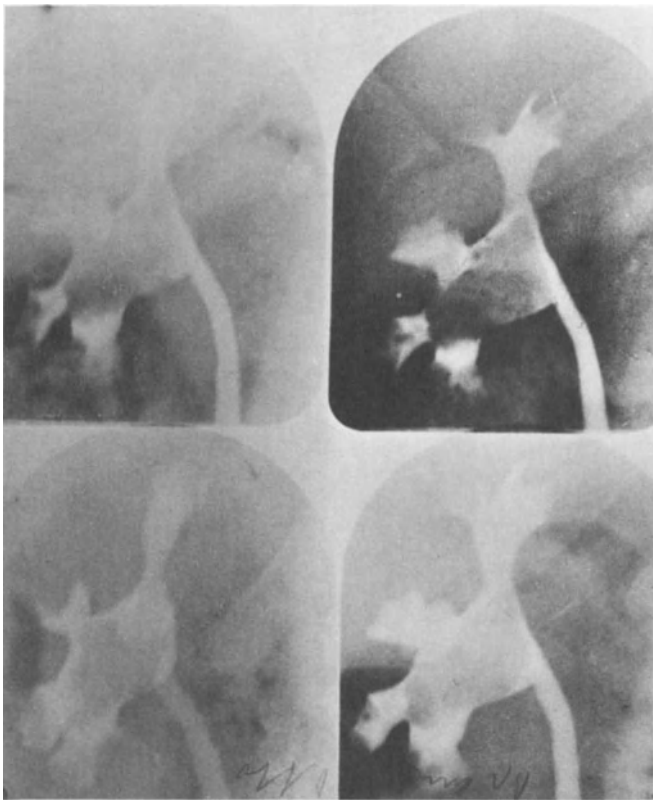


Abb. 45. Harnsäurestein (retrogrades Pyelogramm)

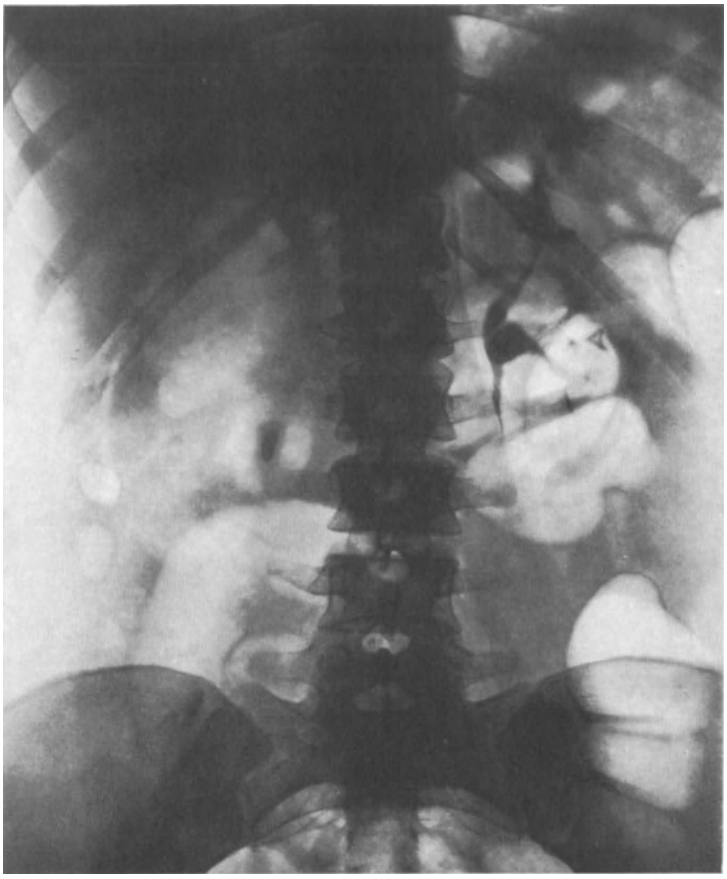


Abb. 46. Bohnengroßer Harnleiterstein rechts mit reflektorischer Funktionsstörung der rechten Niere (Fehlen der Kontrastmittelausscheidung rechts)

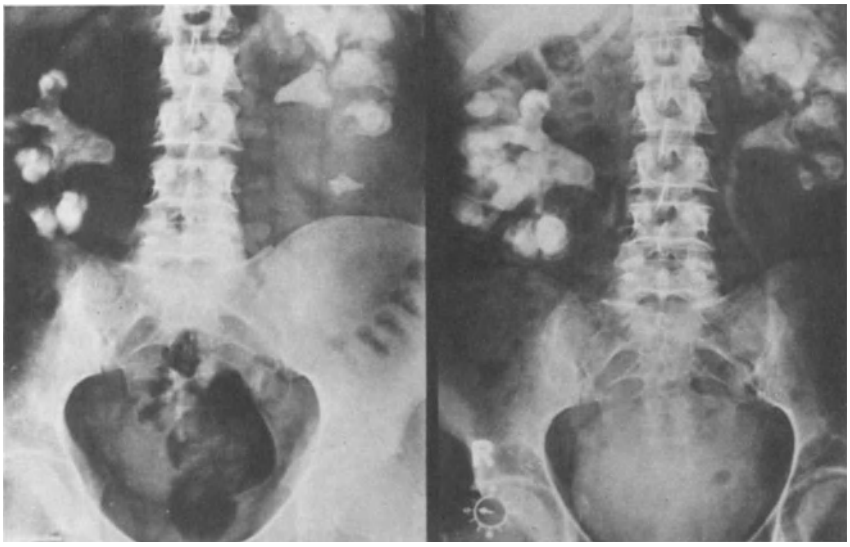


Abb. 47. Beiderseitige Ausgußsteine (infizierte Phosphatsteine). Links: Röntgenleeraufnahme; rechts: Ausscheidungsurogramm

Dem Steinpyelonephritiker und Nierenfistelträger droht das Schicksal eines Urämikers. Diese Patienten bedürfen einer besonders intensiven nephrologisch-urologischen Versorgung im Sinne einer Langzeitüberwachung.

Konkremente in der Blase, von der Niere kommend oder bei Harnabflußstörungen am Blasenhals in der Blase gebildet, können spontan abgehen. Durch laufende Apposition von Harnsalzen größer gewordene Blasensteine lassen sich transurethral mit einem mechanischen Spezial-Lithotriptor oder durch elektrisch-hydraulische bzw. Ultraschallithotripsie zerkleinern und herausspülen. Für sekundäre große Fremdkörpersteine ist oft eine Operation durch sectio alta nötig.

Prostatasteine werden meist zufällig entdeckt. Sie bedürfen, da klinisch in der Regel symptomlos, keiner internistischen Behandlung.

In der Harnröhre eingeklemmte Steine mit akuter Harnverhaltung lassen sich instrumentell, transurethral oder durch eine Urethrotomie entfernen. Hier besteht die Gefahr einer Urinfistel.

Therapie. Harnsäure-, Urat- und Cystinsteine lassen sich als Endprodukte einer Störung im Stoffwechselmetabolismus durch diätetische Maßnahmen und neuerdings durch *perorale Chemolyse* auflösen. Dabei spielt das Harn-pH eine wichtige Rolle. Für harnsaure calciumfreie und deshalb röntgennegative Konkremente ist das Uralyt U, ein standardisiertes Gemisch von Salzen der Citronensäure (Madaus), das Mittel der Wahl. Nach stationärer Einstellung auf ein Harn-pH zwischen 6,2 und 6,8 (mit Indikatorpapier gemessen) erfolgt unter ständiger Selbstkontrolle die ambulante monatelange Überwachung durch den Hausarzt. Auch große Harnsäuresteine lösen sich auf; die Bildung neuer Uratkonkremente kann verhindert werden. In der Therapie der Hyperurikämie bei Urolithiasis hat der Xanthinoxydasehemmer Cyloric seine bevorzugte Anwendung. Urikosurica (auch Uricovac) sollten nur bei guter Harndilurierung und Harnalkalisierung verwendet werden.

In welchem Umfang eine *diätetisch-medikamentöse Prophylaxe und Therapie* der Cystinsteine bei Aminoacidurie durch Alkalinisierung des Harns und Zufuhr von D-Penicillamin* (500—1000 mg pro die) möglich und erfolgreich ist, kann wegen der statistisch kleinen Zahl noch nicht sicher beurteilt werden.

Versuche, auch das problemreiche Calciumoxalatsteinleiden durch perorale Litholyse mit Ortho-, Pyro- und Polyphosphaten (Reducto) zu beeinflussen, sind Gegenstand umfangreicher theoretischer und klinischer Forschungen. Die instrumentellen Verfahren zur chemischen Auflösung von Nierenbeckensteinen mit Komplex- und Chelatbildnern der ADTE-Gruppe (Titriplex III, Versene, Calsol) oder mit Renacidin haben sich wegen der Nebenwirkungen nicht durchsetzen können.

Diätetisch müssen Uratsteinbildner mit erhöhter Plasmaharnsäure die Zufuhr von purinhaltigen Nahrungsmitteln (Innereien, Leber, Herz, Niere, rotes Fleisch) meiden.

Bei kalkhaltigen Nierenkonkrementen sollten Molkereiprodukte, Milch und Käse, nicht aber Butter eingeschränkt werden. Eine alimentäre Beeinflussung des Oxalatsteinleidens (Verbot von Süßigkeiten, von oxalsäurehaltiger Schokolade, von Tomaten, roter Beete, Rhabarber oder Spinat) ist nicht möglich.

Reichliche Flüssigkeitszufuhr und Trinkkuren mit Mineralwässern gewährleisten eine gute Harnverdünnung und beugen einer Auskristallisation vor. Die tägliche Harnmenge sollte beim Erwachsenen mehr als $1\frac{1}{2}$ l betragen.

Rowatinex, Nephrolith und Nieron sind zu empfehlen.

Trotz aller prophylaktischen Maßnahmen bleibt die Rezidivquote der Nierensteine relativ hoch. Alle potentiellen und rezidivierenden Konkrementbildner bedürfen der Langzeitüberwachung.

* Metallcaptase.

Klinik der männlichen Geschlechtsorgane

ADALBERT HANS GACA

Mit 4 Abbildungen

Die Erkrankungen der männlichen Genitalorgane interessieren im Rahmen eines internistischen Lehrbuches nur insoweit, als ihre Diagnostik und Therapie für die klinische Praxis und die allgemeine Medizin von Wichtigkeit ist und nicht in anderem Rahmen abgehandelt wird (z. B. endokrine Erkrankungen).

Bei der primären angeborenen *Phimose* handelt es sich um eine rüsselförmige Verengung der Vorhaut. Sie ist physiologisch und bildet sich im allgemeinen bis zum 4. Lebensjahr zurück. Das verklebte innere Präputialblatt muß gelöst werden. Bei vielen orientalischen Völkern wird aus rituellen oder hygienischen Gründen eine präliminare Circumcision (Beschneidung) vorgenommen. Auch in Europa wird die frühzeitige operative Korrektur angestrebt.

Die sekundäre Phimose tritt nach rezidivierenden Entzündungen (Balanitis) im Bereich des Präputialsackes, bei mangelhafter Körperpflege und sklerosierend bei alten Männern auf (Diabetes!) (s. auch venerische Infektionen S. 275). Rötung, Schmerzen, Dysurie und erschwertes Wasserlassen stehen im Vordergrund.

Die Therapie ist zunächst antiphlogistisch in Form von Kamillenbädern und Umschlägen, evtl. antibiotisch. Keine gewaltsamen Dehnungsversuche, da Rhagaden auftreten können! Im Intervall Circumcision.

Bei chronischem Verlauf über Jahre kann sich im Alter hinter einer Phimose ein papilläres oder ulceriertes Peniscarcinom bilden, so daß dann ein radikales operatives Vorgehen mit Amputation des Gliedes, Lymphknotenausräumung und Nachbestrahlung erforderlich wird. Bei rechtzeitiger Behandlung ist die Prognose relativ günstig.

Die *Paraphimose*, auch „Spanischer Kragen" genannt und manchmal mit einem „idiopathischen Ödem" verwechselt, stellt ein akutes Ereignis dar, wenn eine relativ enge Vorhaut hinter die Eichelkranzfurche zurückgestreift wurde und wegen einer meist massiven teigigen Verschwellung nicht mehr reponiert werden kann. Der Zustand verlangt ein sofortiges Eingreifen mit Reposition und — wenn nötig — dorsaler Spaltung des Schnürringes in Kurznarkose. Nach Abklingen der akuten Erscheinungen darf eine Korrektur der Vorhaut wegen der Möglichkeit des Rezidivs nicht versäumt werden.

1. Erkrankungen der Harnröhre

Auf die isoliert vorkommenden und vielgestaltigen kongenitalen Mißbildungen der Harnröhre und des Penis, die verschiedenen Hypospadietypen, die Epispadie ohne und mit Blasenspalte und auf die Fisteln bei der Analatresie kann nur hingewiesen werden. Sie interessieren den Urologen und Kinderchirurgen und müssen operiert werden.

Ein *dünner Harnstrahl* kann schon bei kleinen Jungen — eine Phimose ausgeschlossen — auf eine Meatus-Enge, eine Striktur der Harnröhre oder auf eine angeborene Stenose des Blasenhalses hinweisen (Klappen, Urethralsegel, Fibroelastose).

Die häufigsten *Ursachen* eines schwachen, dünnen, gespaltenen oder gedrillten Harnstrahls erwachsener Männer sind:

a) die posttraumatische *Harnröhrenstriktur* nach Beckenbrüchen und Direkttraumen, auch nach unsachgemäßen Katheterungen;

b) die *postgonorrhoische Striktur*, meist schleichend nach einer unzureichend sanierten Gonorrhoe auftretend (Abb. 1);

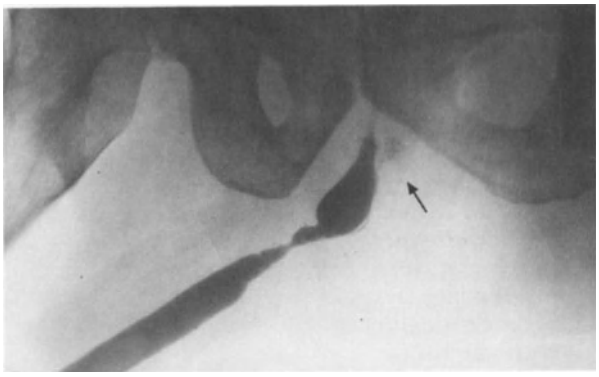


Abb. 1. Harnröhrenstriktur (urethographisch dargestellt)

c) die progrediente Verengung der hinteren Harnröhre durch einen *stenosierenden Prozeß der Vorsteherdrüse* mit Harnträufeln (Blasenhals-Adenom, Sphinctersklerose, Prostatacarcinom, chronische Urethritis posterior, postoperative Harnröhrenenge).

Die Folge der Obstruktion der Harnwege sind: Balkenblase, Harnaufstau, Hydronephrose und chronische Niereninsuffizienz. Bei *akutem Harnstop* infolge totaler Enge muß die prall gefüllte Blase (sicht-, tast- und perkutierbarer „Blasentumor") oberhalb der Symphyse mit einer langen sterilen Kanüle punktiert und langsam entlastet werden. Die *suprapubische Blasenpunktion* ist ein einfach auszuführender und in Not-

fällen sehr wirksamer Eingriff, der auch bei Bewußtlosen und in der Intensivpflege immer mehr geübt wird.

Wenn eine vorsichtige, unter strengsten septischen Kautelen durchgeführte instrumentelle Dehnungsbehandlung (Bougierung) keine gute Harnderivation gewährleistet (cave Re-Striktur und Infektion!), muß zur Verhinderung eines irreparablen Nierenschadens rechtzeitig operiert werden.

Unter den verschiedenen Formen der *Urethritis* interessieren den Internisten lediglich die *unspezifische, seröse katarrhalische Harnröhrenentzündung* als Begleiterscheinung von Grunderkrankungen im Urogenitalbereich und beim Morbus Reiter, ferner die *bakterielle Begleiturethritis* nach Blasenkatheterungen bei internistischen oder neurologischen Dauerkatheterträgern, die mit lokalen Spülungen, mit Cysto-Myacyne-Instillationen und entsprechend der Keimspecies und dem Resistenztest chemotherapeutisch behandelt wird.

Trichomonaden sollten bei einer Harnröhrenentzündung des Mannes immer durch mikroskopische Untersuchungen des Nativharnes und durch Kulturen ausgeschlossen werden. Bei Trichomonasnachweis immer gleichzeitige Clont-Kur mit der Sexualpartnerin.

Durch konsequente Verwendung von Einmalkathetern ist das früher gefürchtete „*Katheterfieber*" infolge urethrogener Infektion viel seltener geworden. Infizierte Divertikel der Harnröhre können fokale Herde darstellen. Entzündete Harnröhrenpapillome sind selten.

Bei erosiven Veränderungen (s. auch Geschlechtskrankheiten des Mannes, S. 275), muß differentialdiagnostisch neben benignen Polypen, Condylomen und mechanischen Insulten (Fremdkörper!) auch an das *Plattenepithelcarcinom* gedacht werden, das operiert oder bestrahlt werden muß.

2. Erkrankungen der Prostata und Samenblasen

Zu der Gruppe der Prostataleiden („Prostatopathien") zählen die akuten und chronischen unspezifischen und spezifischen Entzündungen der Vorsteherdrüse und der Samenblasen (Prostatitis, Prostato-vesiculitis, Spermatocystitis, zusammen auch „*Adnexitis*" bezeichnet) und die gut- und bösartigen Geschwulsterkrankungen, zu denen das häufige Prostataadenom, das Prostatacarcinom und das seltene Sarkom gehören, ferner die vegetativen Funktionsstörungen des psycho-neurotischen Formenkreises mit klinischer Manifestation im Prostatabereich.

Die reine *Adnexkongestion* mit Schwellung der Drüsen ist ein Symptom ohne eigentlichen Krankheitswert, wie die kongestive Orchitis (S. 272). Das disponierende Moment ist eine vegetative Fehlsteuerung, während als auslösende Faktoren individualspezifische Reize (starke Unterkühlung, Durchnässung, Reiten, lange Motorrad- oder Fahrradfahrten, exzessives Sexualleben usw.) in Betracht kommen, Einflüsse, die normalerweise toleriert werden.

Jeder 6. erwachsene Mann, der einen Arzt aufsucht, klagt über unklare Unterbauch- und Genitalbeschwerden, über unbestimmbares Ziehen in der Damm- und Inguinalgegend, über Schwierigkeiten bei der Blasenentleerung (Miktionsverzögerung, Harnstrahlabschwächung und Nachtröpfeln). Oft gehören auch Libido- und Potenzstörungen zum Beschwerdekomplex.

Bei jüngeren Männern überwiegt neben der abakteriellen Kongestions-Prostatopathie die *Infektprostatitis*. Eine entzündliche Mitreaktion der Vorsteherdrüse kann *metastatisch-hämatogen* bei Sepsis, Furunkulose, Angina und Typhus oder *lymphogen*, bei Erkrankungen im Anorectalbereich (infizierte Hämorrhoidalknoten, Analfissuren, Oxyuren) auftreten. *Canaliculär* entsteht eine Prostatitis nach Katheterungen und Manipulationen in der Harnröhre, nach Tripperinfektionen und im Gefolge eines durch Bakterien (Coli, Enterokokken, Proteus, Pseudomonas) ausgelösten Harnwegsinfektes.

Subjektiv stehen Perinealschmerzen, Harndrang, Pollakisurie, Dysurie und außer Fieber und Gelenkschmerzen auch schmerzhafte Defäkationen im Vordergrund. Gelegentlich wird Hämo- oder Pyospermie beobachtet. Libido und Potenz sind eingeschränkt. Die Drüse ist im akuten Stadium teigig geschwollen, meist vergrößert, sehr druckschmerzempfindlich mit Sensationen bis ins Glied hinein. Die Nachbarorgane (Harnröhre und Blase) sind meist mitbeteiligt. Der Keimnachweis erfolgt durch bakteriologische Untersuchung des Exprimates oder Ejaculates.

Durch die meist frühzeitig einsetzende antibiotische Behandlung mit Chloramphenicol (Paraxin 2 g/die), mit halbsynthetischen Penicillinen (Binotal 2—5 g/die), Tetracyclinen (Vibramycin) oder Tromcaps (3mal 2 Kapseln nach dem Essen) sind *Prostataabscesse* selten geworden. Sie verursachen stärkste Schmerzen bei der rectalen Untersuchung und müssen unter Chemotherapieschutz operativ eröffnet und drainiert werden.

Viel häufiger als die akute Prostatitis ist die chronische, meist abakterielle Verlaufsform, die mit Blasenentleerungsstörungen, Libido- und Potenzverlust einhergehen kann. Die *chronische Prostatitis* muß als Focus angesehen werden. Sie kann aus einer subakuten, mangelhaft behandelten bakteriellen oder Trichomonaden-Prostati-

tis, auch nach einer Gonorrhoe entstehen, oder sie ist tuberkulöser Genese. Als Folge einer nicht, oder nur unzureichend behandelten Uro-Genital-Tuberkulose können auch in der Prostata Cavernen auftreten (s. Uro-Genital-Tuberkulose, S. 261).

Die chronisch rezidivierende unspezifische Prostatitis kann zu einer therapeutischen crux werden. Streuherde (Tonsillen, Zahngranulome) müssen beseitigt werden. Neben kochsalz- und eiweißarmer Kost, Verbot von scharfen alkohol- und kohlensäurehaltigen Getränken finden balneophysikalische Maßnahmen (Sitz-, Dampf- und Moorbäder, Kurz- und Mikrowellendurchflutungen) im Therapieplan Anwendung. Ichthobellol comp. Suppositorien, Spasmo-Urgenin, Nomon oder ähnliches müssen unter Umständen über Wochen im Sinne einer konsequenten Langzeitbehandlung verabreicht werden.

3. Der Priapismus

Bei diesem, für den Internisten wichtigen, wenn auch seltenen Krankheitsbild handelt es sich um eine sehr schmerzhafte, Tage dauernde und ohne sexuelle Erregung einhergehende Versteifung des männlichen Gliedes. Sie kann spontan und ohne Prodrome (Spontanpriapismus), im Gefolge einer schweren Leukämie, durch Metastasen eines Carcinoms, durch eine blande oder bakterielle Entzündung der corpora cavernosa (Cavernitis) oder der hinteren Harnröhre (Urethritis posterior), eine Cavernosusthrombose, ferner durch Bluthochdruck, eine Sichelzellanämie und durch Rückenmarksverletzungen, auch nach Beckenfrakturen und durch neurologische Systemerkrankungen verursacht werden, wobei das lumbosacrale Mark in Mitleidenschaft gezogen wird.

Der Priapismus ist schwierig zu beeinflussen. In vielen Fällen versagt auch eine sofort durchgeführte Spinalanaesthesie oder Pudendusblockade. Eiswassereinläufe, Analgetica, Sedativa und das Ansetzen von Blutegeln können ebenso wie Hirudoidsalbenverbände und Anticoagulantientherapie vorübergehende Linderung bringen, während die lokale Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung, bzw. Heparin oder Streptase den Zustand verbessern kann. In der Regel resultiert aus einem längeren Priapismus eine impotentia coeundi infolge Erektionsverlustes.

Die Ätiologie der *Induratio penis plastica*, bei der gut palpierbare Fibrosierungen der Bindegewebssepten am dorsum penis bestehen, ist unbekannt. Ob bei diesem Krankheitsbild kausalgenetische Analogien zur Dupuytrenschen Kontraktur oder zu Kollagenosen bestehen, ist bisher weder exakt bewiesen, noch widerlegt worden.

Die vorwiegend im fortgeschrittenen Mannesalter sich langsam bildenden derben Stränge führen zur Deviation des Gliedes, so daß Kohabitationsschwierigkeiten auftreten können.

Die Behandlung ist langwierig und unbefriedigend. Eine über Monate und Jahre mit täglich 300 mg durchgeführte, hochdosierte Vitamin E-Behandlung (Evion), kombiniert mit einer Radium- oder Röntgenbestrahlung, hat gute Aussichten auf Erfolg. Die operative Exstirpation der Stränge ist nicht nur nutzlos, sie bringt auch die Gefahr der Schwellkörperverletzung mit sich. Lokale Hydrocortison-Injektionen in die fibrösen Plaques haben sich als nutzlos erwiesen.

Neuerdings wird dem p-amino-benzoesauren Kalium (Potaba-Glenwood) als Antifibroticum eine zuverlässige Wirkung zugesprochen. Es zählt zum Vitamin B-Komplex und ermöglicht eine bessere Sauerstoffaufnahme des Gewebes. Bei oraler Anwendung von 12 g/die soll auch über lange Behandlungszeiträume keine Kumulation auftreten. Bekannt sind passagere intestinale Nebenwirkungen, Allergien, Exantheme und Fieber. Vor gleichzeitiger Verabreichung mit Sulfonamiden muß gewarnt werden.

4. Erkrankungen des Hodens und Nebenhodens

Über die Endokrinologie der Testes, über Störungen der männlichen Sexualfunktionen, über Hodendystopie, Kryptorchismus und Hypogonadismus, über männliche Fertilitäts- und andere hormonale Störungen orientiert das Kapitel: endokrine Erkrankungen.

Im Bereich des Scrotums, der Hoden und Nebenhoden und des Samenstranges kommen außer Verletzungen häufig Entzündungen und Neubildungen vor.

Scrotalekzeme, Dermatosen und Pilzerkrankungen sollten dermatologisch abgeklärt und behandelt werden. Nicht selten sind *Atherome* (Grützbeutel), die superinfiziert sein können und spätestens nach Abklingen der Entzündung operiert werden müssen. Der früher so gefürchtete *Scrotalkrebs* bei Kaminfegern und Paraffinarbeitern, der durch langdauernde Kontamination mit carcinogenen Stoffen (Ruß, Öl- und Teerpräparaten) entsteht (Abb. 2), ist selten geworden. Durch Lymphstauungen kommt es zu monströsen elephantiastischen Vergrößerungen, auch bei inguinalen Lymphknotenerkrankungen, Erysipel, Lymphogranuloma inguinale, bei operativen und aktinischen Schäden im inguinalen Lymphabflußgebiet. Auch Filariaparasiten können die Abflußwege der Lymphe verstopfen und eine Elephantiasis erzeugen. Die *phlegmonöse Entzündung* des Scrotums kann im Rahmen einer Urinphlegmone ohne rechtzeitige operative und chemotherapeutische Behandlung gefährlich werden.

Der häufigsten, meist einseitigen, langsam zunehmenden Vergrößerung des Scrotums liegt ein *Wasserbruch* (Hydrocele testis-(vel-et)-funiculi spermatici) zugrunde. Die prall elastische „Geschwulst" ist mit einer Taschenlampe in der Regel gut zu durchleuchten (positive Diaphanoskopie) und kann von echten Neubildungen im Scrotalfach und von Hodenbrüchen (nicht durchleuchtbar) differentialdiagnostisch abgetrennt werden. Aus psychologischen Gründen (Angst vor Krebs-, Infektions- und Geschlechtskrankheiten) darf die Klärung eines Tumors in diesem

Abb. 2. Scrotal- (bzw. Penis-)krebs mit Lymphödem, nach Ölacne entstanden

Bereich nicht unterlassen werden. *Spermatocelen* sitzen ähnlich wie *Fibrome* oder *Lipome* als gut abgrenzbare Tumoren im Nebenhodengebiet.

Hinter symptomatischen Hydrocelen verbergen sich häufig chronische unspezifische und tuberkulöse Entzündungen von Hoden und Anhangsgebieten.

Die akute fieberhafte *Orchitis, Epididymitis und Funiculitis* kann *hämatogen* bei Infektionskrankheiten (Typhus abdominalis, bakterieller Sepsis) und *fortgeleitet* bei Gonorrhoe, bei Blasen-, Harnröhren- und Prostataentzündungen, nach Katheterungen und urologischen Operationen im Blasenhals- und Harnröhrenbereich entstehen.

Die im Gefolge der Parotitis epidemica gefürchtete virusbedingte beiderseitige Mumps-Epididymo-Orchitis führt oft zur Zeugungsunfähigkeit. Eine luetische Genese sollte ausgeschlossen werden. Bei jüngeren Männern immer an *akute Hodentorsion* denken!

Die meist stark geschwollenen, sehr berührungsempfindlichen Testikel legt man auf ein „Hodenbänkchen". Bettruhe, lokale antiphlogistische, feuchte Umschläge, Hirudoidsalbenverbände, Analgetica, Sedativa und Antibiotica der ersten Wahl in hoher Dosierung gehören in den Behandlungsplan, der die Grundkrankheit mit berücksichtigen muß. Einschmelzende hochfloride Prozesse mit Absceßfluktuation werden operativ entlastet. Die Ausheilung dauert oft Wochen und kann zu Hodenatrophien führen.

Bei Jugendlichen mit intensivem Sexualleben tritt neben der *Samenstrangneuralgie* auch die sog. *kongestive Orchitis und Adnexitis* mit Harnröhrenausfluß (Prostatorrhoe) auf, die mit schmerzhafter Schwellung stark berührungsempfindlicher Hoden einhergeht. Sie kann ebenfalls mit der Mumpsorchitis, einer akuten Epididymoorchitis und einer Hodentorsion verwechselt werden. Während die akute Stieldrehung des Samenstrangs wegen der Gefahr der Hodennekrose eine sofortige Operation erfordert und eine bakteriell bedingte Nebenhoden- oder Hodenentzündung antibiotisch behandelt werden muß, klingen Orchitis congestiva und Prostatorrhoe in der Regel von selbst ab, sobald sich ein normales, physiologisches Sexualverhalten einspielt.

Stauungen und venöse Abflußstörungen im Bereich des Plexus pampiniformis treten bei Jugendlichen häufig links als *idiopathische Varicocele* auf. Sie muß, da sie oft Ursache von Fertilitätsstörungen ist, operiert werden (hohe Unterbindung der Spermaticagefäße). Bei raumfordernden Prozessen am Nierenhilus und im Bereich des unteren Nierenpols tritt infolge Tumorkompression im Vena spermatica-Gebiet oft als erstes klinisches Zeichen eine *symptomatische Varicocele* auf.

Die Epididymitis und Orchitis tuberkulöser Genese läuft in der Regel über Jahre als chronische Entzündung ab (s. Urogenital-Tbc, S. 261). Sie kann unter tuberkulostatischer Therapie narbig ausheilen oder muß, wenn sie fistelt, operativ saniert werden.

Der echte Hodentumor ist meistens germinativen Ursprungs. Leydigsche Zwischenzelltumoren und Sertoli-Zelltumoren sind sehr selten. Die Geschwulst tritt in einer Zeit größter sexueller Aktivität (zwischen 20. und 40. Lebensjahr) auf und ist in der Regel außerordentlich maligne, weil sie relativ schnell wächst und frühzeitig in die tiefen iliacalen und paraaortalen Lymphknoten metastasiert. Jeder derbe bis harte Hodentumor mit glatter Oberfläche, der bei stärkerem Druck nicht den typischen Hodenschmerz aufweist, ist dringend verdächtig auf eine echte Geschwulst. Fehldiagnosen sind: Hodentrauma, Entzündung, Tuberkulose, Hernie und Wasserbruch. Maldescendierte oder Bauchhoden („Anorchie") sind besonders gefährdet.

Die genaue pathologisch-histologische Diagnose (*Seminom, Teratom, Teratocarcinom, Choriocarcinom, embryonales Carcinom*, meistens Mischformen) ist für die Praxis weniger wichtig, da der Tumorhoden radikal entfernt und die erweiterte Lymphadenektomie erfolgen muß. Hochvolttherapie und Cytostatica haben nur beim Seminom die sonst absolut infauste Prognose verbessern können.

5. Tumoren der Prostata

Unter dem Einfluß bisher nicht exakt definierter dyshormoneller Störungen (Verschiebung des Androgen-Östrogen-Quotienten) kommt es bei fast allen Männern zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr infolge Wucherung des hinteren Urethralmantels zu einer Vergrößerung der periurethralen Drüsen. Es entsteht das *Blasenhalsadenom*, die sog. *Prostatahypertrophie*, die anatomisch und palpatorisch eine unterschiedlich starke Vergrößerung der gesamten Vorsteherdrüse zur Folge hat. Im Gegensatz zum gutartigen Prostataadenom (glatt begrenzt, weiche bis derbe Konsistenz) bildet sich das *Prostatacarcinom* in der Regel im eigentlichen Drüsenbereich und wächst — rectal gut palpierbar — peripher im Bereich der sog. „Chirurgischen Kapsel". Beide Erkrankungen verursachen im Anfangsstadium erfahrungsgemäß geringe klinische Symptome. Sie werden deshalb oft übersehen oder als beginnende Alterserscheinungen des Mannes im Rahmen des Präseniums oder des sog. „Klimakterium virile" bagatellisiert.

Das expansiv-verdrängend wachsende *Sarkom* der Prostata ist außerordentlich selten und hat, ob operiert, bestrahlt oder cytostatisch behandelt, eine absolut infauste Prognose.

Zu jeder allgemeinen Untersuchung des Mannes über 40 gehört die *Palpation der Vorsteherdrüse vom Rectum aus in Seiten- oder Knie-Ellenbogenlage*, um neben dem gutartigen Adenom auch das Prostatacarcinom mit seiner steinharten Konsistenz, seiner höckrigen Oberfläche und seiner Invasionstendenz und auch ein tiefliegendes Rectumcarcinom auszuschließen.

Das *Blasenhalsadenom*, das histologisch eine myoglanduläre Prostatahyperplasie ist, breitet sich knoten- oder knollenförmig proximal vom Colliculus seminalis unter der Blase oder in die Blase aus. Die prostatische Harnröhre wird dadurch verlängert und der Blasenboden mit dem Trigonum und den einmündenden Harnleiterostien nach cranial verschoben (Abb. 3). Die gutartige, zwischen 30 und 250 g schwere Geschwulst verursacht nur in etwa 30—40% der Fälle durch Verlegung des Blasenausganges *Entleerungsstörungen* in Form von Harndrang, Dysurie mit verzögertem Miktionsbeginn und schwachem Harnstrahl, Pollakisurie und Nykturie, die nicht mit der nächtlichen Harnflut (Polyurie) bei Herzinsuffizienz verwechselt werden darf. Durch die erhöhte Arbeit des Blasenmuskels gegen den Widerstand am Blasenhals (wie auch bei der sog. *Sphinctersklerose* — prostatism sans prostate) entsteht eine Balkenblase mit Pseudodivertikeln: *1. Stadium.* Bei langsamer Dekompensation des Detrusors bildet sich Restharn, der mittels Einmalkatheters quantitativ gemessen oder röntgenologisch approximativ bestimmt werden kann: *2. Stadium.* Eine längere Harnretention führt zur chronischen Verhaltung mit Harnaufstau in den oberen Harnwegen und schleichender Niereninsuffizienz: *3. Stadium*, ein objektiv bedrohliches Krankheitsbild, das oft verkannt wird, da der Patient noch ständig Harn in kleinen Mengen oder bei „Überlaufblase" nur tropfenweise entleert (Ischuria paradoxa). Verdächtig sind ein urinöser Foetor, starker Durst, Appetitlosigkeit, Gastritis und Apathie.

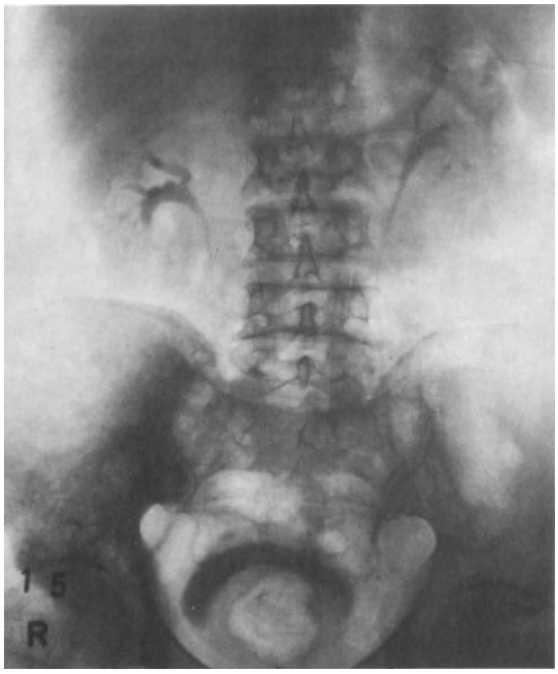


Abb. 3. Mannsfaustgroßer endovesicaler Prostatatumor (Adenom) ohne Harnstau in den oberen Harnwegen (Ausscheidungs-Urogramm)

Bei akuter, plötzlich eingetretener *Harnverhaltung*, z.B. nach reichlichem Bierkonsum am Stammtisch, ist die sofortige, sterile Katheterisierung der Blase, gegebenenfalls die suprapubische Punktion der Harnblase, genauso wie bei der chronischen Harnverhaltung zugleich eine diagnostische *und* therapeutische Maßnahme. Jede abrupte, schnelle Entleerung einer oft mit 2—3 Litern Urin überdehnten Blase führt zu einer Nachblutung aus gestauten, rupturierten Gefäßen mit möglicher Blasentamponade.

Die Entscheidung, welche **Behandlung** erfolgen muß (Intervallkatheterungen, Dauerkatheter, Resektion oder Operation), ist in erster Linie abhängig vom klinischen Allgemeinzustand des Patienten, seiner Nierenfunktion, die laborchemisch, durch Elektrolytbestimmungen, Phenolrotprobe und Clearenceuntersuchungen und durch ein i.v. Ausscheidungsurogramm kontrolliert werden muß.

Solange noch keine zuverlässige, medikamentöse Behandlungsmöglichkeit existiert, um das Adenom zu verkleinern, ist bei Patienten mit erheblichen subjektiven Beschwerden, Restharn über 100 ml und großen Blasenhalsadenomen, zur Frühprostatektomie zu raten, wobei oft vorhandene Blasensteine mitentfernt werden können. An operativen Verfahren stehen entsprechend den Zugangswegen zur Verfügung:

a) die suprapubische-transvesicale,
b) die retropubische-extravesicale,
c) die perineale und
d) die ischiorectale *Prostatektomie;*

ferner die *transurethralen Resektions- und kältechirurgischen Methoden* (Kryoprostatektomie).

Die Gesamtmortalität dieser Eingriffe beträgt bei richtiger Indikationsstellung ca. 1—2%.

Über eine gleichzeitig durchzuführende, präliminare *Vasektomie* gehen die Meinungen auseinander.

Für die *konservative Behandlung der Adenomkrankheit* im Initialstadium kommen Urosedativa (Spasmo-Urgenin, Prostagutt, Prostamed, Nomon) und zusätzlich Teeaufgüsse (Solubitrat, Urologicum Nattermann, Nieron o.ä.) in Betracht. Leichte, gewürzarme Kost, Meidung von hochkonzentrierten alkoholischen Getränken und Bier, Stuhlregelung und Wärmeanwendungen gehören in den konservativen Therapieplan des Prostatikers.

Gegenüber den früher viel verwendeten Organextrakten (Orchibion-Ovibion) und Hormonpräparaten (Testoviron-Progynon) hat in den letzten Jahren die Therapie mit antigonadotrop wirkenden *Gestagenen* an Wert gewonnen. Über mehrere Monate wöchentlich durchgeführte i.m. Injektionen von 200 mg Depostat bessern außer den subjektiven Beschwerden auch die Miktion, dekongestionieren die Prostata und reduzieren dadurch den Restharn. Die Gestagene wirken nicht cytostatisch oder antitumorös, das Adenom selbst wird nicht verkleinert. Unter der konservativen Therapie darf der günstigste Zeitpunkt für eine, später doch nötige, operative Intervention nicht versäumt werden. Darüber sollte im Zweifelsfall der klinisch erfahrene Urologe entscheiden.

Inoperable Adenomkranke mit Harnstauungsniere und urämischem Krankheitsbild (hohe Harnstoff- und Kreatininwerte) müssen mit einer *suprapubischen Fistel* oder einem Dauerkatheter zur Harnableitung versorgt werden. Die in der Regel dabei bestehende bakteriell bedingte Infektion der Harnblase und der Harnwege bedarf nach Resistenzprüfung einer Therapie mit bactericiden oder bakteriostatischen Antibiotica bzw. Harnantiseptica (s. Behandlung von Harnwegsinfektionen).

Bei der *Urosepsis* ist die Prognose vor allem beim älteren Prostatiker ungünstig.

6. Der Prostatakrebs

Das Prostatacarcinom (Adenocarcinom, carcinoma solidum simplex, indifferentes kleinzelliges Carcinom), das seinen Ausgang von der eigentlichen Vorsteherdrüse nimmt und vielfach mit einem Blasenhalsadenom gleichzeitig auftritt, ist eine Erkrankung des fortgeschrittenen Mannesalters. Bei ca. 30% aller Männer jenseits des 60. Lebensjahres werden histologisch latente Mikrocarcinome gefunden, die klinisch keinerlei Erscheinungen verursachen, Der manifeste Prostatakrebs nimmt mit zunehmender Lebenserwartung eindeutig zu. Bei invasivem Wachstum des meist harnröhrenfernen Tumors treten erst spät Miktionsstörungen in Form von Dysurie und Restharnbildung, gefolgt von Stauungserscheinungen in den oberen Harnwegen auf. Jedes ungeklärte Wurzelreizsyndrom, jede Ischias oder Lumbago ist beim älteren Mann verdächtig auf Metastasen eines Prostatacarcinoms, das verhältnismäßig früh in spongiöse Skeletanteile (Wirbelkörper, Becken- und Oberschenkelknochen) metastasiert (Abb. 4). Pathologische Spontanfrakturen sind gar nicht so selten.

Die frühzeitige **Diagnose** eines Prostatakrebses wird mit dem rectal untersuchenden Finger gestellt: der in der Regel peripher wachsende Tumor ist hart bis steinhart oder von holzartiger Konsistenz, hat eine typische höckrige Oberfläche und ist bei infiltrierendem Wachstum in seiner seitlichen Kontur schlecht abzugrenzen. Jeder verdächtige harte Knoten muß transperineal oder transrectal biopsiert werden. Erst bei Tumorinvasion in die hintere Harnröhre ist durch transurethrale Elektroresektions-Biopsie eine histologische Klärung zu erwarten.

Die Erhöhung der *sauren Serumphosphatase* ist ein guter, aber nicht verläßlicher diagnostischer Indicator, da nach forcierter Palpation der Drüse, beim erhöhten Zerfall von Thrombocyten, beim Morbus Hodgkin und Morbus Gaucher ebenso wie bei malignen Knochenerkrankungen neben der *alkalischen Serumphosphatase* auch die saure Phosphatase erhöht sein kann. Zur differential-diagnostischen Klärung muß die *Prostataphosphatase* biochemisch mitbestimmt werden. Beim Prostatakrebs mit Absiedlungen in Knochen und Leber sind in der Regel alle drei Phosphatasen eindeutig erhöht. Röntgenuntersuchungen der Niere und ableitenden Harnwege, Skeletaufnahmen, Nierenfunktionsprüfungen und Allgemeinstatus sind wichtige diagnostische Voraussetzungen, um über das therapeutische Vorgehen zu entscheiden.

Therapie. Beim früherkannten, klinisch operablen Krebs ohne nachweisliche Metastasen, wird die *radikale Prostatektomie* bevorzugt. Im fortgeschrittenen Stadium, mit oder ohne Harnabflußstörungen und Metastasen, kommt, da der Tumor hormonabhängig ist, die *gegengeschlechtliche Hormonbehandlung* kombiniert mit den transurethralen Eingriffen in Betracht. Eine intensive Behandlung mit *Honvan* (2—3 Ampullen i.v. oder per infusionem über 2—3 Wochen) mit anschließender *Progynon M-* oder *Estradurininjektion* (1 pro Woche) bessert nicht nur subjektiv das Krankheitsbild — die meist heftigen Metastasenschmerzen verschwinden prompt —, sondern auch objektiv, was an der Normalisierung der Phosphatasen abgelesen werden kann.

Jede begonnene Hormontherapie muß konsequent usque ad finem durchgeführt werden, um die Überlebensrate zu verbessern.

Durch subcapsuläre *Orchiektomie* werden die androgenproduzierenden Hodenanteile ausgeschaltet. *Nebenwirkungen* der Oestrogentherapie (Progynon, Cyren A) sind Gynäkomastie, Impotenz, Ödemneigung infolge Na-Retention (Kochsalzzufuhr einschränken!), Fettsucht und kardio-vasculäre Komplikationen. Da alle Steroidhormone in der Leber metabolisiert werden, darf die Funktion dieses Organs

Abb. 4. Typisches Metastasenskelet beim fortgeschrittenen Prostata-Ca

nicht außer acht gelassen werden. Die Ausschaltung der Nebennierenrinde als Androgenproduzent erfolgt durch kontinuierliche Decortingaben im Sinne einer „chemischen Adrenalektomie". Radio-Gold- bzw. Yttrium 90-Implantation in den Hypophysenvorderlappen sind im Rahmen der Mehrstufentherapie Ultima ratio-Eingriffe. Transurethrale *Elektroresektion* und *Kryoprostatektomie* können beim Prostatakrebs mit Entleerungsstörungen als *Palliativmaßnahmen* indiziert sein. Durch *Hochvolttherapie* wird die 5-Jahresüberlebensrate nach Untersuchungen und großen Statistiken amerikanischer Autoren verbessert. Ob eine gezielte *antiandrogene Behandlung* des Prostatakrebses mit Cyproteronacetat (täglich 200—300 mg) erfolgreicher ist, als die heutige Mehrstufen-Standardtherapie, bleibt abzuwarten.

7. Venerische Infektionen

Die eigentlichen *venerischen Infektionen des Mannes* können hinsichtlich ihrer allgemein medizinischen Aspekte nur kurz behandelt werden.

a) Die Gonorrhoe (der Tripper)

wird beim Geschlechtsakt übertragen und ist primär eine Urethritis, die auch unbehandelt innerhalb von $\frac{1}{2}$ Jahr ausheilen kann. Eine Reinfektion ist jederzeit möglich, da sich keine Immunität ausbildet. Spätkomplikationen sind Prostatitis, Epididymitis und die postgonorrhoische Harnröhrenstriktur (s. S. 290). In der Antibioticaära sind extragenitale Erkrankungen (Endokarditis, Perikarditis, Meningitis, Tendovaginitis und Gonarthritis) selten geworden. Eine klinisch schwerwiegende Gonokokkeninfektion ist die Perihepatitis (Fitz-Hugh-Curtis-Syndrom), die aber vorwiegend bei Frauen auftritt.

Die Erreger, Neisseria gonorrhoe, sind im gelblich-eitrigen, purulenten Urethralausfluß 2 bis 10 Tage nach der Infektion nachzuweisen und liegen typischerweise *in* neutrophilen Leukocyten. Sie sind gram-negative Diplokokken. Brennen bei der Miktion und Jucken in der Harnröhre sind neben Harndrang und Dysurie (Urethritis posterior) charakteristische Symptome. Die katarrhalisch-seröse, abakterielle Harnröhrenentzündung (sog. „Windtripper"), die bakterielle Urethritis und die durch Trichomonaden unterhaltene Harnröhrenentzündung (s. I, S. 145) können die gleichen Symptome verursachen, so daß die Differentialdiagnostik schwierig sein kann. Beweisend ist der mikroskopische Erregernachweis und die Kultur.

Therapie. Beim ersten Auftreten der klinischen Erscheinungen muß sofort eine hochdosierte Antibioticabehandlung eingeleitet werden. Trotz Ausbildung einer gewissen Resistenz sind Penicillinderivate — 2—3 Mill. i.m. oder oral gegeben — schnell und in der Regel wirksam. Auch Vibramycin verspricht gute Erfolge. Die lokale Instillations- und Spülbehandlung mit $^1/_2$% Targesinlösung ist ebenso wie die lokale Prophylaxe mit Calomelsalbe durch die wirksame Penicillintherapie fast obsolet geworden. Sie wird nur noch gelegentlich angewandt. Infolge langsam fortschreitender, periurethraler Gewebsfibrosierung, kann sich im Verlauf von Jahren — nach der Ansteckung — eine Striktur in der Harnröhre ausbilden, die einer Bougierung oder operativen Beseitigung durch den Urologen bedarf (s. S. 290).

b) Der luetische Primäraffekt

Verursacht durch das Treponema pallidum, eine Spirochäte, erscheinen 2—4 Wochen nach dem Geschlechtskontakt schmerzlose Papeln und Pusteln an der Glans penis, im Sulcus coronarius, am Penisschaft und an der Peniswurzel („Prä-

servativschanker"). Nach dem Aufbrechen der Efflorescenzen bildet sich ein ausgestanztes Geschwür, das klein und flüchtig ist. Ein tiefes induriertes Ulcus kann zur Verwechslung mit einem Peniscarcinom führen. In der Regel sind bereits in diesem Stadium inguinale Lymphknoten tastbar. Ähnliche klinische Erscheinungen verursachen sowohl der weiche Schanker, das Granuloma venereum, die gangränöse bzw. erosive Balanitis, die Erythoplasie und u. U. der virusbedingte Herpes genitalis.

Als Regel gilt: Alle Geschwüre am männlichen Glied sind solange luesverdächtig, bis der Nachweis einer anderen Erkrankung geführt ist.

Dunkelfelduntersuchung, serologische Verfahren und notfalls Biopsie mit Gewebshistologie bringen in Zweifelsfällen differential-diagnostische Klärung, so daß eine antiluetische Kurbehandlung gemeinsam mit dem Dermatovenerologen geplant und durchgeführt werden kann.

Alle venerischen Infektionen sind meldepflichtig.

c) Das Ulcus Molle (der weiche Schanker)

Der grampositive, oft in Kettenform auftretende Streptobacillus Haemophilus Ducreyi verursacht etwa 3—5 Tage nach der geschlechtlichen Kontamination ähnliche Primärerscheinungen wie der syphilitische Schanker oder ein Lymphogranuloma venereum, mit Entzündungen und Schwellungen der Leistendrüsen, die später einschmelzen und perforieren können.

Der kulturelle Nachweis und der Ducreyi-Hauttest sind erfolgreicher, als das Suchen des Bacillus im gramgefärbten Ausstrichpräparat. Mischinfekte mit fusiformen Bacillen und Doppelinfektion mit Spirochäten können das Krankheitsbild komplizieren und erhebliche Gewebsstörungen verursachen. Vorhautödeme führen zu Phimosen oder Paraphimosen mit Störungen der Harnentleerung. Während Penicilline ohne Effekt sind, sprechen die Ulcerationen noch im Bubo-Stadium gut auf Tetracycline an (4mal 0,5 g für eine Woche oder länger). Sulfonamide sind weniger wirksam.

d) Das Lymphogranuloma venereum inguinale

ist eine durch ein grobfiltrierbares Virus — verwandt mit dem Psittakosis-Virus — verursachte infektiöse Geschlechtskrankheit, die nach vorübergehender Affektion der Genitalorgane chronische Fisteleiterungen der vergrößerten Leistenlymphknoten zur Folge hat.

Die beste Prophylaxe ist Reinlichkeit und gründliches Waschen der Genitalorgane nach dem Geschlechtsverkehr. Bei sofortiger, intensiver Antibioticabehandlung ist die Prognose ebenso wie beim weichen Schanker günstig.

e) Balanitis erosiva et gangränosa

Wahrscheinlich venerischen Ursprungs und durch Anaerobier bedingt (Spirochaeta Borrelia Vincenti und grampositive Vibrionen) kommt es zu geschwürigen, ulcerativen Veränderungen hinter dem verengten Präputium und auf der Glans. Mangelhafte hygienische Pflege und eine Phimose sind Voraussetzungen für die bakterielle Läsion.

Unbehandelt können schwere Deformierungen des Gliedes und bei resistenzgeschwächten älteren Männern fulminante septische Komplikationen auftreten. Differentialdiagnostisch kommen Peniscarcinom, Tbc, Ulcusbildungen bei Leukosen, Lues und Superinfektionen mit fusiformen Bacillen in Frage.

Die Therapie ist eine Behandlung mit hohen Penicillindosen für 10—14 Tage, gegebenenfalls auch Tetracycline.

Da die Erreger Anaerobier sind, muß eine verengte Vorhaut gespalten und später circumcidiert werden. Eine desinfizierende Lokalpflege versteht sich von selbst.

Krankheiten des endokrinen Systems und des Stoffwechsels

J. Beyer, W. Böhm, H. Ditschuneit, W. Ewald,
G. Fuhrmann, H. Jesserer, H. Kasper, W. F. Körner,
D. P. Mertz, R. Petzoldt, K. Retiene,
K. Schöffling, L. Weisbecker, R. Ziegler

Mit 42 Abbildungen, davon 4 farbige

A. Grundzüge der endokrinen Regulation

K. Schöffling

Mit 2 Abbildungen

Humorales und vegetatives System sind wichtige Glieder in dem großen komplexen System, das die Homöostase des Organismus gewährleistet, seine Anpassung an äußere Reize ermöglicht und zugleich die Erhaltung der Art sichert. Eine Auftrennung des Systems ist im Prinzip nicht möglich. Aus didaktischen Gründen ist jedoch auch hier eine Aufgliederung unvermeidlich. In der ersten Hälfte dieses Abschnittes werden die Störungen des humoralen Systems, die endokrinen Erkrankungen, in der vertrauten Organ-Systematik dargestellt. Ihnen schließen sich zwangsläufig die mit diesen Störungen zumindest teilweise verbundenen Stoffwechselkrankheiten an.

Unter humoraler Steuerung verstehen wir die Beeinflussung peripherer Gewebe durch Hormone, die von speziellen Drüsen oder Geweben gebildet und direkt in die Blutbahn abgegeben werden. Die auf dem Wege der „inneren Sekretion" aus den Drüsen ausgeschütteten Hormone erreichen durch die Zirkulation die ansprechbaren Organe.

Zum inkretorischen System gehören als hormonbildende Organe Hypothalamus, Hypophyse (und vielleicht auch Epiphyse), Schilddrüse, Nebenschilddrüsen, Langerhanssche Inseln des Pankreas, Nebennierenrinde, Nebennierenmark (mit dem extraadrenalen chromaffinen System), Gonaden und Placenta. Weitere Zellen und Zellsysteme, die die Gewebshormone (Serotonin, Histamin, Secretin, Gastrin und Kinine) sowie die nervalen Überträgersubstanzen (Acetylcholin und Noradrenalin) bilden, ordnen wir nicht in das inkretorische System dieser Definition ein.

Bildung und Sekretion sämtlicher Hormone unterliegen in Ruhe endogenen Rhythmen unterschiedlicher Frequenzen. Diese wichtigen Erkenntnisse aus der jüngsten Zeit werden im Abschnitt Hypothalamus-Hypophysen-System bei der Diskussion der Regulationsvorgänge besprochen.

Bei den Hormonen müssen wir zwischen glandotropen und direkt effektorischen Hormonen unterscheiden. Die glandotropen Hormone des Hypothalamus, der Hypophyse und der Placenta beeinflussen Größe, Hormonproduktion und -ausschüttung anderer endokriner Organe und sind somit Substanzen, die erst über die Stimulation der effektorischen Hormone aus den abhängigen Drüsen in den Stoffwechsel eingreifen können.

Hormonproduktion und -ausschüttung sind dem Bedarf des Organismus angepaßt. Die Regelung in ihrem Funktionskreis läßt sich einfach am Modell eines Regelkreises der Technik beschreiben (Abb. 1). Soll in einem System (Regelstrecke) ein bestimmter Wert (Sollwert) konstant gehalten werden, muß ein Regler über den tatsächlichen Wert im System (Istwert) informiert werden und über die Stellgröße so lange das Stellwerk informieren, bis der Sollwert erreicht und vom Meßwerk als Istwert registriert worden ist. Im Moment, in dem der Istwert dem Sollwert entspricht, wird der Regler stillgelegt. Auf diese Weise pendelt der Istwert ständig um eine dem Sollwert sehr nahe Größe. Das gesamte System kann zudem Störgrößen aus der Umwelt ausregulieren; der Regler selbst ist über eine Führungsgröße an ein bestimmtes Programm gebunden.

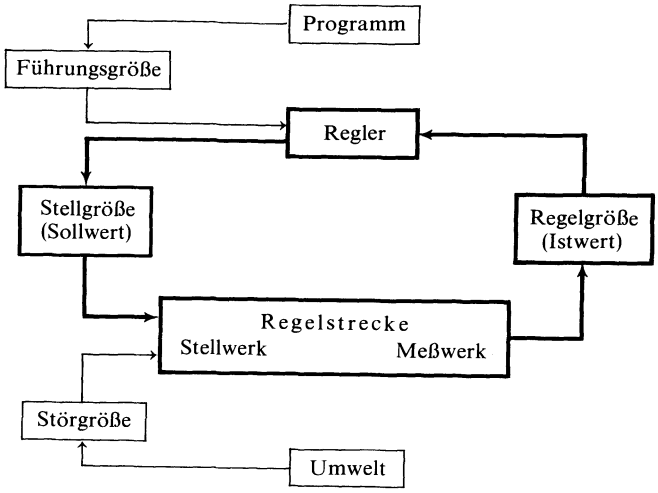


Abb. 1. Der Regelkreis

Diese vereinfachte Darstellung deutet die komplizierte Regulation der endokrinen Regelgrößen, des peripheren effektorischen Hormons, über Rückkopplungs- oder feedback-Mechanismen (Abb. 2) nur an. Als Regler im Endocrinium sind die aus hypothalamischen Kernarealen stammenden hypophyseotropen Hormone, die „Releasing-Hormone" (z. B. Thyreotropin-Releasing-Hormon, bzw. TRH), zusammen mit den von ihnen stimulierten und geregelten glandotropen Hormonen des Hypophysenvorderlappens (z. B. thyreoideastimulierendes Hormon bzw. TSH) anzusehen. Zwischen diesen beiden Hormonen aus Hypothalamus und Hypophyse

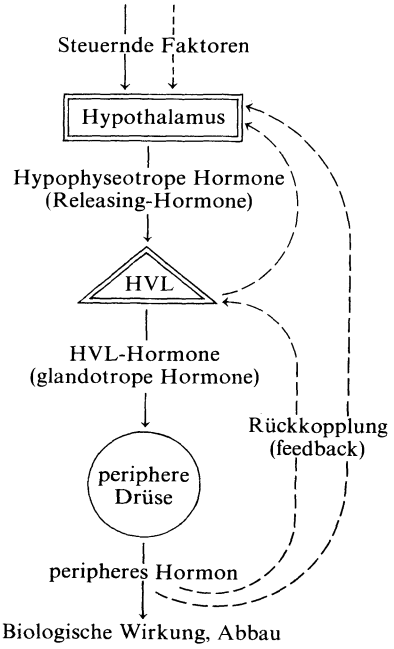


Abb. 2. Regelung im endokrinen System (⟶ Stimulation, - - → Hemmung)

ist die Regelung über einen der Rückkopplungsmechanismen, den „short feedback", gesichert. Der Regler unterliegt der Führung durch steuernde Faktoren, z. B. Führungsgrößen wie „Konstanthaltung", neurale Stimuli aus höheren Zentren, humorale Reize, Pharmaka u. a. Durch den Regler wird dann die Sekretion der effectorischen Hormone in den peripheren Drüsen (z. B. Thyroxin und Trijodthyronin der Schilddrüse) geregelt. Der Plasmaspiegel des biologisch aktiven Hormons gilt als Regelgröße, der physiologische Hormonschwund als Störgröße. In dem Regelkreis hemmt oder fördert somit die Konzentration der effectorischen Hormone die Hormonbildung des Hypothalamus und der Hypophyse durch den zweiten Rückkopplungsmechanismus, den „long feedback". Auf diese Weise wird wieder die Produktion und Ausschüttung glandotroper Hormone gesichert. Die Konzentrationen der Releasing-Hormone und der glandotropen Hormone verhalten sich umgekehrt proportional zu den Konzentrationen der effectorischen Hormone. Je höher die Konzentration des zirkulierenden effectorischen Hormons ist, um so niedriger sind Produktion und Ausschüttung der beiden steuernden Hormone.

Mehrgliedrige Regelkreise mit umgekehrt proportionaler Regelung sind nicht das einzige Modell der endokrinen Regulation. So können z. B. periphere Substratkonzentrationen (z. B. Blutglucose) in einfachen Regelkreisen die Hormonbildung und -abgabe hemmen und fördern. Diese Regelung kann direkt proportional, z. B. Glucose-Insulin, oder umgekehrt proportional, z. B. Calcium-Parathormon, sein. Auch diese einfacheren endokrinen Vorgänge werden am Modell des Regelkreises verständlicher.

Informationsträger im endokrinen System sind die Hormone, die nach Wirkungsart

(glandotrop, effectorisch) oder biochemischer Struktur klassifiziert werden können (Tabelle 1). Hypothalamus, Hypophyse, Nebenschilddrüsen, Inselzellen und Placenta bilden Eiweißhormone; Nebennierenrinde, Nebennierenmark mit chromaffinem Gewebe, Gonaden und Schilddrüse bilden chemisch einfacher gebaute Steroid- oder Aminosäurenhormone.

Über den Wirkungsmechanismus der Hormone ist nur gesichert, daß sie primär regelnd in Stoffwechselvorgänge eingreifen, indem sie Enzyme oder Enzymsysteme aktivieren bzw. die Neubildung oder Mehrproduktion von Enzymen induzieren. Das cyclische Adenosinmonophosphat-System (cyclisches AMP) scheint dabei vielfach als „second messenger" eine vermittelnde Rolle zu spielen und unter Hormoneinfluß Aktivitätsänderungen an verschiedenen Enzymen innerhalb der Zelle oder ihrer Membran zu bewirken.

Die meisten Hormone können biologisch oder empfindlicher und spezifischer durch radioimmunologische Verfahren nachgewiesen werden. Ihre Konzentration im Blut und Urin kann ebenso wie die Höhe der Hormonmetaboliten im Urin klinisch wichtige Hinweise auf den Funktionszustand der einzelnen Drüsen geben.

Generell sind für jede inkretorische Drüse zwei Krankheitsbilder denkbar: die Organinsuffizienz mit Hormonmangel und typischen Ausfallserscheinungen und die Organüberfunktion mit Hormonüberschuß und charakteristischen Symptomen. Ist das endokrine Organ Teilglied eines der oben dargestellten Regel- oder Funktionskreise, kann Über- oder Unterfunktion Folge der Erkrankung der Drüse selbst oder aber eines der übergeordneten Steuerungsorgane sein. Im ersten Falle sprechen wir von einer primären Erkrankung (z. B. Morbus Addison), im zweiten von einer sekundären innersekretorischen Krankheit (z. B. Morbus Sheehan). Durch die gegenseitige Abhängigkeit der einzelnen Drüsen und die enge Verknüpfung der verschiedenen Regulationssysteme miteinander finden wir ein gemischtes Krankheitsbild, das sich aus Störungen in verschiedenen Drüsen zusammensetzt, häufiger als die klinische Manifestation einer isolierten Organerkrankung bzw. Funktionsstörung.

Tabelle 1. *Zusammenstellung der menschlichen Hormone*

Peptid- und Proteohormone	
Hypothalamus:	Releasing-Hormon (CRH, TRH, LRH u. a.)
Epiphyse (Corpus pineale):	Melatonin
HHL:	Oxytocin, Vasopressin
HVL:	Wachstumshormon (STH), Adrenocorticotropes Hormon (ACTH), Thyreotropin (TSH), Follikelstimulierendes Hormon (FSH), Zwischenzell-stimulierendes Hormon (ICSH = LH), Lactotropin (LTH), Melanotropin (MSH)
Placenta:	Choriongonadotropine (HCG)
Nebenschilddrüse:	Parathormon
Pankreas:	Insulin, Glucagon
Schilddrüse:	Thyreocalcitonin
Steroidhormone	
NNR:	Glucocorticoide, Mineralocorticoide, NNR-Androgene
Ovar:	Oestrogene, Progesteron
Hoden:	Testosteron
Aminosäurenhormone	
Schilddrüse:	Thyroxin, Trijodthyronin
NNM:	Adrenalin, Noradrenalin

B. Das Hypothalamus-Hypophysen-System

K. Retiene

Mit 9 Abbildungen, davon 2 farbige

I. Anatomie, Physiologie, Regelmechanismen

Die Kernareale des Zwischenhirns müssen heute als die entscheidende Schaltstelle der verschiedenen hormonellen Regelkreise angesehen werden. Sie produzieren die sog. „Releasing-Factors", die die entsprechenden Hypophysenvorderlappen-Hormone (Abb. 3) stimulieren. Damit dokumentiert dieser entwicklungsgeschichtlich älteste Teil des Gehirns die Tatsache, daß alle Gehirn- und Nervenzellen einmal eine endokrine Funktion besaßen. Eine speziell differenzierte Ausstülpung des Hypothalamus bildet in der Entwicklung den Hypophysenhinterlappen oder die Neurohypophyse. Hier enden die marklosen Nervenfasern der Nuclei supraoptici und paraventriculares. Die von diesen Kernen produzierten Hormone Oxytocin und Vasopressin wandern entlang dieser Nervenfasern durch das Infundibu-

lum in den Hypophysenstiel und werden dann vor ihrer Abgabe in das periphere Blut im Hypophysenhinterlappen gespeichert.

Der Hypophysenvorderlappen (HVL) oder die Adenohypophyse stammt entwicklungsgeschichtlich aus dem Epithel der Mundbucht und ist damit direkt ektodermalen Ursprungs. Die Verbindung zum Zwischenhirn wird hier nicht durch Nervenbahnen, sondern durch das portale Gefäßsystem des Hypophysenvorderlappens hergestellt. Die Kontaktstelle der Nervenfasern mit den infundibulären Spezialgefäßen stellt die „neurovasculäre Kette" in der Eminentia mediana dar, wo die Neurosekretion auch elektronenoptisch nachgewiesen werden konnte.

Untersuchungen zur Lokalisation der verschiedenen Hypophysenvorderlappen-(HVL)-Hormone in bestimmten Zelltypen sind widersprüchlich. Mit immunhistologischen Methoden konnte Wachstumshormon (STH) in den acidophilen Zellen und ACTH in den sog. R-Zellen lokalisiert werden. Dagegen ist die Zuordnung der meisten anderen Hormone zu einem bestimmten Zelltyp noch unsicher. Es ist auch noch ungeklärt, ob die einzelne HVL-Zelle für ein bestimmtes Hormon spezialisiert ist oder die Potenz für die Synthese verschiedener Hormone besitzt.

Sämtliche Hormone des Hypothalamus-Hypophysen-Systems sind Polypeptid-Hormone und damit dem direkten chemischen Nachweis nicht zugänglich. Die „Releasing-Factors" des Zwischenhirns sind heute als echte hypophysiotrope Hormone anerkannt, weshalb auch der Begriff „Factor" durch „Hormon" ersetzt wurde. Wir unterscheiden das Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH), das Releasing-

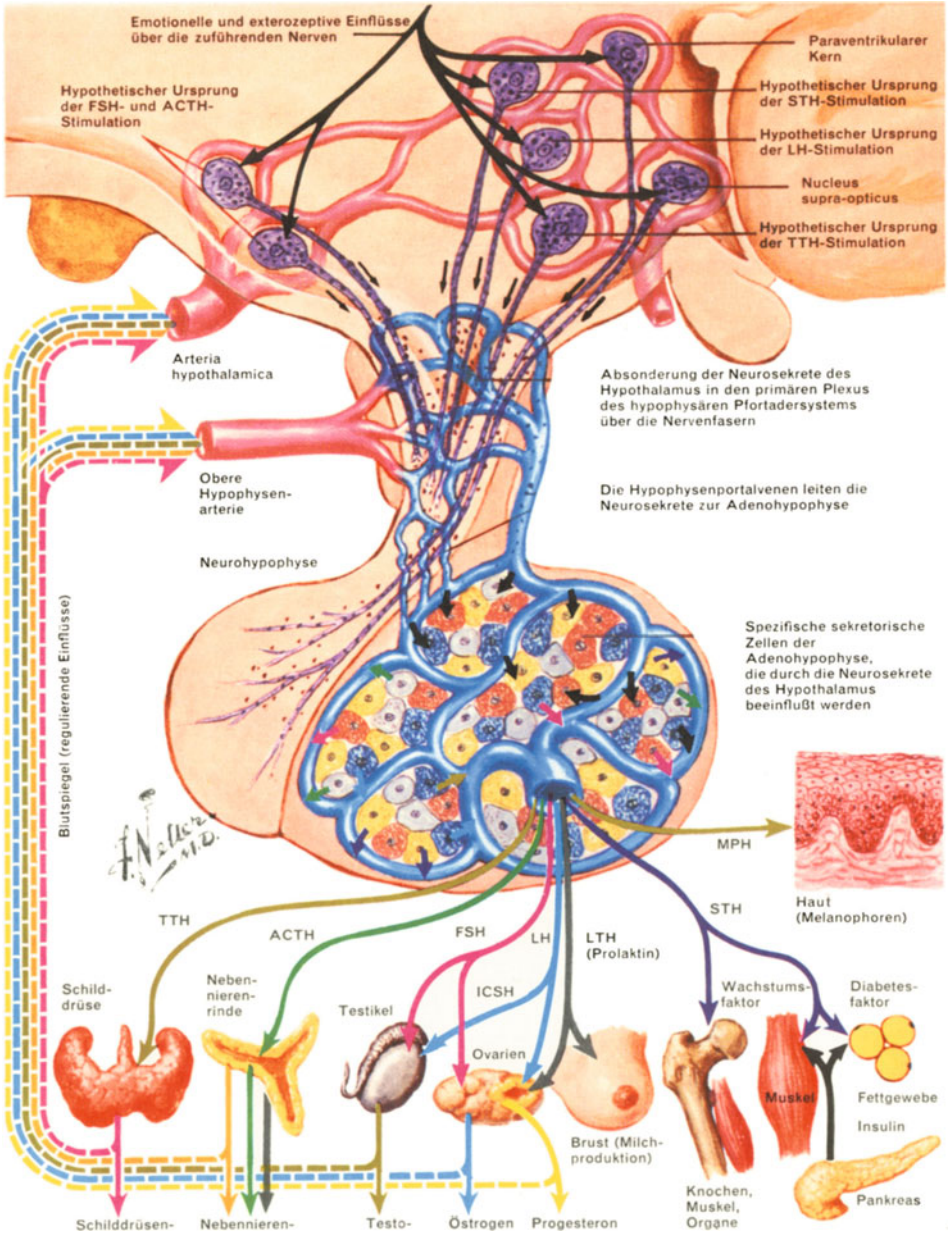


Abb. 3. Regulation der Hormonsekretion des Hypophysenvorderlappens. (Copyright the Ciba Collection of Medical Illustrations by Frank H. Netter, M.D.)

Hormon des melanophorenstimulierenden Hormons (MSH-RH), das Somatotropin- oder Growth-Hormone-Releasing-Hormon (GRH), das Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH), das Prolactin-Releasing-Hormon (PRH), das Luteotropin-Releasing-Hormon (LRH) und schließlich das Releasing-Hormon des follikelstimulierenden Hormons (FSH-RH). Alle diese hypothalamischen Hormone werden in ganz geringen Quantitäten produziert, so daß sie auch mit aufwendigen biologischen Methoden nicht im peripheren Blut nachgewiesen werden können. Es handelt sich aber mit Sicherheit um kleinmolekulare Polypeptide von der Größenordnung des Vasopressin und Oxytocin (s. u.). Die Aminosäuresequenz von GRH konnte festgelegt werden, ein kleines Polypeptid von 4 Aminosäuren mit voller TRH-Aktivität konnte bereits synthetisiert werden. Da bisher keine Artspezifität für die Releasing-Hormone bekanntgeworden ist und die Kleinheit der Moleküle keine Allergie erwarten läßt, werden diese Hormone sowohl unser pathophysiologisches Denken als auch unser klinisches Handeln in der Zukunft stark beeinflussen.

Die HVL-Hormone ACTH, MSH, TSH, FSH, LH bzw. ICSH, LTH und STH (Abb. 3) sind im Vergleich zu den entsprechenden Zwischenhirn-Hormonen großmolekulare Polypeptide, die zum Teil erhebliche Speciesunterschiede aufweisen. Eine direkte, chemische Bestimmungsmethode dieser Hormone in den Körperflüssigkeiten existiert nicht. Ihr Nachweis im peripheren Blut gelingt nur mit aufwendigen biologischen und radioimmunologischen Methoden. Gerade das letztgenannte Verfahren ist sehr spezifisch, genau und empfindlich. Dabei messen wir die immunologische Eigenschaft der Eiweißhormone einem spezifischen Antikörper gegenüber, dessen Bindungskapazität bereits vorher mit einem bekannten radiomarkierten Hormonstandard auf ein bestimmtes Gleichgewicht zwischen gebundenem und freiem Hormon eingestellt war. Die Änderung des Gleichgewichtes zwischen „freiem" und „gebundenem" radiomarkiertem Hormon gilt als Maß für die unbekannte Hormonmenge in der zugeführten Serumprobe. Dieses Verfahren ist prinzipiell für alle bekannten großmolekularen Eiweißhormone denkbar und hat die endokrinologische Forschung der letzten Jahre stark befruchtet. Trotzdem ist die Interpretation der damit gewonnenen Ergebnisse oft problematisch, weil sich die biologische und immunologische Aktivität eines Hormons in ganz verschiedenen Anteilen der Molekülketten befinden können.

Der HVL kontrolliert mit seinen glandotropen Hormonen direkt die Schilddrüse, die Nebennieren und die Gonaden oder übt z. B. mit dem Wachstumshormon über einen allgemeinen Stoffwechseleffekt auf Glucose, Eiweiß und Fette einen indirekten Einfluß auf praktisch alle endokrinen Drüsen des Organismus aus. Umgekehrt wirken die peripheren Hormone im Sinne einer negativen Rückkoppelung sowohl auf den Hypothalamus als auch auf den HVL (Abb. 3), wie dies ausführlich im Eingangskapitel beschrieben wurde. Dasselbe Rückkoppelungsphänomen beobachten wir auch bei den HVL-Hormonen, die über einen „short-feedback" die Produktion und Sekretion der hypothalamischen Releasing-Hormone hemmen können. Mit den aus der Technik übernommenen Gesetzen des Regelkreises lassen sich in der Tat die Befunde der meisten endokrinen Krankheitsbilder sowie die pathophysiologischen Konsequenzen einer Drüsenexstirpation oder einer massiven Zufuhr exogener Hormone erklären. Zur Aufrechterhaltung der Homöostase im gesunden Organismus sind diese Regulationsvorgänge jedoch von geringerer Bedeutung. Unter Normalbedingungen weist jede Drüse eine den Bedarf deckende Dauersekretion des von ihr produzierten Hormons auf. Unter absoluten Ruhebedingungen wie im Schlaf wird diese Hormonsekretion aktiv durch ein wahrscheinlich humorales System des Hypothalamus gebremst. Daraus resultiert die für alle endokrinen Drüsen bekannte „circadiane Rhythmik". Diese physiologischen Schwankungen der Hormonblutspiegel mit einer Frequenz von ca. 24 Std stellen eine sinnvolle, im Erbgut fest verankerte Anpassung des Organismus an unsere Umwelt dar, die weder experimentell noch willentlich beeinflußt werden kann. Die Dissoziation dieser endokrinen Rhythmen mit einem gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus, z. B. beim wechselnden Schichtdienst in der Industrie, kann allein zu schwerwiegenden Störungen und Krankheitssymptomen des Organismus führen. Die physiologische Bedeutung dieses endogenen Regulationssystems hat erst in jüngster Zeit allgemeine Anerkennung gefunden.

Extreme Belastungssituationen werden dem Hypothalamus-Hypophysen-System über neurale Impulse vom Großhirn übermittelt und können momentan die Sekretion bestimmter Hormone bewirken. Diese spezifische Reaktionsbereitschaft des endokrinen Systems steht jederzeit zur Verfügung und richtet sich weder nach der endogenen Rhythmik noch nach dem aktuellen Hormonblutspiegel. Es liegt auf der Hand, daß diese Notfallreaktion des Hypothalamus-Hypophysen-Systems, die wir als Teilkomponente der von Ferdinand Hoff bereits vor 30 Jahren beschriebenen vegetativen Gesamtumschaltung sehen müssen, unter Dauerbelastung relativ rasch erschöpfbar ist.

Wir haben 3 weitgehend voneinander unabhängige Regulationsmechanismen des endokrinen Systems kennengelernt. Die allgemeine Regulation über die Höhe der Synthese und Sekretion von Hormonen gehorcht den aus der Technik bekannten Regeln eines Funktionskreises mit negativer Rückkoppelung. Die für das normale Leben notwendige Polarität von ergotroper Funktion und Restitution wird für die endokrinen Drüsen durch eine vom Zwischenhirn übermittelte endogene Rhythmik mit einer Frequenz von ca. 24 Std unterhalten. Außergewöhnliche Belastungen können zu jeder Zeit akut die Freisetzung spezifischer Hormone bewirken. Die Kenntnis aller 3 Mechanismen ist für das Verständnis endokriner Krankheitsbilder, mehr noch für die Diagnose durch Hormonbestimmung in den Körperflüssigkeiten und die Therapie mit exogen zugeführten Hormonen notwendig.

II. Krankheiten des Hypothalamus-Hypophysen-Systems

1. Krankheiten des Hypothalamus

In älteren Lehrbüchern der Endokrinologie wurden verschiedene, in ihrer Symptomatik oft schwer verständliche Syndrome wie das Marfan-Syndrom oder das Albright-Syndrom sowie in ihrer Genese unklare Stoffwechselstörungen, die mit Fettsucht oder Magersucht einhergehen, als hypothalamische Erkrankungen gedeutet. Heute werden nur noch wenige, definierte Krankheitsbilder als primär hypothalamisch anerkannt.

Andererseits ergibt sich aus der Tatsache, daß der Hypothalamus als endokrines Organ und gleichzeitig als wichtigste Schaltstelle für die Übertragung nervaler Reize von der Umwelt und der Großhirnrinde als auch als receptorhemmender und stimulierender Effekte peripherer Hormone in den verschiedenen Funktionskreisen anerkannt ist, eine hypothalamische Beteiligung an der Mehrzahl aller endokrinen Krankheitsbilder. Da aber immer der Ausfall oder die Überproduktion einer oder mehrerer

peripherer Drüsen mit endokriner Funktion für das klinische Krankheitsbild und in der Regel auch für die Therapie ausschlaggebend sind, sollen sie der Übersicht halber auch als Erkrankungen der einzelnen peripheren Drüsen in den folgenden Kapiteln beschrieben werden. Es bedarf keiner näheren Erläuterung, daß alle Arten von Tumoren wie Craniopharyngiome, Neurofibrome, Medulloblastome, Angiome und Carcinommetastasen sowie diffuse oder auch umschriebene encephalitische Veränderungen durch Masern und andere Viruserkrankungen, Tuberkulose, Sarkoidosen und Reticuloendotheliome, wenn sie direkt oder indirekt die hochspezialisierten Kernareale des Hypothalamus zerstören oder beeinflussen, die verschiedensten endokrinen Ausfallserscheinungen peripherer Drüsen hervorrufen können. Die bislang unbekannte Funktion der Epiphyse wurde durch den Nachweis des von ihr produzierten Hormons *Melatonin*, das einen direkt hemmenden Effekt auf die Gonadotropin-Releasing-Hormone besitzt, zumindest partiell aufgeklärt. Damit wird die gelegentlich beobachtete *Pubertas praecox* bei Kindern mit einem Pinealom oder völliger Verkalkung der Epiphyse verständlich.

Extreme Fettsucht oder auch gelegentlich Magersucht können mit und ohne endokrine Ausfälle hypothalamischer Ursache sein. Eine solche Diagnose sollte heute aber nur gestellt werden, wenn sich ein morphologisches Substrat in Form eines Tumors oder entzündlicher Veränderungen im Gebiet des Hypophysenstiels, des Zwischenhirns oder im Bereich des 4. Ventrikels nachweisen läßt. So ist der extrem seltene *Morbus Fröhlich*, der durch Fettsucht und verzögerte Pubertätsentwicklung charakterisiert ist, nur beim Nachweis eines Zwischenhirntumors gerechtfertigt. Dieses Krankheitsbild darf keinesfalls mit der bei Jungen und Mädchen relativ häufigen Pubertas tarda mit alimentärer Fettsucht verwechselt werden. Hier wird die Sexualentwicklung nach Gewichtsreduzierung durch calorienarme Diät schnell nachgeholt.

Die Bedeutung der endogenen circadianen Rhythmen, speziell des Hypothalamus-Hypophysen-Systems, wurde im Eingangskapitel erläutert. Exogene Faktoren wie Licht, Temperatur, Feuchtigkeit und Lärm u. a. bewirken eine Synchronisation unserer „inneren Uhr" mit der Umwelt. Häufige Interkontinentalflüge in Ost-West-Richtung verhindern diese Synchronisation. Es resultieren Störungen des Wach-Schlaf-Rhythmus, ebenso verschiedenste hormonelle Störungen. Als eindrucksvolles Beispiel dieser Umweltfaktoren auf den Hypothalamus können die fast obligatorischen Menstruationsstörungen des weiblichen Flugpersonals angesehen werden. Darüber hinaus hat jeder von uns den Einfluß psychischer Faktoren wie Not und Angst erlebt, die ihren Einfluß z. B. auf den gonadotropen und thyreoidalen Funktionskreis über neuro-endokrine Reflexmechanismen ausüben. Hier scheint sich der Endokrinologe die Aufgabe zu stellen, durch Entwicklung verfeinerter Laboratoriumsmethoden die durch Umwelteinflüsse verursachten Endokrinopathien diagnostisch abzugrenzen, die bislang lediglich als vegetative Fehlsteuerungen gedeutet wurden.

Seltene Krankheitsbilder wie das *Laurence-Moon-Biedl-Syndrom*, das mit Fettsucht, Retinitis pigmentosa, Debilität und Hypogonadismus einhergeht, wurde ebenso wie das *Morgagni-Syndrom* (Diabetes der bärtigen Frauen) als angeborene hypothalamische Störung aufgefaßt. Für diese Annahme ergab sich aber nur in den seltensten Fällen eine vage Bestätigung. Sie können heute nicht mehr als Endokrinopathien sui generis angesehen werden.

2. Der Diabetes insipidus (Wasserharnruhr)

Das Krankheitsbild ist durch die Ausscheidung großer Harnmengen (3—10 und mehr Litern pro 24 Std) mit einem spezifischen Gewicht von weniger als 1005 charakterisiert. Als Ursache kommt ein Mangel an hypothalamischem Vasopressin (Adiuretin) oder aber eine neuro-humorale Regulationsstörung im Hypophysen-Zwischenhirn-System in Frage. Die Sekretion des Hormons Vasopressin wird von Osmorezeptoren des Hypothalamus, der Carotis interna und der Aorta gesteuert. Erhöhung der Osmolalität im Serum führt zur Sekretion von Vasopressin, das seinerseits die Wasserrückresorption in den distalen Tubuli der Nieren steigert und damit die Hyperosmolalität des Serums normalisiert. Jede Störung in diesem Funktionskreis führt zur Polyurie von unkonzentriertem Harn und sekundär zur Polydipsie.

Die *Ätiologie* des Krankheitsbildes ist uneinheitlich. Die symptomatische Form des Diabetes insipidus kann durch Tumoren wie das suprasellär wachsende Kraniopharyngiom, chronische Entzündungen, Granulome, eine xanthomatöse Lipoidose sowie als Folge schwerer Hirntraumen mit Durchtrennung oder Läsion des Hypophysenstiels und schließlich durch Gefäßerkrankungen in diesem Gebiet ausgelöst werden. Wird durch eine der hier aufgeführten Grundkrankheiten nicht nur das Hypothalamus-Hypophysenhinterlappen-System, sondern auch die Funktion des HVL beeinträchtigt, können die Symptome des Diabetes insipidus geringer werden oder auch völlig verschwinden. Hier führt die sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz zu einer verminderten Filtration in den

Glomeruli der Niere. Die Substitution mit ACTH bzw. Corticosteroiden läßt den Diabetes insipidus wieder auftreten.

Die idiopathische Form der Erkrankung ohne pathologisch-anatomische Veränderungen ist selten. Als Rarität müssen hereditäre Formen des Diabetes insipidus angesehen werden, die bei ganz wenigen Familien beschrieben wurden.

Klinik. Das Krankheitsbild entwickelt sich relativ rasch. Subjektives Leitsymptom ist der starke Durst. Wasserentzug führt beim echten Diabetes insipidus in wenigen Stunden zu schwersten Allgemeinerscheinungen, welche die Kranken zu verzweifelten Reaktionen wie das Trinken des eigenen Urins führen. Die Bluteindickung läßt sich durch Messung des Hämatokrit klinisch schnell sichern. Dagegen ist der Harn wasserklar, das spezifische Gewicht liegt unter 1005. Beim idiopathischen Diabetes insipidus fehlen weitere klinische Symptome. Bei den symptomatischen Formen können daneben verschiedene endokrine Störungen sowie als Folge eines Hirndrucks Kopfschmerzen, Stauungspapille und Sehstörungen auftreten.

Diagnose. Sie gründet sich in erster Linie auf den Ausfall verschiedener Funktionsproben. Einfach aber gefährlich ist ein erzwungener Durstversuch, weil die dabei auftretenden Exsiccosezeichen, wie Abfall der Serumchlor- und Serumnatriumwerte und Anstieg des Harnstoffs und Hämatokrit lebensbedrohlich werden können. Man läßt deshalb die Kranken nur bis zu einem Gewichtsverlust von 3 % dursten. Menge und spezifisches Gewicht der Urinausscheidung werden stündlich kontrolliert. Bei Gesunden und Kranken mit einer psychogenen Polydipsie nimmt die Urinmenge ab und das spezifische Gewicht steigt auf Werte von über 1020 an.

Weniger gefährlich ist die Prüfung der Reaktion auf die Zufuhr hypertonischer Kochsalzlösungen. Man läßt die Kranken 20 ml H_2O pro Kilogramm Körpergewicht vortrinken. Anschließend infundiert man 0,25 ml pro Kilogramm Körpergewicht einer 2,5 %igen Natriumchloridlösung innerhalb von 45 min. Bei Gesunden führt der Anstieg der Osmolalität im Blut zu einer Sekretion von Vasopressin, und die Harnkonzentration steigt an. Diese Reaktion bleibt bei Kranken mit Diabetes insipidus aus. In diesen Fällen wird man anschließend 0,1 E Vasopressin (Pitressin) i.v. injizieren. In der Regel tritt danach schlagartig eine Verminderung der Harnmenge ein. Fällt auch dieser Test negativ aus, so muß eine primär nephrogene Ursache der Polyurie angenommen werden.

Mit dem Nicotin steht uns ein Medikament zur Verfügung, mit dem wir spezifisch die Vasopressinsekretion stimulieren können. Kommt es nach i.v. Injektion von 1 mg Nicotin zu einem Abfall der Urinmenge, so ist die ADH-Produktion normal und es muß eine Störung der Osmoreceptoren diskutiert werden.

Differentialdiagnostisch muß bei jeder Polyurie zunächst ein Diabetes mellitus ausgeschlossen werden. Die Unterscheidung ist durch den Nachweis eines hohen spezifischen Gewichtes in einer großen Harnmenge einfach, weil die Polyurie des Diabetikers direkt von der Glykosurie abhängig ist. Ein fehlender Anstieg des spezifischen Gewichts nach Vasopressin und Nicotin spricht für eine primäre Nierenerkrankung (Schrumpfniere, Nephrosklerose, Pyelonephritis und Cystennieren). Das weitere diagnostische Vorgehen entspricht dann der jeweiligen Grundkrankheit.

Für die *Therapie* ist das Vasopressin das wirksamste Mittel. Subcutane Einzelinjektionen von 5—20 E Vasopressin bessern die Polydipsie und Polyurie für 3—6 Std. Depotpräparate haben bei i.m. Injektion eine Wirkung bis zu 48 Std und stellen die Therapie der Wahl dar. Die Einstellung auf eine solche Substitution sollte wegen möglicher Nebenwirkungen immer individuell und in der Klinik erfolgen. Die früher häufig verwendeten Hormonschnupfpulver führen oft zu allergischen Entzündungen der Nasenschleimhaut und werden deshalb nur noch selten verwendet.

Neben dieser echt kausalen Therapie ist aber auch ein Versuch mit Chlorpropamid (Diabetoral) sowie mit dem Antiepilepticum Tegretal indiziert. Der Wirkungsmechanismus dieser sehr unterschiedlichen chemischen Substanzen beim Diabetes insipidus ist noch völlig ungeklärt. Bei mehreren Patienten konnten wir mit beiden Mitteln über lange Zeit eine voll befriedigende Einstellung erreichen. Darüber hinaus müssen bei den symptomatischen Formen des Diabetes insipidus selbstverständlich die Grundkrankheiten behandelt werden. Operation oder Bestrahlung von Tumoren oder die spezifische Behandlung entzündlicher Erkrankungen können zur spontanen Remission der Polyurie und Polydipsie führen.

3. Krankheiten des Hypophysenvorderlappens

a) Die komplette Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz

Die komplette HVL-Insuffizienz hat eine Unterfunktion der Schilddrüse, der NNR und Gonaden zur Folge. Häufigste Ursache ist eine ischämische Nekrose des HVL, die bei Frauen nach einer Geburt mit schweren Blutungen beobachtet wird *(Sheehan-Syndrom)*. Das Krankheitsbild kann aber auch bei jedem anderen heftigen Blutverlust mit anschließendem Kreislaufschock zustande kommen. Daneben können auch thrombotische Prozesse im Bereich des hypophysären Portalgefäßsystems, entzündliche Granulome sowie intra- und supraselläre Tumoren (Kraniopharyngeome und chromophobe Adenome) eine Zerstörung der Hypophyse verursachen.

Klinik. Das Krankheitsbild entwickelt sich schleichend. Im Gegensatz zu früheren Ansichten be-

wirkt auch der totale Ausfall des HVL niemals eine Kachexie. Die Kranken haben vielmehr einen guten Ernährungszustand, der unter anderem durch die sekundäre Schilddrüseninsuffizienz hervorgerufen wird (Abb. 4). Entsprechend sind die Blutspiegel des proteingebundenen Jods (PBJ), des Thyroxins (T_4) und des Trijodthyronins (T_3) extrem erniedrigt und das Serumcholesterin erhöht. Die Patienten haben eine trockene Haut, frieren und fallen durch ihre Antriebsarmut und die stumpfen, myxödematösen Gesichtszüge auf. Die sekundäre NNR-Insuffizienz führt zu Hypotonie, Hypoglykämie und allgemeiner Adynamie. Da hier im Gegensatz zum klassischen Morbus Addison das hypophysäre ACTH und MSH erniedrigt sind, fällt bei diesen Kranken die „alabasterne" Blässe der Haut auf, die durch einen Pigmentschwund der Epithelien hervorgerufen ist. Die von der primären NNR-Insuffizienz bekannten Störungen des Mineral- und Salzhaushaltes werden bei Kranken mit Hypophyseninsuffizienz ebenso vermißt. Hier ist in der Regel der HHL völlig intakt und auch die Produktion von Aldosteron ist ausreichend.

Der sekundäre Hypogonadismus führt bei Männern und Frauen zu einem Verlust der Achsel- und Schambehaarung sowie dem lateralen Drittel der Augenbrauen. Bei längerem Krankheitsverlauf ist eine allgemeine Osteoporose die Folge. Bei Männern kommt es zur Hodenatrophie und damit zu Libido- und Potenzverlust, bei der Frau sistieren die Menses.

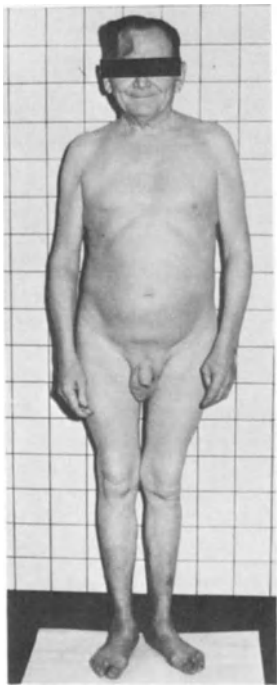


Abb. 4. Sheehan-Syndrom (eigene Beobachtung)

Insgesamt ist das Krankheitsbild der totalen Hypophyseninsuffizienz schon vom Aspekt her leicht zu diagnostizieren. Auch der Umgebung der Kranken fällt der Aktivitätsverlust, der stumpfe Gesichtsausdruck und die für den Hypogonadismus typische Fältelung der Haut in der Umgebung der Augen und des Mundes auf. Die Kombination der verschiedenen hier angeführten Symptome kommt bei keinem anderen Krankheitsbild vor.

Diagnose und Differentialdiagnose. Die klinische Diagnose wird durch typische Laborbefunde bestätigt. Die im Blut nachweisbaren Schilddrüsenhormone (T_3 und T_4) sind erniedrigt und das Cholesterin erhöht. Im Urin ist die Ausscheidung an 17-Ketosteroiden und freiem Cortisol bzw. Gesamtcorticoiden vermindert und Gonadotropine lassen sich nicht nachweisen.

Bei Provokationstesten mit den entsprechenden hypophysiotropen Hormonen (TSH, ACTH, Gonadotropinen) lassen sich die insuffizienten peripheren Drüsen jedoch zu einer vermehrten Hormonproduktion stimulieren. Dagegen fallen die indirekten Provokationsteste (Metopirontest, Insulinhypoglykämie, Argininbelastung), mit denen man beim Stoffwechselgesunden via Hypothalamus eine Freisetzung des hypophysären ACTH oder STH bewirken kann, negativ aus. (Einzelheiten dieser Funktionsteste sind in den Kapiteln der Akromegalie und der Nebennierenrinde-Erkrankungen erläutert.)

Differentialdiagnostisch muß von der echten totalen Hypophyseninsuffizienz am häufigsten die *Anorexia nervosa* abgetrennt werden. Dabei handelt es sich um ein echt psychogenes Krankheitsbild, das vorwiegend labile Mädchen und junge Frauen und nur extrem selten Männer befällt. Aus echten oder eingebildeten Konfliktsituationen flüchten sich diese Kranken in eine Nahrungsverweigerung mit extremer Abmagerung. Kommt es über allgemeinen Eiweißverlust zur echten Kachexie, sistieren zunächst die Gonadotropine und dann das TSH, während das ACTH und die NNR-Funktion noch lange erhalten bleiben. In der Regel ist bei diesen Patientinnen die Scham- und Achselbehaarung unverändert. Kommt es hier durch Auffütterung oder durch Psychotherapie wieder zur Normalisierung des Körpergewichts, so nehmen auch die endokrinen Drüsen wieder ihre Funktion auf. Nicht nur die extreme Abmagerung, sondern auch die abnorme Adipositas kann über noch ungeklärte Mechanismen zu einem hypogonadotropen Hypogonadismus führen. Die präpuberale Fettsucht hatten wir bereits im Kapitel hypothalamischer Erkrankungen besprochen. Eine sekundäre Amenorrhoe findet sich häufig bei Frauen mit exogener Mastfettsucht. Allein

durch Gewichtsreduzierung kommt es bei diesen Kranken ebenso wie bei der früher besprochenen Pubertas tarda spontan zu einer Normalisierung des gonadotropen Funktionskreises.

Therapie. Die Behandlung der Hypophyseninsuffizienz ist heute relativ einfach und immer zufriedenstellend. Eine Substitution mit Hypophysenhormonen ist allerdings nicht indiziert, da sie wegen ihres großmolekularen Charakters nach kurzer Zeit zu Unverträglichkeitserscheinungen führt. Außerdem ist die Therapie unwirtschaftlich und für den Patienten unangenehm, da die Hormone täglich injiziert werden müßten. Deshalb verordnen wir die Hormone der ausgefallenen peripheren Drüsen. Schilddrüsenhormon wird in Form von Thyreoidin oder Novothyral substituiert. Dabei muß man darauf achten, daß man sich mit subnormalen Dosen über mehrere Wochen steigend bis zur vollen Substitution einschleicht. Durch den stark stimulierenden Effekt dieser Hormone kann es leicht zu pectanginösen Beschwerden mit der Gefahr des Herzinfarktes kommen. So beginnt man täglich mit $^1/_4$ Tablette Novothyral und steigert über einen Zeitraum von 4—6 Wochen auf die volle Dosis von $1—1^1/_2$ Tabletten Novothyral pro Tag. NNR-Hormone und Androgene bzw. Oestrogene können sofort in der vollen Substitutionshöhe verabreicht werden. Hier reichen meist 25 mg Cortison, die allerdings bei Streßsituationen, Operationen oder fieberhaften Zuständen auf 50—100 mg pro Tag erhöht werden müssen. Testosteron beim Mann wird meistens in Form einer Depotspritze von 250 mg alle 3 Wochen verabreicht. Für jüngere Frauen bietet sich die Behandlung mit Oestrogenen und Progesteron, wie sie auch als Ovulationshemmer benutzt werden, an.

Hypophysäre Tumoren müssen darüber hinaus selbstverständlich der Operation zugeführt werden. Ist ein suprasellär wachsender Tumor Ursache der Hypophyseninsuffizienz, so kann es nach Entfernung des Tumors auch zu einer Remission der hypophysären Ausfallserscheinungen kommen. Die Kontrolle der hier aufgezeigten lebenslänglichen Substitutionstherapie erfolgt anhand der Bestimmung der beschriebenen Hormonblutspiegel und der Hormonausscheidung im Harn.

b) Die partielle HVL-Insuffizienz (hypophysärer Zwergwuchs)

Der isolierte Ausfall einzelner glandotroper Hormone des HVL wird sehr viel häufiger beobachtet als die komplette HVL-Insuffizienz. Dadurch kann es zu Krankheitsbildern mit sekundärer NNR-Insuffizienz, Hypothyreose oder Hypogonadismus kommen. Die klinische Symptomatologie und Therapie dieser Krankheitsbilder wird in den entsprechenden Kapiteln der betroffenen peripheren Drüsen erläutert. Eine therapeutisch unbeeinflußbare Gesamtschädigung des Organismus resultiert aus diesen Störungen nur dann, wenn die partielle HVL-Insuffizienz im Kindesalter vor der Pubertät auftritt. So werden Intelligenzdefekte als Folge eines Myxödems nur dann beobachtet, wenn der Schilddrüsenmangel das in der Entwicklung befindliche Gehirn des Kleinkindes beeinflußt. Eunuchoider Hochwuchs entwickelt sich nur, wenn der sekundäre Hypogonadismus vor der Pubertät und dem damit verbundenen Schluß der Epiphysenfugen auftritt. Die Diagnose der Insuffizienz einer Partialfunktion des HVL muß deshalb gerade bei Kindern möglichst früh gestellt werden, um die entsprechende Substitution einzuleiten.

Eine gewisse Sonderstellung nimmt die partielle HVL-Insuffizienz mit Mangel an Wachstumshormonen ein. Diese Störung führt beim Erwachsenen nach der Pubertät zu keinen nachweisbaren Ausfallserscheinungen. Beim Kleinkind oder Jugendlichen resultiert jedoch ein proportionierter *Zwerg- oder Minderwuchs* (Abb. 5).

Abb. 5. 8jähriger, 91 cm großer Patient mit hypophysärem Zwergwuchs (Normalgröße für dieses Alter 127 cm) (eigene Beobachtung)

Die *pathogenetische Ursache* der partiellen HVL-Insuffizienz mit isoliertem Mangel an STH ist bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten unbekannt. Die Häufung dieses partiellen glandotropen Defektes in bestimmten Familien läßt an eine hereditäre Form des Zwerg- bzw. Minderwuchses denken. Darüber hinaus werden geburtstraumatische Läsionen des Zwischenhirns oder frühkindliche encephalitische Prozesse als auslösendes Moment dieses „idiopathischen" Krankheitsbildes diskutiert, aber nur in den seltensten Fällen verifiziert. Mit überwiegender Wahrscheinlichkeit muß die Störung im Hypothalamus lokalisiert werden, was sich jedoch erst eindeutig beweisen läßt, wenn uns synthetisches Releasing-Hormon für STH zur Diagnostik der Funktion des HVL zur Verfügung steht. Nur bei wenigen Kranken lassen sich raumfordernde Prozesse wie Adenome, Kraniopharyngeome und Granulome nachweisen, auf die Hirndruckerscheinungen, Gesichtsfeldausfälle und eindeutige Röntgenbefunde des Schädels aufmerksam machen. In diesen Fällen ist die

Ätiologie klar, die Diagnose einfach und die Prognose allein von der Operabilität des tumorösen Prozesses abhängig.

Klinik. Bei Kindern mit angeborenem STH-Mangel ist die Entwicklung in den ersten Lebensjahren noch normal. Die Wachstumsverzögerung fällt meist erst im Schulalter auf. Der Minderwuchs ist proportional. Das röntgenologisch bestimmte Knochenalter ist jünger als es dem wirklischen Alter entspricht. Die in älteren Lehrbüchern beim Minderwuchs beschriebenen Symptome wie Intelligenzdefekte, trockene Haut und Hypogonadismus treten nur dann auf, wenn neben dem STH-Mangel auch andere glandotrope Hormone des HVL vermindert sezerniert werden.

Die Diagnose und Differentialdiagnose werden heute mittels radioimmunologischer Bestimmung von STH im peripheren Blut gestellt. Als Funktionstest hat sich besonders die i.v. Argininbelastung sowie Insulinhypoglykämie bewährt. Nach Infusion von 30 g Arginin oder Injektion von 0,1 E Alt-Insulin pro Kilogramm Körpergewicht kommt es beim Stoffwechselgesunden zu einem signifikanten Anstieg von STH im Blut. Fehlender Anstieg bei niedrigen Ausgangswerten spricht somit für einen hypophysären STH-Mangel. Bei anderen Krankheitsbildern mit Kleinwuchs wie *Chondrodystrophie* und dem *Turner-Syndrom* sind die STH-Blutspiegel dagegen normal.

Therapie. Die kausale Therapie des hypophysären Zwergwuchses besteht in der Langzeittherapie mit menschlichem STH. Dies ist allerdings sehr teuer und bisher nur an wenigen Patienten mit z.T. überraschend guten Erfolgen angewendet worden.

Das verfügbare STH ist deshalb so beschränkt, weil sich nur das aus Hypophysen von Primaten und verstorbenen Patienten gewonnene Hormon für die Therapie beim Menschen eignet. Dagegen hat sich das STH von niederen Tierklassen wie dem Rind und dem Schwein, die sehr viel größere Molekulargewichte haben, beim Menschen als unwirksam erwiesen. Aus einer menschlichen Hypophyse lassen sich durchschnittlich 5 mg reines STH extrahieren, das man in je 2 Einzelinjektionen pro Woche tief i.m. verabfolgen muß. Leider kommt es auch damit bei den meisten Patienten schon nach 6—12 Monaten zu Unverträglichkeitserscheinungen und somit nach einer sicheren Größenzunahme von 1 cm pro Monat auch unter fortlaufender Therapie zu einem erneuten Wachstumsstillstand. Eine Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten ist auch hier nur durch das synthetische Releasing-Hormon für STH zu erwarten.

Ist der Minderwuchs mit sekundärer Hypothyreose und Hypogonadismus kombiniert, so kommt es auch unter der alleinigen Substitution mit Schilddrüsenhormonen und Sexualhormonen noch zu einem gewissen Wachstumsschub. Da für die meisten Kranken das oben erwähnte STH auch für einen kurzfristigen Therapieversuch nicht zur Verfügung steht, sollte in jedem Fall eine exakte endokrinologische Diagnostik erfolgen, um die hier angedeutete Behandlung mit Schilddrüsenhormon und Sexualhormonen auszunutzen. Allerdings sollte man bedenken, daß Oestrogene und Testosteron den Epiphysenschluß beschleunigen, der ein weiteres Wachstum dann völlig ausschließt.

c) Akromegalie und Gigantismus

Die Krankheitsbilder der Akromegalie und des Gigantismus sind durch eine vermehrte STH-Sekretion verursacht. Das vermehrte Wachstumshormon führt nur beim Jugendlichen, solange die Epiphysenfugen offen sind, zum Gigantismus, während beim Erwachsenen lediglich ein unproportioniertes Wachstum der Körperspitzen (Acren) möglich ist (Abb. 6). Dieses letzte Krankheitsbild wurde erstmals 1886 von Pierre Marie beschrieben.

Ursache der vermehrten STH-Produktion ist ein oft expansiv wachsendes eosinophiles Adenom des HVL. In Ruhe ist das radioimmunologisch meßbare STH im Serum bei diesen Kranken um das 10—100fache erhöht. Überschreitet das eosinophile Adenom eine bestimmte Größe, kommt es zur Druckatrophie der übrigen Zellen und damit zum sekundären Hypogonadismus und womöglich auch zur Insuffizienz der anderen von der Hypophyse gesteuerten Funktionskreise. Bei der Kombination mit Hypogonadismus kommt es beim Jugendlichen zur verzögerten Pubertät und dann zum disproportionierten eunuchoiden Hochwuchs. Beginnt das Krankheitsbild erst nach der Pubertät, wachsen nicht nur die Acren, sondern auch die inneren Organe wie Herz, Leber und Milz (Splanchnomegalie).

STH gehört in die Gruppe der anabol wirksamen Hormone. Die für einen Stoff- bzw. Eiweißansatz notwendigen Energien bezieht der Organismus durch den lipolytischen Effekt von

Abb. 6. Akromegalie (eigene Beobachtung)

STH und die damit verbundene vermehrte Fettverbrennung. Die vermehrten Fettsäuren im Blut hemmen ihrerseits die Glucoseoxydation und führen so zu einer Hyperglykämie, die dann sekundär für einen Hyperinsulinismus verantwortlich ist. Die vermehrte STH-Sekretion kann so über eine allmähliche Erschöpfung der β-Zellen einen manifesten Diabetes mellitus erzeugen. Umgekehrt führt beim Gesunden Zufuhr von Eiweiß oder jede Hypoglykämie zu regulatorischen STH-Ausschüttungen. Diesen Mechanismus benützen wir bei den in dem vorherigen Kapitel beschriebenen Funktionstesten für die hypophysäre STH-Reserve. Die typischen eosinophilen Adenome des HVL unterliegen aber ebenso wie die meisten anderen endokrin aktiven Tumoren nicht mehr der physiologischen Regulation, so daß die Belastungsteste in der Regel negativ ausfallen.

Klinik. Die klinische Symptomatologie ergibt sich zwanglos aus der hier angedeuteten Pathophysiologie sowie der spezifischen Wirkung von STH. Das Krankheitsbild entwickelt sich schleichend. Beim Erwachsenen wachsen Nase, Ohren, Kinn, Zunge, Hände und Füße sowie auch sämtliche inneren Organe (Abb. 7). Aus der Vergrößerung des Unterkiefers ergibt sich der typische Unterbiß. Die Haut wird dicker, ist meist fettig und weist eine Hyperhidrosis und Hypertrichosis auf. Durch Vergrößerung des Kehlkopfes kommt es zu heiserer und tiefer Stimme. Neben echtem Wachstum kommt es aber besonders an den Extremitäten zu einer groben Verbreiterung und teigigen Verdickung der Phalangen. An den inneren Organen kann insbesondere eine Kardiomegalie in Verbindung mit einem Hypertonus zum akuten Herzversagen führen.

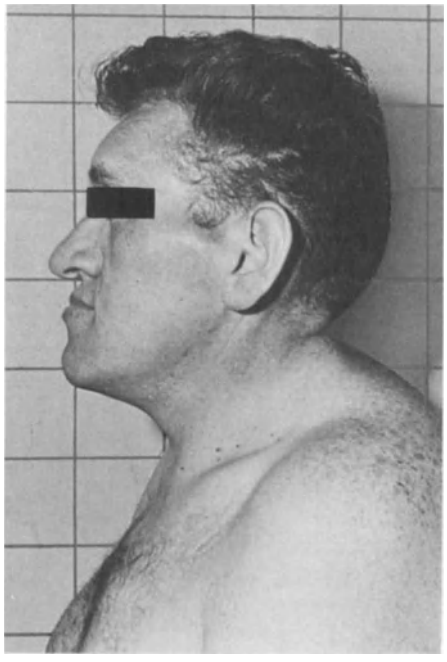


Abb. 7. Akromegalie (Patient wie auf Abb. 6)

Laborchemisch läßt sich bei langem Verlauf der Erkrankung (5—10 Jahre) in einem hohen Prozentsatz der Kranken ein latenter oder manifester Diabetes mellitus feststellen. Liegt eine diabetische Disposition vor, so kann auch die kurzfristige STH-Überproduktion zum Diabetes mellitus führen. Immer ist aber ein Hyperinsulinismus im Serum nachweisbar. Neben diesen Symptomen sind Zeichen des sekundären Hypogonadismus sowie der sekundären Hyperthyreose bei vielen Patienten nachweisbar, während die NNR-Funktion in der Regel noch normal ist.

Röntgenologisch läßt sich die Erweiterung der Sella turcica nachweisen. Kommt es zu einem suprasellären Wachstum des Tumors, kann es durch Schädigung des Chiasma nervi optici zu Gesichtsfeldausfällen im Sinne der bitemporalen Hemianopsie kommen. Trotz der oft jahrelang zunehmenden Veränderungen an Gesicht und Extremitäten sind der Kopfschmerz und die drohende Erblindung oft der erste Grund für den Weg zum Arzt.

Der Krankheitsverlauf der Akromegalie weist Zeiten mit Schüben und gelegentlichen Remissionen auf. Der scheinbare Stillstand von manchmal vielen Monaten kann durch Blutungen in den Tumor hinein verursacht sein. Eine echte Spontanheilung ist aber selten, weshalb jede Akromegalie heute der aktiven Therapie zugeführt werden sollte.

Die *Diagnose* und *Differentialdiagnose* ist bei längerem Verlauf der Akromegalie vom klinischen Aspekt leicht zu stellen. Die röntgenologisch nachweisbare Erweiterung der Sella turcica bestätigt den klinischen Verdacht. Wir sollten aber bestrebt sein, die Akromegalie in ihren frühesten Anfängen zu diagnostizieren, wenn diskrete Veränderungen der Gesichtszüge noch nicht sicher von Normvarianten unterschieden werden können. In diesem Frühstadium kann allein die Messung des STH-Blutspiegels Auskunft über die sekretorische Aktivität und Progredienz eines womöglich noch sehr kleinen Hypophysen-Adenoms geben. Die STH-Bestimmung wird schließlich durch den Nachweis erhöhter Insulinaktivitäten im Serum ergänzt, was für die Akromegalie typisch ist und auch bei Kranken mit normaler Glucosetoleranz gefunden wird.

Therapie. Bis vor wenigen Jahren, als der direkte Nachweis von STH im Blut nicht möglich war, entschloß man sich nur beim Nachweis großer Hypophysenadenome mit deutlichen Drucksymptomen und beginnender Opticusatrophie zum aktiven operativen Vorgehen. Verbesserte operative Technik

und exakte Bestimmung der STH-Aktivitäten im Blut rechtfertigen heute das möglichst frühzeitige chirurgische Eingreifen. Bei noch sehr kleinen eosinophilen Adenomen zu Beginn der Erkrankung stellt die Radiohypophysektomie mittels Yttrium oder Iridium die Methode der Wahl dar. Die radioaktiven Partikel werden stereotaktisch in die Hypophysenloge implantiert. Der Eingriff ist in der Hand des Geübten harmlos, führt schon nach wenigen Wochen zu einer signifikanten Erniedrigung des STH-Blutspiegels und kann im Falle eines Rezidivs auch mehrfach wiederholt werden. Kommt es auch nach wiederholter Yttrium-Implantation zu einem Rezidiv oder liegt ein großes, suprasellär wachsendes Adenom vor, so ist die hirnchirurgische Entfernung oder auch totale Hypophysektomie indiziert.

Nach gelungener Operation kommt es zu einer deutlichen Abschwellung der Weichteilveränderungen und damit zu einer Besserung der akromegalen Veränderungen, die sich an den Extremitäten durch die vor und nach der Operation durchgeführte Messung der Wasserverdrängung objektivieren läßt. Auch der Hyperinsulinismus und die latent diabetische Stoffwechsellage normalisieren sich in der Regel.

Gegenüber diesem aktiv chirurgischen Vorgehen ist die früher viel benutzte Röntgentiefenbestrahlung der Hypophyse in den Hintergrund getreten. Dabei besteht die Gefahr der Blutung in den Tumor mit oft tödlichem Ausgang.

d) Der Morbus Cushing

Harvey Cushing beschrieb im Jahre 1932 das nach ihm benannte Krankheitsbild, das er in seiner ersten Veröffentlichung als basophilen Pituitarismus bezeichnet hatte. Pathologisch-anatomisch waren die Nebennieren dieser Kranken hyperplastisch, und immer fand sich ein basophiles Hypophysenadenom, das als Ursache der Krankheit angesehen wurde. Tatsächlich sprachen diese Patienten nicht selten auf eine Röntgenbestrahlung der Hypophyse oder nach einer operativen Exstirpation des Tumors mit einem Rückgang der klinischen Symptome an. Die primär hypophysäre Genese des Krankheitsbildes war damit bewiesen. Die klinische Symptomatologie dieses relativ seltenen Krankheitsbildes mit Vollmondgesicht, Büffelnacken, Stammfettsucht mit rotblauen Striae im Bereich der Hüften und im Gegensatz dazu grazilen Extremitäten, einer durch Muskelatrophie verursachten Adynamie und allgemeiner Osteoporose des Skeletes entspricht den Befunden des Hypercorticismus und ist deshalb im Kapitel der Erkrankungen mit primärer NNR-Überfunktion ausführlich dargestellt (Abb. 8).

Zahlreiche Autopsien nach der Erstbeschreibung von Cushing zeigten jedoch, daß in der überwiegenden Mehrzahl dieser Kranken kein Hypophysentumor nachweisbar ist, obwohl die bilaterale NNR-Hyperplasie eine primär hypothalamisch-hypophysäre Genese vermuten läßt. Zur Deutung dieses auch als „Funktions-Cushing" bezeichneten Krankheitsbildes wurden deshalb in der Vergangenheit verschiedene Hypothesen diskutiert. So sollte beim Morbus

Abb. 8. Morbus Cushing mit doppelseitiger NNR-Hyperplasie (eigene Beobachtung)

Cushing eine gesteigerte Empfindlichkeit der NNR gegen normale ACTH-Konzentrationen vorliegen. Von anderen Autoren wurde vorgebracht, daß ein bestimmtes α-Globulin des Serums (Transcortin), welches spezifisch Cortisol zu binden vermag, bei diesen Kranken erniedrigt sei und dadurch das biologisch aktive Cortisol beim Morbus Cushing absolut erhöht werde.

Die endgültige Klärung der Pathogenese des Morbus Cushing mit doppelseitiger NNR-Hyperplasie gelang in den 60er Jahren durch die Entwicklung exakter Bestimmungsmethoden für ACTH in den Körperflüssigkeiten. Die bei Stoffwechselgesunden unter Ruhebedingungen nachweisbare Tagesrhythmik von ACTH und Cortisol im Plasma (Abb. 9) war bei diesen Kranken zugunsten einer nur mäßig erhöhten Dauersekretion über 24 Std aufgehoben. Berechnet man das Integral der Tagesverlaufskurven von ACTH, so resultiert beim Cushing-Kranken auch ohne absolute Erhöhung der Einzelwerte allein durch die Konstanz der Sekretion eine Verdoppelung der Hormonproduktion pro 24 Std, die auch im Experiment zur Ausbildung einer NNR-Hyperplasie ausreicht. Damit konnte die eindeutig hypophysäre Genese dieses Krankheitsbildes auch ohne morphologische Veränderungen an der Hypophyse einwandfrei bewiesen werden. Diese Erkenntnis wird auch aus dem rechten Teil der Abbildung deutlich, der die gleichen Untersuchungen bei Cushing-

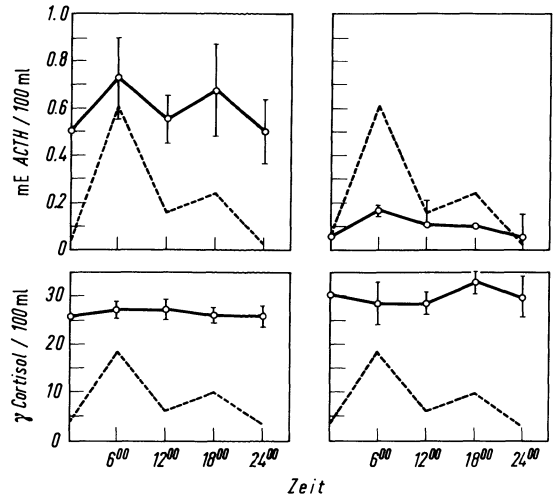


Abb. 9. Verhalten von ACTH und Cortisol im Plasma von unbehandelten Patienten mit hypophysärem Morbus Cushing und doppelseitiger NNR-Hyperplasie (n = 16) (zum Vergleich Normalpersonen) (eigene Untersuchungen).
Verhalten von ACTH und Cortisol im Plasma von unbehandelten Cushing-Kranken mit einseitigem NNR-Tumor (n = 4) (zum Vergleich Normalpersonen) (eigene Untersuchungen)

Kranken mit einseitigem NNR-Tumor zeigt. Auch hier ist der Cortisolblutspiegel absolut erhöht und zeigt keine Schwankungen im Tagesablauf. Im Gegensatz zum Morbus Cushing sind hier die ACTH-Blutspiegel, wie es nach den Regeln des Rückkoppelungsmechanismus zu erwarten ist, eindeutig erniedrigt. Als pathogenetische Ursache des Morbus Cushing mit doppelseitiger NNR-Hyperplasie ohne nachweisbaren Hypophysentumor muß deshalb ein verstärkter Sekretionsdruck des hypothalamischen CRH angenommen werden, das die Hypophyse zur Mehrproduktion anregt. Der erhöhte Cortisolblutspiegel ist für die Aufhebung der Tagesrhythmik verantwortlich.

Bei der *Diagnose und Differentialdiagnose* muß diesen pathogenetischen Überlegungen Rechnung getragen werden. Zunächst muß der für das klinische Krankheitsbild verantwortliche Hypercorticismus durch Messung des Plasma-Cortisol sowie der Ausscheidung von Cortisol bzw. Gesamtcorticoiden im 24 Std-Harn nachgewiesen werden. Die Bestimmung von Cortisol im Plasma sollte nur unter absoluten Ruhebedingungen in der Klinik und unter Berücksichtigung der physiologischen Tagesrhythmik durch mehrfache Bestimmung am Morgen und in den Nachtstunden erfolgen. Die Unterscheidung zwischen primärem und sekundärem Hypercorticismus kann dagegen nur mit verschiedenen Funktionstesten erfolgen, weil die biologische oder radioimmunologische Bestimmung von ACTH im Serum heute für die Routinediagnostik noch nicht zugänglich ist und die sehr seltenen basophilen Hypophysentumoren meist so klein sind, daß sie der röntgenologischen Diagnostik entgehen. Es bieten sich die Belastungsteste mit exogenem ACTH und die verschiedenen Hemmteste mit dem künstlichen Steroid Dexamethason an (s. ausführliche Beschreibung im Kapitel der NNR-Erkrankungen). Überschießender Anstieg nach Belastung und deutlicher Abfall nach hypothalamischer Bremsung spricht für hyperplastische NNR und damit für die primär hypothalamisch-hypophysäre Genese.

Die *Therapie* des klassischen Morbus Cushing sowie des sog. Hyperfunktions-Cushing ohne nachweisbaren Hypophysentumor muß immer zunächst die Beseitigung des Hypercorticismus zum Ziel haben. Ist die hypophysäre Genese eindeutig geklärt, so kann die Radiohypophysektomie mittels Yttrium-Implantation, bei größerem basophilem Adenom auch die operative Hypophysektomie erwogen werden. Abb. 10 zeigt den guten therapeutischen Erfolg bei einer Patientin wenige Monate nach der Yttrium-Implantation. Die Erfahrung hat jedoch gezeigt, daß dieser zwar harmlose Eingriff eine hohe Rezidivquote aufweist. Der verstärkte hypothalamische Sekretionsdruck von CRH führt in der Regel innerhalb eines Jahres zum Rezidiv mit vermehrter ACTH- und Cortisolsekretion.

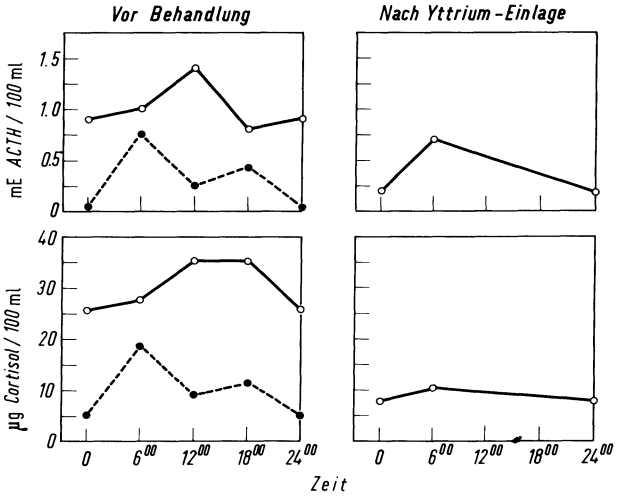


Abb. 10. Verhalten von ACTH und Cortisol im Plasma einer Patientin mit hypophysärem Morbus Cushing vor und nach Yttrium-Implantation in die Hypophyse (eigene Untersuchungen). Zum Vergleich das Verhalten von Normalpersonen

Nach diesen enttäuschenden Erfahrungen mit einer partiellen Hypophysenausschaltung ist man in den letzten Jahren zur totalen bilateralen Adrenalektomie als Behandlung der Wahl zurückgekehrt. Das Operationsrisiko ist durch sorgfältige prä- und postoperative Betreuung mit Verwendung von reinen NN-Hormonen auf ganz geringe Prozentzahlen vermindert worden. Nach einer solchen Operation ist der Kranke dann allerdings wie ein Addison-Patient auf eine lebenslängliche Substitutionstherapie angewiesen. Durch diese endokrine Dauerinvalidität wird eine rasche und definitive Heilung einer Krankheit erkauft, die ohne Behandlung im Durchschnitt innerhalb von 5—7 Jahren zum Tode führen würde.

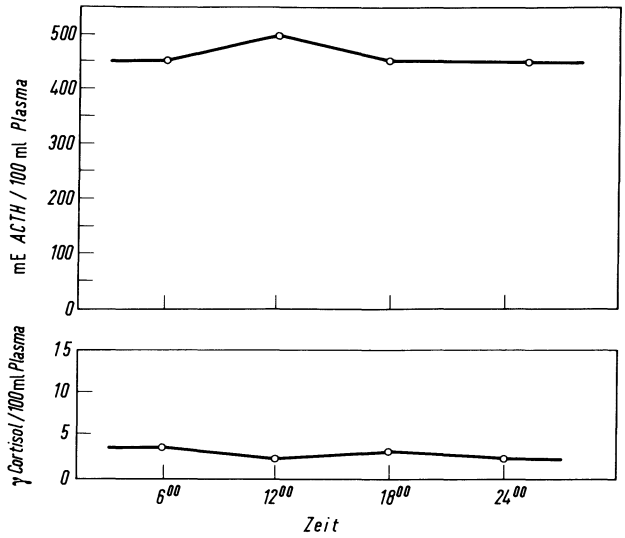


Abb. 11. Verhalten von ACTH und Cortisol im Plasma bei einer Patientin mit hypophysärem Morbus Cushing 3 Wochen nach totaler Adrenalektomie (eigene Untersuchung)

Die günstige Prognose dieser Behandlungsart bewirkt aber in ca. 10% der Fälle als Komplikation die Ausbildung eines Hypophysentumors. Dieses als *Nelson-Syndrom* bekannte Phänomen wird durch eine extreme ACTH-Ausschüttung nach der Adrenalektomie verursacht. Abb. 11 zeigt die Hormonblutspiegel bei einer Patientin kurz nach der Adrenalektomie und bestätigt damit die eingangs erläuterten pathogenetischen Überlegungen. Klinisch zeigen solche Patienten trotz ausreichender Substitutionstherapie eine Hautpigmentation wie unbehandelte Addison-Kranke. In der Regel kommt es innerhalb weniger Jahre zur spontanen Remission der hypothalamisch-hypophysären Überfunktion, die am Rückgang der Pigmentierung erkannt wird. Solange die Pigmentation besteht, soll die mögliche Ausbildung eines Hypophysentumors durch regelmäßige Röntgenkontrollen der Sella frühzeitig erkannt werden. Erst wenn dieser Verdacht bestätigt ist, muß eine operative Hypophysektomie erwogen werden.

C. Krankheiten der Schilddrüse

LUDWIG WEISBECKER

Mit 1 farbigen Abbildung

Die Schilddrüse besteht aus 2 Lappen, die durch eine schmale Brücke, den Isthmus, miteinander verbunden sind. Ein bis zum Zungenbein hochziehender Lobus pyramidalis, Rest des fetalen Ductus thyreoglossus, ist inkonstant. Die Drüse wiegt im Mittel 30—50 g. Sie entwickelt sich aus dem Primitivpharynx und ist mit dem embryonalen Pharynx durch den Ductus thyreoglossus verbunden, dessen orales Ende nach der Rückbildung das Foramen caecum am Zungengrund bildet. Die Schilddrüse ist ein gefäß- und nervenreiches Organ. Die sympathischen und parasympathischen Nerven regeln in erster Linie die Durchblutung. Das wesentliche histologische Element sind die Follikel. Das Follikelepithel bildet das in vivo flüssige Kolloid, das im Follikellumen gespeichert wird. Die Follikel der ruhenden Schilddrüse enthalten viel Kolloid, ihr Epithel ist niedrig. Die Follikel der aktiven Schilddrüse sind klein, mäßig mit Kolloid gefüllt, ihr Epithel ist hoch, das Zwischengewebe vermehrt. Die Schilddrüse bildet außer den von den Follikelepithelien produzierten beiden typischen Schilddrüsenhormonen Thyroxin-Tetrajodthyronin (T_4) und Trijodthyronin (T_3) noch Thyreocalcitonin, ein Proteohormon, das von den parafollikulären Zellen (C-Zellen) gebildet wird, die Knochenresorption hemmt und dadurch den Calciumspiegel senkt. Thyroxin ist die jodreichste Substanz des Organismus. Thyroxin und Trijodthyronin bilden an Eiweiß gebunden als Thyreoglobulin die intrathyreoidale, hormonal unwirksame Speicherform der Schilddrüsenhormone. Die Schilddrüse bildet nur die biologisch aktiven linksdrehenden Formen. Freies Thyroxin und Trijodthyronin wirken qualitativ gleich. Wegen seiner schwächeren Eiweißbindung wirkt Trijodthyronin schneller, aber kürzer und 20mal intensiver als Thyroxin.

Durch Anlagerung von Jod an Tyrosin entstehen enzymatisch Mono- bzw. Dijodtyrosin, die ebenfalls enzymatisch zu Trijod- bzw. Tetrajodthyronin kondensiert werden. Die Hauptmenge des im Blut enthaltenen Thyroxins und Trijodthyronins ist an ein spezifisches hormonbindendes Globulin gebunden und biologisch inaktiv. Nur ein

geringer Teil kreist frei und damit biologisch aktiv im Blut. Die Schilddrüse nimmt 95% des mit der Nahrung, dem Wasser und der Atemluft zugeführten Jods auf und führt es im Bedarfsfalle innerhalb weniger Stunden in die Hormonform über. Die Intensität der Jodaufnahme ist abhängig vom Funktionszustand der Schilddrüse. Eine normal funktionierende Schilddrüse enthält 10—20 mg Jod. Ein aktiviertes Organ enthält weniger Jod als ein ruhendes, da bei Aktivität Jod rasch in die Hormonform überführt und ins Blut abgegeben wird (gesteigerter Jodumsatz). Jodaufnahme, Hormonsynthese, Hormonabgabe und Schilddrüsengröße werden vom Thyreotropen-Hormon (TSH) des Hypophysenvorderlappens geregelt. Unter dem Einfluß von TSH nimmt die Schilddrüse vermehrt Jod auf, werden mehr Schilddrüsenhormone synthetisiert, wird vermehrt Thyreoglobulin gebildet und vermehrt Thyroxin und Trijodthyronin aus Thyreoglobulin freigesetzt, das heißt, TSH wandelt eine ruhende Schilddrüse in eine aktive um, das Kolloid schwindet, die Follikelepithelzellen werden höher und zahlreicher (Hypertrophie, später Hyperplasie). Der Blutspiegel des freien, biologisch aktiven Thyroxins bzw. Trijodthyronins regelt Produktion und Abgabe von TSH.

Hohe Konzentrationen hemmen, niedrige steigern die Abgabe eines hypothalamischen Faktors, des Thyreotropin releasing factors (TRF) und damit die Produktion und Abgabe von TSH (Feed back mechanism, Rückkoppelungsmechanismus). Daneben gibt es noch eine direktere Rückkoppelung zwischen Schilddrüsenhormon und TSH. Häufig wird eine Schilddrüsenüberfunktion nicht durch TSH verursacht, sondern durch eine langwirkende, schilddrüsenstimulierende Substanz, LATS (Long acting thyroid stimulator). LATS ist ein γ-Globulin, ein Immunoglobulin, das wahrscheinlich krankhafterweise in Lymphocyten gebildet wird.

Die normale menschliche Schilddrüse bildet täglich ca. 0,2—0,4 mg Thyroxin und ca. 10—20 µg Trijodthyronin. Der tägliche Jodbedarf beträgt 100—200 µg. Physiologische Konzentrationen der Schilddrüsenhormone steigern die Eiweißsynthese und Bildung energiereichen Phosphates, erhöhte Konzentrationen steigern die Verbrennungen im Organismus und den Sauerstoffverbrauch ohne entsprechende Bildung energiereichen Phosphates (Entkoppelung). Dem parallel steigt der Grundumsatz an, wird Eiweiß vermehrt abgebaut und werden Harnsäure, Harnstoff, Kreatin, Kreatinin, Hydroxyprolin, Tyrosin und andere Aminosäuren vermehrt ausgeschieden. Die Stickstoffbilanz wird negativ. Die mit der Nahrung aufgenommenen Kohlenhydrate werden verbrannt und nicht zu Glykogen aufgebaut. Die Fettverbrennung ist gesteigert, die Fettsynthese herabgesetzt. Die gesteigerten Verbrennungsprozesse erhöhen den Sauerstoffbedarf und damit die Anforderungen an Herz- und Kreislauf. Pulsfrequenz und Blutumlaufsgeschwindigkeit steigen an. Durch periphere Gefäßerweiterungen wird die Abgabe der vermehrt gebildeten Wärme gefördert (gesteigerte Wärmevektion). Schlag- und Minutenvolumen nehmen bei gleichzeitiger Vergrößerung der Blutdruckamplitude zu. Der Sympathicotonus ist erhöht, die Empfindlichkeit gegenüber physiologischen Konzentrationen von Sympathinen gesteigert. Die neuromuskuläre Erregbarkeit ist erhöht. Unter subnormalen Konzentrationen der Schilddrüsenhormone sind die Verbrennungsvorgänge reduziert und der Grundumsatz erniedrigt. Der Organismus bildet vermehrt Mucopolysaccharideiweißkomplexe, die große Mengen Wasser binden. Die neuromuskuläre Erregbarkeit ist erniedrigt. Alle Stoffwechselvorgänge und vegetativen Regulationen laufen verlangsamt ab.

Die Schilddrüsenfunktion kann mit direkten oder indirekten Methoden gemessen werden. Mit den direkten Methoden werden die absoluten oder relativen Hormon- bzw. Hormonjodkonzentrationen gemessen, mit den indirekten Methoden die Wirkung der Schilddrüsenhormone auf verschiedene Funktionen.

Die Bestimmung der freien bzw. gebundenen Schilddrüsenhormone im Blut ist technisch außerordentlich schwierig. Der normale Hormonspiegel im Plasma beträgt 6—14 µg-%. Einfacher ist die Bestimmung des Hormonjods. Gemessen wird das nicht radioaktive proteingebundene ^{127}J (PBJ). Die Normalwerte im Plasma liegen zwischen 4 bis 8 µg-%. Mit dieser Methode werden allerdings auch hormoninaktive jodierte Metaboliten erfaßt. Erst nach Extraktion mit Butanol (BEJ) kann das Thyroxin- und Trijodthyroninjod isoliert bestimmt werden. Die Normalwerte betragen 3—6 µg-%. Grundlage der Radiojodteste zur Bestimmung der Geschwindigkeit und Intensität der Jodaufnahme, Jodabgabe und des Jodumsatzes ist die Tatsache, daß radioaktives Jod wie nicht aktives Jod von der Schilddrüse aufgenommen und zum größten Teil in die Hormone eingebaut wird. Für den 2-Phasen-Test belastet man mit 20—60 µCi ^{131}J oral, mißt nach 2,24 und 48 Std die Gesamtstrahlungsaktivität über der Schilddrüse und gibt diese in Prozenten der gegebenen Aktivität an. Der normale 2 Std-Wert liegt bei 20%, der 24 Std-Wert zwischen 40 und 45%, der 48 Std-Wert zwischen 45 und 50%. Bei älteren Menschen sind die Werte niedriger. Der 2 Std-Wert ist abhängig von der täglichen Jodaufnahme. Er ist z.B. höher in Jodmangel- und niedriger in Jodüberschußgebieten. 48 Std nach der Belastung enthält das Serum normalerweise bis zu 0,25% Aktivität der gegebenen Dosis l/Serum, davon beträgt der Anteil des proteingebundenen ^{131}J weniger als 0,2% l/Serum. Bei beschleunigtem Jodumsatz ist dieser Wert erhöht. Die Jodumsatzgeschwindigkeit wird durch Bestimmung der effektiven Halbwertszeit gemessen. Bei normalem Umsatz ist nach ca. 6 Tagen die über der Schilddrüse gemessene Aktivität auf die Hälfte der Anfangsaktivität abgesunken, bei beschleunigtem Umsatz nach kürzerer und bei verlangsamtem Umsatz nach längerer Zeit. Durch systematisches Abtasten und Registrieren der Jodaktivität über der gesamten Schilddrüse mit dem Szintillationszähler (Scanner) erhält man ein Strich-, Punkt- oder Farbbild (Colorscanner) entsprechend der Aktivitätsverteilung über der Schilddrüse. Mit dieser Methode werden Größe, Form und Lage der Schilddrüse sowie die Jodspeicherung und deren Intensität bestimmt.

Wird die Ausschüttung von TSH durch 100 µg Trijodthyronin täglich oral 6—10 Tage lang supprimiert, so nimmt bei normaler Schilddrüsenfunktion die Radiojodspeicherung ab (Suppressionstest). Injiziert man 3 Tage lang täglich 100 I.E. TSH, so nimmt die Jodavidität und damit die Radiojodspeicherung zu. Die Jodspeicherung wird jeweils durch das Szintigramm und den 2-Phasen-Test nachgewiesen. Mit dem Radiojodtrijodthyroninintest (T_3-Test) wird die Sättigung des thyroxinbindenden Globulins (TBG) mit Schilddrüsenhormon bestimmt. Je mehr Schilddrüsenhormon im Blut an Globulin gebunden kreist, desto geringer ist die Bindungskapazität des TBG, d.h. desto mehr radioaktives Trijodthyronin wird an den zugesetzten Kunstharzschwamm adsorbiert. Normalerweise werden 30—40% des zugesetzten Radiojodthyronins vom Kunstharz aufgenommen. Bei Hyperthyreose wird mehr, bei Hypothyreose weniger adsorbiert. Der T_3-Test wird nicht, wie alle bisher besprochenen Bestimmungen, durch vorhergehenden Kontakt mit Jodpräparaten gestört.

Die früher gebräuchlichste indirekte Methode, die Grundumsatzbestimmung, ist als zu unzuverlässig, störanfällig und unspezifisch heute obsolet, von der Hypothyreose abgesehen. Eine brauchbare indirekte Methode zur Funktionsdiagnostik der Schilddrüse ist die Bestimmung des Blutcholesterols. Die Normalwerte schwanken zwischen 180 und 250 mg-%. Bei der Hypothyreose sind die Werte fast immer erhöht, bei der Hyperthyreose niedrig normal bis erniedrigt. Auch die Kontraktions- bzw. Erschlaffungszeit des Gastrocnemius nach Schlag auf die Achillessehne ist u.a. von der Schilddrüsenfunktion abhängig. Die Normalwerte streuen zwischen 0,25—0,3 sec. Werte unter 0,2 sec sprechen für eine Hyperthyreose, Werte über 0,4 sec für eine Hypothyreose. Diese Methode ist vor allem für die Verlaufsdiagnostik geeignet. In besonderen Fällen ist die Schilddrüsendiagnostik zu ergänzen durch Bestimmung von

Thyreotropin (TSH), der langwirkenden schilddrüsenstimulierenden Substanz LATS und des hypophysären exophthalmusproduzierenden Faktors (EPF). Bei Patienten mit endokriner Ophthalmopathie muß zur Diagnose und Verlaufskontrolle die Protrusio bulbi nach Hertel bestimmt werden. Die Normalwerte von 16—18 mm können beim Exophthalmus auf Werte bis zu 30 mm ansteigen. Bei Verdacht auf Immunothyreopathien müssen Antikörper gegen Thyreoglobulin (Hämagglutinationstest nach Boyden) und komplementbindende Antikörper bestimmt werden.

1. Kropf — Struma

Mit Kropf oder Struma werden partielle oder diffuse Vergrößerungen der Schilddrüse bezeichnet. Die häufigste Form ist die blande, d.h. euthyreote Struma. Bei Hypo- bzw. Hyperthyreosen ist eine Struma kein obligates Symptom.

Der Kropf kommt endemisch oder sporadisch vor. Der endemische Kropf ist umweltbedingt. Endemiegebiete sind die Alpen, der Schwarzwald, aber auch bestimmte Küstengebiete. Jugendliche sind bevorzugt betroffen, das weibliche 6mal häufiger als das männliche Geschlecht. Spezielle Manifestationszeiten sind Pubertät, Schwangerschaft und Klimakterium. Der sporadische Kropf ist eine familiäre Erkrankung und wesentlich seltener als der endemische.

Pathologische Anatomie. Man unterscheidet den Kolloidkropf (Struma colloides) mit großen kolloidgefüllten Follikeln vom parenchymatösen Kropf (Struma parenchymatosa) mit vielen kleinen kolloidarmen Follikeln. Aus den weichen parenchymatösen Kröpfen entsteht durch Fibrosierung des interfollikulären Gewebes der fibröse Kropf. Auch der Knotenkropf entwickelt sich aus einer weichen Struma. Die Knoten sind meist von einer Bindegewebskapsel umgeben und histologisch wie ein parenchymatöser oder Kolloidkropf aufgebaut. Sekundär können die Knoten nekrotisieren und anschließend verkalken oder sich zu flüssigkeitsgefüllten Cysten umwandeln. Der Knotenkropf ist fast nie symmetrisch, unterscheidet sich dadurch vom meist diffus vergrößerten, parenchymatösen oder Kolloidkropf. Relativ häufig ist die retrosternale Struma, der Tauchkropf.

Ätiologie und Pathogenese. Eine der häufigsten Ursachen ist der Jodmangel. In Kropfgegenden enthalten Wasser, Boden, Nahrungsmittel — seltener die Luft — zu wenig Jod. Bei Jodmangel besteht eine relative Minderproduktion von Schilddrüsenhormonen und eine regulative Mehrproduktion von TSH, also der Substanz, die Wachstum und Funktion der Schilddrüse steigert. Die endemische Struma ist deshalb als regulative Kompensation aufzufassen. Weitere Ursachen sind strumigene Stoffe in der Nahrung bzw. im Wasser, z.B. Schwefelverbindungen in Kohl- bzw. Rübenarten und im Trinkwasser. Abgesehen von der iatrogenen Struma durch verschiedenste antithyreoidalwirkende Medikamente ist die sporadische Struma ausschließlich endogener Natur. Ursache sind hereditäre und extrathyreoidale, endokrine Faktoren wie z.B. Mehrproduktion von Wachstumshormon, primäre oder reaktive Stimulierung der Schilddrüse durch Thyreotropin bei Gleichgewichtsstörungen zwischen der hypophysären Gonadotropin- und Thyreotropinproduktion. Diese Form manifestiert sich besonders in biologischen Krisenzeiten wie Pubertät, Gravidität und Klimakterium. Auch familiäre Jodfehlverwertungsstörungen durch Enzymdefekte können sporadische Strumen verursachen. Je nach Art der Synthesestörung entwickelt sich eine euthyreote oder — häufiger — eine hypothyreote Struma.

Klinik. Die meisten Kropfträger sind klinisch beschwerdefrei. Ausgesprochen selten sind Klagen über Druckgefühl am Hals, Atembeschwerden, Luftmangel und Schluckschwierigkeiten auf eine Struma zurückzuführen. Leichte Ermüdbarkeit der Stimme und Herzsensationen kommen erst in späteren Stadien vor.

Die Größe des Kropfes wird durch Messen des Halsumfanges bestimmt. Die verschiedenen Strumaformen lassen sich durch Betasten unterscheiden. Strumen sind fast immer schluckverschieblich. Bei stärker ausgeprägten retrosternalen Strumen mit Verdrängung, Einengung oder Druckarrosion der Trachea (Tracheomalacie) kommt es zur Stridoratmung mit Einziehung der Intercostalräume. Verstärkte Venenzeichnung am Hals spricht für eine Einflußstauung durch die Struma. Ermüdbarkeit der Stimme wird durch Druckläsion, Aphonie durch doppelseitige Kompression des Nervus recurrens und Herzinsuffizienz (Kropfherz) durch mechanische Verdrängung der Gefäße und des Herzens verursacht. Retrosternale Strumen sind perkussorisch, röntgenologisch oder szintigraphisch nachzuweisen, Verdrängung der Trachea und Strumaverkalkungen am besten röntgenologisch. Die Werte des ^{127}PBJ liegen im Normbereich. Im 2 Phasen-Test ist der 2 Std-Wert öfters erhöht, der des ^{131}PBJ normal.

Die *Prognose* quoad vitam ist gut. Endzustand jedes unbehandelten Kropfes ist eine irreversible fibröse Struma. Wird rechtzeitig und gezielt behandelt, so ist eine völlige Rückbildung möglich.

Differentialdiagnose. Gutartige Tumoren und bösartige Geschwülste wie Carcinome oder Lymphosarkome, Amyloidkropf, hyper- bzw. hypothyreote Strumen und Thyreoiditis müssen durch entsprechende Untersuchungen ausgeschlossen werden. Verwechslungen mit Tumoren bei lymphatischer, seltener myeloischer Leukämie und Lymphogranulomatose können durch den Nachweis weiterer Geschwülste auch außerhalb der Schilddrüse, Schilddrüsenpunktion,

Laboruntersuchungen sowie den klinischen Verlauf vermieden werden. Retrosternale Strumen sind gegen Tumoren des oberen Mediastinums in erster Linie durch Szintigraphie abzugrenzen. Schilddrüsencarcinome sind meist auffallend hart und verkalken nicht. Ein vorwiegend von Patientinnen angegebenes Globusgefühl im Hals ist fast nie Symptom einer Kompression, sondern eine psychovegetative Fehlreaktion.

Therapie. Konservative Behandlung des Kropfes ist nur bei weichen, relativ frischen Strumen sinnvoll. Je früher behandelt wird, desto größer sind die Chancen einer völligen Rückbildung. Voraussetzung ist, daß jegliche exogene Kropfnoxe ausgeschaltet wird. Mit 0,1 mg Jodkali täglich oder 1 mg/Woche werden nur sichere frische Jodmangelkröpfe behandelt. Alle anderen Kropfformen müssen mit Schilddrüsenhormonen, meist lebenslänglich, behandelt werden. 0,1 g Thyreoidea siccata täglich wirkt nicht ganz so zuverlässig wie ein Kombinationspräparat von 0,01 mg Trijodthyronin und 0,1 mg Thyroxin täglich. Bei alten Patienten mit Coronarsklerose muß niedriger dosiert werden, da Normaldosen schon pektanginöse Anfälle bzw. Myokardinfarkte auslösen können. Harte Knotenkröpfe sind medikamentös nicht mehr zu beeinflussen und können nur operativ entfernt werden. Ist eine Strumektomie kontraindiziert, so kann noch versucht werden, mit Radiojod die Struma zu verkleinern. Schwere Verdrängungen und Einengungen der Trachea und der Mediastinalorgane mit drohender oder manifester Tracheomalacie sind absolute Operationsindikationen. Nach einer operativen oder Radiojodbehandlung entwickelt sich häufig eine irreversible Hypothyreose, die dann entsprechend substituiert werden muß (s. S. 295).

Zur Verhütung des Jodmangelkropfes hat sich die Vollsalzprophylaxe mit Kochsalz, das in der Schweiz obligatorisch 1 mg-% Kaliumjodid enthält, bewährt.

2. Hypothyreose, Myxödem

Die Hypothyreose entwickelt sich bei ungenügender Produktion von Schilddrüsenhormonen. Je intensiver und langfristiger der Hormonmangel, desto ausgeprägter die Symptome. Frauen erkranken wesentlich häufiger als Männer. Der Morbiditätsgipfel liegt zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr. Die Symptomatik der kindlichen, der Erwachsenen- und der Altershypothyreose ist teilweise sehr unterschiedlich.

Pathologische Anatomie. Das Schilddrüsengewicht ist häufig herabgesetzt. In fast jedem Fall ist das inkretorisch-aktive Gewebe reduziert, verödet, z. T. fibrosiert, verkalkt oder verfettet. Eine Struma fehlt häufig. Histologisch sind in allen Körpergeweben, vor allem in der Haut, Verquellungen des Bindegewebes und darin eingelagert Mucopolysaccharidproteine mit hoher Wasserbindungsfähigkeit nachzuweisen.

Ätiologie und Pathogenese. Die Ätiologie ist vielfältig. Am häufigsten sind die primären erworbenen Hypothyreosen, verursacht durch zu radikale Entfernung von Drüsengewebe bei Strumektomie, zu intensive Strahlenbehandlung, Behandlung mit Thyreostatica bzw. Medikamenten mit thyreostatischen Nebenwirkungen, durch Jodmangel oder Folgezustände einer Thyreoiditis. Wesentlich seltener sind angeborene primäre Hypothyreosen infolge Schilddrüsenaplasie, Dysplasie oder kongenitale Enzymdefekte der Hormonsynthese. Bei der sekundären hypophysären Hypothyreose ist entweder Thyreotropin allein oder die Funktion des gesamten Hypophysenvorderlappens ausgefallen.

Klinik. Verlangsamung einzelner oder aller vitalen Funktionen ist das Hauptcharakteristikum der Hypothyreose. Veränderungen der Gesamtpersönlichkeit und der Haut stehen im Vordergrund der Symptomatik. Die Haut ist schmutziggelbbraun verfärbt, trocken, auffällig rauh und abschilfernd (Haifischhaut). Das Myxödem ist kein echtes Ödem. Deshalb lassen sich auch keine Dellen eindrücken. Öfters fehlt allerdings bei Hypothyreosen das Myxödem. Die Gewichtszunahme ist eine Pseudofettsucht und durch die Wasserretention zu erklären. Im häufig gedunsenen Gesicht sind die Augenlider verquollen und die Lidspalten verengt. Die Schleimhäute sind trocken und verdickt. Die Stimme ist leise und blechern, die Zunge rissig und oft stark vergrößert (Makroglossie). Die Haare sind ebenso wie die Nägel glanzlos, brüchig und wachsen verlangsamt. Die Körpertemperatur ist niedrig normal, die Patienten sind ausgesprochen kälteempfindlich. Pulsfrequenz und Blutdruck sind fast immer herabgesetzt, die Herztöne sind leise, der Spitzenstoß ist kaum fühlbar. Die Kranken sind appetitlos und meist obstipiert. Sie sind stark ermüdbar, verlangsamt, antriebslos, indolent und in schweren Fällen völlig stumpf. Sie leiden an ausgesprochener Konzentrations- und

Abb. 12 Myxödem

Gedächtnisschwäche. Von den Sinnesfunktionen ist besonders das Hörvermögen reduziert. Zeichen vegetativer Labilität wie respiratorische Arrhythmie oder hypotone Regulationsstörung fehlen. Die neuromuskuläre Erregbarkeit ist herabgesetzt. Extrapyramidale Störungen vom hyper- oder hypokinetischen Typ sind seltener, myasthenische Symptome dagegen häufiger zu beobachten. Amenorrhoe und Verlust von Libido und Potenz gehören zum klinischen Bild.

Bei der kindlichen Hypothyreose ist zusätzlich noch die geistige und körperliche Entwicklung gehemmt. Das Ausmaß der Entwicklungshemmung ist abhängig vom körperlichen und geistigen Zustand bei Krankheitsbeginn. Das Wachstum ist stark verzögert und sistiert meist nach längerer Krankheitsdauer. Ossifikation der Knochenkerne und Epiphysenschluß sind verzögert. Röntgenologisch bestimmt liegt deshalb das Knochenalter wesentlich niedriger als es dem tatsächlichen Lebensalter entspricht. Die Zähne brechen verspätet durch, die Milchzähne persistieren. Die Makroglossie ist bei Kindern besonders ausgeprägt, die Haut dagegen nicht so deutlich verändert wie bei Erwachsenen. Das Genitale ist unterentwickelt. Die Kinder sind unbeholfen und meist nur hilfsschulfähig. Bei totaler angeborener Schilddrüsenaplasie erreichen die Kinder fast nie das Erwachsenenalter.

Die Altershypothyreose wird wegen ihrer atypischen, unspezifischen und oft spärlichen Symptomatik meist verkannt. Die Patienten wirken stark vorgealtert, sie sind indolent und interesselos. Die typischen Zeichen der Hypothyreose können fehlen oder werden als übliche Alterserscheinungen mißdeutet. Eine therapieresistente, nicht durch Gefäßveränderungen bedingte Schwerhörigkeit ist häufig einziges, oft verkanntes Symptom. Das gleiche gilt für eine therapieresistente Herzinsuffizienz mit Bradykardie.

Typisch für die Hypothyreose ist eine hypochrome Anämie. Die Leukocytenzahlen sind bei relativer Lymphocytose und mäßiger Eosinophilie niedrig normal. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist meist geringfügig beschleunigt. Serumeiweißgehalt und Viscosität des Blutes sind leicht erhöht. Der Grundumsatz ist auf Werte unter $-10\,\%$ erniedrigt. Das Cholesterol ist im Blut bei der primären Hypothyreose immer auf Werte über 300 mg-% erhöht, bei der sekundären hypophysären Hypothyreose hoch normal. Die Brenztraubensäure im Serum und die Hydroxyprolinausscheidung durch den Harn sind erniedrigt. Die Blutzuckerwerte sind meist normal, Anstieg und Abfall nach oraler Zuckerbelastung aber verzögert. Die Insulinempfindlichkeit ist herabgesetzt, der Magensaft anacid. Wasser wird bei Belastung retiniert, die Konzentrationsfähigkeit der Niere ist herabgesetzt. Im typischen Niedervoltage-EKG ist in schweren Fällen Q—T verlängert. Alle Frequenzen des EEG sind verlangsamt. Der Achillessehnenreflex, gemessen an der Erschlaffungszeit des Gastrocnemius, ist deutlich verlängert.

Im Plasma ist $PB^{127}J$ auf Werte unter 4 µg-%, BEJ unter 3 µg-% erniedrigt. Radiojodaufnahme und Umsatz sind vermindert. Im 2-Phasen-Test liegen alle Werte unter der Norm. $PB^{131}J$ liegt unter 0,05%/l Serum. Da das thyroxinbindende Globulin ungenügend abgesättigt ist, werden im T_3-Test weniger als 30% der zugesetzten Dosis adsorbiert. Die effektive Halbwertszeit ist stark verlängert. Die Szintigraphie ergibt uneinheitliche Bilder. In allen Fällen ist die Speicherung vermindert. Für Aplasien oder Dysplasien ist eine fehlende oder stark verminderte, für Hypothyreosen nach Thyreoiditiden eine unregelmäßige fleckige, aber verminderte Speicherung charakteristisch. Da Radiojod nur mangelhaft in das Hormon eingebaut wird, scheidet die Niere vermehrt Radiojod aus. Bei den meisten primären Hypothyreosen sind die Antikörper gegen Schilddrüsengewebe stark vermehrt.

Das seltene hypothyreotische Koma betrifft am häufigsten ältere, besonders unbehandelte Patienten nach längerer Krankheitsdauer. Müdigkeit und Apathie, die über ein somnolentes Stadium in tiefe Bewußtlosigkeit übergehen, sind zusammen mit Hypothermie die führenden Symptome. Flache Atmung, Kreislaufkollaps, Hypotonie und Bradykardie müssen an diese gefährliche Verschlimmerung denken lassen.

Die häufigsten Komplikationen der Hypothyreose an Herz und Kreislauf sind neben der digitalisrefraktären stoffwechselbedingten Herzinsuffizienz (Myxödemherz) die ausgedehnte Gefäßatheromatose und Sklerose.

Die *Prognose* der unbehandelten Hypothyreose ist quoad sanationem schlecht, die Überlebenszeit ist, ausgenommen bei Kindern mit angeborener Aplasie, nur mäßig verkürzt. Durch entsprechende Substitutionsbehandlung sind bei der Erwachsenen- und Altershypothyreose die Symptome völlig zu beheben. Die Prognose der kindlichen Hypothyreose hängt vom Zeitpunkt der Erkrankung und Beginn der Behandlung ab. Je früher behandelt wird, desto größer ist die Möglichkeit einer restitutio ad integrum.

In ausgeprägten Fällen mit typischer Symptomatik ist die Diagnose leicht und sicher zu stellen. Bei den oligosymptomatischen Formen sind Kälteempfindlichkeit, Antriebslosigkeit, fehlende Schweißproduktion und digitalisrefraktäre Herzinsuffizienz diagnostische Anhaltspunkte. Differentialdiagnostisch sind Nephrose,

perniziöse Anämie, chronische Niereninsuffizienz, Lebercirrhose, Morbus Addison, Anorexia nervosa und Alterskachexie auszuschließen.

Therapie. Die einzig wirksame Therapie ist eine Dauersubstitution mit Schilddrüsenhormonen. 0,1—0,2 g Thyreoidea sicca täglich oral genügen meist, um sämtliche Störungen auszugleichen. 50—100 µg Trijodthyronin oral wirken rascher aber kurzfristiger. Exakter ist mit den neuen Mischpräparaten, bestehend aus 10 µg Trijodthyronin und 100 µg L-Thyroxin zu dosieren. 1—2 Tabletten täglich genügen zur Vollsubstitution. Die optimale Dosis für die Dauersubstitution muß klinisch bestimmt werden. Je älter der Patient ist, desto langsamer muß man sich an die Optimaldosis zur Dauereinstellung herantasten. Bei diesen Patienten ist die Gefäß- und Coronarsklerose häufig so fortgeschritten, daß eine Vollsubstitution Angina pectoris oder Myokardinfarkte auslösen kann. Derartig gefährdete Patienten sollten suboptimal mit $^1/_2$ oder $^3/_4$ Dosis eingestellt werden. Substitution der sekundären hypophysären Hypothyreose mit TSH ist sinnlos, da der Organismus nach kurzer Zeit Antikörper gegen tierisches TSH bildet und die Wirkung rasch nachläßt. Hypothyreotiker sind besonders empfindlich gegen Narkotica und Hypnotica. Schon kleine Dosen können lethargische Zustände auslösen. Bestehen bei immunothyreoiditisch bedingten Hypothyreosen noch floride Prozesse, so ist eine zusätzliche immunosuppressive Therapie vor allem mit Corticoiden notwendig.

3. Kretinismus

Der Kretinismus ist eine fetale Entwicklungshemmung infolge ungenügender Versorgung des Feten mit Schilddrüsenhormonen. Er kommt sporadisch oder endemisch vor. Ursachen des sporadischen Kretinismus sind Athyreose, Schilddrüsendysplasie oder Synthesestörungen von Schilddrüsenhormon. Der endemische Kretinismus kommt vor allem in Kropfgegenden vor. Kropfträgerinnen, vor allem aber hypothyreote Frauen, bringen überzufällig häufig Kretins zur Welt. Kretins ohne Kropf sind im allgemeinen athyreot, Kretins mit Kropf haben noch Reste eines mehr oder weniger funktionsfähigen Schilddrüsengewebes, d.h. sie können noch geringe Hormonmengen bilden. Deshalb ist bei diesen Patienten der Krankheitsverlauf meist leichter.

Pathologische Anatomie. Beim kropflosen Kretin ist entweder die Schilddrüse gar nicht angelegt oder sie ist funktionslos, ausgesprochen klein und enthält nur wenige Follikel bei stark vermehrtem Bindegewebe. Der Kropf bei Kretinismus ist fast immer knotig und kann monströse Formen annehmen. Histologisch entsprechen die Gewebsveränderungen denen einer funktionsarmen Struma.

Klinik. Der Kretin ist klein, selten größer als 140 cm. Das Mißverhältnis zwischen Längen- und Breitenwachstum fällt besonders auf. Im Verhältnis zum Rumpf sind die Extremitäten auffällig kurz. Die Hände sind tatzenförmig. Jochbögen und Unterkiefer springen vor, die Sattelnase ist kurz und breit, die Zunge meist stark vergrößert, die trockene, runzlige Haut schmutziggraubraun pigmentiert. Die Haare sind trocken, borstig und spärlich. Die Muskulatur ist häufig mangelhaft entwickelt. Röntgenologisch bestimmt, entspricht das Knochenalter nicht dem Lebensalter. Die Ossifikation ist gehemmt, die Epiphysenfugen schließen sich verzögert. Das Genitale ist bei kropflosen Kretins meist unterentwickelt, bei den anderen oft normal. Taubstummheit und schwere geistige Defekte sind typisch für den kropflosen Kretinismus, in den übrigen Fällen besteht eine leichte bis mittlere Debilität. Bei ausgesprochen hypothyreotem Kretinismus entsprechen die Laborbefunde denen bei Myxödem. Die Schilddrüsenfunktionsproben erlauben eine Differenzierung zwischen absolut hypothyreotem Kretinismus und Kretinismus mit noch anregbarer Restfunktion der Schilddrüse. Häufige Spätkomplikationen sind arthrotische Veränderungen und Anämien. Die Diagnose ist in den ersten Lebensmonaten nur schwer zu stellen. Familiäre Kropf- oder Hypothyreosebelastungen — vor allem in Endemiegebieten — sind wichtige Hinweise.

Die *Prognose* ist abhängig vom Behandlungsbeginn. Die Lebenserwartung ist beim unbehandelten Kretinismus mit Restfunktion der Schilddrüse mäßig eingeschränkt.

Differentialdiagnose. Mongolismus, Chondrodystrophie, rachitischer und hypophysärer Zwergwuchs sowie angeborene Stoffwechselanomalien sind durch ihre unterschiedliche Symptomatik und entsprechende Laborbefunde gegen den Kretinismus abzugrenzen.

Therapie. Der Kretinismus wird wie die Hypothyreose mit Schilddrüsenhormonen substituiert. Je früher mit der Behandlung begonnen wird, desto besser sind die Erfolgschancen. Die cerebralen Defekte, Schwerhörigkeit oder Taubstummheit sind als fetale Fruchtschädigungen irreversibel. Deshalb ist der Kretinismus im Grunde nur durch die Prophylaxe zu bekämpfen. Ob eine Vollsalzprophylaxe ihn gänzlich zu verhüten vermag, wird angezweifelt. Während einer Schwangerschaft sind alle Kropfnoxen strengstens zu meiden. Bei schwangeren Kropfträgerinnen und Hypothyreotikerinnen verhüten Jodprophylaxe und überdosierte Schilddrüsenhormonbehandlung mit hyperthyreotisch wirkenden Grenzdosen weitgehend den Kretinismus.

4. Schilddrüsenüberfunktion

Hyperthyreosen, Basedowsche Krankheit, Graves Disease, toxisches Adenom

Die einfache Form der Hyperthyreose, der Morbus Basedow und das toxische Adenom und das seltene endokrin aktive Carcinom werden unter dem Oberbegriff Hyperthyreose zusammengefaßt. Nosologisch unterscheiden sich die einzelnen Formen nur graduell, ätiologisch

dagegen grundlegend. Die Hyperthyreose ist durch eine Mehrproduktion von Schilddrüsenhormonen und entsprechende Steigerung aller Stoffwechselabläufe bedingt. Die Krankheit ist relativ häufig, das weibliche Geschlecht wird bevorzugt betroffen. Präpubertäre Hyperthyreosen sind extrem selten, der Morbiditätsgipfel liegt zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr. In Kropf- und Gebirgsgegenden ist die Krankheit seltener als in Niederungen und Küstengebieten.

Pathologische Anatomie. Bei fast allen Hyperthyreosen ist die Schilddrüse mehr oder weniger vergrößert. Das Gewicht kann bis zum 5fachen der Norm ansteigen. Bei jungen Patienten ist das Organ meist diffus-symmetrisch vergrößert, mit einer gewissen Bevorzugung des rechten Lappens. Anfänglich ist die Schilddrüse weich, prallelastisch und erst nach längerer Krankheitsdauer härter. Bei älteren Patienten jenseits des 40. Lebensjahres ist sie häufiger knotig und härter. Aus einer blanden Struma kann sich eine hyperthyreote entwickeln (Struma basedowificata), die sich makroskopisch nicht von der blanden unterscheidet. Das Follikelepithel wird mehrschichtig und springt papillenartig ins Lumen vor. Die Follikel enthalten nur noch wenig und schlecht färbbares Kolloid. Interfollikuläre Lymphocyteninfiltrationen sind häufig. Das Gewebe ist äußerst blutreich. Beim toxischen Adenom ist nur der Knoten hypertrophiert und hyperplasiert und nur dieser ist histologisch typisch verändert. Das übrige Schilddrüsengewebe ist atrophisch, das Follikelepithel flach und das vermehrte Kolloid stärker färbbar.

Ätiologie und Pathogenese der verschiedenen Hyperthyreoseformen sind z.T. noch ungeklärt. In jedem Falle ist das Rückkoppelungssystem (Feed back mechanism) zwischen hypothalamischem Thyreotropin releasing factor (TRF), hypophysärem Thyreotropin (TSH) und den Schilddrüsenhormonen gestört. Beim toxischen Adenom wird durch die vermehrte Schilddrüsenproduktion des Tumors, des „heißen Knotens", die TRF- und damit TSH-Produktion und -Ausschüttung gehemmt. Das restliche Schilddrüsengewebe atrophiert und wird funktionslos. Das Adenom selbst unterliegt nicht dem Rückkoppelungsmechanismus. Der Jodbasedow, eine seltene Form der Hyperthyreose, wird durch ein Überangebot von Jod ausgelöst. Die Vermutung, daß beim Morbus Basedow, dem Vollbild der Hyperthyreose mit Struma und Augensymptomen, das Regelsystem TRF-TSH-Schilddrüsenhormone auf einen höheren Sollwert eingestellt sei, hat sich nicht bestätigen lassen. Die TSH-Produktion ist meist sogar erniedrigt. Bei diesen Patienten läßt sich im Blut eine Substanz nachweisen, die wie TSH die Schilddrüsenfunktion stimuliert. Diese langwirkende schilddrüsenstimulierende Substanz (Long acting thyrotrophic substance, LATS) ist ein Immunoglobulin und unterliegt nicht dem hypothalamisch-hypophysären Regelmechanismus. Exophthalmus kommt bei ca. 40% aller Hyperthyreosen vor. Er wird durch den Exophthalmus produzierenden Faktor EPF, eine partiell-hypophysäre, dem TSH eng verbundene Substanz verursacht. Hyperthyreosen ohne Exophthalmus und Struma sind wahrscheinlich primär thyreogen, Hyperthyreosen mit Exophthalmus, Augensymptomen und Struma, evtl. hypothalamisch-hypophysär, möglicherweise auch durch LATS verursacht. Erbgangsuntersuchungen weisen auf genetische Faktoren hin. Für eine mögliche hypothalamische Genese sprechen die seltenen Fälle von Hyperthyreose nach Kohlenoxyd-, Blei- oder Quecksilbervergiftung und bei Tumoren der Hypophyse oder des Zwischenhirns. Die Hypothese einer psychischen Genese der Hyperthyreose, des „Schreckbasedow", wird in letzter Zeit stark bezweifelt. Der Analogieschluß aus Tierversuchen ist nicht mehr haltbar. Zwar sterben durch Frettchen alarmierte Wildkaninchen unter dem klinischen Bild einer Thyreotoxikose, aber genaue Funktions- und Hormonanalysen beweisen, daß es sich bei dem Krankheitsbild nicht um eine echte Hyperthyreose handelt. Die unterschiedliche Rezidivneigung, z.B. geringe bei toxischem Adenom und große bei Hyperthyreosen mit Struma und Exophthalmus, weist ebenfalls auf eine differente Pathogenese der verschiedenen Hyperthyreoseformen hin.

Klinik. Ein Überangebot von Schilddrüsenhormonen beantwortet der Organismus mit einer Reihe von vegetativen und somatischen Reaktionen. Die Symptome entwickeln sich selten akut, meist im Laufe von Wochen. Die Haut ist seidig weich, zart, warm, durchfeuchtet und gut durchblutet. Typisch ist ein flüchtiger roter Dermographismus. Der Pilomotorenreflex ist äußerst rasch und kurzdauernd. Die Schweißproduktion ist vermehrt, der Schweiß ist wegen der gesteigerten Wärmevektion nie naß und tropfend wie bei vegetativ Labilen. Kalte Hände schließen die Diagnose aus. Die Patienten sind sehr wärmeempfindlich und ziehen kühle Umgebungstemperaturen vor. Die Körpertemperatur ist normal bis geringfügig erhöht. Auf pyrogene Noxen reagieren Hyperthyreotiker stärker als Gesunde. Der Haarwuchs ist dünn und spärlich. Kopf-, Bart-, Scham- und Achselbehaarung sowie Augenbrauen und Wimpern sind häufig reduziert. Trotz des enormen Appetits magern die Patienten ab. Die Stoffwechselsteigerung kann nicht durch die erhöhte Energiezufuhr kompensiert werden. In späteren Krankheitsstadien nimmt der Appetit ab. Der Stuhl ist breiig bis durchfällig. Die Tachykardie ist durch die sympathicotone Reaktionslage bedingt. Minutenvolumen und zirkulierende Blutmenge sind vermehrt, die Blutumlaufzeit ist stark beschleunigt. Die Patienten klagen über Herzklopfen, Dyspnoe und gelegentlich Prae-

cordialschmerz. Vorhofflimmern oder -flattern bzw. andere Arrhythmien sind vor allem bei älteren Hyperthyreotikern zu beobachten. Das Herz ist meist nicht vergrößert. Die Töne sind laut, der erste Ton über der Spitze ist akzentuiert und der Herzspitzenstoß meist deutlich fühlbar. Das EKG ist uncharakteristisch. Der systolische Blutdruck ist normal bis erhöht, der diastolische meist herabgesetzt, d.h. die Amplitude ist groß. Der Puls ist frequent und schnellend wie bei einer Aorteninsuffizienz (pulsus celer et altus). Frequenzen bis 180 Schläge/min sind keine Seltenheit. Tag- und Nachtdifferenzen fehlen. Die Atmung ist beschleunigt, aber regelmäßig. Eine respiratorische Arrhythmie bei langsamer maximal tiefer Atmung fehlt immer. Bei der vegetativ bedingten Pseudohyperthyreose dagegen ist zwar die Atmung auch beschleunigt, aber unregelmäßig und die respiratorische Arrhythmie obligat.

Der typische feinschlägige, regelmäßige Tremor ist am besten an den ausgestreckten Fingern oder geschlossenen Augenlidern nachzuweisen. Der Tremor bei vegetativ bedingter Pseudohyperthyreose ist unregelmäßig und mittel- bis grobschlägig. Die neurovegetative Erregbarkeit ist gesteigert. Die Reflexe sind lebhaft, die Achillessehnenreflexzeit — gemessen wird die Erschlaffungszeit — ist auf Werte unter 0,2 sec beschleunigt, Chvostek III häufig positiv.

Die Patienten klagen über Muskelschwäche, vor allem in den Beinen. Muskelmasse und muskuläre Leistungsfähigkeit sind reduziert. In fortgeschrittenen Stadien kann die außerordentliche Erschöpfbarkeit an eine Myasthenie denken lassen, eine Bulbärparalyse vortäuschen oder gelegentlich Paraplegien verursachen. In seltenen Fällen, vor allem bei hyperthyreoter Encephalopathie können sich hyper- bzw. hypokinetische oder parkinsonähnliche Symptome entwickeln. Hyperthyreote Osteopathien werden erst nach längerer Krankheitsdauer manifest. Meist handelt es sich um Osteoporosen.

Die Patienten sind konzentrationsschwach und außerordentlich reizbar, aber nicht ängstlich wie Neurotiker. Sie wirken getrieben und dissimulieren häufig. Euphorische Phasen wechseln mit selteneren depressiven. Symptomatische Psychosen können das Krankheitsbild komplizieren. Libido und Potenz lassen nach, die Menstruation wird unregelmäßig.

Struma und Exophthalmus gehören zwar zum Vollbild der klassischen Hyperthyreose, des Morbus Basedow, fehlen aber bei den primär thyreogenen Formen, dem toxischen Adenom und der Carcinomhyperthyreose.

Die hyperthyreote Struma ist weich, prallelastisch, symmetrisch-diffus mit Betonung des rechten Lappens und fast nie verdrängend, bei älteren Patienten häufiger knotig. Über der Struma ist oft eine deutliche Venenzeichnung zu beobachten und beidseitig ein Schwirren zu hören.

Die Glotzaugen, der Exophthalmus, werden durch gesteigerten Gehalt des Orbitalgewebes an Mucopolysacchariden und dadurch bedingte Wasserretention verursacht. Die normale Protrusio der Augenbulbi — gemessen mit dem Hertelschen Ophthalmometer — beträgt ca. 16 mm. Werte über 20 mm sind pathologisch, Werte über 24 mm erlauben keinen Lidschluß mehr (Lagophthalmus). Der Exophthalmus ist nicht immer symmetrisch. Die anderen Augensymptome bei der Hyperthyreose wie das Zurückbleiben des Augenlids beim Blick nach unten (Gräfesches Zeichen), der seltene willkürliche Lidschlag (Stellwaagsches Zeichen) und die Konvergenzschwäche (Möbiussches Zeichen), die sog. Merseburger-Trias, sind unzuverlässig und selten. Die Pupillenreaktion ist selbst beim schwersten Exophthalmus normal. Nicht selten sind isolierte Augenmuskelparesen und frühzeitige Lidödeme. Das seltene prätibiale Myxoedema tuberosum basedowicum entspricht in seiner Pathogenese dem Exophthalmus. Bei der Hyperthyreose ist das Blutbild uncharakteristisch. Relativ häufig besteht eine Lymphocytose und Eosinophilie. Die Blutcholesterolwerte sind normal bis geringfügig erniedrigt, die Brenztraubensäurewerte im Plasma erhöht. Die Hydroxyprolinausscheidung ist gesteigert — ein Zeichen, daß Kollagen eingeschmolzen wird. Die Serumcalciumwerte sind normal, selten erhöht, die Serumeisenwerte normal, die Serumkupferwerte dagegen wie bei allen Krankheiten mit gesteigertem Stoffwechsel erhöht. Der Blutzucker ist meist unverändert. Auf Zuckerbelastung reagiert der Hyperthyreotiker mit einem raschen Blutzuckeranstieg auf überhöhte Werte und Glucosurie. Die Insulinempfindlichkeit ist gesteigert, die Leber verarmt an Glykogen. Acidose oder Acetonämie kommen nur bei kohlenhydratfreier Ernährung vor. Fett und Fettreserven werden völlig eingeschmolzen und verbrannt. Eiweiß wird vermehrt abgebaut, die Stickstoffbilanz ist negativ. Der Grundumsatz ist bei 90% aller Patienten um mehr als 20% erhöht.

$PB^{127}J$ ist auf über 8 µg-%, BEJ auf über 6 µg-% erhöht. Radioaktives Jod wird vermehrt und schneller aufgenommen und abgegeben. Im 2-Phasen-Test beträgt der 2 Std-Wert über 50% der gegebenen Dosis. 24 und 48 Std-Werte von mehr als 70% sind häufig. $PB^{131}J$ beträgt mehr als 0,2%/l. Das thyroxinbindende Globulin ist stark abgesättigt, im T_3-Test werden mehr als 40—45% adsorbiert. Der Jodumsatz ist beschleunigt, die effektive Halbwertszeit ver-

kürzt, der Suppressionstest negativ. Bei ca. 50% aller Hyperthyreosen sind im Blut Schilddrüsenantikörper nachweisbar.

Klinik und Verlauf der Hyperthyreosen können stark wechseln. Meistens entwickelt sich die Krankheit im Laufe von 6—12 Monaten zum Vollbild, selten akut und krisenhaft. Langsame und schleichende Formen mit jahrzehntelangem gutartigem Verlauf kommen vor allem bei älteren Patienten vor. Der Verlauf ist abhängig von Intensität und Dauer der Überfunktion. Bis zu 60% aller Hyperthyreosen heilen spontan. Ohne Behandlung magern die Patienten bis zur Kachexie ab. Bei längerer Krankheitsdauer wird das Herz — zunächst noch reversibel — geschädigt. „Die Basedowkranken leiden und sterben durch das Herz" (Möbius).

Die Altershyperthyreose ist relativ symptomarm. Augensymptome, diffuse weiche Strumen, Hypertension und große Blutdruckamplitude, Reizbarkeit und Unruhe kommen seltener, Gewichtsabnahme, Inappetenz und Wärmeüberempfindlichkeit häufiger vor. Der typische Heißhunger fehlt fast immer. 40% aller alten Hyperthyreotiker haben eine Knotenstruma, bei den übrigen ist die Schilddrüse palpatorisch meist unauffällig oder atrophisch. Erbrechen, Neigung zu Durchfällen bzw. Normalisierung des Stuhlganges nach chronischer Obstipation und unklare Bauchbeschwerden bei fehlendem organischem Befund sind typisch für eine Altershyperthyreose. Häufig besteht ein grobschlägiger Intentionstremor. Die auffällig zarte jugendliche Haut ist gut durchblutet, warm, durchfeuchtet und nicht wie sonst im Alter trocken und schilfernd. Führend in der Symptomatik sind Herz- und Kreislaufstörungen wie digitalisrefraktäre, anfangs nur anfallsweise auftretende Tachykardien oder absolute Arrhythmien, stenokardische Beschwerden und therapieresistente Angina-pectoris-Anfälle. 25% aller alten Hyperthyreotiker leiden an einer Herz-, vor allem Rechtsinsuffizienz. Oft ist ein systolisches Geräusch über allen Ostien mit einem Punctum maximum über der Pulmonalklappe zu hören. Jede digitalisrefraktäre Herzinsuffizienz mit Tachyarrhythmien muß an eine oligosymptomatische Altershyperthyreose denken lassen. Die hyperthyreotische Hypertonie unterscheidet sich von Altershypertonien anderer Genese klinisch nicht.

Inappetenz, zunehmende Adynamie und Hypotonie zusammen mit typischen Zeichen einer Hyperthyreose weisen auf eine Encephalopathie hin, eine Komplikation, die bevorzugt ältere Patienten betrifft.

Die thyreotoxische Krise, der „thyroid storm", mit anschließendem Coma basedowicum ist relativ selten. Sie entwickelt sich besonders nach starken seelischen oder körperlichen Belastungen, am häufigsten nach Operationen, speziell nach Schilddrüsenoperationen. Die postoperative Krise beginnt meist 4—12 Std nach dem Eingriff. Die thyreotoxische Krise ist charakterisiert durch Unruhe, Delirien, schwerste Tachykardie mit mehr als 200 Schlägen/min, Arrhythmie, Erbrechen, Durchfälle, Exsiccose und Hyperpyrexie. Hinzu kommen häufig encephalopathische und bulbäre Symptome, periphere Lähmungen, Delirien und schwerste Hepatopathie mit Ikterus. Die Patienten werden zunächst motorisch und psychisch maximal unruhig. Die Haut ist heiß und trocken, die Schweißproduktion erlischt. Terminal verstärkt sich die Tachyarrhythmie, der Blutdruck sinkt ab, die Extremitäten verfärben sich livide, es kommt zu choleraähnlichen Durchfällen, schwerster Exsiccose, Oligurie bis zur Anurie und zunehmender Bewußtseinstrübung. Ohne Behandlung sterben die Patienten nach 1—10tägiger Krankheitsdauer.

Die *Prognose* der unbehandelten Hyperthyreose ist schlecht. Das Herz ist auf die Dauer der gesteigerten Belastung nicht gewachsen. Die Prognose der behandelten Hyperthyreose ist gut, die der thyreotoxischen Krise jetzt wesentlich besser als früher.

Differentialdiagnose. Diagnostische Schwierigkeiten bestehen meist nur bei den oligosymptomatischen Formen. Bei Hypertonie, Phäochromocytom, vor allem aber bei chronischen Infekten ist eine Differenzierung allein klinisch schwierig und nur durch gezielte Funktionsdiagnostik möglich. Besondere differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten psychovegetative Reaktionen mit kardiovasculären und nervösen Störungen. Ungleichmäßige Atmung, ausgeprägte respiratorische Arrhythmie, wechselnde Pulsfrequenz, speziell bei Belastung, kalte Hände und Füße schließen die Diagnose einer Hyperthyreose aus und sind charakteristisch für funktionelle Störungen. Die Grundumsatzbestimmung führt fast immer in die Irre, die Ergebnisse der Funktionsanalysen sichern die Diagnose.

Die thyreotoxische Krise wird oft als septisch verlaufende Krankheit verkannt.

Therapie. Ziel einer jeden Hyperthyreosebehandlung ist, die gesteigerte Hormonproduktion zu hemmen. Die psychische Führung der Patienten ist schwierig, da sie wenig Krankheitseinsicht zeigen. In der Anfangsphase sind Bettruhe und starke Sedierung notwendig. Reserpin ist besonders geeignet, da es nicht nur zentral sediert, sondern auch die Pulsfrequenz herabsetzt. Die Substanzverluste müssen durch hochcalorische Kost gedeckt werden. Die Nahrung muß kohlenhydrat- und fettreich sein, um den Eiweißverlust so niedrig wie möglich zu halten. Wegen seiner spezifisch-dynamischen Wirkung darf nicht mehr als 1 g Eiweiß/kg Körpergewicht täglich zugeführt werden.

Die gesteigerte Hormonproduktion kann 1. durch antithyreoidale Substanzen, 2. durch Radiojod und 3. durch subtotale Strumektomie reduziert werden. Die Wahl der Methode ist u. a. abhängig vom Alter der Patienten, klinischem Bild und von Komplikationen.

Die gebräuchlichsten Thyreostatica sind Thioharnstoffderivate, Merkaptoimidazole und Halogenide vom Typ der Perchlorate. Schwefelhaltige Substanzen hemmen die Endsynthese der Schilddrüsenhormone, Perchlorate kompetitiv die Jodaufnahme. Die täglichen Anfangsdosen der Thioharnstoffderivate vom Typ des Propyl-Thiourazil liegen zwischen 50—300 mg, der Merkaptoimidazole vom Typ des Favistan zwischen 5—10 mg, der Perchlorate vom Typ des Irenats zwischen 1—1,5 g. Die Wirkung der Thyreostatica setzt meist 3—6 Tage nach Behandlungsbeginn ein, bei Patienten mit stark erhöhten Antikörpertitern oft wesentlich später. Die Erhaltungsdosis wird klinisch bestimmt. Sie liegt bei den Thioharnstoffderivaten zwischen 25—150 mg, bei den Merkaptoimidazolen zwischen 20—40 mg und bei den Perchloraten zwischen 200—400 mg. In jedem Fall muß zusätzlich mit Schilddrüsenhormonen in Dosen, die 0,1 bis 0,2 g Thyreoidea sicca entsprechen oder 0,1 mg L-Thyroxin, substituiert werden, um eine reaktive Mehrproduktion von TSH und Manifestation bzw. Exacerbation von Struma und Exophthalmus zu verhüten. Es muß mindestens ein Jahr lang thyreostatisch behandelt werden, bei kürzerer Therapiedauer steigt die Rezidivquote außerordentlich an. Höhere Dosen der Thioharnstoffderivate und Merkaptoimidazole verursachen relativ häufig Leukopenien, seltener Agranulocytosen. Deshalb muß das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden. Weitere Komplikationen sind cutane Allergien. Perchlorate verursachen wesentlich seltener derartige Nebenerscheinungen. Die Thyreostatica sind indiziert bei Jugendlichen und Frauen im gebärfähigen Alter, klimakterischen Hyperthyreosen, Altershyperthyreosen mit Herzkomplikationen und während einer Gravidität außer im ersten Trimenon. Bei Graviden muß mit höheren Hormondosen substituiert werden, um Fruchtschädigungen zu vermeiden. Die Thyreostatica sind kontraindiziert bei großen, komprimierenden, vor allem retrosternalen Strumen, Knotenstrumen und toxischen Adenomen, aber auch während der Stillperiode. In diesen Fällen sollte operiert werden.

Radiojod wird selektiv in der Schilddrüse gespeichert und schädigt die Zellen durch Strahlung. Die therapeutischen Dosen liegen zwischen 2—15 mC ^{131}J. Je höher die Dosis, desto größer ist das Risiko eines irreversiblen Spätmyxödems. Da Radiojod nicht, wie früher angenommen, Manifestation und Exacerbation von Struma und Exophthalmus verhütet, müssen Schilddrüsenhormone zusätzlich gegeben werden. Die Radiojodwirkung setzt erst nach 4—6 Wochen ein. In der Zwischenzeit sollte mit Thyreostatica und symptomatisch mit Reserpin und Sedativa behandelt werden. Radiojodbehandlung ist indiziert bei diffusen hyperthyreotischen Strumen, bei Rezidiven nach Resektion oder thyreostatischer Behandlung und beim nicht operablen toxischen Adenom. Sie ist kontraindiziert bei Patientinnen unter 40 Jahren, während der Gravidität und Lactationsperiode, wegen möglicher Entwicklungshemmungen oder Fruchtschädigungen. Nach der Radiojodmedikation kann die Hyperthyreose kurzfristig exacerbieren.

Die subtotale Resektion muß durch Sedation mit Reserpin und Barbituraten und antithyreoidale Behandlung mit Thyreostatica sowie 6—10tägige „Plummerung" mit Lugolscher Lösung vorbereitet werden. Postoperative Komplikationen selbst bei bester Operationstechnik sind beidseitige Recurrenslähmungen in 1—2% der Fälle, relativ häufig passagere einseitige Recurrenslähmungen, parathyreoprive Tetanien in 0,4—1% aller Fälle und relativ häufig passagere parathyreoprive Tetanien. Die subtotale Resektion ist indiziert bei knotigen, harten, vor allem verdrängenden und retrosternalen basedowifizierten Strumen sowie beim toxischen Adenom.

Die thyreotoxische Krise ist ohne sofortige intensive Behandlung absolut tödlich. Als erstes werden 500 mg Jod oral als Lugolsche Lösung oder i. v. als Endojodin gegeben, Reserpin bzw. Guanethidin und ausgiebige Flüssigkeitsmengen — bis zu 3 l/24 Std — infundiert. Dem Dauertropf sind Glucose, Mineralien und Cortisol bzw. Prednison zuzusetzen. Lebensrettend wirkt Hibernisation. Nach Applikation des lytischen Cocktails ist der Patient in Eis zu packen und die Rectaltemperatur ständig zu überwachen. Kollabierte Patienten müssen zusätzlich mit Plasmaexpandern, Noradrenalin und Sauerstoff behandelt werden. Gleichzeitig werden Thioharnstoffderivate oder Merkaptoimidazole gegeben. Mit diesem Behandlungsschema kann die früher 100%ige Mortalität auf eine ca. 30—35%ige gesenkt werden.

5. Die endokrine Ophthalmopathie

Zwar unterscheidet man klinisch die hyperthyreote Ophthalmopathie von der euthyreoten. Aber auch bei der euthyreoten Form sind die Ergebnisse der Schilddrüsenfunktionsanalytik z. T. pathologisch. Vereinzelt wurden euthyreote endokrine Ophthalmopathien bei Morbus Cushing und Akromegalie beschrieben. In allen Fällen von endokriner Ophthalmopathie läßt sich im Blut und in der Hypophyse ein Exophthalmus produzierender Faktor (EPF) nachweisen. Meist ist gleichzeitig die Funktion des Hypophysenvorderlappens gesteigert. EPF scheint nur bei normalem oder erhöhtem Gehalt von Schilddrüsenhormonen im Blut exophthalmogen zu wirken. Bei der Hypothyreose fehlt eine Ophthalmopathie immer, obwohl der EPF im Blut meist vermehrt ist.

Bei 40% aller Hyperthyreosen besteht eine endokrine Ophthalmopathie. Frauen sind häufiger betroffen als Männer, Hauptmanifestationsalter ist das 5. Lebensjahrzehnt. Endokrine Ophthalmopathie und prätibiales Myxödem kommen bei Hyperthyreosen öfters kombiniert vor.

Zum Krankheitsbild der endokrinen Ophthalmopathie gehören ein- oder doppelseitiger Exophthalmus, Augenmuskelparesen und perioculäres Ödem. Einzelne Symptome können fehlen. Ist in fortgeschrittenen Stadien — bei Hertelwerten über 24 mm — ein Lidschluß unmöglich (Lagophthalmus), so kommt es fast immer zu schweren Hornhautschädigungen und zur Phthisis bulbi. Gestörter venöser Abfluß verstärkt das Ödem in der Orbita und kann eine Atrophie des Sehnerven, eine Amaurose verursachen. Bei der hyperthyreoten Ophthalmopathie entsprechen die Ergebnisse der Funktionsanalytik denen bei der klassischen Hyperthyreose. Aber auch bei der euthyreoten Ophthalmopathie sind die Ergebnisse z. T. pathologisch. Der intrathyreoidale Jodumsatz ist gesteigert, die effektive Halbwertszeit verkürzt, der Suppressionstest negativ. EPF ist in beiden Fällen vermehrt. Eine iatrogene Ophthalmopathie kann sich nach jeder Form der Hyper-

thyreosebehandlung entwickeln, vor allem, wenn nicht durch ausreichende Substitution mit Schilddrüsenhormonen eine reaktive Mehrproduktion von TSH und EPF verhindert wird.

Die endokrine Ophthalmopathie kann in jedem Stadium stationär werden. Bei Progredienz führt sie über kurz oder lang zum Verlust des Auges. Nach längerer Krankheitsdauer fibrosiert das retrobulbäre Gewebe und der Exophthalmus ist irreversibel. Differentialdiagnostisch ist bei einseitigem Exophthalmus vor allem an Tumoren des Retrobulbärraumes zu denken.

Therapie. Je früher die endokrine Ophthalmopathie behandelt wird, desto größer ist die Chance einer Remission oder Dauerheilung. Monatelange Behandlung mit täglich 0,1 mg L-Thyroxin und 2—3 mg D-Thyroxin sowie 10 bis 20 mg Prednison hat sich am besten bewährt. Zeigt sich keine Besserung, so sind zusätzlich noch Oestrogene, vor allem Honvan, indiziert. Unter einer solchen medikamentösen Behandlung kann sich der Exophthalmus völlig zurückbilden. Augenmuskellähmungen und Doppelsehen bleiben unbeeinflußt. Röntgenbestrahlung der Hypophyse und des Bulbärraumes wirkt weniger zuverlässig. In verzweifelten Fällen muß durch eine Dekompressionsoperation nach Nafziger, d.h. Aufmeißelung der knöchernen Orbitabegrenzung, der Druck im Retrobulbärraum herabgesetzt werden. Schwerster therapieresistenter Exophthalmus ist durch totale, also restlose Schilddrüsenexstirpation noch zu bessern, besonders dann, wenn der Exophthalmus während oder nach einer Hyperthyreose entstanden ist.

6. Entzündungen

Bei den Schilddrüsenentzündungen wird zwischen eitrigen und nicht eitrigen Entzündungen unterschieden.

Ursache der sehr seltenen eitrigen Formen ist meist eine bakterielle hämatogene Streuung. Sie sind charakterisiert durch multiple Eiterherde, Abscesse und evtl. Phlegmonen zusammen mit entsprechenden Allgemeinerscheinungen. Diagnostik und Therapie unterscheiden sich nicht von denen anderer eitriger Allgemeinerkrankungen.

Die nichteitrigen Schilddrüsenentzündungen sind ätiologisch und pathogenetisch uneinheitlich.

Die *Struma lymphomatosa Hashimoto* gilt als klassisches Beispiel einer Autoimmunkrankheit, bei der verschiedene Antikörper gegen das körpereigene Schilddrüsengewebe und das Kolloid gebildet werden. Ältere Frauen erkranken bevorzugt. Die mäßig derbe Struma ist diffus-symmetrisch, gelegentlich bis zum 5fachen der Norm vergrößert. Histologisch charakteristisch sind dichte lymphocytäre und plasmacelluläre Infiltrationen, regressive Veränderungen des Follikelepithels sowie Fibrosierung und Atrophie des Schilddrüsengewebes. Die Krankheit beginnt schleichend und ohne stärkere Beschwerden. Die Struma ist nicht oder nur geringfügig druckempfindlich. Die Patienten klagen lediglich über Druck- und Völlegefühl im Hals. Allgemeine oder lokalentzündliche Reaktionen fehlen. Temperatur und Leukocytenzahl sind normal. Die γ-Globuline sind deutlich vermehrt. Die verschiedenen Schilddrüsenantikörpertiter sind sehr hoch. Radiojodaufnahme und $PB^{127}J$ sind erniedrigt. Der Verlauf kann sich über Jahrzehnte erstrecken. Nach längerer Krankheitsdauer bildet sich die Struma häufig zurück. Die Schilddrüsenfunktion ist zunächst nur wenig beeinträchtigt, später entwickelt sich fast immer eine Hypothyreose.

Differentialdiagnostisch läßt sich die Struma lymphomatosa Hashimoto von akuten und bakteriellen Thyreoiditiden durch das weitgehende Fehlen lokaler und allgemeinentzündlicher Symptome abgrenzen. Die eisenharte Struma Riedel und die Struma maligna sind hart und knotig.

Therapie. Für die notwendige Langzeittherapie sind 10 bis 20 mg Prednison täglich zur Bekämpfung der entzündlichen Prozesse und 0,1 mg L-Thyroxin zur Ruhigstellung der Schilddrüsenfunktion indiziert.

Die *subakute granulomatöse Thyreoiditis Quervain* ist eine Folgekrankheit von Virusinfekten oder Impfungen und ebenfalls eine Immunthyreoiditis. Frauen der mittleren Lebensalter sind häufiger betroffen als Männer.

Die Schilddrüse ist mäßig, meist einseitig vergrößert und druckempfindlich bis schmerzhaft. Histologisch typisch sind Fremdkörperriesenzellen in gemischtzelligen Infiltraten. Der Prozeß kann auf einzelne Herde beschränkt sein oder die ganze Drüse betreffen.

Die Krankheit beginnt subakut mit Fieber, Halsschmerzen und Lymphocytose. Die Leukocyten sind geringfügig erhöht, die α-2-Globuline vermehrt, die Blutsenkung ist beschleunigt. Die Krankheit beginnt klinisch oft unter dem Bild einer Hyperthyreose, die später parallel einer Fibrosierung und Vernarbung der Herde in eine Hypothyreose übergehen kann. Die Radiojodaufnahme ist zwar erniedrigt, $PB^{127}J$ aber erhöht. Die Schilddrüsenantikörpertiter steigen erst einige Zeit nach Beginn der Krankheit mäßig an.

Die *Therapie* wird mit 50 mg Prednison eingeleitet und im Verlauf von ca. einer Woche auf eine Erhaltungsdosis von 5—15 mg täglich reduziert. Gleichzeitig werden zur Ruhigstellung der Schilddrüse 0,1 mg L-Thyroxin gegeben. Erfolg ist nur bei mehrmonatiger Behandlungsdauer zu erwarten.

Bei der sehr seltenen *Riedelschen Thyreoiditis* zerstört eine langsam fortschreitende Entzündung das Schilddrüsengewebe, das durch eisenharte, fibröse, nichtverschiebliche und indolente Strumaknoten ersetzt wird. Die Entzündung kann auf die benachbarten Halsmuskeln übergreifen. Die Ursache ist unbekannt. Der Prozeß

kann in jedem Stadium zum Stillstand kommen. Allgemeinerscheinungen fehlen. Lokal verursacht die harte Struma Druckerscheinungen bis zu Tracheaeinengungen, die Keilresektionen notwendig machen. Differentialdiagnostisch ist die Unterscheidung von der Struma maligna sehr schwierig und meist nur durch Biopsie möglich.

7. Bösartige Schilddrüsentumoren (Struma maligna)

Die häufigsten bösartigen Schilddrüsentumoren sind die follikulär oder papillär wachsenden differenzierten Adenocarcinome. Seltener sind undifferenzierte anaplastische Carcinome, Sarkome sind ausgesprochen selten. Schilddrüsencarcinome (Struma maligna) kommen auffällig häufig bei Patienten vor, deren Halsregion Jahre vorher intensiv röntgenbestrahlt wurde. Nach Radiojodtherapie scheint die Morbidität nicht zuzunehmen.

Die gelegentlich aberrierenden Solitärknoten entwickeln sich innert weniger Wochen. Sie sind meist hart, oft höckerig, unverschieblich und nicht immer schmerzhaft. Die Lymphknoten des Abflußgebietes sind schon früh mitbefallen. Die Struma maligna metastasiert hauptsächlich in Knochen und Lunge. Jeder rasch wachsende harte Schilddrüsenknoten ist tumorverdächtig.

20—30% der Adenocarcinome speichern Jod, sind also inkretorisch aktiv. Je undifferenzierter ein Tumor bzw. seine Metastasen sind, desto unwahrscheinlicher ist seine inkretorische Aktivität. Der Primärtumor speichert immer am intensivsten, die Metastasen weniger und ungleichmäßiger. Nach totaler Schilddrüsenexstirpation nimmt die Speicherfähigkeit der Metastasen zu. TSH steigert die Jodspeicherung endokrin aktiver Carcinome und Metastasen.

Differentialdiagnostisch muß die Struma maligna gegen die Riedelsche Struma und blande fibrosierte oder verkalkte Knotenstruma abgegrenzt werden.

Therapie. Sofort nach Stellung der Diagnose sind Radikaloperation und Röntgennachbestrahlung indiziert. Inoperable Tumoren werden hochdosiert bestrahlt. Bei endokrin aktiven metastasierenden Carcinomen wird zunächst die Schilddrüse total reseziert und anschließend mit hohen Radiojoddosen behandelt, da nach der Resektion des Primärtumors die Metastasen vermehrt Jod speichern und öfter besser auf Radiojod ansprechen. Zusätzlich gegebenes L-Thyroxin hemmt die TSH-Produktion und verlängert die Überlebenszeit. Cytostatica sind fast immer wirkungslos.

D. Krankheiten der Nebenschilddrüsen (einschließlich der ultimobranchialen Zellen)

Reinhard Ziegler

1. Anatomische und physiologische Vorbemerkungen

Die antagonistischen Hormone Parathormon und Calcitonin sind für die spezifische Regulation des Calciumhaushaltes verantwortlich. Die Bildungsstätten des Parathormons, die Nebenschilddrüsen oder Epithelkörperchen (Glandulae parathyreoidea), entstammen entwicklungsgeschichtlich der 3. und 4. Schlundtasche. Die Anlagen der 3. Tasche wandern zusammen mit dem Thymus caudalwärts und gewinnen normalerweise Kontakt zum unteren Schilddrüsenpol. Störungen bei dieser Wanderung erklären die nicht seltene atypische Lage der Drüsen im Mediastinum oder auch im Thymus. Beim Erwachsenen sind die Organe weizenkorn- bis linsengroß und wiegen zusammen 100—200 mg.

Histologisch bestehen die Drüsen aus epithelialen Zellsträngen mit wasserhellen Hauptzellen in einem Stadium gesteigerter Aktivität und mit dunklen Hauptzellen, die sich wahrscheinlich im Ruhestadium befinden. Ein dritter Zelltyp, die oxyphilen Zellen mit grobkörnigem Cytoplasma, nimmt im Alter zu und wird als Degenerationsform angesehen. Die Bildung von Follikeln oder kleinen Cysten wird mit fortschreitendem Lebensalter beobachtet.

Parathormon, das Inkret der Epithelkörperchen, 1925 von Collip und Clark sowie Hanson erstmals extrahiert, ist ein Proteohormon aus etwa 76 Aminosäuren mit einem Molekulargewicht von 8500. Eine endgültige Strukturanalyse liegt noch nicht vor, Speciesunterschiede sind in der Säugetierreihe wahrscheinlich. Das Hormon entfaltet eine hypercalciämische und phosphaturische Wirkung, den spezifischen Reiz zu seiner Ausschüttung stellt ein erniedrigter Calciumspiegel im Serum dar. Weder ein „parathyreotropes" Hormon noch eine nervöse Beeinflussung der Sekretion konnten bisher als übergeordnetes Regelprinzip nachgewiesen werden. Parathormon wird am Hund standardisiert und in USP-Einheiten, die die Collip-Einheiten (5 USPE = 1 Collip E) abgelöst haben, dosiert.

Nach 1962 wurde von Copp u.a. das calciumsenkende Hormon *Calcitonin* entdeckt. Seine Produktionsstätten, die C-Zellen, entstammen embryologisch dem ultimobranchialen Organ, das bei niederen Wirbeltieren erhalten bleibt, bei den Säugetieren diffus in der Schilddrüse aufgeht. Die C-Zellen decken sich mit den früher beschriebenen para- oder epifollikulären bzw. mitochondrienreichen Schilddrüsenzellen. Für den Menschen wird eine Verteilung der C-Zellen auch innerhalb der Epithelkörperchen und des Thymus diskutiert. Das Calcitoninmolekül setzt sich aus 32 Aminosäuren zusammen (Molekulargewicht 3600) und wurde bereits synthetisiert, es weist in der Tierreihe erhebliche Speciesdifferenzen auf. Calcitonin senkt Calcium und

Phosphat im Serum sehr rasch und nur über eine kurze Zeit. Es wird unter dem Reiz der Hypercalciämie sezerniert, nervöse oder spezifische hormonale Steuerfaktoren sind nicht bekannt. Das Hormon wird an der Ratte in M.R.C.-Einheiten standardisiert, 1 mg Reinsubstanz weist eine Potenz von ca. 100 E auf.

Der Calciumbedarf des Organismus liegt bei 1 g pro Tag, die Zufuhr erfolgt über den Darm und wird durch das Vitamin D gesteigert; im gleichen Sinne wirken Ansäuerung und niedriger Phosphatgehalt des Darminhaltes. Auch Parathormon bewirkt eine leichte Steigerung der Calciumresorption in einem Vitamin D-abhängigen Prozeß. Komplex an Oxalsäure, Phosphate, Phytat und ähnliche Substanzen gebundenes Calcium wird nicht resorbiert. Die Beschleunigung der Darmpassage der Nahrung kann mit einer verminderten Calciumaufnahme einhergehen. Der Serumcalciumspiegel liegt normalerweise zwischen 4,5 und 5,5 mval/l (9—11 mg-%); biologisch aktiv ist der ionisierte Anteil von 55% (s.u.). 5% sind an Säuren des Citronensäurecyclus gebunden, der Rest an Eiweißkörper. Das Calcium der extracellulären Flüssigkeit macht nur 0,1% des Calciums des Organismus aus, der Rest von 99,9% (insgesamt ca. 1 kg) ist im Skeletsystem als Hydroxylapatit und Calciumcarbonat gebunden. Davon steht die rasch austauschbare Fraktion von 5% in ständigem Lösungsgleichgewicht mit dem Serum-Calcium, nur langsam austauschbar ist der stabil gebundene Rest. An dem stabilen Anteil greift das Parathormon an: Unter seiner Einwirkung kommt es zur Osteolyse. Der genaue Wirkungsmechanismus ist noch nicht aufgeklärt, die parathormonindizierte Knochenresorption geht mit lokaler pH-Erniedrigung, Anreicherung der sauren Phosphatase und des Citrats sowie Osteoclastenaktivierung einher und ist Vitamin D-abhängig. Die Osteolyse führt durch den Kollagenabbau der Grundsubstanz zu erhöhten Hydroxyprolinspiegeln im Blut und Urin. Die parathormonantagonistische, hypocalciämische Wirkung des Calcitonins beruht auf einer Hemmung der Knochenresorption. Dabei werden nicht nur parathormoninduzierte Abbauvorgänge, sondern auch Osteolysevorgänge bei Vitamin A-Hypervitaminose o.ä. inhibiert. Wahrscheinlich greift Calcitonin in einer Phase in den Knochenabbauprozeß ein, die vor der des Angriffs des Parathormons liegt.

Das Calcium steht in engem Wechselspiel mit dem anorganischen Phosphat. Im Serum finden sich 1,5 bis 2,5 mval/l (2—4 mg-%), im Wachstumsalter bis doppelt so hohe Werte. 95% liegen in ungebundener Form vor. Das Produkt aus Ca × P (in mg-%) weist nach Howland und Kramer eine hohe Konstanz auf und liegt zwischen 60 beim Kind und 30 beim Erwachsenen. Es kann sich bei Knochenanbau vergrößern und bei -abbau verringern. Phosphat wird im Darm resorbiert, zusammen mit dem Calcium im Knochen abgelagert, in der Niere ultrafiltriert und normalerweise im Tubulusapparat zu 95—98% rückresorbiert. Neben seiner hypercalciämischen Wirkung entfaltet Parathormon auch eine phosphaturische Wirkung, indem es die tubuläre Rückresorption hemmt. In den Mechanismus ist das cyclische 3′,5′-Adenosinmonophosphat eingeschaltet, das im Urin nach Parathormongabe noch vor dem Phosphat ansteigt. Die Phosphaturie ist Vitamin D-unabhängig und eilt dem Calciumanstieg im Serum um Stunden voraus, so daß bestimmte Phosphatmengen aus dem Organismus entfernt werden, ehe neue Mengen zusammen mit dem Calcium bei der Osteolyse freigesetzt werden. Da ein niedriges Serumphosphat den Anstieg des ionisierten Calciums fördert (und umgekehrt), sind die beiden biologischen Wirkungen des Parathormons in einem gewissen Grad synergistisch. Neben dem Parathormon wurde auch dem Calcitonin eine Steigerung der Phosphaturie zugeschrieben, die hierzu erforderlichen Dosen liegen jedoch weit über dem physiologischen Bereich. Calcium wird im Urin ausgeschieden, sobald es einen gewissen Schwellenwert (um 3,5 mval/l) übersteigt. Ein direkter hormoneller Einfluß auf die Calciurie wurde bisher nicht sicher bewiesen.

Das ionisierte Calcium bestimmt das Niveau der neuromuskulären Erregbarkeit des Organismus. Der Ionisationsgrad wird durch eine acidotische Stoffwechselrichtung gefördert, durch eine Alkalose zurückgedrängt. Alkalotisch wirken Phosphat- zusammen mit Bicarbonat- und K^+-Ionen und rufen eine Herabsetzung der Erregbarkeitsschwelle der Muskulatur bis zur Tetanie hervor, das Gegenteil bewirken die Ca^{++}-Ionen im Verein mit H^+- und Mg^{++}-Ionen. Es kann demnach nicht nur bei Hypocalciämie durch Parathormonmangel oder ungenügende Calciumresorption, sondern auch bei Säureverlust durch Erbrechen, Hyperventilation o.ä. zum tetanischen Syndrom kommen. Möglicherweise wird die Bedeutung des Magnesiums für den Mineralhaushalt etwas unterbewertet. Es ist noch nicht sicher, ob es ebenfalls direkt vom Parathormon und Calcitonin reguliert wird. Hypomagnesiämische Tetanien werden selten diagnostiziert, aber auch selten in Betracht gezogen.

Zu den Wirkstoffen, die maßgeblich in den Calciumhaushalt eingreifen, zählt das Vitamin D. Es steigert die intestinale Calciumresorption, bei Vitamin D-Zufuhr reichert sich in der Dünndarmschleimhaut das sog. calciumbindende Protein (CaBP) an, dessen physiologische Bedeutung noch ungeklärt ist. Daneben ist Vitamin D für eine ordnungsgemäße Knochenverkalkung notwendig (antirhachitische Wirkung) und wird für bestimmte Wirkungsmechanismen des Parathormons benötigt. Die Wirkung von Vitamin D auf die Calcium- und Phosphatausscheidung durch die Niere scheint von der Dosis und der biologischen Ausgangslage abhängig zu sein. Ähnlich wirkt Dihydrotachysterin (AT 10), es scheint die Phosphatdiurese etwas stärker zu fördern, läßt dagegen die antirhachitische Wirkung vermissen. Die Glucocorticoide der Nebennierenrinde wirken über eine Hemmung der Calciumresorption calciumsenkend. Der Wirkungsmechanismus beruht möglicherweise auf einer kompetitiven Hemmung des ähnlich strukturierten Vitamin D.

Insgesamt folgt die Calciumhomöostase folgenden Mechanismen: Das physikalische Lösungsgleichgewicht von Calcium und Phosphat zwischen Knochen und Körperflüssigkeit garantiert einen gewissen Mindestspiegel des Calciums (2,5—3,5 mval/l). Parathormon bewirkt durch Stimulierung der Osteolyse eine Anhebung auf das biologisch notwendige Niveau, seine Sekretion wird unmittelbar durch ein zu niedriges Calcium stimuliert. Zu hohe Calciumwerte stimulieren direkt die Ausschüttung des Calcitonins, das über die Hemmung der Osteolyse calciumsenkend wirkt, so daß ein doppelter Regelkreis des Calciums resultiert. Faktoren der Nahrungszufuhr usw. münden in das System ein.

Die Diagnostik des Calciumhaushaltes und seiner Störungen stützt sich auf die Messung von Calcium und Phosphat im Blut und Urin. Die direkte routinemäßige Messung von Parathormon und Calcitonin in physiologischen Größenordnungen ist noch nicht möglich, die radioimmunologischen Verfahren befinden sich in der Entwicklung, nur in besonderen Fällen helfen die biologischen Meßverfahren weiter. Von gewissem Nutzen sind daher die Belastungsteste mit eingeschränkter Aussagekraft wie der Ellsworth-Howard-Test (Gabe exogenen Parathormons), der Cortisontest, der Parathyreoidea-Suppressionstest, die ÄDTA-Belastung u.ä.

Indirekte Parameter wie die Hydroxyprolinausscheidung im Urin, die Messung der elektrischen Erregbarkeit, röntgenologisch faßbare Veränderungen usw. müssen ebenfalls herangezogen werden (Einzelheiten s.u.).

2. Pathologie der Nebenschilddrüsen

a) Die Nebenschilddrüseninsuffizienz (Epithelkörperchenunterfunktion, Hypoparathyreoidismus)

Bei einem kompletten Ausfall der Epithelkörperchen kommt es zu einem Syndrom, das als

Tetanie bezeichnet wird und auch durch verschiedene andere Ursachen hervorgerufen werden kann (s. Differentialdiagnose).

Ätiologie. Ein *idiopathischer* Hypoparathyreoidismus liegt vor, wenn die Nebenschilddrüsen in seltenen Fällen überhaupt nicht angelegt sind oder häufiger, ihrer Aufgabe aus nicht ersichtlichen Gründen nicht gerecht werden. Histologisch finden sich gelegentlich Zeichen der Hypoplasie und Degeneration. Bei der Aplasie der Drüsen beginnt das Leiden in der Kindheit, sonst über alle Lebensalter verteilt.

Am häufigsten ist der Hypoparathyreoidismus Folge einer Schilddrüsenoperation (postoperativer H.; Häufigkeit 0,3—3,0% der Fälle von Thyreoidektomie). Nach Aufdeckung der Zusammenhänge wandelte sich der Begriff „strumiprive Tetanie" in „parathyreoprive Tetanie". Ätiologisch ist diese Bezeichnung nicht immer zutreffend, da nur in seltenen Fällen alle vier Drüsen mit der resezierten Struma entfernt werden; wir müssen vielmehr mit Ödemen, Hämatomen und Gefäßunterbindungen rechnen, die zu (manchmal vorübergehenden) Epithelkörperchenausfällen führen. Sehr selten ist der gleichzeitige Untergang der Drüsen durch Tumoren oder Blutungen. Ob eine Autoimmunparathyreoiditis zur Nebenschilddrüseninsuffizienz führen kann, ist noch ungewiß. Vorstellbar ist die Auslösung einer Tetanie durch eine vermehrte Ausschüttung des hypocalciämisch wirksamen Calcitonins. Diese Möglichkeit ist noch nicht bewiesen worden; die normalen Calciumspiegel der Kranken mit calcitoninproduzierenden medullären Schilddrüsencarcinomen (s. u.) sprechen dagegen.

Pathogenese. Durch ungenügende Parathormonsekretion kommt es zu einem absoluten oder relativen Mangel an ionisiertem, also biologisch wirksamem Calcium im Blute. Die hiervon abhängige Steigerung der neuromuskulären Erregbarkeit äußert sich je nach Ausgangslage des Ionenmilieus im Blute als Muskelkrämpfe im Bereich der Extremitäten (Carpopedalspasmen), des Kehlkopfes (Larynxkrämpfe, besonders im Kindesalter) und des Intestinums (viscerale Tetanie). Latente Formen können durch Säureverlust (Hyperventilation, Erbrechen) manifest werden. Auf der anderen Seite können diese Mechanismen das Bild der Tetanie auch bei ungestörter Parathormonsekretion hervorrufen.

Klinik. Der Hypoparathyreoidismus geht mit dem unspezifischen Krankheitsbild der Tetanie einher, wenn ein Defizit an Calciumionen besteht, das Fehlen des Hormons selbst ruft bei normalem Calciumspiegel keine Symptome hervor. Das Vollbild der Tetanie wird durch tonische Krämpfe bestimmt. Sie beginnen zumeist an den Händen, setzen sich auf Arme und Gesicht (Fischmaulstellung), manchmal (bei Kindern häufiger) auch auf die Beine fort. Die Hände zeigen die fast pathognomonische „Geburtshelferstellung". Wenn die Kehlkopfmuskulatur beim Kind in Gestalt des Laryngospasmus beteiligt ist, kann durch Hypoxämie des Gehirns eine sonst beim tetanischen Anfall untypische Bewußtlosigkeit drohen. In der Regel macht die Gegenwart des Bewußtseins die Krämpfe äußerst schmerzhaft, ihre Dauer kann sich über Minuten zu Stunden hinziehen. Häufig gehen Paraesthesien der Extremitäten und des Gesichtes mit den Anfällen einher, sie finden sich auch in der anfallsfreien Zeit oder unmittelbar vor einem drohenden Anfall. Als weitere Vorzeichen wurden Hitze- und Schwindelgefühl, Geräuschempfindlichkeit, psychische Reizbarkeit und Herzklopfen angegeben.

Der tetanische Anfall wird von einer Tachykardie begleitet, gelegentlich kommen Hirndrucksteigerung und Papillenödem vor, auch EEG-Veränderungen wurden gesehen. Eine Stimulierung der spinalen motorischen Neurone durch Hypocalciämie soll auch zu einer Anregung der Atmung führen, so daß die Beschwerden in einem circulus vitiosus durch Hyperventilation noch verstärkt werden. Bei der sog. visceralen Tetanie kann sich die Symptomatik auf rezidivierende Bauchkrämpfe ohne charakteristische Lokalisation beschränken, die üblichen Erscheinungen an den Extremitäten fehlen nicht selten. Sowohl Obstipation als auch Diarrhoen können die Krämpfe begleiten, im zweiten Falle ist eine Verschlimmerung durch die zusätzlich eingeschränkte Calciumresorption möglich. Hypocalciämien — gleich welcher Ursache — können EKG-Veränderungen in Gestalt einer Verlängerung der QT-Zeit hervorrufen.

Bei länger unerkannter und damit unbehandelter Krankheit, wie sie häufiger beim idiopathischen Hypoparathyreoidismus im Kindesalter auftritt, bilden sich Veränderungen am Ektoderm heraus: Haarausfall, Trockenheit der Haut, Nagelwuchsstörungen (nicht selten kombiniert mit Candida-albicans-Paronychien), Zahndefekte. Eine hypocalciämische corticale Kataraktbildung wurde bei der Hälfte der Patienten mit idiopathischem Hypoparathyreoidismus gesehen, bei einem Viertel der mit postoperativem Hypoparathyreoidismus. In den Basalganglien treten röntgenologisch feststellbare Verkalkungen auf, die bei sonstigen Hypocalciämien nicht anzutreffen sind. Charakteristische Knochenveränderungen sind nicht bekannt, hingegen kann es beim kindlichen Hypoparathyreoidismus zu einem Minderwuchs kommen. Als seltenes Syn-

drom wurde die Trias-Hypoparathyreoidismus, Nebennierenrindeninsuffizienz und Moniliasis beschrieben.

Diagnose. Die Diagnostik stellt die Aufgabe zunächst der Erkennung des tetanischen Syndroms, dann seiner Verursachung. Der manifeste Hypoparathyreoidismus bietet meist das Bild des typischen Anfalls mit den oben geschilderten Symptomen. Die Blutchemie zeigt folgende Veränderungen:

Hypocalciämie unter 4,5 mval/l, Hyperphosphatämie über 4,5 mg-%, verminderte Calciumausscheidung im Urin (der sog. Sulkowitschschen Probe ist die quantitative Bestimmung unbedingt vorzuziehen; die normale Calciurie beträgt 100—400 mg/24 Std), verminderte Hydroxyprolinausscheidung. Zur Prüfung der gesteigerten neuromuskulären Erregbarkeit dienen verschiedene klinische Zeichen:

1. *Chvostekssches Zeichen.* Das Beklopfen des Facialisstammes vor dem Gehörgang oder am F. stylomastoideum führt zu Zuckungen im Innervationsgebiet des N. facialis. Zuckungen des Augenlids, der Stirn, der Nasen- und Wangenmuskulatur werden als Chvostek I und II bezeichnet und sind als positiver Ausfall anzusehen, die isolierte Zuckung des Mundwinkels (Chvostek III) ist uncharakteristisch. Einen „positiven Chvostek" haben ca. 60% der Hypoparathyreoidismuskranken, aber auch ca. 20% der Gesunden reagieren positiv.

2. *Trousseausches Zeichen.* Bei Hypoxämie des Unterarmes (Stauung mit der Blutdruckmanschette in Oberarmmitte bis zu 3 min) kommt es zur charakteristischen Verkrampfung der Hand in Pfötchen- oder Geburtshelferstellung mit Paraesthesien; die Treffsicherheit entspricht etwa der des Chvostekschen Zeichens.

3. *Erbsches Phänomen.* Bei Prüfung der elektrischen Erregbarkeit des N. ulnaris findet sich eine Herabsetzung der galvanischen Reizschwelle. Die Kathodenschließungszuckung tritt bei weniger als 0,1 mA auf, die Kathodenöffnungszuckung bei weniger als 5 mA.

Weniger aussagekräftig ist das

4. *Lustsche Zeichen* (= Peronäusphänomen). Das Beklopfen des N. fibularis communis über dem Fibulaköpfchen ruft eine Hebung des lateralen Fußrandes hervor.

Zur Provokation tetanischer Symptome dient der Hyperventilationsversuch. Die respiratorische Alkalose durch forcierte CO_2-Abgabe kann eine latente Tetanie zu Tage treten lassen.

Die Abschätzung der endogenen Parathormonsekretion ist in zwei klinischen Tests möglich:

1. *Der Ellsworth-Howard-Test* dient der Prüfung der Ansprechbarkeit des Organismus auf exogenes Parathormon. Bei einem erniedrigten endogenen Hormonspiegel steigt die Phosphaturie nach exogener Gabe im Vergleich zum Gesunden stärker an. Ausführung: nach Messung der basalen Phosphaturie über 4 Stundenperioden werden 200 E Parathormon i.v. injiziert, der Anstieg des Urinphosphates in den folgenden 4 Std wird auf die basale Ausscheidung bezogen. Gesunde zeigen eine Phosphaturiesteigerung um das 2—3fache, hypoparathyreote Patienten um das 5—10fache. Es empfiehlt sich, die Testung einer stoffwechselgesunden Kontrollperson gleichzeitig mit dem Probanden durchzuführen, um die Bewertung zu erleichtern.

2. *Die ÄDTA-Belastung* erlaubt Rückschlüsse auf die endokrine Funktionsreserve der Epithelkörperchen. Der Chelatbildner *Ä*thylen*d*iamin*t*etra*a*cetat bindet Calciumionen komplex, so daß sie biologisch nicht mehr wirksam sind. Die nachfolgende Hypocalciämie stimuliert die Epithelkörperchen zur Parathormonsekretion, bis die Normocalciämie wieder erreicht ist; insuffiziente Drüsen vermögen diese Leistung nicht oder nur verzögert zu erbringen. Bei der Ausführung infundiert man 15 mg/kg Na_2-ÄDTA und mißt das Serumcalcium komplexometrisch (Flammenphotometrie erfaßt auch das ÄDTA-gebundene Calcium) bei Infusionsende und nach 12 Std; der Gesunde hat seinen Ausgangswert zu dieser Zeit wieder erreicht, der hypoparathyreote Kranke liegt noch darunter. Bei manifestem Hypoparathyreoidismus mit Hypocalciämie erübrigt sich der Test — er kann hier schwere tetanische Symptome hervorrufen.

Verlauf. Unbehandelt führt der manifeste Hypoparathyreoidismus zu den chronischen Schäden der Tetanie-Katarakt, der Basalganglienverkalkung und der Störungen am Integument. Tetanische Anfälle sind auch bei niedrigen Calciumwerten nicht obligatorisch. Vor allem beim latenten Hypoparathyreoidismus (und bevorzugt beim weiblichen Geschlecht) findet sich ein phasenhafter Verlauf mit Verstärkung der Symptome im Frühjahr, im Zusammenhang mit der Periode, bei Graviditäten und Ifekten, bei seelischen und körperlichen Belastungen (Hyperventilation). Eine Restitution der Epithelkörperchenfunktion ist nur bei einem vorübergehenden postoperativen Hypoparathyreoidismus durch Wundödem usw. durch allmähliche Erholung möglich.

Prognose. Die Prognose des behandelten Hypoparathyreoidismus ist gut, mit der Normalisierung der Hypocalciämie verschwinden alle Symptome. Todesfälle bei tetanischen Anfällen kommen kaum vor.

Differentialdiagnose. Die tetanische Symptomatik des Hypoparathyreoidismus ist einerseits von normocalciämischen Tetanien und Krampfanfällen abzugrenzen, andererseits von Hypocalciämien anderer Ursache. Tetanische oder tetanoide Anfälle, die mit Normocalciämie einhergehen, finden sich aus organischer Ursache bei Hypomagnesiämie, bei metabolischer Alkalose nach starkem andauerndem Erbrechen, bei Vergiftungen mit Atropin, Strychnin, E 605 oder Blei, bei Hirntumoren. Epileptische Anfälle können gelegentlich zu Verwechslungen führen, die Auslösung eines epileptischen Anfalls kann durch eine tetanische Bereitschaft begünstigt werden. Schwierigere Probleme als die organisch begründeten Anfälle stellen die psychisch bedingten (ebenfalls normocalciämischen) Formen dar: das Hyperventilationssyndrom, die hysterische Tetanie, die vegetative Übererregbarkeit. Diese Diagnosen werden einerseits durch Ausschluß organischer Ursachen, andererseits durch psychosomatische Exploration gestellt.

Eine Hypocalciämie findet sich bei einer Anzahl heterogener Krankheitsbilder (mit und ohne tetanische Symptome). *Osteomalacie* und *Rachitis* haben trotz einer verminderten Calciumresorption durch Vitamin D meist eine Normocalciämie, in ihrem Verlauf können therapeutische Vitamin D-Gaben durch die beschleunigte Calciumablagerung bei der Ossifikation zu Hypocalciämien und Tetanien führen; dabei ist das Phosphat jedoch erniedrigt oder höchstens normal. Auch die Hypocalciämien durch *Malabsorptionssyndrome* (beschleunigte Darmpassage, chronische Entzündungen, Verdauungsinsuffizienzen, Sprue und Cöliakie) zeigen ein normales oder niedriges Serumphosphat. Hier beherrscht meist die Grundkrankheit das Bild, jedoch auch die tetanische Symptomatik kann im Vordergrund stehen. Eine *Niereninsuffizienz* führt durch Phosphatretention zur Hyperphosphatämie, die eine Hypocalciämie (= Stimulus zur Ausbildung eines sekundären Hyperparathyreoidismus, s. u.) bewirkt. Die Erhöhung der harnpflichtigen Substanzen im Blute ermöglicht die Diagnose, die gleichzeitige metabolische Acidose verhindert eine tetanische Bereitschaft. Die Hypocalciämie, die eine *akute Pankreatitis* begleiten kann, ist ätiologisch noch ungeklärt; möglicherweise summieren sich verschiedene Ursachen (gestörte Resorption, Calciumniederschlag in nekrotischen Geweben). *Hypalbuminämien* können bei einem erniedrigten Gesamtcalcium ausreichende Spiegel an ionisiertem Calcium aufweisen. Ob ein *Hypercalcitonismus* zu bleibenden Calciumsenkungen führen kann, ist ungewiß — überraschenderweise zeigt das medulläre Schilddrüsencarcinom mit hohen Calcitoninblutspiegeln eine Normocalciämie. Auf der anderen Seite wurde die *Tetanie der Gebärenden* mit einer Calcitoninausschüttung in Verbindung gebracht; die verstärkte Atmung bei der Wehentätigkeit kann durch Alkalose tetanisch wirksam werden.

Eine Sonderstellung nimmt der *Pseudohypoparathyreoidismus* (Seabright-Bantam-Syndrom), die scheinbare Unterfunktion der Epithelkörperchen, ein. Zugrunde liegt ein genetischer Defekt (Vererbungsmodus wahrscheinlich dominant und X-gebunden) mit Störungen am Skeletsystem durch Chondrodysplasie (fast pathognomische Verkürzung einiger Metacarpalia und Metatarsalia, Rundgesicht, Kleinwuchs), mit Weichteilverkalkungen in Gelenknähe und Oligophrenie sowie einer Hypocalciämie und Hyperphosphatämie, als deren Ursache eine Endorganresistenz gegen eigenes und fremdes Parathormon angenommen wird. Dementsprechend wird beim Ellsworth-Howard-Test kein Anstieg der Phosphatausscheidung beobachtet. Da die Schilddrüse beim Pseudohypoparathyreoidismus einen erhöhten Calcitoningehalt aufzuweisen scheint, wird eine pathogenetische Bedeutung dieses Parathormonmangelantagonisten diskutiert. Offenbar ist jedoch die Störung des Calcium/Phosphat-Haushaltes nicht die Ursache der Skeletveränderungen, da eine genetische Variante, der sog. *Pseudopseudohypoparathyreoidismus*, nur die morphologischen Störungen des Pseudohypoparathyreoidismus bei normalen Calcium- und Phosphatwerten und einer ungestörten Reaktion auf exogene Parathormongabe aufweist.

Therapie. Die Symptomatik des akuten tetanischen Anfalls wird durch parenterale Calciumgabe sofort coupiert; die medikamentöse Behandlung eines Anfalls z. B. mit Barbituraten ist nur ein Notbehelf. Man injiziert i.v. 10—20 ml einer 10%-Lösung von Calciumgluconat oder Calciumlactobionat (=90—180 mg Ca^{++}). Bei anhaltender Tetanie empfiehlt sich die Infusion über mehrere Stunden (z. B. 1000 mg Ca^{++} in 5% Glucose über 3 Std). Die notwendige Gesamtcalciummenge richtet sich nach dem Verschwinden der tetanischen Symptome und der subjektiven Besserung. Gleichzeitig soll die Langzeitbehandlung zur bleibenden Anhebung des Calciumspiegels in den Normbereich unverzüglich begonnen werden, da ihre Wirkung erst mit einer gewissen Latenz eintritt.

Die Substitution des fehlenden Faktors, des Parathormons, ist auf die Dauer nicht sinnvoll. Zwar kann man mit 100—200 USP-E PTH bei der akuten Tetanie eine vorübergehende Anhebung des Calciums erzielen, gegen eine Dauereinstellung spricht jedoch die häufige Neutralisierung der Präparationen vom Rind durch Antikörperbildung (hierdurch wird auch eine spätere diagnostische Verwendung des PTH beim Patienten, z. B. beim Ellsworth-Howard-Test, eingeschränkt), ganz abgesehen von der Unwirtschaftlichkeit dieser Therapie.

Eine in den meisten Fällen befriedigende Einstellung läßt sich mit Vitamin D (Ergocalciferol = Vitamin D_2, Cholecalciferol = Vitamin D_3) erreichen. Man beginnt mit einem Tablettenstoß von 100000—200000 E (= 2,5—5 mg Vitamin D_3) über einige Tage und baut diese Menge, geleitet vom Calciumspiegel im Blute und der klinischen Symptoma-

tik, auf durchschnittliche Dosen von 1—2mal 5 mg pro Woche ab (normale Erhaltungsdosis pro Tag = ca. 1 mg). Vitamin D kann auch in öliger Lösung i.m. injiziert werden.

In Fällen, in denen die Therapie mit Vitamin D nicht befriedigt, empfiehlt sich die Gabe von Dihydrotachysterin (DHT = AT_{10}). Dieses Bestrahlungsprodukt des Ergosterin hat einen stärkeren Einfluß auf die Phosphatausscheidung und kommt dadurch der Parathormonwirkung u.U. etwas näher, die Erhaltungsdosis liegt bei 3 × 10—15 Tropfen der 0,5%igen öligen Lösung pro Tag. Für beide Behandlungsformen, Vitamin D oder DTH, ist eine *regelmäßige Calciumkontrolle* im Serum *unerläßlich*. Anfangs kontrolliert man im Abstand einiger Tage, später alle 4—8 Wochen. Selbst bei zunächst gleichmäßigen Werten sind spätere Schwankungen möglich. Die Überdosierung bringt die Gefahr der Hypercalciämie mit nachfolgender irreversibler Nierenschädigung (Nephrocalcinose) mit sich. Die klinischen Zeichen einer *Vitamin D-Intoxikation* (Unwohlsein, Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsabnahme) können fehlen oder verkannt werden.

Die Wirkung der beiden Substanzen, die in der Hauptsache die intestinale Calciumresorption steigern, kann durch ein ausreichendes Angebot verbessert werden. Eine calciumreiche Nahrung ohne gleichzeitigen Phosphatreichtum ist nicht ohne weiteres zusammenzustellen, da z.B. die Milchprodukte neben ihrem Calcium viel Phosphat enthalten. Einfacher ist die Einnahme oraler Calciumpräparate (1,5—3,0 g Calcium als Calciumlactat oder Calciumgluconat pro Tag). Eine ausreichende Acidität des Magens muß gewährleistet sein und notfalls durch Säuresubstitution unterstützt werden. Da die tetanische Bereitschaft durch eine acidotische Stoffwechsellage gemindert wird, empfiehlt sich gelegentlich die Gabe von Ammoniumchlorid (1—2 g täglich).

Die Behandlung des *Pseudohypoparathyreoidismus* ist rein symptomatisch und bezweckt, die Entwicklung der Sekundärerscheinungen der Hypocalciämie zu verhindern. Parathormongabe ist wirkungslos; oft sind höhere Vitamin D-Dosen (5 mg und mehr pro Tag) erforderlich, um das Calcium aus dem niederen Bereich anzuheben, in dem Kataraktausbildung etc. drohen. Eine Verhinderung des Kleinwuchses oder der Gestaltanomalien ist nicht möglich. Das Medikament Benemid, das uratdiuretisch wirksam ist und bei erhöhtem Serumphosphat auch die Phosphatdiurese fördert, hat sich in einigen Fällen von Pseudohypoparathyreoidismus als therapeutisch nützlich erwiesen. Beim Pseudopseudohypoparathyreoidismus sind Calcium- und Phosphatwerte normal und damit nicht behandlungsbedürftig; die Wachstumsanomalien lassen sich nicht beeinflussen.

b) Hyperparathyreoidismus (Epithelkörperchenüberfunktion)

Zwei grundlegende Formen des Hyperparathyreoidismus sind zu unterscheiden, die im Endstadium durch ihre pathophysiologischen Folgen in ein fast identisches Zustandsbild münden können. Die Überfunktion tritt einmal spontan als *primäre* Störung auf, zum anderen *sekundär* als Kompensationsversuch bei nicht primär nebenschilddrüsenbedingten Störungen des Calciumstoffwechsels.

α) Primärer Hyperparathyreoidismus

Ätiologie. Eine erhöhte Ausschüttung von Parathormon kann auf einer zumeist solitären (um 80%), selten multiplen (< 5%) Adenombildung, einer Carcinombildung (< 5%) oder einer Hyperplasie der Epithelkörperchen (10—15%) beruhen. In sehr seltenen Fällen wurde eine *paraneoplastische* Sekretion von Parathormon oder parathormonartig wirksamen Substanzen aus Bronchialcarcinomen o.ä. beobachtet. Nebenschilddrüsenadenome können eine beträchtliche Größe erreichen; die Histologie zeigt eine Polymorphie, die den Schluß auf Malignität erst zuläßt, wenn Zeichen der Infiltration vorliegen. Eine besondere Altersdisposition zeichnet sich nicht ab, Kinder sind jedoch selten befallen. Das weibliche Geschlecht scheint etwas häufiger zu erkranken als das männliche.

Aus dem Auftreten mehrerer Epithelkörperchenadenome war auf eine übergeordnete Störung (parathyreotroper Faktor) geschlossen worden, die sich bisher nicht verifizieren ließ. Nicht selten treten die Tumoren zusammen mit denen anderer endokriner Organe im Sinne einer Polyadenomatose (Wermer-Syndrom) auf. Ob die überzufällig häufige Kombination von Hyperparathyreoidismus und Magenulcus in diesen Formenkreis gehört, ist noch offen. Ebensowenig sind die Zusammenhänge der Kombination von Hyperparathyreoidismus und Pankreatitis bekannt.

Pathogenese. Die Krankheitserscheinungen des Hyperparathyreoidismus beruhen auf der inkretorischen Überaktivität der Tumoren, mechanische Verdrängungen von Nachbarorganen kommen kaum vor. Die autonomen Drüsenzellen geben Parathormon unabhängig vom Bedarf in die Blutbahn ab, es wird an den physiologischen Erfolgsorganen wirksam und ruft Krankheitsbilder in wechselnder Verteilung hervor; gemeinsam sind zumeist Hypercalciämie und Hypophosphatämie. Die skeletresorptionssteigernde Wirkung des Parathormons führt zur *Knochenmanifestation:* Es kommt zur allgemeinen Rarefizierung des Knochens, zu subcorticalen Resorptionsherden und Cystenbildungen. Das Vollbild der *Ostitis (Osteodystrophia) fibrosa generalisata cystica* wurde bereits 1891 von von Recklinghausen beschrieben und später nach ihm benannt. Knochenschmerzen und Spontanfrakturen sind die Folge der Skeletveränderungen. Bei langer Krankheitsdauer kann es zur Markfibrose kommen. Der Resorptionssteigerung stehen kompensatorische Knochenneubildungsversuche gegenüber, die jedoch nicht zu einer röntgenologisch feststellbaren Zunahme der Knochendichte wie beim Morbus Paget führen.

Die *Nierenmanifestation* des Hyperparathyreoidismus äußert sich in Nephrolithiasis oder Nephrocalcinose. Die Hypercalciämie ruft eine Hypercalciurie hervor, die die Bildung von Nierensteinen (zumeist Calciumphosphatsteine)

durch die gleichzeitige Phosphaturie und Alkalisierung des Harns begünstigt. Bei der Nephrocalcinose kommt es zur diffusen interstitiellen Ausfällung von Kalksalzen im Bereich der Markkegel. Sowohl Calcinose als auch Steinbildung sind Wegbereiter der Ausbreitung chronischer Pyelonephritiden, die auch nach Heilung der Grundkrankheit große therapeutische Probleme darstellen.

Die reine Nierenmanifestation des Hyperparathyreoidismus und die kombinierte Skelet- und Nierenbeteiligung kommen etwa gleich häufig vor, die reine Knochenmanifestation ist seltener.

Klinik. Die klinische Symptomatik hängt von der Organmanifestation ab. Bei der von Recklinghausenschen Erkrankung werden häufig unbestimmte „rheumatische" Beschwerden angegeben, die sich zu stärksten Knochenschmerzen steigern können; das Skeletsystem ist berührungsempfindlich. Spontanfrakturen können zur Aufdeckung eines Hyperparathyreoidismus führen.

Bei der Nierenmanifestation stehen die Steinsymptome (Koliken) im Vordergrund. Bei etwa 5% aller Nierensteinträger (die Angaben schwanken zwischen 2 und 22%) muß mit einem Hyperparathyreoidismus als auslösende Ursache gerechnet werden. Bei einer Nephrocalcinose treten Krankheitserscheinungen meist erst durch eine sekundäre Pyelonephritis oder Niereninsuffizienz auf.

Eine Hypercalciämie (gleich welcher Ursache) kann durch Heraufsetzung der neuromuskulären Erregbarkeit zur Hypotonie der Muskulatur führen, im EKG ist die Gesamterregungsdauer verkürzt. Am Auge sieht man manchmal eine Bandkeratopathie durch Einlagerung opaken Materials unter der Bowmanschen Membran; Rarität ist in exzessiven Fällen die Ausbildung sog. Kalkmetastasen in der Haut.

Uncharakteristisch sind Störungen des Allgemeinbefindens durch die Erhöhung des Calciumspiegels. Hier werden Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Leistungsunfähigkeit (Hypotonie), Übelkeit und Erbrechen, Gewichtsabnahme und Diarrhoen angegeben. Ein Ulcus oder eine Pankreatitis können auf einen gleichzeitig bestehenden Hyperparathyreoidismus hinweisen. Die Hypercalciurie führt zu Polyurie und Polydipsie.

Diagnose

a) Laboratoriumsdiagnostik. Nach wie vor ist die Hypercalciämie (über 5,5 mval/l) der sicherste Hinweis auf einen Hyperparathyreoidismus; die direkte Messung eines erhöhten Parathormonspiegels im Blute ist in der klinischen Routine erst beschränkt möglich. Nicht ganz so häufig ist der Phosphatspiegel im Blut erniedrigt. Die quantitative Bestimmung der Ausscheidung im 24 Std-Urin bringt Calciumwerte über 400 mg, Phosphatwerte über 2 g. Voraussetzung für verwertbare Meßdaten im Urin ist die Einhaltung einer calcium-phosphatarmen Ernährung. Die Hydroxyprolinausscheidung im Urin als Maßstab des Knochenabbaus ist erhöht, bei dieser Bestimmung ist hydroxyprolinfreie Kost zu geben. Die alkalische Serumphosphatase kann erhöht, jedoch auch völlig normal sein; erhöhte Werte zeigt die Phosphatclearance (über 15 ml/min).

Da ein hoher endogener Parathormonspiegel vorliegt, findet sich beim *Ellsworth-Howard-Test* kein Anstieg der Phosphaturie nach exogener PTH-Gabe. Differentialdiagnostische Hilfe zur Abgrenzung von Hypercalciämien anderer Ursachen liefert eine calciumarme Ernährung oder der Cortisontest nach Dent: während einer Cortisongabe von 150 mg/Tag über 7—10 Tage behält normalerweise nur die primäre Epithelkörperchenüberfunktion ihre erhöhten Calciumspiegel bei, die übrigen Hypercalciämieformen zeigen einen Abfall. Bei Verdacht auf Hyperparathyreoidismus bei normalen Calciumwerten hat sich die Messung der Phosphatclearance vor und nach einer induzierten Hypercalciämie zur Supprimierung der endogenen Parathormonsekretion bewährt (Parathyreoidea-Suppressionstest). Beim Gesunden geht die Phosphatclearance etwa 12 Std nach einer Calciuminfusion (15 mg/kg über 3 Std) um mindestens 25% zurück, beim Hyperparathyreoidismus läßt sich die autonome PTH-Ausschüttung nicht durch Hypercalciämie hemmen.

Knochenbiopsien werden zumeist als Stanzzylinder aus dem Beckenkamm, seltener als Rippenquerschnitte gewonnen. Durch vorhergehende Tetracyclinmarkierung wird im UV-Licht die Erkennung neuer Anbauzonen möglich, da das fluorescierende Antibioticum an der Ossifizierungsfront eingebaut wird. Die Osteoclasten sind vermehrt, der Knochenumbau beschleunigt, der Markraum kann fibrosiert sein.

b) Röntgendiagnostik. Beim Vollbild der Ostitis generalisata cystica findet man neben einer Skeletentmineralisierung mit Einschluß des Schädels (den die Osteoporose ausspart) cystische Aufhellungen durch Osteoclastentumoren, auch echte Cysten. Bevorzugt sind die Enden der langen Röhrenknochen, Mittelhand- und -fußknochen, Kieferknochen (Epulis). Subperiostale Aufhellungsherde sind besonders gut an den Phalangen zu sehen. Die Lamina dura des knöchernen Zahnbettes fehlt häufig.

Die Nierensteine des Hyperparathyreoidismus sind durch ihren Calciumgehalt schattengebend. Die Nephrocalcinose zeigt diskrete bis wolkige Verschattungen besonders im Markbereich.

Mit ^{78}Selenmethionin kann die szintigraphische Lokalisierung von Epithelkörperchenadenomen versucht werden. Das an die Aminosäure gekoppelte Isotop reichert sich in Organen mit hohem Eiweißumsatz an und kann zu einer Aktivitätskumulation über dem Epithelkörperchenadenom führen. Auch die Angiographie der zuführenden Blutgefäße (A. subclavia, Tr. brachiocephalicus) wird zu Lokalisationsversuchen eingesetzt. Größere Tumoren zeigen sich gelegentlich durch Verdrängung des kontrastbreigefüllten Oesophagus oder nach Anlegen eines Pneumomediastinums.

Verlauf. Der Hyperparathyreoidismus kann lange Zeit unentdeckt bleiben, wie *zufällige* Entdeckungen von hohen Calciumspiegeln oder von röntgenologischen Knochenveränderungen gezeigt haben. Beim unbehandelten Hyperparathyreoidismus drohen bei Knochenmanifestation pathologische Frakturen, generalisierte Entmineralisierungen und eine Markfibrose. Bei Nierenmanifestation gehen Nephrolithiasis und Nephrocalcinose fast immer mit einer chronischen Pyelonephritis einher, die zur Niereninsuffizienz und zum Tode in der Urämie führen kann. Wenn die gestörte Nierenfunktion nach der Entfernung eines primären Epithelkörperchenadenoms bestehen bleibt, kann sie die Entwicklung eines regulativen Hyperparathyreoidismus in den restlichen Nebenschilddrüsen begünstigen. Aus ungeklärter Ursache kommt es in seltenen Fällen im Verlauf des primären Hyperparathyreoidismus plötzlich zur *parathyreotoxischen Krise*. Das Calcium steigt auf Werte über 8—10 mval/l an, der Kranke wird verwirrt, benommen, adynamisch und bekommt Diarrhoen; Polyurie und Polydipsie nehmen zu. 60% der Betroffenen sterben in der Krise, davon der größte Teil noch bevor eine Operation des sezernierenden Tumors versucht wurde.

Prognose. Unbehandelt stirbt der Hyperparathyreoidismuspatient an Kachexie oder Nierenversagen. Dagegen ist die Prognose des kausal behandelten, d. h. operierten Hyperparathyreoidismus hinsichtlich der Knochenveränderungen gut; sie zeigen eine gute Rückbildungstendenz, häufig wird die restitutio ad integrum beobachtet. Die nur symptomatische Behandlung durch Calciumsenkung ist jedoch keinesfalls ausreichend. Bei Nierenmanifestation wird das Schicksal des Kranken nach Adenomentfernung ausschließlich von der bestehenden Nierenschädigung bestimmt. Falls die Ausheilung der Begleitpyelonephritiden bei noch normaler Nierenfunktion nicht gelingt, schließt sich der Krankheitsverlauf des zunehmenden Nierenversagens auch nach gelungener Entfernung des Epithelkörperchenadenoms an.

Differentialdiagnose. Differentialdiagnostische Abgrenzungen sind hinsichtlich der Hypercalciämie, der Knochenveränderungen und der Ursache der Nierensteinbildung notwendig. Hypercalciämien, die nicht durch einen Hyperparathyreoidismus bedingt sind, zeigen gewöhnlich einen Calciumabfall beim Cortisontest oder während calciumarmer Ernährung. Erhöhte Calciumspiegel im Blute bei der *Sarkoidose*, bei *metastasierenden Malignomen* und dem *Plasmocytom* sind Nebenbefunde eines andersgearteten Krankheitsbildes. Das *Milch-Alkali-Syndrom (Burnett-Syndrom)* führt durch eine überreichliche Zufuhr von Milch und Alkalien zu Hypercalciämien, bei der Diagnose helfen anamnestische Angaben und die Besserung bei Entzug dieser Stoffe. Entsprechendes gilt für die therapeutische Hypercalciämie (Überdosierung von *Vitamin D oder DHT*). Bei *Immobilisierung* degenerativer Knochenerkrankungen kann es zur Calciumausschwemmung in das Blut kommen, ebenso bei (selten) Osteomyelitis und Frakturen. Das mäßig erhöhte Calcium der *Thyreotoxikose* bietet durch das klinische Bild des Grundleidens kaum Schwierigkeiten; wenn die Parathyreotoxikose komatöse Zustände erreicht, liegt das Calcium sicher über 7,5—8 mval/l. Die sog. *idiopathische Hypercalciämie* kommt praktisch nur im Kindesalter vor, zum Ausschluß eines Hyperparathyreoidismus kann hierbei die Entfernung aller Epithelkörperchen notwendig werden.

Große Schwierigkeiten macht nicht selten die Abgrenzung einer *Osteoporose*. Die normale Struktur der Schädelknochen bei der Osteoporose trägt gelegentlich zur Differenzierung bei. Knochenbiopsien, Parathyreoidea-Suppressionstest und Verlaufskontrollen über längere Zeit können notwendig sein. *Osteomalacie* und *Rachitis* weisen Calciumwerte im unteren Normbereich im Blut und im Urin auf. Beim Morbus Paget und beim Albright-Syndrom (polyostotische fibröse Dysplasie) kommt es zu charakteristischen Corticalis-Verdickungen, beim solitären, „lokalisierten" Osteoclastentumor bleibt das übrige Skeletsystem unverändert (Knochenveränderungen bei sekundärem Hyperparathyreoidismus s. u.).

Bei Nierenmanifestation ist eine Lithiasis anderer Genese durch blutchemische Untersuchungen und Steinanalysen auszuschließen.

Bei den in Frage kommenden Erkrankungen ist das Serumcalcium zumeist normal, Knochenveränderungen fehlen in der Regel. Die *Gicht*

geht mit erhöhten Harnsäurewerten in Blut und Urin sowie Tophi in typischen Lokalisationen einher. Bei der *Oxalurie* findet sich eine vermehrte Oxalatausscheidung im Urin. Die Steinbildung auf dem Boden einer chronischen Pyelonephritis ist Folge der länger bestehenden Grundkrankheit, hier wie auch bei der essentiellen Nephrolithiasis findet sich eine normale Suppression der Phosphatclearance bei Calciumbelastung.

Therapie. Die einzig wirksame Behandlung des primären Hyperparathyreoidismus besteht in der chirurgischen Exstirpation der überaktiven Drüse(n). Adenome werden *in toto* entfernt, von hyperplastischen Drüsen ein geringer Anteil samt Blutversorgung belassen. Die Lageanomalien erschweren das Vorgehen, mediastinale Tumoren kommen in bis zu 10% der Fälle vor. Bei inkretorisch aktiven Carcinomen schließt sich eine Nachbehandlung (Nachresektion, Röntgenbestrahlung) in Abhängigkeit vom histologischen Befund des Operationspräparates an. Im postoperativen Verlauf sind 3 Punkte besonders zu berücksichtigen:

1. kann es unmittelbar nach dem Eingriff zum schweren tetanischen Anfall kommen (nicht selten bei Patienten mit Knochenveränderungen);
2. kann sich maskiert ein latenter Hypoparathyreoidismus entwickeln;
3. zwingt die verhältnismäßig häufige Rezidivgefahr bzw. das Auftreten multipler Adenome zur langjährigen Beobachtung mit entsprechender Aufklärung des Patienten und regelmäßigen Calciumkontrollen im Serum.

Eine medikamentöse Calciumsenkung kommt beim primären Hyperparathyreoidismus nur zur Operationsvorbereitung zur Besserung des Allgemeinzustandes, beim inoperablen metastasierenden Epithelkörperchencarcinom und bei nicht auffindbaren Adenomen in Frage. Besonders die hypercalciämische Krise kann zum sofortigen Eingreifen zwingen. Als akute Behandlung haben sich Phosphatinfusionen bewährt, sie senken das Calcium anhaltend für einige Tage, bringen jedoch besonders bei Wiederholung die Gefahr von Gewebsverkalkungen mit sich. Für die Dauerbehandlung bieten sich daher Sulfatinfusionen an, sie steigern die Calciumausscheidung durch die Niere (bei erhaltener Nierenfunktion!). Andere Behandlungsformen (Dialysen, Calcitoningaben) haben weniger günstige Resultate erbracht.

β) Sekundärer Hyperparathyreoidismus

Eine anhaltende Erniedrigung des Blutcalciums wirkt als Dauerreiz auf die Parathormonsekretion, die in einen Überfunktionsstand der Drüsen mündet. Zumeist liegen *renale*, seltener *intestinale* Störungen zugrunde.

Ätiologie und Pathogenese. Vom Intestinum her vermögen Resorptionsstörungen einen Calciummangel hervorzurufen. Verdauungsinsuffizienzen durch Pankreato- oder Hepatopathien, Spruebilder u.ä. führen durch eine beschleunigte Darmpassage zur ungenügenden Aufnahme des Minerals; meist wird zugleich durch Fettresorptionsstörungen zu wenig Vitamin D aufgenommen.

Eine wesentlich größere klinische Bedeutung hat jedoch die Hypocalciämie bei der Niereninsuffizienz. Beim Nierenversagen gleich welcher Ursache wird neben den harnpflichtigen Substanzen auch das anorganische Phosphat retiniert. Die resultierende Hyperphosphatämie ändert das physikalische Lösungsgleichgewicht von Calcium und Phosphat, die Ionen werden komplex im Skeletsystem und auch in Weichteilgeweben niedergeschlagen, so daß das Calcium abfällt. Zusätzlich wirkt sich eine gestörte Vitamin D-Resorption durch die davon abhängige verringerte Calciumaufnahme ungünstig aus, möglicherweise beruht die eingeschränkte Calciumresorption auch auf einer ungeklärten Resistenz gegen Vitamin D. Die Diät des Nierenkranken ist zumeist auch verhältnismäßig calciumarm.

Auf den Stimulus der Hypocalciämien hin wird kompensatorisch Parathormon sezerniert, das durch Knochenresorption Calcium in das Blut freisetzt. An der insuffizienten Niere kann das Hormon jedoch seine phosphaturische Wirkung nicht entfalten, die Normalisierung des Calciumspiegels gelingt nicht. Zeichen des Vitamin D-Mangels treten hinzu, schließlich entwickelt sich das Bild der *renalen Osteodystrophie* oder urämischen Osteopathie.

Die hierbei nur reaktive Funktion des sekundären Hyperparathyreoidismus kann gelegentlich ohne erkennbare Ursache autonom werden und sich somit der Steuerung durch den Bedarf (Hypocalciämie) entziehen; diese Form der Epithelkörperchenüberfunktion, für die ein Adenom oder eine Hyperplasie verantwortlich sein kann, wird als *tertiärer* Hyperparathyreoidismus bezeichnet. Wenn andererseits ein *primärer* Hyperparathyreoidismus durch Nierenmanifestation zu einer Niereninsuffizienz geführt hat, die auch nach Operation des primären Adenoms bestehen bleibt, kann diese Niereninsuffizienz in den restlichen Epithelkörperchen einen regulativen („sekundären") Hyperparathyreoidismus induzieren, der als *quartär* bezeichnet wird und in den *quintären* Hyperparathyreoidismus übergeht, sobald er ebenfalls autonom wird.

Diagnose und Differentialdiagnose. Der sekundäre Hyperparathyreoidismus gibt sich durch die gesteigerte Knochenresorption zu erkennen. Bei intestinaler Verursachung bestehen dabei niedrige Ca- und P-Werte im Serum, die alkalische Phosphatase (zumeist) und die Hydroxyprolinausscheidung sind erhöht. Bei der Niereninsuffizienz ist das Phosphat im Serum neben den harnpflichtigen Substanzen erhöht, ohne sichere anamnestische Angabe kann die Differentialdiagnose zu einem in die Niereninsuffizienz mündenden primären Hyperparathyreoidismus unmöglich sein, verdächtig auf letzteren sind hochnormale oder erhöhte Calciumwerte

bei fortgeschrittener Azotämie. Ein allmähliches Ansteigen anfangs niedriger Calciumspiegel deutet auf eine Entwicklung des reaktiven Hyperparathyreoidismus zur autonomen Funktion.

Klinik und Behandlung. Der sekundäre Hyperparathyreoidismus tritt als Komplikation neben die Grundkrankheit und verursacht Krankheitssymptome, sobald die gesteigerte Osteolyse durch eine allgemeine Skeletrarefizierung zu Knochenschmerzen und Spontanfrakturen führt. Der Verlauf ist aufs engste mit der Grundkrankheit verknüpft. Bei einer intestinalen Verursachung ist zumeist eine ätiologische Behandlung möglich (vitaminotische, enzymatische Substitution; spezielle Diätformen). Mit der Besserung der Calciumresorption gehen die Erscheinungen des Hyperparathyreoidismus zurück; autonom gewordene Drüsen müssen operiert werden. Noch nicht gelöst ist das Therapieproblem der renalen Osteodystrophie. Wenn eine Niereninsuffizienz so lange besteht, daß sie einen reaktiven Hyperparathyreoidismus ausgelöst hat, ist sie (mit Ausnahme der Nierentransplantation) praktisch kaum heilbar. Durch Calcium- und Vitamin D-Zufuhr (hierbei können 5—10 mg Vitamin D pro Tag erforderlich sein) lassen sich gelegentlich Besserungen erzielen, der therapeutische Spielraum zwischen wirksamen Dosen und Überdosierungen mit der Gefahr der Gewebeverkalkungen ist sehr schmal. Bei fortschreitenden Knochenentkalkungen kann die subtotale Parathyreoidektomie notwendig werden. Ein tertiärer (oder quintärer) Hyperparathyreoidismus kann im Falle einer geglückten Nierentransplantation durch anhaltende Hypercalciämien eine Gefahr für die verpflanzte Niere bedeuten und muß wie der primäre operiert werden.

Prognose. Die Prognose des reaktiven Hyperparathyreoidismus deckt sich mit der des Grundleidens.

3. Pathologie der C-Zellen

a) Hypocalcitonismus

Klinische Krankheitsbilder eines endogenen Calcitoninmangels sind bisher nicht nachgewiesen worden. Calciumspiegelerhöhungen sind dabei nicht zu erwarten, die Verzögerung der Normalisierung des Calciumspiegels nach einer induzierten Hypercalciurie bei Schilddrüsenerkrankungen (Hyper- und Hypothyreosen) läßt eine verminderte Calcitoninreserve vermuten. Ob bei Erkrankungen mit negativer Knochenbilanz (Osteoporose o.ä.) evtl. ein Calcitoninmangel vorliegt, ist ungeklärt. Aus der Wirksamkeit des Hormons bei therapeutischer Verwendung lassen sich keine beweisenden Schlüsse auf einen absoluten oder relativen Mangel ziehen. Hypercalciämien ließen sich beim Menschen durch Calcitonin nur gering beeinflussen, günstig scheint jedoch der Morbus Paget mit einer Verlangsamung des Knochenumbaus anzusprechen. Osteoporosen wurden in Einzelfällen durch Calcitoningabe gebessert; eine sekundäre Aktivierung der Epithelkörperchen durch die therapeutische Hypocalciämie muß bei dieser Behandlung in Betracht gezogen werden. Die Verwendung von Calcitonin zur Beschleunigung der Frakturheilung oder zur Verhinderung von Osteoporosen durch Hypercorticismus, Schwerelosigkeit usw. ist noch im Versuchsstadium.

b) Hypercalcitonismus

Ob der erhöhte Calcitoningehalt in der Schilddrüse beim *Pseudohypoparathyreoidismus* Zeichen einer erhöhten Sekretion ist (die Unwirksamkeit des Parathormons wäre so durch die erhöhten Calcitoninspiegel zu erklären) oder im Gegenteil den Aufstau nicht benötigter Hormongaben darstellt, ist ungewiß. Sowohl diffuse *Hyperostosen* als auch das Bild der *Osteopetrosis* (Marmorknochenkrankheit) wurden mit einem Hypercalcitonismus in Verbindung gebracht, ohne daß der Beweis des pathogenetischen Zusammenhangs gelang. Gleiches gilt für die „Gebärtetanie" während der Entbindung.

Als einziges sicheres Krankheitsbild mit einer gesteigerten Calcitoninausschüttung ist bisher das *medulläre Schilddrüsencarcinom* bekannt. Die Erkrankung tritt einmal familiär offenbar als Erbleiden (dominant autosomaler Erbgang), zum anderen isoliert auf. Häufig sieht man dabei das gleichzeitige oder spätere Auftreten anderer endokriner Überfunktionszustände (Phäochromocytom, Carcinoid) im Sinne einer Polyadenomatose. In der Schilddrüse findet sich ein solides medulläres Carcinom aus argyrophilen Zellen mit einem deutlichen Amyloidstroma (Häufigkeit ca. 5% der Schilddrüsencarcinome). Das Carcinom wächst verhältnismäßig langsam und metastasiert auf dem Lymphwege (Halslymphknoten) und dem Blutwege. Sowohl die Primärtumoren als auch die Metastasen enthalten Calcitoninmengen, die den Gehalt normaler menschlicher Schilddrüsen weit übersteigen. Gleichzeitig finden sich im Blut enorm erhöhte Calcitoninspiegel, wider Erwarten ist das Serumcalcium bei den Kranken jedoch in der Regel nicht erniedrigt. Tetanische Symptome usw. fehlen somit in der klinischen Symptomatik, sehr häufig sind Durchfälle, die wahrscheinlich weniger auf das Calcitonin, sondern auf die gleichzeitige Ausschüttung biogener Amine zu-

rückzuführen sind. Die Diagnose des Krankheitsbildes sowie die Abgrenzung zu anderen Schilddrüsentumoren ist praktisch nur durch den histologischen Nachweis des charakteristischen Bildes in Biopsien oder Operationspräparaten möglich, das vermehrte Calcitonin im Blut läßt sich biologisch messen. Bei der familiären Form des medullären Schilddrüsencarcinoms können kleine Fibrome an den Lidrändern und auf der Zunge auf die Erkrankung aufmerksam machen. Als einzige befriedigende Therapie kommt die bei Carcinomen übliche radikale Operation des Primärtumors einschließlich etwa befallener Lymphknoten in Frage.

E. Erkrankungen der Nebennierenrinde

WOLFGANG EWALD und K. RETIENE

Mit 3 Abbildungen

I. Anatomie und Physiologie der Nebennierenrinde

Die je 4—6 g schweren Nebennieren liegen beiderseits cranial der Nieren im retroperitonealen Fettgewebe. Sie bestehen aus 2 funktionell verschiedenen Organen: dem Katecholamine-produzierenden Mark und einer hochdifferenzierten Rinde. Jede Nebenniere wird aus 3 Arterien verschiedenen Ursprungs mit Blut versorgt. In der Rinde sind 3 Zonen zu erkennen: die äußere, Zona glomerulosa, ist die Produktionsstätte des Aldosterons, das vorwiegend auf den Wasser- und Elektrolythaushalt einwirkt (Mineralocorticoid). Die mittlere Zone, Zona fasciculata, und die innere Zone, Zona reticularis, synthetisieren Cortisol und Corticosteron (Glucocorticoide) sowie die Nebennierenandrogene und -oestrogene. Die Glucocorticoide unterliegen der Steuerung durch das ACTH. Vor Geburt besteht eine Zone besonderer Prägung (Fetalzone), die jedoch im 2.—5. Lebensjahr verschwindet.

Bei der *Biosynthese* bildet die Nebennierenrinde (NNR) aus Cholesterin in wenigen, jedoch hochdifferenzierten Schritten Cortisol und Corticosteron sowie Aldosteron (C_{21}-Steroide), aber auch Androgene (C_{19}-Steroide) und Oestrogene (C_{18}-Steroide) (Abb. 13). Muttersubstanz ist das Cholesterin. Durch Abbruch der Seitenkette entsteht zunächst das Pregnenolon, von dem aus sich die Wege zu den einzelnen hormonalen Substanzen verzweigen. Der Hauptsyntheseweg zu Aldosteron verläuft über Progesteron und Corticosteron. Der Hauptweg zu Cortisol geht über 17-Hydroxypregnenolon und die folgenden 17-hydroxylierten Zwischenstufen. Cortisol ist das wichtigste Glucocorticoid. Seine Sekretion und Plasmakonzentration beträgt beim Menschen das 8—10fache des Corticosteron. Die synthetisierten Rindenhormone werden ohne Speicherung sezerniert. Physiologischerweise zeigt die Cortisolsekretion im Tagesverlauf einen vom Zwischenhirn abhängigen Tagesrhythmus. Für einen funktionstüchtigen Rückkoppelungsmechanismus mit dem Hypothalamus ist die Hydroxylgruppe an Stellung 11 von eminenter Bedeutung.

Testosteron wird in der Nebenniere nur in geringem Maße gebildet. Das bedeutendste Nebennierenandrogen ist das Dehydro-epi-androsteron (Abb. 13). Die Oestrogene entstehen in mehreren Schritten aus den Androgenen. Die Androgene der Frau und die Oestrogene des Mannes stammen fast ausschließlich aus der Nebenniere.

Der *Transport* der Steroidhormone zu den verschiedenen Wirkungsorten (Erfolgsorganen) erfolgt durch den Blutstrom. Ein beträchtlicher Teil der Steroide ist dabei reversibel an spezifische Proteine (z.B. das Transcortin für Cortisol) gebunden. Mit dem Blutstrom erreichen die hormonalen Substanzen die Organe ihrer Wirkung. Das freie Steroid tritt dann in das Gewebe über, wo es z.T. an hochspezifische Receptoren gebunden wird. Von ihnen aus gelangen die Hormonsubstanzen durch Transportmechanismen schließlich an den eigentlichen Wirkort (z.B. das Cortisol an die DNS-Ketten des Zellkerns).

Die im Körper synthetisierten sowie die von außen zugeführten Steroide unterliegen einem *Stoffwechsel*, der vorwiegend in der Leber erfolgt und zum Verlust der Hormonwirkung führt. Dies geschieht vor allem durch Hydrierung der Doppelbindung an Ring A, Reduktion der Ketogruppen an C_3 und C_{20} sowie durch Abspaltung der Seitenkette an C_{17}. Auf diese Weise entstehen die Tetrahydroverbindungen, Androsteron und Ätiocholanolon sowie zahlreiche andere Kataboliten. Im Harn werden über 90% der so gebildeten Abbauprodukte mit Schwefel- oder Glucuronsäure konjugiert, z.T. aber auch frei, ausgeschieden. Ein geringer Teil der Hormone geht unverändert in den Urin über. Ein Teil der Abbauprodukte, die normalerweise vorwiegend von den Androgenen abstammen, wird als „17-Ketosteroide" bezeichnet.

Das für den Menschen wichtigste Glucocorticoid ist das *Cortisol*. Seine *Wirkung* im Kohlehydrat- und Eiweißstoffwechsel besteht im Abbau von Muskelproteinen und dem Transport der freien Aminosäuren zur Leber. Dort bewirkt es Aufbau von Leberglykogen und Proteinen. Der periphere Katabolismus führt zu einem Anstieg der Stickstoffausscheidung im Harn. Der Mechanismus dieser Wirkungen erfolgt über eine Enzyminduktion, d.h. eine Neubildung spezifischer, an den Schaltstellen des Stoffwechsels liegender Enzyme. Im Verlauf dieser Stoffwechselveränderungen kommt es zu einem Anstieg der Glucosekonzentration im Serum und auf noch unbekanntem Wege zu einem verminderten Ansprechen des Körpers auf Insulin.

Im Fettstoffwechsel bewirkt Cortisol eine Hemmung des lipolytischen Effektes von Adrenalin und im Überschuß beim Menschen eine charakteristische Verteilung des Fettgewebes: überwiegende Ablagerung an Rumpf, Hals und Gesicht bei vergleichsweise schlanken Gliedmaßen (Stammfettsucht, Fetthals, Vollmondgesicht). Durch eine Verringerung der Osteoblastenzahl kommt es zu einer Osteoporose. Im Ionen-

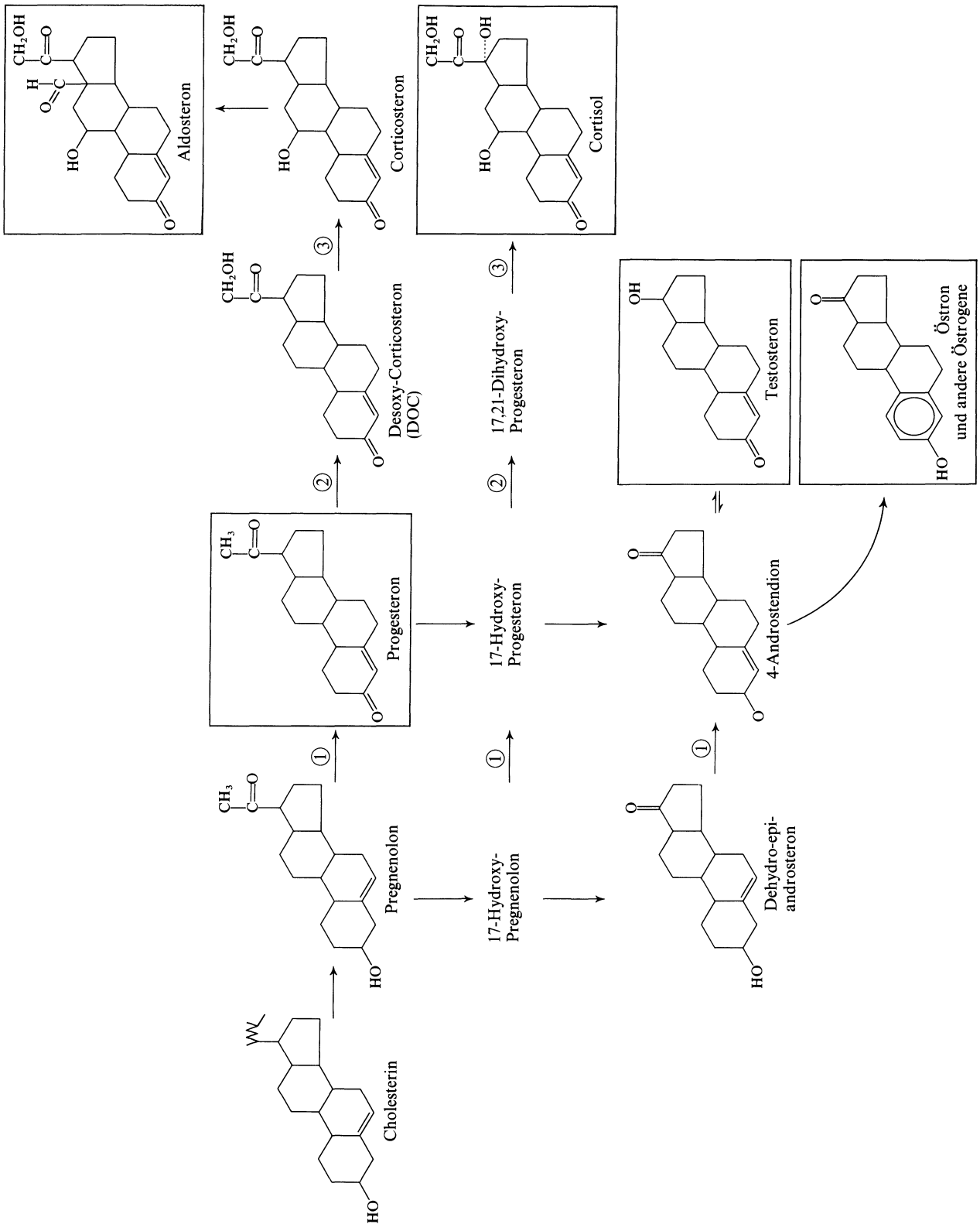


Abb. 13. Übersichtsschema der Steroidhormon-Biosynthese. (Die Zahlen in den Kreisen geben die wichtigsten Stellen von Enzymdefekten der Steroidhormon-Biosynthese an)

haushalt führt Cortisol durch eine direkte Einwirkung auf den tubulären Apparat zu einer mäßigen Na^+-Retention mit einer Zunahme des extracellulären Volumens und zu einer Kalium- und Calciumausscheidung.

Auch die hämatopoetischen Systeme stehen unter dem Einfluß des Cortisols. Der Wirkungsmechanismus ist jedoch noch ungeklärt. Cortisol verursacht die Abnahme der Lymphocyten im peripheren Blut und eine Involution der lymphatischen Organe. Die neutrophilen Granulocyten werden aus dem Knochenmark ausgeschwemmt, es entwickelt sich eine Leukocytose mit Linksverschiebung. Die Zahl der eosinophilen Granulocyten im peripheren Blut nimmt ab.

Auf das Zentralnervensystem und die Psyche wirkt Cortisol stimulierend, z. T. auf dem Wege über den Elektrolythaushalt der Gehirnzellen.

Auch die Wirkungsweise beim entzündungshemmenden Effekt des Cortisols ist noch ungeklärt. Im Vergleich zur normalen entzündlichen Reaktion kommt es zunächst zu einer verminderten Hyperämie, Exsudation und Zellauswanderung aus den Gefäßen, dann zu einer Beeinflussung der Mesenchymzellen und im Endstadium zu einer verminderten Fibrosierung.

Daneben besitzt Cortisol durch verschiedene Mechanismen eine starke antiallergische und antiimmunreaktive Wirkung. Es kommt zur Herabsetzung des Histamingehalts im Gewebe, durch einen gefäßabdichtenden Effekt zu schneller Rückbildung der histaminbedingten Ödembildung (der lokalen anaphylaktischen Reaktion) und vor allem zu einer Unterdrückung der durch die Allergen-(Antigen-)Antikörper-Bindung ausgelösten enzymatischen und cellulären Reaktionen. Auch die Synthese von Antikörpern wird vermindert.

Aldosteron ist das wichtigste Mineralocorticoid, das vor allem auf die Niere wirkt. Es verstärkt die Reabsorption von ultrafiltrierten Na^+-Ionen im distalen Tubulus und damit auch die von Wasser. Gleichzeitig kommt es zu einer verstärkten K^+-Ausscheidung. Bei Aldosteronüberschuß ergibt sich eine Zunahme des Natriumgehalts sowohl im gesamten Körper als auch der Serumkonzentration sowie eine Abnahme des Kaliumgehalts des gesamten Körpers und eine Senkung des Serumkaliums. Mit der Zunahme des gesamten Natriumgehalts des Körpers kommt es zu Hypervolämie und Flüssigkeitseinlagerung in Interstitium und Zellen. Außerdem bewirkt Aldosteron eine Abnahme der Cl^--Ionen-Konzentration im Serum und eine Verschiebung des Blut-pH nach der alkalischen Seite.

Alle *Androgene* zeigen neben einer androgenen Wirkung auch eine mehr oder minder ausgeprägte anabole Wirkung. Unter ihr kommt es zu einer positiven Stickstoffbilanz. Eine völlige Trennung der anabolen von der androgenen Wirkung ist bisher nicht gelungen.

Die *Regulation der Biosynthese* des Cortisols ist vom Zwischenhirn-Hypophysen-System abhängig. Ähnliche Regulationskreise haben die Androgene und die Oestrogene. Die Steuerung der Aldosteron-Produktion ist vom Hypothalamus weitgehend unabhängig. Sie wird vor allem durch das Renin-Angiotensin-System reguliert. Abnahme des Serumnatriums und des Blutvolumens veranlassen den juxtaglomerulären Apparat der Niere, Renin zu produzieren. Dies überführt das Angiotensinogen in das Angiotensin I, das enzymatisch in Angiotensin II umgewandelt wird. Angiotensin II stimuliert dann — neben seinem direkten vasoconstrictorischen Effekt — die Aldosteronproduktion in der Zona glomerulosa der Nebenniere. Aus der Aldosteronwirkung und Vasoconstriction resultieren Natriumretention, Zunahme des Blutvolumens und des Blutdrucks, die die Reninsekretion im juxtaglomerulären Apparat wieder bremsen.

Die primäre nebennierenrindenbedingte Überproduktion des Aldosterons führt zu einer Verminderung des Reningehalts im Plasma. Bei dem sekundären Hyperaldosteronismus (durch vermehrte Reninproduktion) ist dagegen außer der Aldosteron- auch die Reninkonzentration im Plasma erhöht.

II. Untersuchungsmethoden

Für die Diagnostik der NNR-Erkrankungen ist die Bestimmung der Steroide im Plasma und Urin heute von ausschlaggebender klinischer Bedeutung. Im Plasma können die Corticosteroide fluorometrisch, Testosteron und Oestrogene mit Hilfe der Gaschromatographie bestimmt werden. Unter strikten Ruhebedingungen und bei Beachtung der Tagesrhythmik schwanken die Normalwerte von Cortisol zwischen 22 γ-% am Morgen und 5 γ-% um Mitternacht.

Die Steroidbestimmungen im Harn werden im exakt gesammelten 24 Std-Urin durchgeführt. Die Ausscheidung an freiem Cortisol beträgt bei fluorometrischer Bestimmung normalerweise 60—180 γ/24 Std. Dagegen ist die Sekretion an C_{19}- und C_{18}-Steroiden abhängig vom Alter und Geschlecht der Patienten. Die Normalwerte für Frauen bzw. Männer bei meist photometrischer Bestimmung im Harn sind: 17-Ketosteroide 2—15 bzw. 4—22 mg/24 Std; 17-ketogene Corticoide 4—14 bzw. 9—20 mg pro 24 Std und 17-Hydroxy-Corticosteroide 1—15 bzw. 3—22 mg/25 Std.

Die Differentialdiagnose zwischen primärer und sekundärer Über- bzw. Unterfunktion der NNR kann nur mit verschiedenen Belastungstesten erfolgen. Die physiologische Tagesrhythmik von Cortisol ist bei allen Überfunktionszuständen aufgehoben. Bei nur mäßig erhöhten Werten am Morgen kann dann die Mehrfachbestimmung im Tagesablauf zur Diagnose des Hypercorticismus führen. Eine Aufhebung der Tagesrhythmik bei erniedrigten Werten spricht für eine Störung des Hypothalamus-Hypophysen-Systems.

Die Funktionsreserve der NNR selbst wird nach Belastung mit exogenem ACTH geprüft. Kommt es nach ACTH-Infusionen zu einer überschießenden Steroidausscheidung, so ist eine NNR-Hyperplasie anzunehmen, während eine ungenügende oder fehlende Reaktion auf ACTH für eine primäre NNR-Insuffizienz spricht. Hohe Ausgangswerte und fehlender Anstieg nach ACTH lassen dagegen einen außerhalb der Regulation stehenden, meist einseitigen NNR-Tumor vermuten.

Die Unterscheidung zwischen primärem und sekundärem Hypercorticismus kann auch mit dem Dexamethasonhemmtest erfolgen. Dieses künstliche Steroid bewirkt eine starke Bremsung der endogenen ACTH-Ausschüttung. Kommt es nach mehrtägiger Applikation von 4—6 mg Dexamethason zu keinem Abfall der Steroidausscheidung im Harn, spricht dies für einen autonomen NNR-Tumor. Der Abfall von Corti-

sol bzw. 17-Ketosteroiden spricht dagegen für eine primär hypothalamisch-hypophysäre Genese des Hypercorticismus.

Eine direkte Prüfung der hypophysären ACTH-Reserve führen wir heute meist mit dem Insulin-Hypoglykämie-Test durch. Beim nüchternen Patienten injizieren wir 0,1 E Altinsulin pro Kilogramm Körpergewicht i.v. Die dadurch verursachte Hypoglykämie wirkt als endogener Streß, der beim Normalen über eine ACTH-Ausschüttung zum prompten Anstieg des Plasmacortisols innerhalb von 30 min führt. Ausbleibender Anstieg spricht für eine primär hypothalamisch-hypophysäre Insuffizienz. Schließlich sei noch der Metopirontest erwähnt, bei dem die 11 β-Hydroxylierung am Cortisolmolekül unterbunden wird. Damit fällt der physiologische Feedback von Cortisol aus, und die reaktive ACTH-Mehrproduktion beim Normalen führt zum Anstieg der 17 Hydroxy-Corticosteroide im Harn (s. Abb. 13).

III. Erkrankungen der Nebennierenrinde

1. Morbus Addison

Der Morbus Addison ist durch ein Erlöschen der Produktion von Glucocorticoiden, Mineralocorticoiden und Nebennierenandrogenen charakterisiert.

Pathogenese. Echte Unterfunktionszustände der NNR sind relativ selten. Sie haben verschiedene Ursachen, zeigen aber die gleichen Symptome. Eine Zerstörung der NNR muß 90 % des Gewebes erfassen, bis eine Unterfunktion klinisch erkennbar wird. Wichtig ist, von der kompletten NNR-Insuffizienz die inkomplette partielle NNR-Insuffizienz (Addisonismus) abzutrennen und die primäre (NNR-bedingte) von der sekundären (durch fehlende hypophysäre Stimulation bedingten) Form zu unterscheiden.

Vom Morbus Addison spricht man beim Vorliegen einer primären, kompletten NNR-Insuffizienz. Die klassische Ätiologie ist die verkäsende Nebennierentuberkulose. Häufiger kommt es aber aus unbekannter Ursache, möglicherweise auf Grund eines immunologischen Geschehens, gelegentlich auch einer Amyloidose zur NNR-Insuffizienz (primär, schleichender Beginn). Bei fulminaten Infektionen kann es im Rahmen eines Waterhouse-Friderichsen-Syndroms zur hämorrhagischen Infarzierung der Nebennieren kommen. Eine akute, primäre NNR-Insuffizienz entsteht auch postoperativ nach doppelseitiger Adrenalektomie.

Tumoren der Hypophyse oder des Diencephalons können ebenfalls zur NNR-Insuffizienz führen. Der Beginn ist meist schleichend. Fast immer erlischt in diesen Fällen nicht nur die ACTH-Produktion, sondern auch die der anderen tropen Hormone. Ein akuter Beginn findet sich beim postpartalen Sheehan-Syndrom.

Partielle NNR-Insuffizienzen beruhen selten auf einer unvollständigen Zerstörung der Nebennieren. Meistens kommen sie im Anschluß an eine langdauernde Corticoidtherapie, gelegentlich auf Grund anhaltender Streßsituationen vor.

Symptomatologie. Das Symptomenbild ist durch den Ausfall der verschiedenen Hormone zu erklären. Der Mangel an Glucocorticoiden zeigt sich in Gewichtsabnahme, Schwäche, Hypoglykämie, Insulinempfindlichkeit, Bewußtseinstrübung, Nausea, gastrointestinalen Krisen, Schwitzen, Leukopenie, Lymphocytose und Eosinophilie. Der Ausfall der Mineralocorticoide führt zu Hypotonie, Hyponatriämie, Hypochlorämie, Hyperkaliämie, Acidose, Hypovolämie und Exsiccose sowie zur Verkleinerung des Herzvolumens.

Durch die verminderte Cortisolproduktion kommt es aber zu einer vermehrten Bildung und Ausschüttung von ACTH und dem ihm sehr ähnlichen melanophorenstimulierenden Hormon (MSH). Diese vermehrte Bildung des MSH führt zu braunen Pigmentierungen der Haut und der Schleimhäute mit Bevorzugung der belichteten Partien und der Mammillen. Fuß- und Handflächen bleiben hell, während die Handlinien ebenfalls die dunkelbraune Verfärbung zeigen (Abb. 14). Bei der sekundären NNR-Insuffizienz fehlt selbstverständlich diese Pigmentierung; es findet sich vielmehr eine „Alabasterhaut" (weißer Addison).

Abb. 14. 17jähriger Patient mit unbehandeltem Morbus Addison (eigene Beobachtung)

Ob es den Addisonismus oder die partielle NNR-Insuffizienz als eigenes Krankheitsbild überhaupt gibt, erscheint fraglich. Klinisch kommt der Verdacht durch Hypotonie, Gewichtsverlust, Adynamie, Hypoglykämie auf. Beim ACTH-Test ist ein ungenügender Anstieg der Corticoidsekretion vorhanden. Fast nie beruht der Addisonismus auf einer Erkrankung der Nebennieren, so daß das Bild als sekundäre partielle NNR-Insuffizienz angesehen werden muß.

Verlauf. Meist ist der Beginn des Morbus Addison schleichend, jedoch kommt nach besonders starken Belastungen auch ein akuter Beginn mit einer Addison-Krise vor. Mit Hilfe der Substitutionstherapie ist eine volle Kompensation möglich. Unbehandelt führt der Morbus Addison zum Tode.

Diagnostische Maßnahmen. Die NNR-Insuffizienz zeigt sich meist, aber nicht immer, durch eine verminderte Ausscheidung von Corticoiden und 17-Ketosteroiden sowie einen erniedrigten Plasma-Cortisol-Spiegel. Zur Diagnose der NNR-Insuffizienz ist die Durchführung des ACTH-Testes notwendig. Nur wenn dabei der Anstieg der Corticoidproduktion völlig fehlt, ist die Diagnose eines Morbus Addison zu stellen. Eine Nebennierentuberkulose läßt sich mitunter röntgenologisch durch kalkdichte Schatten in den Nebennieren nachweisen.

Therapie. Die Behandlung der NNR-Insuffizienz besteht in einer lebenslänglichen Substitution mit Gluco- und Mineralocorticoiden, während die Substitution mit Androgenen nicht notwendig ist. Man gibt meist 25—50 mg Cortison sowie 0,1 mg Fluodrocortison täglich. Die Höhe der Dosis muß dem Bedarf des Patienten angepaßt werden. Bei allen Streßsituationen (Anstrengung, Krankheit usw.) ist der Bedarf an Glucocorticoiden erheblich vermehrt. Die Dosis muß, evtl. vom Patienten selbst, heraufgesetzt werden. Absetzen der Corticoidtherapie ist auch bei Infektionskrankheiten kontraindiziert, da dies eine oft tödliche Addison-Krise herbeiführen kann. Überdosierung führt zu Cushing-Symptomen, Unterdosierung zu Pigmentzunahme und Hypotonie. Die Behandlung der Addison-Krise erfolgt durch sofortige Gabe von 100 mg Cortisonacetat i.m. sowie durch fortlaufende Cortisolapplikation (10—20 mg stündlich) in isotonischer Kochsalzlösung oder in Glucoselösung mit Kochsalzzusatz. Außerdem müssen Mineralocorticoide gegeben werden (10—50 mg Desoxycorticosteron oder Fluodrocortison, das stärkste z. Z. verfügbare synthetische Mineralocorticoid). Antibiotischer Schutz ist notwendig, Schocktherapie sollte — obwohl sie nur symptomatisch-unterstützend wirkt — nicht unterbleiben.

2. Cushing-Syndrom

Pathogenese. Im Gegensatz zum klassischen Morbus Cushing bezeichnen wir jeden Hypercorticismus ohne Hypophysentumor als Cushing-Syndrom. Eine vermehrte Produktion von Aldosteron gehört nicht zu diesem Syndrom. Als Nebenprodukte bei der vermehrten Synthese von Glucocorticoiden werden auch vermehrt Androgene gebildet.

Die vermehrte Steroidproduktion kann beim Vorliegen einer doppelseitigen NNR-Hyperplasie entweder durch eine hypothalamische Störung oder in seltenen Fällen durch ektopische ACTH-Produktion von einem Malignom hervorgerufen werden. Außerdem kann das Syndrom auf einem benignen oder malignen NNR-Tumor beruhen. Die doppelseitige Hyperplasie ist stets durch eine vermehrte ACTH-Sekretion verursacht.

Pathologisch-anatomisch findet sich bei $^2/_3$ aller Kranken mit Hypercorticismus eine diffuse Hyperplasie beider Nebennieren mit vorwiegender Verbreiterung der Zona fasciculata. Bei Adenomen oder Carcinomen kommt es als Folge der Hormonüberproduktion zu einer Atrophie der basophilen Zellen im Hypophysenvorderlappen sowie der gesunden kontralateralen NNR.

Symptomatologie. Das Krankheitsbild tritt bei Frauen im geschlechtsreifen Alter etwa 4—5mal häufiger als bei Männern auf. Autonome NNR-Carcinome finden sich bei Kindern vor der Pubertät gehäuft. Die Krankheit führt unbehandelt in der Regel innerhalb von 5 Jahren zum Tode, beim Vorliegen eines Carcinoms kann der Verlauf jedoch wesentlich foudroyanter sein.

Die klinische Symptomatologie ergibt sich zwanglos aus der Wirkung der vermehrt produzierten Glucocorticoide und androgen wirksamen NNR-Steroide. Die auffallendsten Merkmale sind das Vollmondgesicht, ein dicker, kurzer Hals (sog. Buffalo neck), eine erhebliche Stammfettsucht bei grazilen dünnen Extremitäten, sowie nicht obligatorische rotblaue Striae im Bereich der Hüften und der Mammae. Die durch die katabol wirksamen Glucocorticoide bewirkte Muskelatrophie ist auch für das subjektive Leitsymptom der Adynamie verantwortlich. Darüber hinaus klagen die Kranken über eine schlechte Wundheilung sowie über allgemeine Knochenschmerzen, die auf der Osteoporose beruhen. Der oft gleichzeitig bestehende Hirsutismus ist durch die vermehrt anfallenden Androgene verursacht; sie bewirken durch Unterdrückung der Gonadotropine auch die häufig beobachtete sekundäre Amenorrhoe bzw. Impotenz. Weiter findet sich meist eine Hypertonie und ein latenter oder manifester Diabetes mellitus, eine oft schwere Hypokaliämie sowie eine Polyglobulie in Verbindung mit einer Eosinopenie und Lymphopenie bei gleichzeitig bestehender Blutungsneigung. Häufig ist die Symptomatologie unvollständig. Deshalb kann die Unterscheidung von manchen Formen der exogenen (nicht endokrin bedingten) Adipositas ausgedehnte Laboruntersuchungen erforderlich machen.

Diagnostische Maßnahmen. Der klinische Verdacht auf ein Cushing-Syndrom muß heute durch den Nachweis der vermehrten Corticoidproduktion gesichert werden. Der physiologische Tagesrhythmus ist beim Cushing-Syndrom nicht mehr erkennbar. Liegt eine Hyperplasie vor, findet man nach ACTH-Stimulation einen überschießenden Anstieg der Corticoidproduktion. Röntgenaufnahmen der Sella turcica müssen das Vorliegen eines oft nur kleinen Hypophysentumors ausschließen. Im Dexamethasonhemmtest ist beim Vorliegen einer Hyperplasie ein starker Abfall der Steroidausscheidung zu erkennen. ACTH- und Dexamethasontest bewirken dagegen in der Regel bei autonomen Adenomen, Carcinomen und bei einseitigen NNR-Prozessen keine Änderung der Hormonspiegel im Blut und der Hormonausscheidung. Bei diesen Kranken muß durch i.v. Pyelogramm, Retropneumoperitoneum und Aortographie der Nachweis eines Tumors erbracht werden.

Therapie. Die Behandlung dieser Krankheitsbilder ist je nach der Pathogenese unterschiedlich, muß aber in jedem Fall die Beseitigung der erhöhten Steroidproduktion herbeiführen. Auf die Behandlung des klassischen Morbus Cushing mit eindeutig hypophysärer Genese des Krankheitsbildes wurde bereits eingegangen (S. 288). Beim Verdacht auf einen NNR-Tumor ist die einseitige Adrenalektomie indiziert. Bei der Entfernung eines solchen hormonell aktiven Tumors muß infolge der Bremsung der hypophysären ACTH-Sekretion immer mit einer Atrophie der kontralateralen Nebenniere und postoperativ mit einer Addison-Krise gerechnet werden. Die intra- und postoperative Behandlung entspricht daher der Therapie der Addison-Kranken. Es hat sich gezeigt, daß die NNR-Atrophie auch definitiv sein kann. Solche Kranken zeigen postoperativ die klinische Symptomatologie von Addison-Kranken. Hier besteht eine permanente Störung des hypothalamisch-hypophysären Regulationskreises, die eine lebenslängliche Substitutionstherapie notwendig macht. Bei metastasierenden, hormonell aktiven NNR-Carcinomen kann neben der Röntgenbestrahlung als Sofortmaßnahme auch ein Therapieversuch mit DDD (Verwandter des Insecticids DDT), das die Steroidsynthese in der NNR blockiert, unternommen werden.

3. Adrenogenitales Syndrom (AGS)

Beim Adrenogenitalen Syndrom (AGS) handelt es sich um eine angeborene Störung der Steroidhormon-Biosynthese in den Nebennieren mit einer vermehrten Bildung von Androgenen. Sie führt je nach Alter und Geschlecht zu unterschiedlichen Erscheinungsformen. Zunächst sind ein kongenitales und ein postpuberales AGS zu unterscheiden. Das kongenitale Syndrom führt bei Mädchen und weiblichen Feten zu Veränderungen der Genitalanlagen bis zum Pseudohermaphroditismus feminus; beim Jungen spricht man von einem isosexuellen AGS (dissoziierter Virilismus, Pseudopubertas praecox). Das postpuberale AGS hat Virilisierungserscheinungen, vor allem Hirsutismus zur Folge. Es ist beim Mann merkwürdigerweise unbekannt.

Pathogenese. Die vermehrte Bildung von Androgenen in der NNR beruht auf Defekten einzelner Enzyme der Steroidhormon-Biosynthese. Das kongenitale AGS gilt als klassisches Beispiel für einen sog. „inborn error of metabolism". Ein vollständiger Stop der Biosynthese dürfte mit dem Leben kaum vereinbar sein.

Der häufigste Defekt ist eine Blockierung der Hydroxylierung an C_{21} (② Abb. 13). Durch sie kommt es zu einer verminderten Bildung von Cortisol, Corticosteron, Aldosteron sowie Desoxycorticosteron bei gleichzeitig vermehrter Bildung von 17-Hydroxyprogesteron. Dies Steroid muß schließlich verstärkt zu Metaboliten mit androgener Wirkung (17-Ketosteroiden) und Pregnantriol abgebaut werden, die beide im Harn vermehrt erscheinen.

Durch Blockierung der 11β-Hydroxylase (③ Abb. 13) wird die Bildung von Cortisol, Corticosteron und Aldosteron beeinträchtigt und Desoxycorticosteron vermehrt gebildet, das das fehlende Aldosteron ersetzt und zu einem Blutdruckanstieg führt.

Durch Blockierung des Dehydrogenase-Isomerase-Systems (① Abb. 13) wird die Bildung von Gluco- und Mineralocorticoiden sowie von Androgenen beeinträchtigt. Sie führt zu vermehrter Bildung von Dehydro-epi-androsteron und Pregnenolon.

Trotz dieser meist partiellen metabolischen Blocks ist der Regulationskreis Cortisol-Hypothalamus-Hypophyse-NNR intakt. Durch die Blockierungen ist in der Regel die Cortisolproduktion vermindert. Das führt zu einer erhöhten ACTH-Ausschüttung und zu verstärkter, aber fehlgesteuerter Steroid-(Androgen-)Produktion sowie zu einer mäßigen Hyperplasie der NNR. Daneben kann es durch eine verminderte Aldosteronsekretion zu einer erhöhten Reninproduktion kommen.

Durch die vermehrte Bildung von Androgenen wird die Gonadotropinausschüttung herabgesetzt. Die Kombination von verstärkter Androgenbildung und verminderter Gonadotropinausschüttung führt bei Mädchen und weiblichen Feten zu einer intersexuellen Umformung des Genitales. Bei Frauen führt diese Kombination einerseits zu Amenorrhoe, andererseits zu Hirsutismus und weiteren Virilisierungserscheinungen. Bei Jungen führt die gleiche Kombination von herabgesetzter Gonadotropin- und verstärkter Androgenausschüttung einerseits zu Hypogonadismus, andererseits zu verstärkter Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale.

Das bei Kindern mit AGS bald nach der Geburt auftretende Salzverlustsyndrom beruht auf einem Mangel an Aldosteron. Es ist jedoch

unklar, warum diese Komplikation mit dem Alter an Schwere abnimmt.

Symptomatologie. Während sich beim angeborenen AGS der Mädchen je nach dem Zeitpunkt der Entwicklung der Androgenüberproduktion alle Formen der Sexualorgane vom rein weiblichen bis zum männlichen Erscheinungsbild (Pseudohermaphroditismus femininus) finden, ist das postpuberale AGS durch eine sich allmählich verstärkende Virilisierung (adrenaler Virilismus) gekennzeichnet. Es finden sich Bartwuchs an Oberlippe und Kinn, männlicher Typ der Pubesbehaarung mit Haarwuchs entlang der Linea alba bis zum Nabel (Hirsutismus), Libidoverlust, Amenorrhoe, Clitorishypertrophie, Stirnglatzenbildung, Tiefertreten der Stimmlage, Acne, maskuliner Körperbau (Abb. 15), schließlich bei jungen Frauen auch Rückbildung der weiblichen Körperformen.

Beim isosexuellen (angeborenen) AGS sind die sekundären Geschlechtsmerkmale (Pubes-, Axillar- und Oberlippenbehaarung sowie Penisgröße) für das Alter zu weit entwickelt, während die Hoden klein bleiben. Zunächst sind die Jungen besonders groß (anaboler Effekt), bis der plötzliche Epiphysenschluß zum vorzeitigen Wachstumsstillstand führt.

Diagnostische Maßnahmen. Der Verdacht auf das Vorliegen eines AGS erfordert zunächst die Bestimmung der 17-Ketosteroidausscheidung und die gynäkologische Untersuchung. Sehr oft ist beim AGS der Anteil des Dehydro-epiandrosteron an der 17-Ketosteroidausscheidung erhöht (normalerweise ca. 10%); eine erhöhte Ausscheidung an Pregnantriol gilt als nahezu beweisend. Im Plasma findet sich oft eine Verminderung des Cortisols. Der Dexamethasontest führt meist zu einem drastischen Abfall der 17-Ketosteroidausscheidung. Außerdem sind Bestimmung des X-Chromatins und evtl. eine Chromosomenanalyse notwendig.

Differentialdiagnostisch ist ein medikamentös bedingter Hirsutismus abzugrenzen. Der idiopathische oder konstitutionelle Hirsutismus hat eine normale Ausscheidung an 17-Ketosteroiden. Das polycystische Ovar und das Arrhenoblastom reagieren beim Dexamethasontest nicht mit einem Abfall der 17-Ketosteroidausscheidung. Tumoren lassen sich bei schneller Entwicklung des Hirsutismus vermuten.

Therapie. Bei der kongenitalen Form ist eine Substitution des ungenügend gebildeten Cortisols notwendig. Man gibt anfangs Cortisonacetat (nach Alter 25—100 mg täglich i.m.), später eine geringere, orale Medikation. Die Normalisierung der Steroidausscheidung soll möglichst bald erreicht werden. Beim Salzverlustsyndrom wird zusätzlich Fluorocortison oder DOCA gegeben. Beim postpuberalen AGS besteht die Behandlung in einer Suppression der vermehrten ACTH-Produktion, am besten durch Dexamethason (0,25—0,5 mg täglich).

Abb. 15. 48jährige Frau mit unbehandeltem adrenogenitalem Syndrom. (Der Hirsutismus besteht seit über 20 Jahren; die Glabella centralis ist mit einer Perücke bedeckt. Eigene Beobachtung)

4. Tumoren der Nebennierenrinde

Wir unterscheiden Tumoren mit Cushing-Syndrom (etwa die Hälfte), virilisierende Tumoren, Mischtumoren, Tumoren mit Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom) und feminisierende Tumoren. Meist sind die Tumoren vom Mischtyp und feminisierende Tumoren Carcinome, Tumoren mit Aldosteronismus oder Cushing-Syndrom-Adenome.

Symptomatologie. Die Symptome entsprechen den Wirkungen der vorwiegend sezernierten Steroidhormone: Bei einem Corticosteroide produzierenden Tumor treten die Symptome des Cushing-Syndroms, bei einem Tumor mit vermehrter Androgenproduktion die des AGS, und bei einem Aldosteron produzierenden Adenom die des Conn-Syndroms auf. Der feminisierende Tumor führt beim Mann zu Gynäkomastie, Hodenatrophie und Verlust von Libido und Sekundärbehaarung. Bei Frauen kommt er fast nie vor. Im allgemeinen setzen die Symptome eines Tumors innerhalb weniger Wochen und Monate ein. Bei Tumoren mit einem Cushing-Syndrom im Kindesalter kommt es infolge der STH-hemmenden Wirkung des Cortisols zu einem Wachstumsstillstand.

Diagnostische Maßnahmen. Meist gelingt die Abgrenzung des Tumors gegen eine Hyperplasie. Mäßig erhöhte Steroidausscheidung und durchgehend normale Funktionsteste sprechen für eine Hyperplasie. Bei Virilismus spricht eine erhöhte Pregnantriolausscheidung gegen einen Tumor. Aufgehobener Tagesrhythmus und abnorme Funktionsteste zeigen eine autonome, d.h. vom Zwischenhirn unabhängige Steroidproduktion an. Erhöhung des Anteils des Dehydro-epi-androsterons innerhalb der gesamten 17-Ketosteroide auf über 50% sowie eine stark erhöhte 17-Ketosteroidausscheidung sprechen für ein tumoröses Geschehen. Eine Unterscheidung zwischen Adenom und Carcinom ist präoperativ oft nicht möglich. Bei neoplastischen Prozessen kann es zu einer unvollständigen Cortisolsynthese kommen, so daß trotz stark erhöhter 17-Ketosteroide die Cortisolausscheidung den Normbereich nicht übersteigt.

Therapie. Nach der Diagnose eines NNR-Tumors ist die Operation die Therapie der Wahl. Bei erhaltener Zwischenhirn-NNR-Achse muß auch hier mit der Atrophie der contralateralen Nebenniere gerechnet werden.

5. Primärer Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom)

Die isolierte Überproduktion des wichtigsten Mineralocorticoids, des Aldosterons, führt zum Bild des Hyperaldosteronismus. Zwischen primärem Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom, Aldosteronom) und sekundärem Hyperaldosteronismus muß unterschieden werden. Vom primären Hyperaldosteronismus sind meist Frauen zwischen dem 30.—50. Lebensjahr betroffen.

Pathogenese. Der primäre Hyperaldosteronismus beruht meistens auf einem Adenomknoten, der die histologischen Merkmale der Zona glomerulosa erkennen läßt. Gelegentlich finden sich aber, vor allem bei jüngeren Patienten, eine beiderseitige Hyperplasie oder sogar normales Nebennierengewebe („congenitaler Hyperaldosteronismus"). Selten liegt ein Carcinom vor.

Symptomatologie. Die vermehrte Aldosteronproduktion führt zu einer Hypertonie verbunden mit einer Hypokaliämie (mit ihren Auswirkungen auf Muskel, Nerven und Niere) sowie zu einer Alkalose. Nicht immer findet sich die erwartete Hypernatriämie und Hypervolämie, da durch einen vermutlich nephrogen bedingten „escape effect" diese Folgen der Aldosteronüberproduktion verwischt werden können.

Auf Grund der Hypokaliämie kommt es zu Muskelschwäche, Müdigkeit, intermittierenden Lähmungserscheinungen, hypokaliämischen EKG-Veränderungen, Proteinurie, Hyposthenurie, Polyurie (oft als Nykturie), Polydipsie und Paraesthesien. Der Hypertonus führt zu Kopfschmerzen, die Alkalose gelegentlich zu tetanischen Zuständen. Ödeme finden sich oft nicht. Sie treten nur als kardiale Dekompensationserscheinungen oder als Folge der hypokaliämischen Nephropathie auf.

Diagnostische Maßnahmen. Zur Unterscheidung von primärem und sekundärem Hyperaldosteronismus ist die gleichzeitige Bestimmung von Aldosteron und Renin erforderlich. Beim primären Hyperaldosteronismus ist die Reninkonzentration im Plasma erniedrigt, beim sedundären erhöht.

Liegt ein Conn-Syndrom vor, bleibt die Aldosteronsekretion unter Natriumbelastung (3 Tage je 300 mval Na^+) erhöht und die Reninkonzentration im Plasma bei Natriumentzug (3 Tage höchstens 10 mval Na^+) erniedrigt. Cortisol- und 17-Ketosteroidausscheidung sind normal. Bei stark erhöhter Reninkonzentration kann ein reninproduzierender Tumor der Niere vorliegen.

Therapie. Die operative Entfernung des singulären Adenomknotens ist die Therapie der Wahl. Bei doppelseitiger Hyperplasie ist eine bilaterale Adrenalektomie angezeigt.

6. Sekundärer Hyperaldosteronismus

Der sekundäre Hyperaldosteronismus ist keine eigentliche Erkrankung der Nebenniere, sondern eine Regulationsstörung, die durch andere Krankheiten (z.B. kardiale Dekompensation, Ascites bei Lebercirrhose, Nephrose) in Gang gesetzt wurde.

Pathogenese. Der sekundäre Hyperaldosteronismus beruht auf einer erhöhten Konzentration von Angiotensin II infolge verstärkter Reninproduktion (s. S. 313). Diese kann durch Hyponatriämie und Hypovolämie, z.B. nach exzessivem Gebrauch von Diuretica, verursacht sein. Die Entstehung des Hyperaldosteronismus bei kardialen, nephrogenen oder hepatischen Ödemen ist nicht geklärt. Die vermehrte Aldosteronproduktion unterhält jedenfalls die Natriumretention und die Wassereinlagerung. Die in der Schwangerschaft stets vermehrte Aldosteronproduktion führt normalerweise nicht zu Natriumretention und Hypertonie; dies ist wahrscheinlich durch die natriuretische Wirkung des Progesterons zu erklären.

Symptomatologie. Beim sekundären Hyperaldosteronismus bestehen die gleichen Symptome wie beim primären. Doch sind sie meist schwächer vorhanden, vor allem wird eine Hypernatriämie fast nie gefunden.

Therapie. Eine Behandlung kann durch die Gabe von Spirolactonen, die in den Tubuli die Wirkung von Aldosteron auf die Natriumrückresorption hemmen, sowie die Kaliumzufuhr erfolgen. Diese Mittel wirken jedoch nur symptomatisch.

F. Krankheiten des Nebennierenmarkes

W. Böhm

Mit 1 Abbildung

I. Anatomie des Nebennierenmarkes

Das Nebennierenmark wird von der Nebennierenrinde kapselartig umschlossen. Es ist ein selbständiges Organ, das bei niederen Wirbeltieren noch topographisch getrennt ist. Während die Rinde mesodermaler Herkunft ist, entsteht die Marksubstanz aus der ektodermalen Neuralleiste, der Sympathicusanlage. Histologisch lassen sich 2 Zellarten im Nebennierenmark unterscheiden: Die chromaffinen oder phäochromen Zellen, deren Granula sich mit Dichromsalzen braun färben lassen, und die sympathischen Ganglienzellen. Außerhalb des Nebennierenmarkes finden sich chromaffine Zellen vor allem im Zuckerkandlschen Organ paraaortal in Höhe der A. mesenterica inferior, das in der Fetalzeit und frühen Kindheit eine bedeutende Rolle spielt, sowie in anderen retroperitoneal oder retropleural gelegenen Paraganglien und einzeln verstreut im Ausbreitungsgebiet des Sympathicus. Die chromaffinen Zellen sind endokrin aktiv und stellen zusammen mit den sympathischen Nervenendigungen und Teilen des Zentralnervensystems die Bildungsstätten der Katecholamine dar.

II. Physiologie des Nebennierenmarkes

Die Hormone des Nebennierenmarkes sind Adrenalin und Noradrenalin. Adrenalin findet sich vorwiegend in den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarkes und der Paraganglien, während Noradrenalin die hauptsächliche Überträgersubstanz an den sympathischen Nervenenden darstellt. Daneben scheint auch Dopamin, eine Vorstufe in der Noradrenalinbiosynthese, im extrapyramidalen System, möglicherweise auch in bestimmten peripheren Geweben, eine Überträgerfunktion zu haben.

Nach ihrer Synthese aus den Aminosäuren Phenylalanin und Tyrosin (Abb. 16) werden die Katecholamine im Nebennierenmark und den sympathischen Nervenenden in den intracellulären, chromaffinen Granula („depot-pool") und extragranulär an der Zelloberfläche („mobile-pool") gespeichert. Nervenimpulse über den N. splanchnicus setzen normalerweise innerhalb kürzester Zeit die Katecholamine frei. Die Vermittlung des Sekretionsreizes scheint an die Anwesenheit von Acetylcholin gebunden zu sein. Die Sekretion wird stimuliert durch Streß, Hypoglykämie, indirekt adrenerg wirkende Pharmaka sowie durch endogene Amine wie Bradykinin und Histamin. Unter Ruhebedingungen überwiegt die Sekretion des Noradrenalins.

Die Inaktivierung der Katecholamine geschieht sehr rasch durch fermentativen Abbau, renale Ausscheidung und erneute Aufnahme in die Speicherform.

Die *physiologische Wirkung* der Nebennierenmarkhormone kann überwiegend α- oder β-adrenerg sein, je nachdem, ob α- oder β-Receptoren stimuliert werden. Noradrenalin wirkt rein α-adrenerg: Starke Constriction der Arteriolen und Venolen mit Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes, starker Erhöhung des systolischen und diastolischen Blutdruckes und nachfolgender Bradykardie. Adrenalin hat α- und β-adrenerge Wirkungen mit einer Steigerung des Herzminutenvolumens (Tachykardie) ohne wesentliche Erhöhung des diastolischen Blutdruckes, vermehrter Coronar- und Muskeldurchblutung, Erschlaffung der Bronchial- und Darmmuskulatur und Stoffwechselwirkungen (Glykogenolyse, Lipolyse). Erst in hohen Konzentrationen kann auch Adrenalin zu einer peripheren Vasoconstriction führen.

III. Klinik des Nebennierenmarkes

Die *Tumoren* des Nebennierenmarkes können aus den sympathischen Ganglienzellen und aus den chromaffinen Zellen hervorgehen. Letztere werden Phäochromocytome genannt und spielen eine größere Rolle, da sie zu dem Bild der Katecholaminüberproduktion führen.

Das Phäochromocytom

Etwa 80% dieser Tumoren finden sich innerhalb der Nebennieren, 10% sind doppelseitig, die übrigen im Bereich der Paraganglien oder sehr selten im Thorax oder der Blasenwand gelegen. 10% der Phäochromocytome sind unreife, rasch metastasierende und meist endokrin inaktive Tumoren, während 90% gutartig, aber endokrin aktiv sind. Extraadrenal gelegene Tumoren sind meist weniger chromierbar und produzieren überwiegend Noradrenalin. Klinische Erscheinungen sollen bereits bei kirschkerngroßen Adenomen auftreten, 15% der Tumoren sind palpabel.

Phäochromocytome treten häufiger im 3.—5. Lebensjahrzehnt auf, wurden jedoch schon in allen Altersstufen beobachtet. Eine Geschlechtsbevorzugung gibt es nicht. Familiäres Vorkommen und ein gehäuftes Auftreten der Kombinationen Phäochromocytom mit der Neurofibromatose oder anderen neuroektodermalen Syndromen sind gesichert.

Das *klinische Bild* des Phäochromocytoms wird bestimmt durch den Sekretionsrhythmus und die Relation der beiden Nebennierenmarkhormone. Das führende Symptom ist die *Hypertonie*, die in zwei Formen in Erscheinung tritt.

a) Anfallsartige Blutdruckkrisen

Oft ausgelöst durch Anstrengungen, psychische Faktoren, Temperaturreize, Druckeinwirkungen

auf den Tumor (Palpationen, Bauchpresse) beginnt ein Anfall mit Angst- und Unruhegefühl, gefolgt von heftigsten Kopfschmerzen, Schwitzen mit flushartigem Erröten, Tachykardie, Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchschmerzen und Herzbeschwerden mit möglichen temporären Arrhythmien. Die Haut ist blaß, die Pupillen sind geweitet, der Blutdruck kann systolische Werte von 300 mm Hg und diastolische um 240 mm Hg erreichen. Diese hohen diastolischen Werte sind typischerweise verbunden mit einer Bradykardie und sprechen für einen überwiegend noradrenalinsezernierenden Tumor, während niedrigere Blutdruckwerte bei großer Amplitude mit einhergehender Tachykardie für ein Überwiegen des Adrenalins sprechen. Hierbei werden gelegentlich auch hypotone Blutdruckwerte mit Schockzuständen beobachtet.

Der Anfall kann Minuten bis Stunden dauern, in größeren Intervallen auftreten, sich täglich, aber auch mehrmals wiederholen. Anschließend fühlen sich die Kranken erleichtert, abgeschlagen, die Kopfschmerzen verschwinden, häufig folgt eine Polyurie, oft auch eine Glucosurie. Sehr schwere Anfälle, meist ausgelöst durch große Tumoren, können zu cerebralen Herdsymptomen bis zum apoplektischen Insult und zur kardialen Dekompensation führen.

b) Dauerhochdruck

Diese Form ist häufiger und wird leider oft übersehen, da sie sich von Hypertonien anderer Genese kaum unterscheidet, und wie diese nach einigen Jahren in die maligne Verlaufsform übergehen kann. Klinisch findet man je nach Dauer und Schweregrad der Erkrankung die typischen Hochdruckfolgen wie Vergrößerung des linken Ventrikels mit entsprechenden EKG-Zeichen, Augenhintergrundsveränderungen und renale Komplikationen. Charakteristisch sind die gleichzeitig bestehenden metabolischen Wirkungen der erhöhten Katecholaminsekretion: Grundumsatzerhöhung mit Gewichtsverlust ohne Veränderung der Schilddrüsenfunktion, diabetogene Wirkung und verstärkte Lipolyse. Daneben können ähnlich wie im Anfall Schwitzen, flushartige Hautrötungen, Herzpalpitationen mit Tachykardie, Obstipation und psychische Veränderungen beobachtet werden.

Die beiden Verlaufsformen der Hypertonie können ineinander übergehen, aber auch gemischt vorkommen.

1. Diagnostik

a) Klinische Untersuchungen

Zu Beginn muß in jedem Fall eine eingehende Hochdruckdiagnostik erfolgen. Der Nachweis einer Glucosetoleranzstörung bzw. einer bereits vorhandenen Hyperglykämie und Glucosurie sowie erhöhte freie Fettsäuren, ein erhöhter Grundumsatz und eine neutrophile Leukocytose sind Hinweise für eine vermehrte Katecholaminsekretion.

b) Chemische Untersuchungen

Zur Sicherung der Diagnose eines Phäochromocytomes hat heute die Bestimmung der vermehrten Katecholaminausscheidung bzw. ihrer Abbauprodukte entscheidende Bedeutung. Als Suchtest hat sich die Bestimmung der *Vanillinmandelsäure* (3-Methoxy-4-hydroxy-mandelsäure) bewährt, zu der 40% beider Katecholamine abgebaut werden. Die Normalausscheidung schwankt zwischen 3,0 mg und 6,5 mg pro 24 Std. Die häufigste Ergänzung zu dieser Methode ist die Bestimmung der *Gesamtkatecholamine*, die zu 5% unverändert im Harn ausgeschieden werden. Die Normalwerte liegen unter 50 µg/24 Std. Die genaue Bestimmung der *Adrenalin- und Noradrenalinausscheidung* bleibt speziellen Fragestellungen (Tumorlokalisation) vorbehalten und ist nur in Spezialinstituten möglich.

Empfehlenswert sind kurze Sammelperioden während eines Anfalles oder eines Provokationstestes, die mit entsprechenden Urinproben unter Normalbedingungen verglichen werden müssen. Wichtig ist, daß bestimmte Antihypertonica (Methyl-Dopa, Reserpin), Salicylate, Barbiturate, Sulfonamide und einzelne Nahrungsmittel (Käse, Bananen, Tee, Kaffee) die Bestimmung störend beeinflussen.

c) Pharmakologische Untersuchungen

Die pharmakologischen Untersuchungen haben ihre frühere Bedeutung verloren, sie sind mit einer großen Fehlerquote behaftet.

α) Provokationsteste

Sie sind kontraindiziert bei Blutdruckwerten über 160/100 mm Hg, bei fixiertem Hochdruck und bei deutlichen vasculären und kardialen Schädigungen. 0,010 bis 0,05 mg *Histamin* werden i.v. injiziert und führen zu einer Katecholaminausschüttung, die bei Phäochromocytomkranken eine typische Blutdruckkrise auslösen kann. Regitin muß bereitgehalten werden. Der Test gilt als positiv, wenn es innerhalb von 2—3 min zu einem Blutdruckanstieg um mindestens 35/25 mm Hg kommt. Besser verträglich ist der Ganglienblocker *Tyramin* (Tetraäthylammoniumchlorid), das nach i.v. Gabe von 200—600 µg ebenfalls innerhalb von Minuten zu einem Freiwerden von Katecholaminen führt.

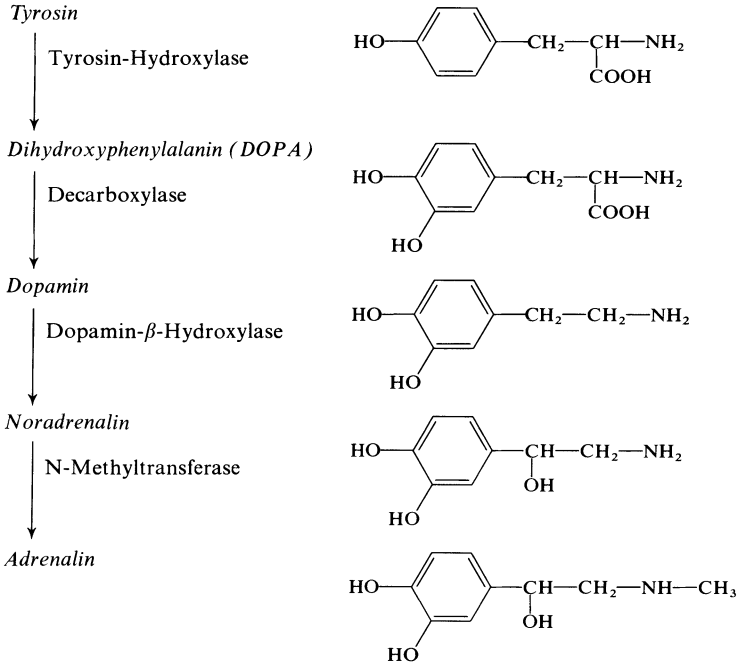


Abb. 16. Biosynthese der Katecholamine

β) Adrenolyse-Teste

Die Blutdruckwerte müssen über 170/110 mmHg liegen, damit ein gefahrloser, signifikanter Blutdruckabfall erwartet werden kann. *Phentolamin (Regitin)* und *Benzodioxan* wirken α-Rezeptoren blockierend. Kommt es nach 5 mg Regitin i.v. zu einem Blutdruckabfall von mindestens 35 mmHg systolisch und 25 mmHg diastolisch, so spricht dies für ein Phäochromocytom.

d) Röntgenologische Untersuchungen

Besteht der Verdacht auf ein Phäochromocytom, kann versucht werden, mit Hilfe von Ausscheidungsurogrammen oder Schichtaufnahmen der Nieren in Kombination mit perirenalen Sauerstoffinsufflationen den Tumor darzustellen. Dies gelingt bei etwa 50% der Kranken, ebenso wie die Darstellung tumorbedingter Gefäßanomalien mittels der Arteriographie.

2. Differentialdiagnose

Etwa 1% aller Dauerhypertonien entstehen auf der Basis eines Phäochromocytoms. Klinisch lassen sich diese Kranken kaum von *Hypertonien anderer Genese* unterscheiden. Ihre frühzeitige Diagnose ist deshalb so wichtig, weil nur sie operativ geheilt werden können. Ein gleichzeitig bestehender *Diabetes mellitus* sollte nicht einfach als Kombination von Diabetes und Hypertonie angesehen werden, sondern an ein Phäochromocytom denken lassen. Eine *Hyperthyreose*, an die insbesondere der Hypermetabolismus der Phäochromocytomkranken erinnert, ist durch quantitative Schilddrüsenhormonmessungen sowie durch den Radiojodtest auszuschließen. Manchmal kann das klinische Bild dem *Carcinoid*-Syndrom ähnlich sein.

3. Therapie

Das Phäochromocytom muß operiert werden, eine auf die Dauer wirksame konservative Therapie gibt es nicht. Durch entsprechende Vorbehandlung sowie genaueste intraoperative Überwachung der Blutdruckwerte konnte die hohe Operationsmortalität wesentlich gesenkt werden. Zur Verhinderung mechanisch ausgelöster Blutdruckkrisen ist ein frühzeitiges Abklemmen der Nebennierengefäße anzustreben. Dadurch sistiert die vorher gesteigerte Hormonsekretion völlig, so daß gleichzeitig eine Noradrenalindauerinfusion angeschlossen sein muß. Adrenolytische Medikamente sollten während der Operation nicht mehr verabreicht werden, da evtl. Blutdruckkrisen weit weniger gefährlich als die lebensbedrohlichen Kollapszustände sind.

G. Krankheiten der Gonaden

KARL SCHÖFFLING und R. PETZOLDT

Mit 3 Abbildungen

I. Anatomie und Physiologie der Gonaden

Die *Hoden* entwickeln sich innerhalb der Körperhöhle aus den Keimleisten und treten im Verlauf der Embryonalentwicklung tiefer. Bei der Geburt liegen sie außerhalb der Körperhöhle im Scrotum. Der Längsdurchmesser eines Erwachsenenhoden beträgt 4—5 cm, die Breite ist 2,5—3,5 cm. Die Hoden haben ein Volumen von 12—15 ml. Ihre Konsistenz ist prall elastisch. Sie bestehen aus den Samenkanälchen und dem interstitiellen Gewebe. Die Samenkanälchen tragen zwischen den Sertolischen Stützzellen die verschiedenen Zellen der Spermiogenesereihe. Das interstitielle Gewebe besteht aus Bindegewebe, den Gefäßen und den hormonbildenden Leydigschen Zwischenzellen.

Die *Ovarien* liegen intraabdominell; sie wiegen etwa 12 g. Das Ovar der geschlechtsreifen Frau besteht aus den Follikeln und dem interstitiellen Gewebe. Bei der Geburt enthalten beide Ovarien 400000 Primordialfollikel; eine Follikelneubildung findet postnatal nicht mehr statt. Im Laufe des Geschlechtscyclus reifen die Follikel einzeln aus. Der Tertiär- oder Graafsche Follikel besteht aus der mehrschichtigen Membrana granulosa, in die das Ei eingebettet ist, aus der Theca folliculi und aus dem Liquor. Die Reifung ist 12—14 Tage nach der Menstruation abgeschlossen. Der Follikel platz und stößt das Ei in die Bauchhöhle aus. Unmittelbar danach wandelt sich der Follikel in das Corpus luteum, den Gelbkörper, um, der sich 3—4 Tage vor der Menstruation zurückbildet und in kurzer Zeit bindegewebig organisiert wird, wenn es nicht nach dem Eisprung zu einer Schwangerschaft gekommen ist. Sowohl die Zellen des Follikels als auch die interstitiellen Zellen produzieren ebenso wie der Gelbkörper die weiblichen Sexualhormone.

Die Gonaden werden bei beiden Geschlechtern durch selbstregulatorische Funktionskreise gesteuert. Darin sind der *Hypothalamus* mit der *Adenohypophyse* und den *Keimdrüsen* verbunden. Die auf dem Weg der Neurosekretion wirkenden Hormone des Hypothalamus haben einen hypophysiotropen Effekt und üben als releasing factors einen spezifischen Einfluß auf die Bildung der Hypophysenhormone aus. Zu den Gonadotropinen, den gonadenwirksamen hypophysären Proteohormonen, gehören das follikelstimulierende Hormon (FSH), das Luteinisierungshormon (LH), das mit dem die interstitiellen Zellen stimulierenden Hormon (ICSH) identisch ist, und das luteotrope Hormon (LTH, Prolactin). Die Gonadotropine sind nicht geschlechtsspezifisch. In den Gonaden fördern sie die Keimzellbildung und stimulieren die Bildung und Freigabe der Geschlechtshormone. Auf dem Weg des Rückkopplungsmechanismus regulieren sich die Funktionskreise selbständig durch gegenseitige Hemmung und Förderung der einzelnen Inkretorgane, wobei sie durch die Psyche sowie das zentrale und vegetative Nervensystem beeinflußt werden.

Der *Hoden* hat eine doppelte Funktion. Exkretorisch bildet er unter dem Einfluß von FSH die befruchtungsfähigen Samenzellen. Die Leydig-Zellen sind inkretorisch aktiv und bilden unter der Stimulation von ICSH das Testosteron. Neben den allgemeinen androgenen Wirkungen übt Testosteron einen Effekt auf die Samenkanälchen und die frühen Stufen der Spermiogenese aus, die unter normalen Mengen gefördert, mit hohen therapeutischen Dosen jedoch gehemmt werden.

Bei der Frau führt das FSH zum gesteigerten Follikelwachstum im *Ovar* und regt zusammen mit dem LH die Hormonsynthese in den Thecazellen, die vorwiegend die Oestrogene bilden, an. LH allein löst in Anwesenheit reifender Follikel die Gelbkörperbildung aus und veranlaßt gemeinsam mit dem LTH (Prolactin) das Corpus luteum zur Bildung seines Hormones, des Progesteron. Während der Schwangerschaft wird die Aktivität des Corpus luteum graviditatis außerdem durch das in der Placenta gebildete Choriongonadotropin (human chorion gonadotrophin, HCG, hauptsächlich LH-Wirkung) gesteigert. Ebenso wie in der Hypophyse verläuft auch in den Ovarien die Hormonproduktion und -sekretion rhythmisch und bietet damit den Stimulus zum monatlichen biphasischen Cyclus der geschlechtsreifen Frau. Die Hauptwirkung der Oestrogene

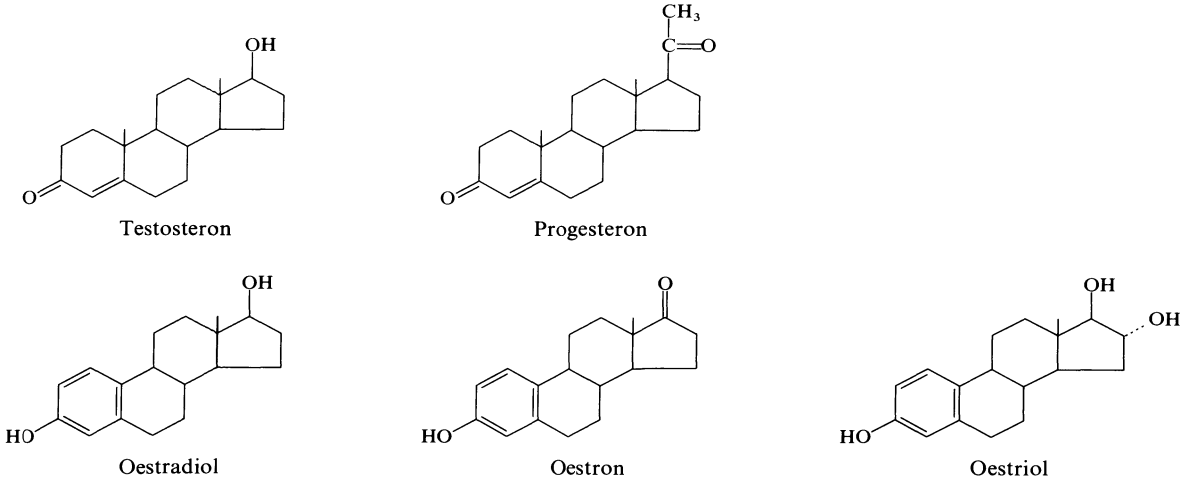


Abb. 17. Die wichtigsten Sexualhormone

richtet sich auf die Follikelreifung und die Bildung und Erhaltung der weiblichen Geschlechtsmerkmale. Das Progesteron wirkt uterotrop.

Die *Bildung* der Androgene, der Oestrogene und des Progesteron findet sowohl in den Testes als auch in den Ovarien und in den Nebennierenrinden sowie im Corpus luteum statt. Sämtliche Hormone sind Steroide (Abb. 17). Es gibt mehrere Steroidhormone mit androgener Wirkung; das physiologische Sexualhormon ist das Testosteron. Die Oestrogene sind Steroide mit phenolischem Ring; die größte Bedeutung hat das Oestradiol.

Der *Abbau* des Testosteron und der Ovarialhormone geschieht bevorzugt in der Leber und ist bei Leberparenchymschäden gehemmt. Die Abbauprodukte der Hormone werden in verschiedenen Anteilen im Urin, in den Faeces und in der Galle ausgeschieden.

II. Untersuchung der Gonadenfunktion

Bei der Erfassung der Gonadenfunktion ist meist die *Anamnese* aufschlußreich. Beim Mann sind die Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale, die Erektion und Ejaculation sowie die Libido wichtig. Bei der Frau ist unter anderem die genaue Menstruationsanamnese unerläßlich.

Bei der *klinischen Untersuchung des Mannes* muß die Größe und Konsistenz der Hoden kontrolliert werden. Der Entwicklungszustand der sekundären Geschlechtsmerkmale, der Körperbehaarung und der Brust sowie das Verhalten der akzessorischen Geschlechtsdrüsen, speziell die Größe und Konsistenz der Prostata, sind zu beachten. Mißbildungen im Genitalbereich müssen ausgeschlossen werden. Durch *Hormonanalysen* läßt sich ein Einblick in das endokrine Funktionssystem gewinnen. Finden sich beispielsweise bei einem klinischen Hypogonadismus erhöhte Gonadotropinwerte bei niedrigen Testosteron- oder 17-Ketosteroidwerten, so liegt eine primäre Unterfunktion der Hoden vor. Erniedrigte Gonadotropin- und Testosteronspiegel sprechen für einen sekundären, hypophysär bedingten Hypogonadismus. Eine primäre Überfunktion des inkretorisch aktiven Testisgewebes oder ein hormonaktiver Tumor ist bei erhöhten Testosteronwerten und gleichzeitig erniedrigter Gonadotropinausscheidung wahrscheinlich. Auch *Spermaanalysen* sind diagnostisch wichtig. Normalerweise werden 4—6 cm^3 Sekret, das sich rasch verflüssigt, entleert. Die Zählung der Spermien — normalerweise 60 Millionen pro ml Ejaculat — und die Bestimmung der Vitalität und Morphologie fördern die Erkennung der Störung. Da der Fructosegehalt des Samens für die Vitalität der Spermatozoen von großer Bedeutung ist — normaler Gehalt mehr als 1200 γ/ml — und da die Fructosekonzentration in direkter Beziehung zum Testosteronspiegel des Blutes steht, ist auch diese Bestimmung in der Funktionsdiagnostik von großer Bedeutung. Die sichere Diagnose kann oft jedoch erst durch die *Hodenbiopsie* gewonnen werden.

Zur *klinischen Untersuchung der Frau* gehört als wichtigste Maßnahme die gynäkologische Untersuchung. Durch laufende Bestimmung der morgendlichen, rectal gemessenen Temperatur kann eine Verschiebung oder ein Fehlen des dem Follikelsprung parallel gehenden Temperaturanstieges als Ausdruck einer Cyclusstörung erkannt werden. *Hormonanalysen* ermöglichen einen Überblick über die endokrine Funktion der stimulierenden und gesteuerten Organe. So kann beispielsweise auch die Diagnose mancher Tumoren durch eine Bestimmung der dann veränderten Hormonspiegel erhärtet werden. *Cytologische Untersuchungen* des Vaginalabstriches und *histologische Untersuchungen* einer Probeabrasio geben oft weitere diagnostische Hinweise.

In besonderen Fällen von Gonadenstörungen ist die *cytogenetische Bestimmung des Geschlechtes* erforderlich. Einmal gibt die Feststellung des *Geschlechtschromatins* wichtige Hinweise. Intranucleär gelegene Barrsche Chromatinkörper in den Ruhekernen aus Haut- und Mundschleimhautabstrichen sowie trommelschlegelförmige Kernanhängsel, drumsticks, an Leukocyten sind nur bei Frauen und bei Männern mit mehreren X-Chromosomen zu finden (chromatinpositiver Befund) und erlauben die Diagnose eines sog. „weiblichen" Kerngeschlechtes. Besonders wichtig ist die *Chromosomenanalyse*, bei der die Gesamtchromosomenzahl und die Gonosomenkonstitution entscheidend sind. In manchen Fällen ermöglicht jedoch erst die *operative Freilegung* der Gonaden mit Biopsie oder Probeexcision die endgültige Diagnose.

III. Erkrankungen der Gonaden

Eine eindeutige Systematik der Keimdrüsenstörungen ist nicht möglich. Nach der selbstverständlichen Trennung in Über- und Unterfunktionssyndrome macht insbesondere die Unterteilung des männlichen Hypogonadismus nach seiner kausalen und formalen Genese Schwierigkeiten. Bei sämtlichen Störungen der Gonadenfunktion müssen jeweils neben Alter und Geschlecht histopathologische, endokrinologische und auch genetische Faktoren berücksichtigt werden.

Bei der Darstellung der Gonadenerkrankungen werden daher die folgenden Kriterien angewandt: Lokalisation der Störung (primär = Störung in den Gonaden; sekundär = außerhalb der Gonaden liegende Störung), Manifestationsalter (präpuberal; postpuberal), Histopathologie der Gonaden (pathologischer Befund am Keimepithel, am interstitiellen Gewebe oder an beiden Gewebearten).

Aus der großen Gruppe der Gonadenerkrankungen der Frau werden hier nur einige für die Innere Medizin wichtig erscheinende Krankheiten beschrieben.

1. Erkrankungen der Hoden

Beim seltenen Hypergonadismus liegt eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Überfunktion der Keimdrüsen mit vermehrter Testosteronproduktion vor. Dadurch sind sowohl die Geschlechtsfunktion als auch die sekundären Geschlechtsmerkmale überwertig ausgebildet.

Dagegen ist der männliche Hypogonadismus durch einen totalen oder partiellen Ausfall der Testosteronproduktion, durch eine gestörte Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale und durch eine Hemmung der Samenbildung gekennzeichnet. Entscheidend für die Ausprägung der klinischen Zeichen eines Testosteronmangels sind der Zeitpunkt des Erkrankungsbeginns und das Ausmaß der Störung. Beginnt

die Keimdrüsenstörung vor der Pubertät, so bleibt diese bei völligem Testosteronmangel aus; zum sexuellen Infantilismus kommen die typischen Veränderungen der äußeren Erscheinung. Fallen erst nach abgeschlossener Pubertät die Keimdrüsen aus, so bilden sich die sekundären Geschlechtsmerkmale allmählich zurück.

a) Keimdrüseninsuffizienz

Prinzipiell werden 2 Formen des Hypogonadismus unterschieden. Beim *primären Hypogonadismus* liegt die Störung in den Keimdrüsen selbst; erhöhte Werte der tropen Hormone und erniedrigte oder fehlende Sexualhormonbildung sind typisch für diese Form der Gonadeninsuffizienz (primärer oder hypergonadotroper Hypogonadismus). Dagegen sprechen erniedrigte Gonadotropinwerte bei entsprechendem klinischem Befund für einen *sekundären oder hypogonadotropen Hypogonadismus*, der meist auf Störungen im hypophysär-hypothalamischen Bereich zurückzuführen ist. Aber auch alle weiteren, nicht in den Hoden selbst liegenden Störungen können diesem Begriff zugeordnet werden.

α) Primärer Hypogonadismus

Die klassische Form des Hypogonadismus liegt beim *Kastrationssyndrom* oder *Eunuchismus* (primär, präpuberal, totaler Keimdrüsenausfall) vor. Die Kastration wurde früher bei Haremswächtern, Mitgliedern religiöser Sekten und Jugendlichen zur Erhaltung der kindlichen Sopranstimme durchgeführt. Heute werden Patienten nur aus medizinischer Indikation kastriert. Selten ist auch eine angeborene Hodenaplasie Ursache des Hypogonadismus.

Klinisch zeigen die Kastraten bzw. Eunuchen, die vor der Pubertät einen völligen Ausfall der Hodenfunktion erleben, sämtliche Zeichen der fehlenden Androgenwirkung. Führendes Symptom ist ein disproportionierter Riesenwuchs, der durch einen verzögerten Epiphysenschluß der langen Röhrenknochen hervorgerufen wird. Die Geschlechtsorgane bleiben rudimentär, sekundäre Geschlechtsmerkmale entwickeln sich nicht. Bart und Körperbehaarung fehlen, die Schambehaarung kann schwach ausgebildet sein. Das Kopfhaar dagegen ist dicht und wird nie verloren. Die Stimme bleibt hoch (Kastratenstimme). Die Haut ist trocken und blaß. Die Muskulatur ist schwach entwickelt und leicht ermüdbar. Manchmal wird eine Fettsucht beobachtet, die besonders Hüfte, Abdomen, Oberschenkel und Brust betrifft; meist sind die Patienten jedoch untergewichtig. Früh entwickelt sich infolge des Androgenmangels eine Osteoporose, die häufig zur Kyphose der Wirbelsäule führt. Das psychische Verhalten ist durch das Bewußtsein der körperlichen Minderwertigkeit bedingt; Libido und Potenz fehlen. Die Patienten sind fast immer anämisch. Die Haut ist schlecht durchblutet, der Blutdruck niedrig, die Pulsfrequenz langsam. Die Gonadotropinausscheidung im Harn ist vermehrt, Testosteron ist nicht nachweisbar, die 17-Ketosteroidausscheidung ist vermindert.

Ein *totaler Keimdrüsenausfall nach der Pubertät* (primär, postpuberal, totaler Keimdrüsenausfall) zeigt weniger eindrucksvolle Symptome, da Wachstum und Genitalausbildung bereits abgeschlossen sind, so daß der ausgesprochen eunuchoide Habitus fehlt. Die Stimme ist normal. Libido und Potentia coeundi sind herabgesetzt. Auch bei diesen Patienten entwickelt sich langsam eine Osteoporose. Die Gonadotropinausscheidung ist erhöht, die Testosteronproduktion fehlt. Die Stoffwechselveränderungen entsprechen denen bei Frühkastraten. Der Keimdrüsenausfall beeinflußt die Überlebenszeit nicht.

Beim primären Hypogonadismus ist als Therapie nur die Testosteronsubstitution möglich. Beginnt man beim jugendlichen Hypogonadismus in dem normalen Pubertätsalter mit der Behandlung, so entwickeln sich die Patienten normal. Bei voller Ausprägung früheunuchoider Symptome kann mit Testosteron jedoch nur noch das Peniswachstum, die Ausbildung der Sekundärbehaarung und der Epiphysenschluß beeinflußt werden. Für die orale Substitution steht heute Mesterolon zur Verfügung. Parenteral kann man das kurzwirkende Testosteronpropionat oder langwirkende Depotformen, z. B. das Testosteronoenanthat, geben. 200—300 mg eines Depottestosteron im Monat, in einmaliger oder aufgeteilter Applikation, decken den Bedarf und gewährleisten eine volle Substitution.

Zwischen dem Kastraten und dem gesunden männlichen Individuum gibt es fließende Übergänge. Sie sind durch einen teilweisen Verlust der durch Testosteron vermittelten Gonadenfunktion gekennzeichnet. Die Zustände werden unter dem Begriff des *Eunuchoidismus* zusammengefaßt.

Eine häufige Form des männlichen Hypogonadismus ist das *Klinefelter-Syndrom* (primär, präpuberal, Störung der Tubulus- und Leydigzell-Funktion). Wichtigstes Symptom ist die immer nachweisbare bilaterale Hodenatrophie, -fibrose und -hyalinose mit Aspermie (Abb. 18). Als fakultative klinische Symptome finden sich eine beidseitige Gynäkomastie und eine Osteo-

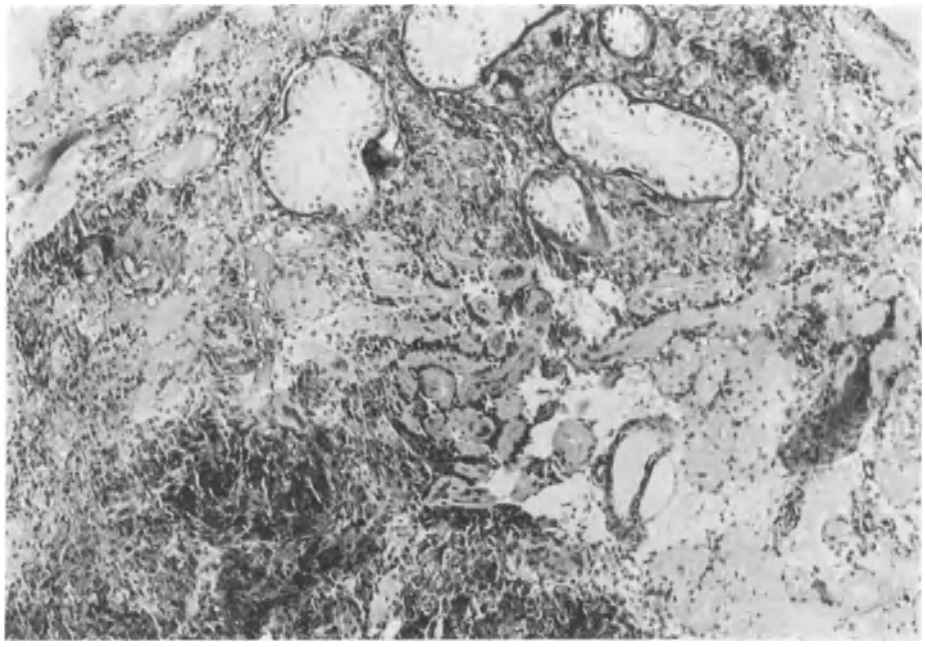


Abb. 18. Klinefelter-Syndrom (XXY). Hopa-Färbung, Vergrößerung etwa 100fach. Wenige atrophische Tubuli mit mäßig verdickter Wand, die nur Sertoli-Zellen enthalten; zahlreiche völlig hyalinisierte Kanälchen; neben einer Leydig-Zellvermehrung stark vascularisiertes Leydig-Zelladenom

porose sowie oft eine herabgesetzte Intelligenz. Die Geschlechtsorgane sind relativ gut entwickelt. Die Pubertät läuft häufig normal ab. Die weitere sexuelle Entwicklung ist oft jedoch gestört; die Behaarung ist spärlich, der Bartwuchs fehlt. Bei den Hormonanalysen findet sich eine deutlich erhöhte Gonadotropinausscheidung und ein Testosteronmangel. Meist ist ein Geschlechtschromatin nachweisbar; es kann in seltenen Fällen jedoch auch einmal fehlen (chromatinpositives „echtes" bzw. chromatinnegatives „falsches" Klinefelter-Syndrom). Bei der Chromosomenanalyse finden sich neben dem Y-Chromosom 2 oder mehr X-Chromosomen oder Chromosomenmosaike. Die histologische Untersuchung des Hodens zeigt eine schwere Tubulusatrophie, -fibrose und -hyalinose mit „tumor"artigen Leydig-Zellwucherungen im Interstitium. Eine Dauersubstitution mit Testosteron ist angezeigt, sobald Erscheinungen des Hormonmangels auftreten; die Infertilität kann nicht behandelt werden.

Selten ist das Krankheitsbild der *Germinalzellaplasie*, auch *Del Castillo-Syndrom* oder *Sertolizell-Syndrom* genannt (primär, präpuberal, Tubulusschädigung). Bei dieser Krankheit fehlen die Keimzellen in den Kanälchen, die lediglich mit Sertoli-Zellen ausgekleidet sind. Die FSH-Bildung ist erhöht, ICSH und Testosteron liegen im Normbereich. Die Ursache für diese primäre Hodenstörung ist nicht bekannt, möglicherweise handelt es sich um eine embryonale Entwicklungsstörung. Eine Differentialdiagnose zum Klinefelter-Syndrom, dem die Germinalzellaplasie im klinischen Bild oft ähnelt, ist durch die Bestimmung der Chromatinkörper möglich. Patienten mit einem Del Castillo-Syndrom sind chromatinnegativ. Eine Therapie der Infertilität ist nicht möglich.

Der *Kryptorchismus* (primär, präpuberal, Störung der Tubulusfunktion) ist durch fehlenden oder verspäteten Descensus der Hoden in das Scrotum charakterisiert. Normalerweise ist der Descensus bei der Geburt beendet. Der Kryptorchismus kann anatomische (z. B. Anomalien, peritoneale Adhäsionen), genetische und endokrine Ursachen haben. Bei anatomischen Hindernissen ist der Kryptorchismus häufig einseitig. Die endokrine Ursache liegt in einer ungenügenden Gonadotropinbildung. Vom echten Kryptorchismus müssen der Testis mobilis sowie der Gleithoden abgegrenzt werden, die histologisch keine Auffälligkeiten bieten. Bleiben die Hoden zu lange in der Bauchhöhle oder im Leistenkanal, kommt es zu einer Schädigung der Spermiogenese. Sehr spät erlischt evtl. auch die Testosteronproduktion, so daß Androgenmangelerscheinungen hinzukommen.

Eine frühzeitige Behandlung, möglichst vor dem 6. Lebensjahr, ist zur Verhütung regressiver Hodenveränderungen unbedingt erforderlich. Bei anatomischer Behinderung des Descensus kommt nur eine Operation in Frage. Meist wird jedoch zunächst die hormonelle Ein-

leitung des Descensus vorangestellt. Mit einer Gesamtdosis von 12000 IE eines HCG-Präparates, in wöchentlichen Einzeldosen von 2000 IE HCG verabreicht, ist in 70% der Fälle ein Erfolg zu verzeichnen. Bei weiteren 20% der Patienten tritt der Descensus bei einem zweiten Hormonstoß gleicher Art nach einmonatiger Pause ein. Zeigt sich auch danach kein Therapieerfolg, so ist die operative Behebung des Descensus durch die Orchidopexie oder die schonendere Funiculo-Orchidolyse nicht zu umgehen.

Selten ist auch der *Hypogonadismus bei exogenen Schädigungen* des Hodens (primär, prä- oder postpuberal, Störung des Tubulus oder aller Hodengewebe). Als schädigende Ursache kommen Infektionen, Traumen, Strahlen- und Wärmeeinfluß, toxische Substanzen und schwere Allgemeinerkrankungen in Betracht. Bekannt ist die Orchitis bei der Mumps; gelegentlich kommt es durch Gefäßunterbindungen bei Leistenbruchoperationen oder infolge von Samenstrangtorsionen zum Hypogonadismus; auch einige neuere Cytostatica können die Spermiogenese schädigen. Die Myotonia dystrophica (Curschmann-Batten-Steinert-Syndrom) ist ein Beispiel für den störenden Einfluß chronischer Allgemeinerkrankungen auf die Sexualfunktion.

Auch der nosologisch umstrittene Begriff des *Klimakterium virile* und die Hodenveränderungen im *Senium* (primär, postpuberal, Störung der Leydig-Zellen oder aller Hodengewebe), die als physiologisch anzusehen sind, können zum primären Hypogonadismus gerechnet werden.

Weitere Formen eines primären Hypogonadismus liegen bei mehreren seltenen Erkrankungen vor. So sind beispielsweise auch die *testiculäre Feminisierung* (XY, chromatinnegativ, weiblicher Phänotypus mit abnormen Hoden, ohne Ovarien, Tuben und Uterus, aber mit einer Vagina), der *Hermaphroditismus verus* (mit bisexuellen Gonaden) oder das *„männliche" Turner-Syndrom* (teils XO, teils XY, infantile oder hypoplastische Testes, fakultative Mißbildungen vom Typ des weiblichen Turner-Syndroms) unter diesem Oberbegriff zu erwähnen.

β) Sekundärer Hypogonadismus

Nicht so häufig wie die primären Formen sind die Syndrome mit sekundärem hypogonadotropem Hypogonadismus. Die Krankheiten dieses Formenkreises beruhen auf einer mangelhaften hypophysären Gonadotropinproduktion. Häufig sind zugleich auch andere Funktionen der Hypophyse gestört. Eine Diskussion der vielfältigen Ursachen (zahlreiche cerebrale Erkrankungen, Mißbildungssyndrome verschiedener Art, Allgemeinerkrankungen) ist nicht möglich. Das gemeinsame pathogenetische Prinzip ist die Hemmung der Gonadotropinproduktion durch periphere oder intra- bzw. suprahypophysäre Einflüsse, die zur Hodeninsuffizienz führt. Das histologische Bild ist durch die Kombination von Reifungshemmung in den Tubuli und dem Schwund oder der Verminderung der Leydigschen Zellen charakterisiert. Einige dieser Krankheitsbilder, bei denen der Hypogonadismus eine wesentliche Störung ist, sollen jedoch erwähnt werden.

Beim *Pasqualini-Syndrom*, dem Krankheitsbild des sog. *fertilen Eunuchen*, auch *Eunuchoidismus mit Spermiogenese* genannt (sekundär, präpuberal, Störung der Leydig-Zellen), findet sich eine Diskrepanz zwischen der Größe des Penis, der infantil bleibt, und der des Hodens, der fast die normale Größe hat. Im Ejaculat werden Spermien gefunden, in einzelnen Fällen ist Fertilität nachgewiesen worden. Histologisch zeigt der Hoden eine weitgehend normale Entwicklung der Samenkanälchen, während reife Leydigsche Zwischenzellen fehlen. Testosteron ist nicht nachweisbar, die Gesamtgonadotropinausscheidung schwankt zwischen normalen oder verminderten Werten. Entscheidend ist die Bestimmung der einzelnen Gonadotropine, bei der sich neben normalen bis subnormalen FSH-Werten kein ICSH findet.

Ein völliger Mangel an Gonadotropinen, sowohl an FSH als auch an ICSH, liegt beim *hypogonadotropen Eunuchoidismus* (sekundär, präpuberal, Störung aller Hodengewebe) vor, der in Kombination mit einer Anosmie als sog. *Kallmann-Syndrom* bezeichnet wird. Klinisch finden sich die Folgeerscheinungen der kompletten tubulären und inkretorischen Hodeninsuffizienz. Der frühzeitige Beginn einer Dauertherapie mit HCG und HMG (human menopausal gonadotrophin, vorwiegend FSH-Aktivität) soll zur normalen Hodengröße und -funktion führen können. Meist gelingt es jedoch nur durch Substitution mit HCG oder Testosteron, Pubertät und Ausprägung der sekundären Geschlechtsmerkmale herbeizuführen.

Die *Pubertas tarda* ist sowohl beim partiellen Ausfall der Keimdrüsen als auch bei Störungen in der hypophysären Gonadotropinproduktion möglich. Auffallend ist die Kombination von sexuellem Infantilismus, verzögerter Skeletreifung und proportioniertem Minderwuchs. Da sich beim Knaben vor dem 13. Lebensjahr normalerweise keine Gonadotropine im Harn finden, hilft differentialdiagnostisch nur eine Belastung mit Choriongonadotropin (HCG) weiter. Ist die Hodenfunktion gestört, bleibt der normale Anstieg der Testosteronausscheidung aus,

so daß mit Keimdrüsenhormon substituiert werden muß. Kommt es zum normalen Testosteronanstieg nach HCG, muß eine Behandlung mit HCG eingeleitet werden. Eine 2—3monatige Behandlung mit insgesamt 25000—50000 IE HCG (wöchentlich 2000—4000 IE) reicht meist aus. Die sog. *symptomatische Pubertas tarda* bei schweren Allgemeinerkrankungen oder chronischen Leiden im Kindesalter, z. B. Cöliakie oder angeborene Herzfehler, bedarf keiner Hormontherapie. Die Behandlung des Grundleidens führt regelmäßig zu einer normalen Pubertätsentwicklung.

Zum sekundären Hypogonadismus gehören ebenso die Keimdrüsenstörungen im Rahmen konsumierender Erkrankungen mit meist deutlicher Kachexie. Auch beim *Diabetes mellitus* kommt es durch ein Versagen der gonadotropen Partialfunktion des Hypophysenvorderlappens zu der sehr häufigen Komplikation einer Keimdrüsenunterfunktion.

Bei den *chronischen Leberkrankheiten* ist der fermentative Abbau der Oestrogene in der Leber gestört und ihre Ausscheidung über die Galle verzögert. Über den ansteigenden Follikelhormonspiegel im Blut kommt es ebenso wie bei einer langdauernden *Oestrogentherapie* zu einer Hemmung der Gonadotropinproduktion in der Hypophyse und damit sekundär zu einem Hypogonadismus.

b) Hypergonadismus

Der seltene Hypergonadismus beim Mann ist meist die Folge von Hodentumoren, die allerdings nur zu einem Drittel hormonell aktiv sind.

Seminome sind maligne, meist spät metastasierende Tumoren. Sie sind wie die Tubuli seminiferi aufgebaut und selten hormonell aktiv. Seminome werden am häufigsten zwischen dem 30.—50. Lebensjahr manifest. Sie wachsen langsam. Die Frühoperation führt meist zur Heilung. Eine radiologische Behandlung sollte bei den sehr strahlenempfindlichen Seminomen an die Operation angeschlossen werden.

Teratome des Hodens können in jedem Lebensalter auftreten. Sie sind bösartig und z. T. inkretorisch aktiv. Die Ausscheidung der 17-Ketosteroide kann gesteigert sein. Auch die Oestrogene können vermehrt sein. Die klinischen Bilder sind wechselnd und abhängig von der Malignität und der jeweiligen Hormonproduktion. Auch nach der indizierten Operation ist selten eine Heilung zu erzielen.

Das *Chorionepitheliom* ist der bösartigste Hodentumor. Es metastasiert außerordentlich rasch. In der Mehrzahl der Fälle führt es aufgrund der starken Oestrogenproduktion zu einer Feminisierung mit Gynäkomastie. Im Harn werden abnorm hohe Mengen von Choriongonadotropinen und Oestrogenen gefunden. Eine vollwirksame Therapie gibt es nicht; neben der Operation kann eine cytostatische Behandlung zumindest zu Remissionen führen.

Leydigzell-Tumoren sind selten. Sie bevorzugen kein bestimmtes Lebensalter. Histologisch sind sie nicht von Tumoren, die sich aus versprengten Nebennierenrindenkeimen herleiten, zu trennen. Sie metastasieren meist spät. Wird der Tumor vor der Pubertät manifest, so ist das klinische Bild durch eine *Pubertas praecox* charakterisiert. Bei den Leydigzell-Tumoren sind häufig endokrine Störungen zu beobachten. Die sekundären Geschlechtsmerkmale treten rasch und vorzeitig auf, eine Gynäkomastie ist nicht selten. Meist sind die 17-Ketosteroide im Harn erhöht. Differentialdiagnostisch muß diese Form der Pubertas praecox von denjenigen bei Erkrankungen des Zwischenhirns und bei Nebennierenrindentumoren abgegrenzt werden. Eine Heilung kann nur durch die Tumorexstirpation erreicht werden.

2. Erkrankungen der Ovarien

Neben den hier nicht zu besprechenden lokalen Störungen der weiblichen Gonadenfunktion gibt es zahlreiche Erkrankungen, die auf endokrinen Funktionsstörungen beruhen. Auch sie zeigen die typischen gynäkologischen Symptome, sind jedoch ebenso internistisch interessant und sollen beispielhaft teilweise erwähnt werden.

a) Keimdrüseninsuffizienz

Die *Corpus luteum-Insuffizienz* führt nicht zu wesentlichen somatischen Ausfallerscheinungen. Der menstruelle Cyclus ist häufig verkürzt. Die Steigerung der Basaltemperatur im Intermenstruum fehlt. Häufig besteht Unfruchtbarkeit. Dabei kann das Corpus luteum anatomisch voll entwickelt sein, die Progesteronbildung ist jedoch inadäquat.

Die Gelbkörperphase, bestimmt am Vaginalausstrich, ist kurz und ungenügend, die Pregnandiolausscheidung ist niedrig. Histologisch deckt das durch Probeabrasio gewonnene Gewebe eine mangelnde Sekretionsphase auf. Therapeutisch werden tägliche Injektionen von Choriongonadotropin vom 15. Tag nach Beginn der Menstruation bis zum Beginn der nächsten Blutung empfohlen. Bleibt ein Erfolg aus, so wird mit Progesteron substituiert.

Auch der *anovulatorische Cyclus* ist eine Form der Ovarialinsuffizienz, die nicht zu soma-

tischen Erscheinungen, aber ebenfalls häufig zu Unfruchtbarkeit führt. Die Ursachen sind noch unbekannt. Die Diagnose kann aus dem fehlenden Anstieg der Basaltemperatur und der ungenügenden Verhornung des Vaginalepithels gestellt werden. Auch hier ist die Pregnandiolausscheidung herabgesetzt. Die Behandlung besteht in einer Kaufmann-Kur mit Oestrogenen und Progesteron.

Eine *Ovarialinsuffizienz vor der Pubertät* durch ungenügende Oestrogenproduktion ist nicht diagnostizierbar. Zum Zeitpunkt der erwarteten Pubertät fällt dann aber die fehlende Entwicklung der Geschlechtsorgane auf. Wie beim Manne kommt es zu unproportioniertem Längenwachstum infolge fehlenden Epiphysenschlusses. Eine Oestrogenbehandlung ist die zweckmäßige Therapie, die früh erfolgen muß, um die abnorme Skeletentwicklung zu vermeiden.

Regelmäßige Blutungen vor der üblicherweise erst zwischen dem 10. und 16. Lebensjahr zu erwartenden Pubertät deuten auf eine *Pubertas praecox* hin. Treten auch nach dem 16. Lebensjahr keine Menstruationen auf und fehlen die sekundären Geschlechtsmerkmale ganz oder fast völlig, so liegt eine *Pubertas tarda* vor. Der verzögerten Pubertät gehen oft die typischen Veränderungen am Skelet im Sinne des disproportionierten Wachstums parallel. Allerdings können auch psychische Faktoren den Termin der Menarche und die Menstruation stark beeinflussen, ohne daß eine organische Störung vorliegt. Fehlen die Harngonadotropine auch nach dem 16. Lebensjahr, so weist dies auf einen hypophysären Hypogonadismus hin. Eine gesteigerte Gonadotropinausscheidung ist dagegen typisch für eine primäre Ovarialinsuffizienz. Die wirksamste Therapie der Pubertas tarda ist eine dreiwöchige Oestrogenbehandlung, die mehrfach nach einwöchiger Pause wiederholt werden muß. Danach ist in der Regel eine Spontanentwicklung zu erwarten.

Die *postpartale Ovarialinsuffizienz* als Zeichen eines Sheehan-Syndroms entwickelt sich nur im Anschluß an Geburten, die mit schweren Blutungen einhergehen, und beruht auf einer nach der Entbindung auftretenden ischämischen Nekrose der Adenohypophyse. Diese kann als eine der möglichen Ursachen für die Hypophysenvorderlappeninsuffizienz des Sheehan-Syndroms angesehen werden. Das erste Symptom der postpartalen Ovarialinsuffizienz ist das Sistieren der Lactation, der in kurzer Zeit alle Zeichen eines Hypopituitarismus (s. S. 283) folgen. Die Therapie besteht in der Dauersubstitution der ausgefallenen peripheren Hormone.

Die schon bei den männlichen Gonadenstörungen beschriebene *testiculäre Feminisierung* soll wegen des rein weiblichen Phänotypus auch bei den Sexualstörungen der Frau erwähnt werden, obwohl der obligatorische Nachweis von Hoden und der rein männliche Genotypus (XY, chromatinnegativ) nur eine Zuordnung zu den männlichen Scheinzwittern erlaubt. Phänotypisch unterscheiden sich diese Individuen nur durch das Fehlen der Sekundärbehaarung („hairless women") von normalen Frauen.

Die häufigste Form aus der vielfältigen Gruppe der *Gonadendysgenesien* ist das *Turner-Syndrom.* Die Kranken sind chromatinnegativ und haben entweder überhaupt nur ein X-Chromosom, oder das zweite X-Chromosom ist als sog. Isochromosom verändert. Auch bei dieser Krankheit wurden Mosaike beobachtet (Abb. 19). Die wichtigsten klinischen Symptome sind eine primäre Amenorrhoe mit Sterilität, Minderwuchs, Pterygium colli, Cubitus valgus, Schildbrust und Mißbildungen des Herzkreislaufsystems (z. B. Aortenisthmusstenose), der Nieren und der Haut. An der Stelle der Ovarien findet man bei der Biopsie weiße Stränge, sog.

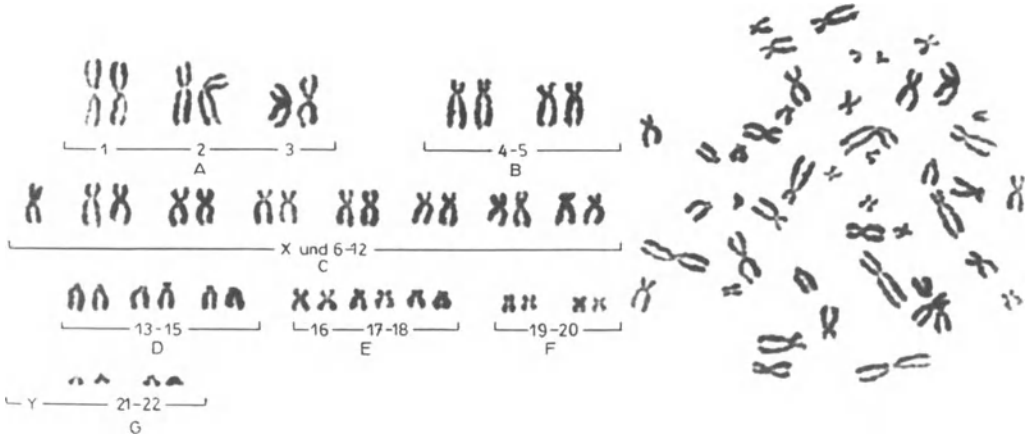


Abb. 19. Turner-Syndrom (45 Chromosomen, Gonosomen: XXO). Aceto-Orcein-Färbung, Vergrößerung etwa 220fach

Keimleisten, in denen histologisch keine Eizellen, gelegentlich jedoch normales Ovarialgewebe nachweisbar ist.

Auch das *Stein-Leventhal-Syndrom* ist durch eine Amenorrhoe mit Sterilität, Hirsutismus und Adipositas bei polycystischen Ovarien gekennzeichnet. Oft finden sich auch erhöhte 17-Ketosteroidausscheidungen. Die Ätiologie ist unklar; möglicherweise sind Enzymdefekte ursächlich verantwortlich. Therapeutisch wird die bilaterale Keilexcision, nach der sogar Fertilität erreicht werden konnte, empfohlen.

Die Störungen des *Klimakteriums* beruhen auf der endokrinen Umstellung des weiblichen Organismus mit einem Nachlassen der inkretorischen Ovarialfunktion. Die Oestrogenbildung und -ausscheidung sinkt stark ab; dagegen nimmt die Gonadotropinproduktion deutlich zu. Auch andere endokrine Organe werden von der Funktionsumstellung nach der *Menopause*, dem Ende der cyclischen Ovarialfunktion, betroffen. Die Beschwerden sind im wesentlichen vegetativer Art; die meisten Patientinnen reagieren deshalb gut auf psychotherapeutische und sedierende Maßnahmen; Oestrogene zeigen jedoch die sicherste Wirkung.

b) Hypergonadismus

Der weibliche Hypergonadismus beruht in den meisten Fällen auf Tumoren der Gonaden, die bei der Frau häufiger auftreten als beim Mann. Allerdings sind auch diese Tumoren nur z.T. hormonell aktiv.

Feminisierende Tumoren gehen von den Granulosa- und Thecazellen aus. Die klinischen Symptome werden durch das Ausmaß einer gesteigerten Oestrogenproduktion bestimmt. Diese Tumoren werden oft vor der Pubertät unter dem Bild einer *Pubertas praecox* manifest. Die Kinder wachsen zunächst rasch, bleiben jedoch schließlich kleiner als ihre Altersgefährten, weil sich die Epiphysenfugen vorzeitig schließen. Das erste Symptom ist meist eine frühzeitige, oft vor dem 6. Lebensjahr auftretende Menstruation. Bei Erwachsenen gehen diese Tumoren oft dem Auftreten multipler Myome, Uterus- und Mammacarcinome parallel. Die Oestrogenausscheidung ist immer gesteigert. Die Gonadotropine sind, da es sich um einen primär gonadalen Tumor handelt, immer erniedrigt. Nur die Frühdiagnose mit baldiger Operation führt zur Heilung.

Die seltenen *Arrhenoblastome* sind maskulinisierende Tumoren. Dabei ist die Ausscheidung der 17-Ketosteroide normal bis erhöht, die der Oestrogene und Gonadotropine erniedrigt. Die charakteristische Virilisierung geht bis zum weiblichen Pseudohermaphroditen. Diese, wenn auch malignen, Tumoren neigen kaum zur Metastasierung; daher ist eine operative Behandlung erfolgversprechend.

Unter den seltenen *maskulinisierenden Ovarialtumoren* sind auch solche vom Typ der Leydig-Zellen und der Nebennierenrindentumoren. Sie sind besonders bösartig. Die Diagnose basiert neben der ausgesprochenen Virilisierung und der erhöhten 17-Ketosteroidausscheidung auf dem Nachweis eines Ovarialtumors. Die chirurgische Behandlung mit darauffolgender Bestrahlung verspricht einen gewissen Erfolg.

Der *Hirsutismus* ist ein Symptom unterschiedlicher Genese. Das vermehrte Haarwachstum (männliche Bart- und Schambehaarung) kann auf Erbfaktoren, eine erhöhte Reaktionsfähigkeit der Haarfollikel auf den physiologischen Androgenreiz, besonders aber auf eine erhöhte Ausscheidung androgenwirksamer Steroidhormone zurückgeführt werden. Die Nebennierenrinden, die bei der Frau den überwiegenden Teil der androgenen Hormone produzieren, sind meist die Ursache des dann adrenalen Hirsutismus (s. S. 316). Nur in seltenen Fällen führt eine pathologisch gesteigerte Steroidbildung bei polycystisch veränderten Ovarien oder bei virilisierenden Arrhenoblastomen zu einem *ovariellen Hirsutismus*. Die Therapie besteht in der genannten bilateralen Keilexcision oder in der Tumorexstirpation.

H. Krankheiten der Pankreasinseln und andere Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels

I.1. Der Diabetes mellitus

KARL SCHÖFFLING und R. PETZOLDT

Mit 9 Abbildungen

Die Zuckerkrankheit ist eine Störung des Intermediärstoffwechsels, die sowohl den Kohlenhydrathaushalt als auch den Fett- und Eiweißstoffwechsel betrifft. Ihr liegt eine Insuffizienz der B-Zellen der Pankreasinseln mit einem absoluten oder relativen Insulinmangel zu-

grunde, die zu den klassischen Zeichen Hyperglykämie und Glykosurie führt.

Die Zuckerkrankheit war schon im 3. Jahrhundert v. Chr. bekannt und wurde nach dem süßen Geschmack des in großen Mengen ausgeschiedenen Urins *Diabetes mellitus* (griechisch für „honigsüßer Durchfluß") genannt. Im Jahre 1889 konnten von Mering und Minkowski durch Pankreasexstirpation einen Diabetes mellitus beim Hund erzeugen; sie vermuteten das blutzuckersenkende Prinzip in der Bauchspeicheldrüse, das von Banting und Best 1921 mit der Entdeckung des Insulins bewiesen wurde und eine Therapie der Erkrankung ermöglichte. Zu Beginn der 50er Jahre wurde die orale Diabetestherapie mit den inselzellstimulierenden, blutzuckersenkenden Sulfonylharnstoffen eingeführt.

a) Der Kohlenhydratstoffwechsel

Im gesunden Organismus wird der Blutzucker in engen Grenzen konstant gehalten. Der entscheidende blutzuckersenkende Faktor in der Kohlenhydratstoffwechselregulation ist das von Sanger 1955 in seiner chemischen Struktur aufgeklärte Insulin. Es besteht aus einer A-Kette mit 21 Aminosäuren und einer B-Kette mit 30 Aminosäuren, die durch 2 Disulfidbrücken verknüpft sind. Nach neueren Erkenntnissen entsteht das Insulin aus einer biologisch unwirksamen Vorstufe, dem Pro-Insulin (Abb. 20), in dem die beiden Ketten durch eine weitere Aminosäurekette, das C-Peptid (connecting peptide), verbunden sind. Erst nach Abspaltung dieses Verbindungspeptids wird das Insulin aktiv.

Bildungsstätte des Insulins sind die B-Zellen der Langerhans-Inseln des Pankreas. Im endoplasmatischen Reticulum dieser Zellen wird Insulin synthetisiert und z. T. in Form von Granula gespeichert.

Die *Insulinsekretion* kann durch verschiedene Substanzen angeregt werden. Neben Glucose führen Proteine und Aminosäuregemische zu einer Insulinausschüttung. Von geringer Wirkung sind Hormone (STH, ACTH, Glucagon) und Enterohormone (Pankreozymin, Secretin); ein spezielles insulotropes Hormon des Hypophysenvorderlappens ist nicht bekannt. Wichtig ist schließlich die pankreotrope Wirkung der Sulfonylharnstoffe.

Der tägliche *Insulinbedarf* des Menschen beträgt etwa 40 E. Aus dem Pankreas eines gesunden Erwachsenen können etwa 200 IE Insulin extrahiert werden. Eine internationale Einheit entspricht 0,04167 mg hochgereinigten Insulins.

Entscheidend für die *Wirkung* des Insulins ist nach unserer heutigen Vorstellung die Beeinflussung verschiedener Transportvorgänge im Intermediärstoffwechsel (Abb. 21). Im Muskel- und Fettgewebe ermöglicht bzw. beschleunigt Insulin den Zuckertransport durch die Zellmembran. Dadurch werden sekundär die Oxydation der Glucose und die Glykogensynthese gefördert. Unabhängig davon wird auch der Aminosäuretransport durch Insulin beschleunigt. Von Bedeutung ist auch die Wirkung auf den Fettstoffwechsel; durch Insulin werden die Fettsynthese aus Glucose gesteigert und die Lipolyse gehemmt.

Die Wirkung des Insulins auf die Leber muß schon deshalb gesondert erwähnt werden, da nur etwa die Hälfte des zunächst über die Pfortader zur Leber transportierten Insulins sie wieder verläßt. Durch Insulin wird der anabole Stoffwechsel in der Leber gefördert. Ohne daß der Wirkungsmechanismus weiter bekannt ist — da Leberzellen für Glucose frei permeabel sind,

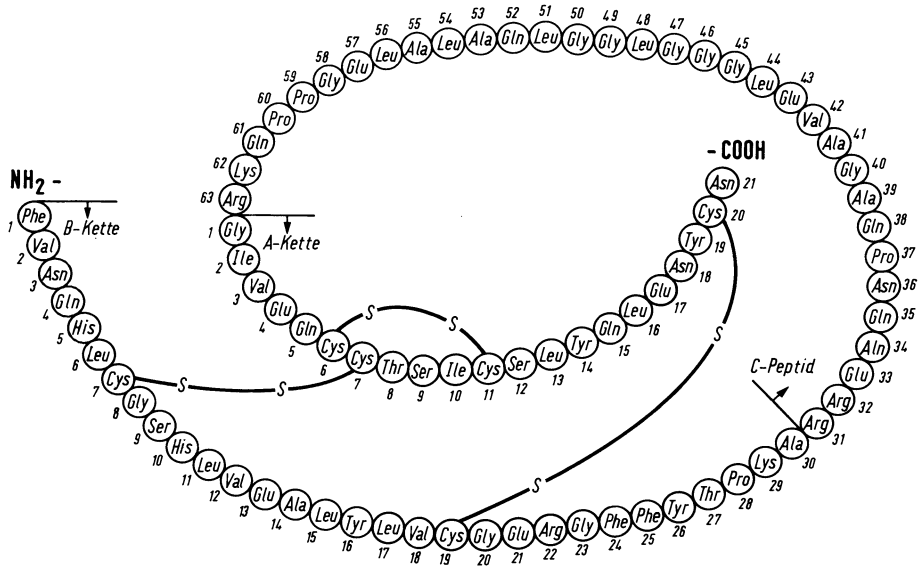


Abb. 20. Chemische Struktur vom menschlichen Insulin (A-Kette, B-Kette und C-Peptid)

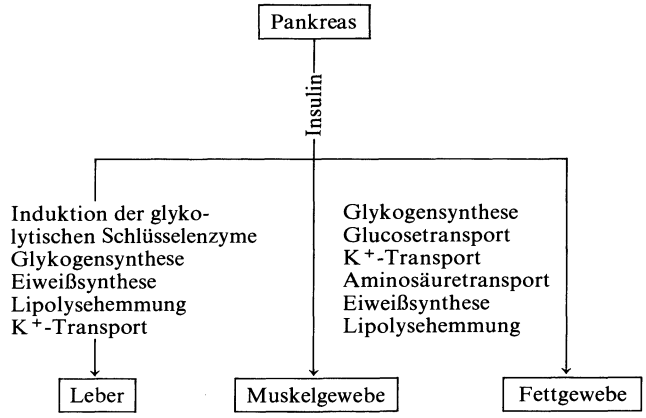


Abb. 21. Insulinwirkungen auf verschiedene Gewebe

kann die Insulinwirkung in der Leber nicht wie in anderen Geweben über eine Beeinflussung des Transportes durch die Zellmembran erklärt werden —, kommt es zur Glucoseaufnahme der Leber und zur Glykogensynthese und -einlagerung.

Dem blutzuckersenkenden Insulin stehen *kontrainsuläre Hormone* — Wachstumshormon, ACTH, Nebennierenrinden-Steroide, Adrenalin, Glucagon, Thyroxin — gegenüber, die z.T. experimentell an Tieren bei längerer Gabe zu einer diabetischen Stoffwechselstörung führen und beim Menschen, infolge Überfunktion ihrer Drüsen oder bei ihrer langdauernden Anwendung, diabetogen wirken können. Auch im Verlauf einer Insulinbehandlung auftretende Insulinantikörper können die Wirkung des Insulins herabsetzen; die Bedeutung von möglicherweise physiologischen Insulinhemmkörpern ist noch nicht geklärt.

Der normale Kohlenhydratstoffwechsel im gesamten Intermediärstoffwechsel kann nur vereinfacht geschildert werden. Die Zusammenstellung zeigt, daß die Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels durch Bestimmung des Blutzuckerspiegels erkannt werden kann. Die Glucose kann als die Größe angesehen werden, die sowohl durch die blutzuckersteigernden Vorgänge als auch durch blutzuckersenkende Einflüsse bestimmt wird.

b) Die diabetische Stoffwechselstörung

Der Zuckerkrankheit liegt ein Insulinmangel zugrunde, der zu einer Störung des Stoffwechselgleichgewichtes führt. Die wichtigsten Veränderungen des Stoffwechselgleichgewichts beim Diabetiker sind durch Störungen des Intermediärstoffwechsels in Leber, Muskulatur und Fettgewebe zu erklären. Aus diesen Veränderungen lassen sich auch viele Symptome des Zuckerkranken herleiten (Abb. 22).

Die Hyperglykämie des Diabetikers beruht sowohl auf einer vermehrten Glykogenolyse in Leber und Muskulatur und einer gesteigerten Gluconeogenese in der Leber als auch auf einer verminderten Glucoseverwertung in Leber, Muskulatur und Fettgewebe. Nur durch die Ausscheidung kann der Organismus versuchen, die hohe Glucosekonzentration im Blut und im extracellulären Raum, die zur Hyperosmolalität und cellulären Dehydratation führt, zu senken; die Ausscheidungsschwelle der Niere für Glu-

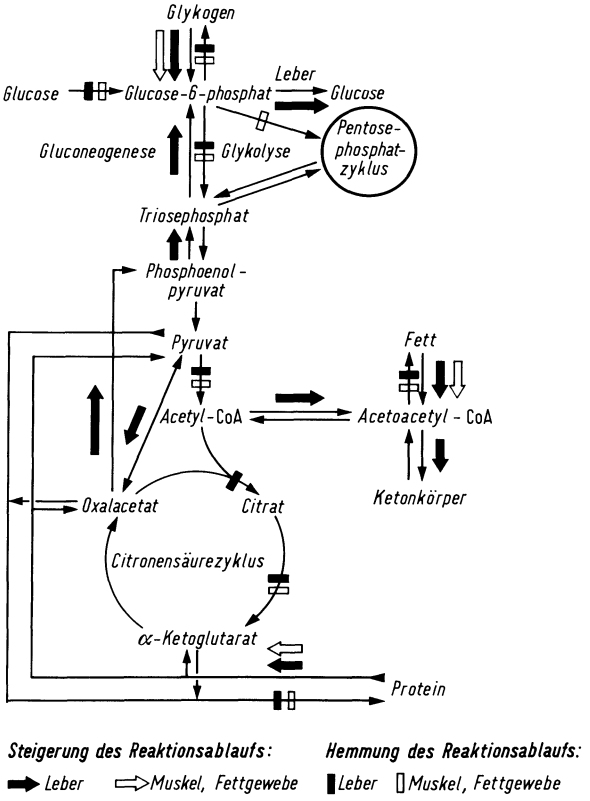


Abb. 22. Schema des intermediären Stoffwechsels bei Insulinmangel

cose liegt bei einem Blutzuckerspiegel von 150—170 mg-%.

Der durch die Glucosurie bedingte Calorienverlust kann nicht lange durch eine Glucoseeinschmelzung gedeckt werden. Die einsetzende Gluconeogenese führt zu Eiweißverlusten, ohne den Energieverlust auszugleichen. Durch die bei Insulinmangel ausfallende Lipolysehemmung versucht der diabetische Organismus die Störung im Energiestoffwechsel zu kompensieren; dabei fallen vermehrt Ketonkörper als Zwischenprodukte des Fettstoffwechsels an, die nur z.T. verwertet oder ausgeschieden werden können und im Organismus angehäuft werden.

Aus diesen Störungen lassen sich die klinischen Symptome des Diabetes mellitus ableiten. Die Hyperglykämie erfordert die Glucosurie und damit die Leitsymptome Polyurie und Polydipsie. Die gestörte Eiweißsynthese mit Einschmelzung von körpereigenem Protein (Muskelschwund), der Abbau des Fettgewebes mit Ketonkörperbildung (Acidose) und der Wasser-, Glucose- und Elektrolytverlust im reichlich ausgeschiedenen Harn bedingen die Exsiccose, die allgemeine Schwäche und die Gewichtsabnahme in der ersten Krankheitsphase.

c) Ätiologie, Morbidität und Einteilung des Diabetes mellitus

Der Diabetes mellitus muß als multifaktoriell bedingte Stoffwechselkrankheit angesehen werden, bei deren Manifestation neben der Erbanlage auch Umweltfaktoren, endokrine Einflüsse, Geschlecht und Lebensalter eine große Rolle spielen. Er ist ein *Erbleiden;* es wird jedoch nicht die Krankheit, sondern die Veranlagung zu ihr vererbt. Hinweise für diese Auffassung ergeben sich u.a. aus den Beobachtungen an eineiigen Zwillingen, die wesentlich häufiger konkordant an einem Diabetes mellitus erkranken als zweieiige Zwillinge.

Als wichtigster *exogener* Faktor, der zur Manifestation der Erbanlage führen kann, gilt die Überernährung. Neun von zehn Diabetikern sind übergewichtig. Die Bedeutung, die der Fettsucht zukommt, wird dadurch sichtbar, daß in jeder Notzeit die Erkrankung selten wurde. Trotz dieser Erkenntnis muß jedoch betont werden, daß die Ursache in einer genetischen Störung zu suchen ist.

Neben Übergewicht können Infektionen, endokrine Umstellungen und innersekretorische Krankheiten zur Manifestation eines Diabetes mellitus beitragen. Äußere Gewalteinwirkungen müssen mehr als $^9/_{10}$ des Pankreas zerstören, um zum traumatischen Diabetes mellitus zu führen.

Diabetische Merkmalsträger werden bei 10—25% der mitteleuropäischen Bevölkerung angenommen; zuckerkrank sind 1,5—3% der Bevölkerung. Nur die Hälfte der Diabetiker mit manifester Krankheit ist bekannt. Die Manifestation der Krankheit verläuft bei älteren Menschen häufig allmählich und oft ohne die klassischen Symptome; um so wichtiger ist daher die Früherkennung dieser Erkrankung.

Die *Stadieneinteilung* der Zuckerkrankheit geht von der Voraussetzung aus, daß der Diabetes mellitus als eine erbliche Anlage anzusehen ist. Nach einem Vorschlag der Weltgesundheitsorganisation (1964) unterscheidet man 4 Stadien in der Entwicklung der diabetischen Stoffwechselstörung.

Als *potentielle* Diabetiker werden Personen bezeichnet, bei denen man aufgrund der Familienanamnese eine diabetische Anlage vermuten kann, ohne daß Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels nachzuweisen wären. Dazu gehören eineiige Zwillinge, deren Zwillingspartner Diabetiker sind, Personen, deren beide Elternteile Diabetiker sind, Personen mit einem diabetischen Elternteil und diabetischen Verwandten des anderen Elternteils sowie Frauen, die ein Kind mit einem Geburtsgewicht von mehr als 4,5 kg haben. Der Begriff des potentiellen Diabetes mellitus kann nur bei retrospektiver Betrachtung für den Zeitraum zwischen Konzeption und dem Zeitpunkt der Diabetesdiagnose verwendet werden, er ist immer eine Vermutung.

Durch Toleranz- bzw. Provokationsteste des Kohlenhydratstoffwechsels lassen sich unter bestimmten Voraussetzungen die beiden nächsten Stadien des Diabetes mellitus nachweisen. Die Glucosetoleranz des erblich belasteten Individuums muß sich bei genügend langer Lebensdauer so verschlechtern, daß sie unter Provokation (und später evtl. spontan) erkennbar wird.

Von einem *latenten* Diabetes mellitus spricht man, wenn die untersuchten Personen unter einer besonderen Streßsituation (Infektionskrankheit, Schwangerschaft) oder unter Cortison nach Provokation mit Glucose höhere Blutzuckerwerte und einen langsameren Blutzuckerabfall aufweisen als stoffwechselgesunde Personen. Zeigen sie auch ohne besondere Belastung diese Störungen der Glucosetoleranz, so liegt ein *asymptomatischer* Diabetes mellitus vor. Nur im Stadium des *manifesten* Diabetes mellitus zeigen sich spontan und permanent Hyperglykämie und Glucosurie.

Neben dieser Unterteilung der Zuckerkrankheit ist auch eine Klassifizierung nach Typen und Formen möglich. Als Kriterien dienen dabei Manifestationsursache, Manifestationsalter und Therapie. Da der Diabetes praktisch immer auf

einer Erbanlage beruht, ist die Unterteilung nach der „Ursache" einer Zuckerkrankheit von geringer Bedeutung. Nur sehr selten kommt es durch endokrine Einflüsse — Akromegalie, basophiles Hypophysenadenom, Überfunktion der Nebennierenrinde — zu einer diabetischen Stoffwechselstörung. Auch die Behandlung mit Steroiden, Saluretica vom Thiazidtyp und möglicherweise auch mit Nicotinsäurepräparaten kann zu einer Kohlenhydratstoffwechselstörung führen oder sie verstärken. Der Diabetes mellitus nach Pankreaszerstörung durch Traumen, Tumoren, Tumormetastasen und Pankreatitiden ist eine Rarität. Wichtiger ist die Klassifizierung des Diabetes mellitus nach Behandlungsarten.

Am bedeutendsten ist die Einteilung der Diabetestypen nach dem Manifestationsalter. Dabei kann man sich auf die beiden klassischen Diabetesformen, den Diabetes des *Jugendlichen* und den des *Erwachsenen* beschränken.

Während der jugendliche Diabetiker im allgemeinen wegen seines absoluten Insulinmangels nur mit einer Insulinsubstitution zu behandeln ist, kann der Stoffwechsel des Erwachsenendiabetes oft mit oralen Antidiabetica eingestellt werden. Eine Übersicht über die wichtigen Beobachtungen bei diesen beiden Diabetestypen gibt die Abb. 23.

ist die Bestimmung von Körpergewicht, Blutzucker, Harnzucker, Ketonkörper, Cholesterin und Triglyceriden anzusehen.

Die Bestimmung des Körpergewichts ist ein Fundament der Überwachung. Eine Gewichtszunahme deutet auf falsche diätetische Maßnahmen hin, ein Abfall kann eine drohende Stoffwechselentgleisung ankündigen.

Blutzuckerbestimmungen sind zur Kontrolle des Diabetes unbedingt notwendig. Es ist zweckmäßig, die Untersuchung 1—2 Std nach einer definierten Mahlzeit durchzuführen (sog. postprandialer Blutzucker); denn Nüchternresultate sind das stärkste Glied in der Blutzuckerkette, deren schwächstes bei dieser Krankheit aber gemessen werden sollte. Die Blutzuckerwerte im Venenblut liegen 5—20 mg-% unter denen aus Capillarblut, Gesamtblutwerte 20—30 mg-% unter Plasmawerten. Liegt bei Anwendung enzymatischer Methoden der Nüchternblutzucker im venösen Blut über 100 mg-% (im Capillarblut über 110 mg-%) oder der postprandiale Wert über 160 mg-%, so kann ein Diabetes mellitus vermutet werden. Auf die angestrebten Blutzuckerwerte bei Verlaufskontrollen eines manifesten Diabetes mellitus wird später eingegangen.

Zur *Blutzuckerbestimmung* sind zahlreiche Methoden möglich. Von Bedeutung sind die enzymatischen Verfahren,

Diabetestyp	Juveniler Diabetes	Erwachsenendiabetes
Manifestationsalter	vor dem 40. Lebensjahr	nach dem 40. Lebensjahr
Manifestationsdauer	kurz	häufig lang
Körperbau	asthenisch	sthenisch
Insulingehalt des Pankreas	gering bis fehlend	oft normal
Ketoseneigung	ausgeprägt	gering
Insulinempfindlichkeit	empfindlich	resistent
Ansprechbarkeit auf Sulfonylharnstoffe	fehlt	häufig gut
Stoffwechselverhalten	labil	meist stabil

Abb. 23. Klassifizierung des Diabetes mellitus nach dem Manifestationsalter

d) Diagnose des Diabetes mellitus

Die Diagnose eines Diabetes mellitus ist durch die klinischen Befunde und die Untersuchungen der Stoffwechselveränderungen leicht möglich. Dagegen ist ein größerer Aufwand erforderlich, um das latente und asymptomatische Stadium zu erkennen. Der potentielle Diabetes kann bisher nur retrospektiv diagnostiziert werden.

α) Diagnostik zur Erkennung und Kontrolle eines manifesten Diabetes mellitus

Mehrere Untersuchungen sind zur Diagnose und vor allem zur regelmäßigen Verlaufskontrolle eines Diabetes mellitus erforderlich; als optimal

da mit ihnen die „wahre Glucose" ermittelt wird. Für die Praxis ist die beste Methode mit der größten Substratspezifität die Glucoseoxydase-Peroxydase-Methode; das noch exaktere Hexokinaseverfahren ist bisher zu kostspielig. Blutzuckerteststreifen (Hämoglucotest, Dextrostix) sind nur zum Nachweis von Hypoglykämien und starken Hyperglykämien sinnvoll.

Die qualitative Untersuchung des *Urins* auf Glucose ist von geringerem Wert als der quantitative Nachweis, da auch Diabetiker vorübergehend harnzuckerfrei sein können; dennoch sollte der qualitative Nachweis zur laufenden Selbstkontrolle oft durchgeführt werden; die Teststreifen, auf denen die Glucoseoxydase-Peroxydase-Reaktion abläuft (Glucotest, Clinistix), gestatten ein semiquantitatives Vorgehen. Entscheidend ist jedoch der quantitative Nachweis der Glucose; dabei ist nur die Bestimmung im *Sammelurin* aussagekräftig. Je nach Stoffwechsellage muß der gesamte 24 Std-Urin in einer oder mehreren Portionen (2×12 Std- oder 3×8 Std-Urin) zur quantitativen Bestimmung herangezogen werden. Für den insulinbehandelten Diabetiker

wird eine Glucosurie von weniger als 5% der täglichen Kohlenhydrataufnahme gefordert, alle anderen Diabetiker sollen harnzuckerfrei sein.

Die *qualitative und die quantitative Harnzuckerbestimmung* ist mit Teststreifen möglich, für die letztere steht auch die polarisationsoptische Methode zur Verfügung. Die quantitative Harnzuckerbestimmung kann daneben, insbesondere zu Hause, auch mit dem Glycurator oder der Clinitest-Tablette ausgeführt werden.

Alle Diabetiker sollen ketonkörperfrei sein. Der *Ketonkörpernachweis* ist leicht und mit Schnelltests (Acetest, Ketostix) möglich. Die Verfärbung beruht auf der Reaktion der Ketonkörper mit Nitroprussidnatrium oder Diphenylhydrazin.

Cholesterin- und *Triglyceridgehalt* des Blutes müssen ebenfalls regelmäßig kontrolliert werden. Eine gute Diabeteseinstellung liegt vor, wenn beide Werte normal sind.

Die Häufigkeit der Kontrolluntersuchung zur Überwachung eines Diabetes hängt vom Patienten und seiner Stoffwechsellage ab. Aus beruflichen und familiären Belastungen des Patienten und wegen der allgemeinen Überforderung der Praxis werden Kontrollen zu selten durchgeführt. Unter Berücksichtigung aller Schwierigkeiten einerseits und der Möglichkeit der Patienten zur häuslichen Kontrolle andererseits, müssen Insulinmangel-Diabetiker nach spätestens 4 Wochen, andere Zuckerkranke nach längstens 3 Monaten durch den Arzt untersucht werden.

β) Diagnostik zur Erkennung des asymptomatischen und latenten Diabetes mellitus

Während sich bei Reihenuntersuchungen zur Entdeckung des Diabetes die Harnzuckeruntersuchung mit Teststreifen anbietet, sind bei der individuellen Suche spezielle diagnostische Maßnahmen erforderlich. Dabei wird das Verhalten der Blutglucose und des Seruminsulins nach einer Stimulation mit verschiedenen Substanzen registriert. Mit den Provokations-, Funktions- und Toleranztests wird die Insulinsekretion des Pankreas provoziert. Nachdem die Patienten vorher 3 Tage lang kohlenhydratreich ernährt wurden, wird ihnen nüchtern Glucose (oral oder i.v.) oder Tolbutamid (i.v.) verabreicht und die Änderung des Blutglucosespiegels (sowie evtl. des Seruminsulins) in regelmäßigen Abständen kontrolliert.

Beim *oralen Glucosetoleranztest* erhält der nüchterne Patient 100 g Glucose in 400 ml Flüssigkeit gelöst zu trinken. Die Gabe von 50 g bzw. 1 g Glucose pro Kilogramm Sollgewicht wird heute seltener empfohlen. (Die früher geübte zweimalige Gabe von je 50 g Glucose im Abstand von 90 min nach Staub-Traugott ist ohne sichere Aussagekraft.) Nüchtern sowie 30, 60, 90 und 120 min nach Glucosegabe werden Blutzuckerbestimmungen durchgeführt. Liegt der 30 min-Blutzuckerwert über 180 mg-% oder der Zweistundenwert über 140 mg-%, besteht der Verdacht auf einen Diabetes mellitus.

Der *i.v. Glucosetoleranztest* ist kurzdauernder, der Blutzuckerabfall dabei streng zeitbezogen. Nach gleicher Vorbereitung wird nüchtern sowie in kurzen Zeitabständen bis zu einer Stunde nach der Injektion von 25 g total bzw. 0,33—0,5 g Glucose pro Kilogramm Körpergewicht der Blutzucker bestimmt. Als Funktion der Zeit werden die Glucosekonzentrationen auf semilogarithmischem Papier aufgetragen; dann kann mit einer Berechnung oder einer graphischen Auswertung der Glucoseassimilationskoeffizient k (K-Wert nach Conard) bestimmt werden. Er entspricht der Steigung der gewonnenen Grade und ist bei Werten über 1,5 als normal anzusehen. Werte zwischen 1,0 und 1,5 deuten auf ein diabetisches Vorstadium, Werte unter 1,0 auf einen manifesten Diabetes mellitus hin.

Beim *i.v. Tolbutamidtest* wird dem nüchternen Patienten 1 g der Substanz innerhalb von 3 min i.v. injiziert. Blutzuckerbestimmungen werden vorher sowie 20, 30, 40 und 60 min nachher durchgeführt. Als Kriterium kann der prozentuale Blutzuckerabfall gelten, der auf eine diabetische Stoffwechselstörung schließen läßt, wenn er nach 20 min weniger als 20% und nach 30 min weniger als 23% beträgt. Bei graphischer Auswertung auf semilogarithmischem Papier (nach Lange und Knick) können nach Verbindung des Nüchtern- mit dem 60 min-Wert die Abstände der meist unter der Verbindungslinie liegenden Blutzuckerwerte in cm gemessen und zum Trennwert summiert werden. Liegt dieser T_3-Wert unter $-1{,}5$ cm, ist mit einer normalen Kohlenhydratstoffwechsellage zu rechnen.

Die orale Glucosebelastung ist physiologisch, einfach und wenig störanfällig, dauert am längsten und ist wegen der großen Glucosemenge für manchen Patienten lästig. Sie wird oft bevorzugt, da sie die Insulinsekretion auf physiologischem Weg unter natürlicher Mitwirkung der gastrointestinalen Hormone auslöst. Die i.v. Toleranzteste können auch angewandt werden; sie sind sogar unerläßlich bei magenresezierten Patienten. Patienten mit hepatischen Kohlenhydratstoffwechselstörungen und mit Hyperthyreose reagieren auf Tolbutamid normal, während sie bei den Glucosetoleranztesten auch falsch pathologische Befunde aufweisen können. Bei einem fraglichen Ergebnis nach einer Belastung ist die Kontrolle durch weitere Tests nötig.

e) Klinik des Diabetes mellitus

Nur ein Teil der unerkannten Diabetiker zeigt bei der Manifestation die klassischen klinischen Symptome. Die Diagnose einer Zuckerkrankheit kann auch bei der ersten Untersuchung bisher stoffwechselgesunder Patienten zwingend, als differentialdiagnostische Erwägung wahrscheinlich oder als Zufallsbefund möglich sein.

Besonders eindrucksvoll und rasch entwickeln sich die Symptome Polyurie, Durst, Gewichtsabnahme und allgemeiner Kräfteabfall bei jugendlichen Kranken, bei denen es schnell zum absoluten Insulinmangel kommt. Kranke vom Typ des Erwachsenen-Diabetikers entwickeln diese Symptome im allgemeinen weniger stürmisch, vollzählig und ausgeprägt.

Häufig klagen die Patienten daneben über Beschwerden, die zu den Begleitkrankheiten gerechnet werden. Unbehandelte Zuckerkranke leiden nicht selten an Hautinfektionen wie Fu-

runkulose und Pilzkrankheiten und geben besonders häufig Entzündungen in der Genitalregion mit heftigem Juckreiz an. Fast ein Viertel aller Diabetiker beobachten zu Beginn ihrer Krankheit eine zunehmende Kurzsichtigkeit, die auf Refraktionsanomalien zurückzuführen ist.

Auch wenn die Beschwerden die Diagnose einer Zuckerkrankheit nahelegen, darf von einem Diabetes mellitus erst gesprochen werden, wenn eine Hyperglykämie festgestellt werden kann. Die Harnzuckerausscheidung darf nicht als ein absolutes Kriterium für einen Diabetes mellitus angesehen werden, da dieser Befund wegen einer erhöhten Nierenschwelle auch fehlen kann und auch beim renalen Diabetes (s. S. 199) vorhanden ist.

f) Komplikationen und Spätsyndrom

Die Begriffe Komplikationen, Begleitkrankheiten und Spätsyndrom der Zuckerkrankheit können in ihrer Definition nicht immer deutlich zur Klinik des Diabetes mellitus und gegeneinander abgesetzt werden, da eine klinische und besonders zeitliche Trennung oft nicht gelingt. Unter Komplikationen kann man die akuten Stoffwechselstörungen im Verlauf des Leidens verstehen: hypoglykämischer Schock, ketoacidotisches und hyperosmolares Koma; diese Störungen werden gesondert dargestellt (s. S. 344). Zu den Begleitkrankheiten werden alle unspezifischen, aber häufiger auftretenden Organveränderungen gerechnet, die sich irgendwann im Verlauf der Zuckerkrankheit entwickeln können. Die diabetesspezifischen Veränderungen, die meist erst nach längerer Krankheit auftreten, werden unter dem Begriff des diabetischen Spätsyndroms zusammengefaßt.

Die diabetesspezifischen Begleitkrankheiten bzw. das Spätsyndrom können sich an verschiedenen Organsystemen manifestieren. Besonders gravierend sind vor allen Dingen die diabetischen *Gefäßkrankheiten*, die zweckmäßig in Mikro- und Makroangiopathien unterteilt werden und insbesondere an Herz, Nieren, Extremitäten und Auge auftreten. Sie bestimmen das Schicksal des Diabetikers und können zur Leistungsminderung und Lebensverkürzung führen.

Die charakteristische Störung des Spätsyndroms ist die *Mikroangiopathie*, die über eine Erkrankung der kleinen Gefäße zu Retinopathie, Glomerulosklerose und möglicherweise auch zur Neuropathie führt. Normalerweise scheint für die Entwicklung einer Mikroangiopathie ein mehrere Jahre bestehender manifester Diabetes mellitus Voraussetzung zu sein. Gelegentlich finden sich aber auch schon bei Patienten mit kurzer Anamnese oder mit latentem oder asymptomatischem Diabetes die typischen Gefäßveränderungen: Verdickung der Basalmembran und Lumeneinengung der Capillaren durch herdförmige oder flächenhafte Einlagerung von Mucopolysacchariden, Glykoproteiden, Lipiden und Glykolipiden. Eindeutig besteht ein Zusammenhang zwischen der Dauer eines manifesten Diabetes mellitus, der Länge des Intervalls zwischen Diabetesmanifestation und -diagnose und der Güte der Stoffwechseleinstellung sowie dem Beginn und dem Ausmaß der Mikroangiopathie. Auffällig sind die Beobachtungen, daß die Mikroangiopathie in den Kriegs- und Nachkriegsjahren mit ihrer knappen Ernährung ebenso selten war, wie sie heute bei Diabetikern beobachtet wird, die frühzeitig, evtl. schon in den Vorstadien ihrer Krankheit optimal behandelt wurden.

Am besten kann die Mikroangiopathie durch Untersuchung des Augenhintergrundes in Entstehung und Verlauf beobachtet werden. Die *Retinopathia diabetica* ist charakterisiert durch Mikroaneurysmen der Netzhautcapillaren (Stadium I). Daneben können kleine Blutungen und lipoide Degenerationsherde (Stadium II) auftreten. Schließlich kann es im Stadium III zu Proliferation von Netzhautgefäßen und Glaskörperblutungen (mit Erblindung) kommen. Vorbeugend kann nur die gute Stoffwechseleinstellung angestrebt werden; zur Therapie ist die Möglichkeit der Lichtcoagulation zu erwägen.

Während die Retinopathia diabetica ein besonders frühes, fast nie fehlendes Zeichen der Mikroangiopathie ist, wird die *diabetische Glomerulosklerose (Kimmelstiel-Wilson-Syndrom)* erst später erkannt und zeigt meist eine langsame Ausprägung ihrer Symptome Proteinurie, Ödeme, Hypoproteinämie und Hypertonie. Je länger die Glomerulosklerose besteht, desto häufiger führt sie zur Niereninsuffizienz (vgl. S. 218 ff.). Dabei ist auffällig, daß sich die Kohlenhydratstoffwechsellage während der Verschlechterung des renalen Befundes scheinbar bessert, da der Insulinabbau vermindert ist und die Glucoseausscheidung wegen der erhöhten Nierenschwelle verringert ist.

Die *Makroangiopathie* des Diabetikers ist nicht als ausschließlich diabetesspezifische, sondern als vorzeitig und verstärkt manifestierte Arteriosklerose anzusehen (s. I, S. 555). Sie ist pathologisch-anatomisch durch Atheromatose, Mediasklerose und Intimafibrose der Gefäßwände von Arteriolen und kleinen Gefäßen gekennzeichnet. Klinisch führt sie über die Gefäßeinengung zu Durchblutungsstörungen in den betroffenen Geweben und Organen. Als Folgen können Myokardinfarkt, cerebrale Gefäßsklerose mit Verschluß und periphere Durchblutungsstörungen mit Gangrän auftreten. Aber

auch die Makroangiopathie scheint eine Beziehung zur diabetischen Dauerstoffwechsellage zu haben.

Der Herzinfarkt tritt bei Zuckerkranken 5mal häufiger auf als bei Stoffwechselgesunden. Er verläuft oft symptomarm, so daß er unbemerkt bleiben kann; andererseits kommt es beim Diabetiker aber auch häufiger zum schweren Infarktverlauf, der in 20—50% zum Tod führen kann. Bei etwa 70 von 100 Diabetikern findet sich nach dem 40. Lebensjahr eine Hypertonie.

Die *peripheren Durchblutungsstörungen* beruhen wahrscheinlich auf einer gemischten Angiopathie; große und kleine Gefäße der Beine und Füße können befallen sein. Allerdings scheint die Mikroangiopathie für die Entstehung der *diabetischen Gangrän* entscheidend zu sein; nicht selten finden sich nämlich bei Diabetikern mit einer Gangrän noch gut tastbare periphere Pulse als Zeichen einer ausreichenden Durchblutung der Beinarterien. Von der diabetischen Gangrän sind vor allen Dingen die Zehen betroffen. Neben dem trockenen „schwarzen Brand", einer umschriebenen Schrumpfung und Verhornung des befallenen Gewebes bis zur Mumifikation, kann es nach Infektionen auch zur feuchten Gangrän mit bakterieller Zersetzung des abgestorbenen Gewebes kommen. Neben der Stoffwechseleinstellung ist die konservative Behandlung mit vasodilatatorischen Präparaten, intraarteriellen Infusionen von Tetracyclinen, Corticosteroiden und ATP sowie mit Actihaemylgaben möglich. Trotzdem ist oft die chirurgische Therapie (Amputation im gut durchbluteten Bereich) nicht zu vermeiden. Eine Voraussetzung für die Verhinderung der Gangrän ist regelmäßige und gute Fußpflege.

Neben der Angiopathie ist die *diabetische Polyneuropathie* nicht selten; sie beruht möglicherweise z. T. auf einer Mikroangiopathie, da sich in den Vasa nervorum ähnliche Veränderungen finden wie in den kleinen Gefäßen, die im Rahmen der Mikroangiopathie sonst betroffen sind. Zusätzlich werden jedoch metabolische Nervenzellschädigungen diskutiert, während der Vitaminmangel als Erklärung heute meist abgelehnt wird. Die diabetische Polyneuropathie zeichnet sich vor allem durch Störungen des sensiblen Anteils am peripheren Nervensystem aus, denen sich meist auch vegetative Ausfälle zugesellen. Sie kann gelegentlich schon vor oder mit der Manifestation einer Zuckerkrankheit auftreten, zeigt sich jedoch meist erst nach längerer Krankheitsdauer. Typisch ist die Bevorzugung der fast immer symmetrisch befallenen unteren Extremitäten. Paraesthesien wie Brennen der Fußsohlen und Taubheitsgefühl in den Füßen können die Kranken quälen und nehmen in der Nacht zu. Bei der Untersuchung lassen sich Verminderung der Nervenleitgeschwindigkeit sowie Herabsetzung oder Verlust des Vibrations- und Lageempfindens nachweisen. Motorische Ausfälle mit Muskelparesen und asymmetrischen Amyotrophien sind sehr selten. Die Beteiligung des vegetativen Nervensystems zeigt sich gelegentlich durch Blasen- und Darmstörungen. Bei der Therapie der diabetischen Polyneuropathie ist wiederum die exakte Stoffwechseleinstellung wichtig, ohne daß man auf den Versuch einer medikamentösen Behandlung mit Vitamin B_{12}, Thioctsäure und schmerzlindernden Mitteln verzichten könnte.

Streng zu trennen von der diabetischen Polyneuropathie ist die „*Neuritis beim Diabetiker*", die unmittelbar von der momentanen diabetischen Stoffwechsellage abhängig ist und daher besonders bei Diabetesbeginn auffällt. Sensible und neuromuskuläre Symptome wie Pruritus, Neuralgien, Myalgien, Wadenkrämpfe u. a. treten meist nur bei unbehandelter Stoffwechselstörung oder schlechter Stoffwechseleinstellung auf.

An den *Augen* kann sich neben der diabetischen Retinopathie und den Refraktionsanomalien eine Katarakt bilden. Glykogeneinlagerung und Gefäßneubildung (Rubeosis iridis) können an der Iris auftreten.

Neben den schon erwähnten *Haut- und Schleimhautveränderungen* fallen gelegentlich auch eine Gelbfärbung der Handflächen und Fußsohlen (Xanthosis diabetica), gelbe Bläschen (Xanthoma diabeticorum) und vereinzelt auch gelb-rötlich-violett gefärbte ovale Papeln (Nekrobiosis lipoidica diabeticorum) auf.

Weitaus häufiger als das Kimmelstiel-Wilson-Syndrom findet sich eine andere Nierenveränderung; die *Pyelonephritis* tritt bei Diabetikern viel öfter auf als bei Nichtdiabetikern; fast alle älteren zuckerkranken Frauen leiden darunter. Als eine Komplikation der Pyelonephritis bei Zuckerkranken muß die seltene *Papillennekrose* genannt werden, deren Entstehung letztlich noch ungeklärt ist und die sich gelegentlich auch bei Nichtdiabetikern entwickeln kann, die an einer Pyelonephritis leiden. Dabei kann es zum Gewebsuntergang mit darauffolgender Abstoßung, gelegentlich unter Koliksymptomatik, kommen.

Die meisten Diabetiker mit Adipositas leiden auch unter einer *Fettleber* und erkranken 2- bis 3mal häufiger an einer *Lebercirrhose* als Nichtdiabetiker. Andererseits muß auch mit der Entwicklung einer diabetischen Stoffwechsellage bei Kranken mit Lebercirrhose gerechnet werden (sog. „hepatogener Diabetes"). Auch *Cholelithiasis* und *Cholangitis* kommen wahrscheinlich bei Diabetikern häufiger vor. Eine *Hämochromatose* kann zur diabetischen Stoffwechsel-

störung unter dem Bild des sog. „*Bronzediabetes*" führen, bei dem es durch Melaninablagerung zu einem graubraunen Hautkolorit kommt (s. S. 125).

Eine seltene Sonderform des mit Fettleibigkeit kombinierten Diabetes mellitus stellt das *Mauriac-Syndrom* bei Kindern dar; Hepatomegalie mit Fett- und Glykogenspeicherung, Minderwuchs, verzögerte Geschlechtsausreifung und Ossifikation sowie eine labile Stoffwechsellage sind die weiteren Charakteristika dieser auch als „Diabetes mit sekundärer Glykogenose" bezeichneten Störung, die seit Überwindung der Not- und Insulinmangelzeiten eigentlich nicht mehr beobachtet wird. Noch seltener ist der *lipoatrophische Diabetes* mit Fettgewebsschwund, Leberverfettung oder -cirrhose, Hyperlipämie und Xanthomen, der ebenfalls bei Kindern und Jugendlichen beobachtet wird. Schmerzhafte Verhärtungen des subcutanen Gewebes der Hände — das sog. *Stiff-hands-Syndrom* — und *Dupuytrensche Kontrakturen* der Palmaraponeurose finden sich beim männlichen Diabetiker gehäuft.

Bei der allgemeinen Neigung des Diabetikers zu Entzündungen ist die besondere Gefährdung durch eine *Tuberkulose* zu erwähnen.

Eine wichtige Rolle spielen auch die *Keimdrüsenstörungen* des zuckerkranken Mannes, die bei etwa 50% aller Diabetiker auftreten.

g) Therapie des Diabetes mellitus

α) Allgemeine Grundlagen der Therapie

Lebenserwartung und Krankheitsverlauf des Diabetikers werden entscheidend durch die Therapie beeinflußt. Bei konsequenter Behandlung der Stoffwechselstörung ist die Prognose gut und der Diabetiker kann als „bedingt gesund" angesehen werden. Therapiefehler oder -mängel können dagegen zu akuten Störungen und zur vorzeitigen Manifestation der Folgekrankheiten führen. Ziel der Diabeteseinstellung ist neben der Verhütung von Komplikationen die Erreichung einer ständig ausgeglichenen Stoffwechsellage. Eine Glucosurie unter 5% der Kohlenhydrataufnahme, Acetonfreiheit und Blutzuckerwerte vor bzw. 3—4 Std nach der Mahlzeit unter 130 mg-% müssen für den insulinbehandelten Zuckerkranken erreicht werden. Für alle anderen Diabetiker muß die Zielvorstellung Harnzucker- und Ketonkörperfreiheit sowie Blutzuckerwerte unter 110 mg-% sein.

Je nach Art, Form und Ausprägung des Diabetes ist die erste Einstellung ambulant möglich oder muß im Rahmen einer stationären Krankenhausbehandlung durchgeführt werden. Stoffwechselkontrollen und Therapie einer seit längerem bekannten Zuckerkrankheit können bis auf akute Stoffwechselentgleisungen immer ambulant vorgenommen werden. Die laufende Überwachung des Diabetikers muß neben Allgemein- und Spezialuntersuchungen besonders die besprochenen Stoffwechselkontrollen umfassen.

Vier Möglichkeiten zur Erst- und Dauereinstellung des Diabetes mellitus stehen zur Verfügung: 1. die Drosselung des Insulinverbrauchs, 2. die Anregung der Insulinproduktion und -sekretion, 3. die Verstärkung des Insulineffektes und 4. die Insulinsubstitution. Diätetische Maßnahmen, Verordnung von oralen Antidiabetica und Insulingabe sind die drei möglichen Behandlungsmethoden. Sie schließen einander nicht aus, sondern sind optimal zu kombinieren. Diät allein oder in Verbindung mit oralen Antidiabetica, Insulin oder beidem müssen je nach individueller Situation verwendet werden. Schließlich darf die regelmäßige körperliche Betätigung im Behandlungsplan nicht fehlen.

Entscheidend für den Erfolg aller therapeutischen Maßnahmen ist die Beratung und Schulung der Patienten. Die häufig festzustellende Diskrepanz zwischen den Zielvorstellungen und der erreichten Wirklichkeit hat fast immer ihren Grund in einer unzureichenden Schulung. Gleich zu Beginn seiner Erkrankung muß der Patient nicht nur über die therapeutischen Maßnahmen, sondern auch über Wesen, Formen, Stadien und Verlauf der Zuckerkrankheit aufgeklärt werden. Immer wieder sollte auch im Verlauf der Behandlung auf diese Probleme eingegangen werden. Denn nur wenn der Diabetiker in der Lage ist, sich selbst zu kontrollieren, seine erarbeitete und verstandene Diät einzuhalten, die medikamentösen Maßnahmen zeitgerecht und richtig durchzuführen, bei Dekompensationen die richtigen Konsequenzen zu ziehen und Krisensituationen zu erkennen, sind die Gefahren der Krankheit zu vermeiden. In der Diabetestherapie darf es kein Objekt-Subjekt-Verhältnis geben; der Patient ist Mitglied des Behandlungsteams; je umfassender sein Wissen, um so größer ist auch seine Sicherheit.

β) Behandlung mit Diät

Die Drosselung des Insulinverbrauchs ist die erste und beim Erwachsenendiabetes meist auch wichtigste Therapiemaßnahme. Sie wird durch eine gute diätetische Einstellung erreicht, bedarf jedoch auch einer allgemein geregelten Lebensweise. Der Tageslauf des Patienten muß geregelt werden.

Grundlage jeder Diabetestherapie ist eine ausgewogene, auf den individuellen Bedarf ab-

gestimmte Diät. Die diätetische Einstellung orientiert sich an Körpergröße, Körperbau, Lebensalter, Geschlecht, körperlicher Belastung und Sollgewicht des Patienten. Nach Bestimmung des Sollgewichts wird der tägliche Calorienbedarf unter Berücksichtigung eines Leistungszuschlags ermittelt (Abb. 24). Bei übergewichtigen Diabetikern muß die erreichte Calorienmenge bis zur Normalisierung des Gewichtes reduziert werden. Die erlaubte Calorienmenge wird auf 6—7 Mahlzeiten pro Tag verteilt; ihre Zusammensetzung richtet sich nach den als optimal anerkannten Nährstoffrelationen von etwa 45% Kohlenhydraten, 35% Fett und 20% Eiweiß. Die Diabetesdiät ist also caloriengerecht, relativ eiweiß- und kohlenhydratreich sowie fettarm.

Diätetische Einstellung für Diabetiker

1. *Sollgewicht nach Brocaindex berechnen*

   Körpergröße in cm − 100 = kg
   (Bei Frauen und Männern mit leichtem Körperbau 10% vom Sollgewicht abziehen.)

2. *Calorienbedarf errechnen*

   Calorienbedarf = Sollgewicht · 24 (entspricht Grundumsatzcalorien) + Leistungszuschlag

3. *Leistungszuschlag*

   bei leichter körperlicher Arbeit: $^1/_3$ der Grundumsatzcalorien
   bei mittlerer körperlicher Arbeit: $^2/_3$ der Grundumsatzcalorien
   bei schwerer körperlicher Arbeit: $^3/_3$ der Grundumsatzcalorien

4. *Vom Caloriengehalt die Grundnährstoffe in folgenden Relationen errechnen*

   20% in Eiweiß
   35% in Fett
   45% in Kohlenhydraten

Abb. 24. Bestimmung des Sollgewichtes und des täglichen Calorienbedarfs

Relativ kohlenhydratreich muß die Diätkost sein, um den Energiebedarf zu decken und Lipolyse, Ketogenese sowie Gluconeogenese zu verhindern. Besonders die kohlenhydrathaltigen Nahrungsmittel müssen über 6—7 Mahlzeiten verteilt werden, um größere Hyperglykämien nach den Mahlzeiten zu vermeiden. Der relativ hohe Eiweißanteil der Diät sollte vorwiegend durch fettarme Eiweißträger gedeckt werden.

Bei der Auswahl der *Kohlenhydrate* müssen die Nahrungsmittel vermieden werden, die reinen Zucker enthalten. Dagegen sind Kohlenhydratträger, die langsamer resorbiert werden (stärkehaltige Nahrungsmittel), zu empfehlen.

Die erlaubte Kohlenhydratmenge muß im Anfang ständig und später gelegentlich mit einer Diätwaage gewogen werden. Die Berechnung der in der Nahrung enthaltenen Kohlenhydrate ist nach Gramm oder nach „Broteinheiten" (1 BE = 12 g Kohlenhydrate) möglich. Erfahrungsgemäß können die meisten Patienten jedoch mit dem Hilfsmittel der BE besser umgehen und ihre Ernährung zusammenstellen. Mit Hilfe von Kohlenhydrat-Austauschtabellen, in denen die einer BE entsprechenden Nahrungsmittelmengen angegeben werden, kann der Diabetiker die zu jeder Mahlzeit erlaubten Kohlenhydrate nach seinem Geschmack austauschen. Erstrebenswert ist jedoch, daß zumindest ein Drittel der Kohlenhydrate durch Obst oder Gemüse zugeführt werden.

Auf *Alkohol* muß der Diabetiker nicht verzichten, wenn er eine Auswahl nach dem Kohlenhydratgehalt trifft. Trockene Weine enthalten kaum Zucker, auch Branntwein und Kognak sind kohlenhydratarm.

Süßungsmittel sind für Diabetiker eine große Hilfe. Einerseits bieten sich hierzu bestimmte Zucker und Zuckeralkohole an, die bis zu einer bestimmten Menge insulinunabhängig verwertet werden; Fruchtzucker (Fructose) ist bis zu 60 g täglich, Sorbit bis zu 30 g täglich erlaubt. Neben den genannten Substanzen werden auch chemisch hergestellte Süßstoffe (Saccharin u. a.) zum Süßen der Speisen benutzt. Sie sind kohlenhydrat- und calorienfrei und können ohne Anrechnung auf die täglich erlaubte Diät verwendet werden.

Die Diabetikerdiät muß arm an *Fetten* sein. „Sichtbares" und „unsichtbares" Nahrungsfett ergeben den Gesamtfettgehalt der Kost. Zum sichtbaren Fett gehören die Streichfette und die Kochfette, das unsichtbare Fett findet sich in den Nahrungsmitteln, z. B. dem Fleisch.

Bei der Auswahl der *Eiweißträger* muß der Fettgehalt in Rechnung gestellt werden.

Alle diätetischen Maßnahmen gelten ebenso bei der Behandlung der jugendlichen Zuckerkranken; sie müssen sich auch hier an Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht und körperlicher Belastung des Patienten orientieren.

Gelegentlich wird die Verordnung von Schondiäten (z. B. „Hafertag") erforderlich.

Abschließend sollen noch einmal die entscheidenden Gesichtspunkte einer modernen Diabetesdiät genannt werden:

Jeder Diabetiker muß diätetisch behandelt werden. Andere Maßnahmen (Insulin, orale Antidiabetica) können zusätzlich erforderlich sein, erlauben jedoch nicht den Verzicht auf die Diät.

Die Diät muß caloriengerecht (bei Übergewicht bis zur Erreichung des Normalgewichtes calorienarm) sein.

Nur durch viele kleine Mahlzeiten täglich werden Blutzuckerspitzen vermieden.

Die Diabetikerdiät muß relativ kohlenhydrat- und eiweißreich, aber fettarm sein.

Reine Kohlenhydrate sind verboten.

γ) Behandlung mit oralen Antidiabetica

Zwei verschiedene Stoffgruppen mit divergierendem Wirkungsmechanismus stehen für eine evtl. nötige zusätzliche orale Therapie des Diabetes mellitus zur Verfügung. Die Entdeckung der blutzuckersenkenden Wirkung von Sulfonamid- und Sulfonylharnstoffderivaten ermöglichte vor 15 Jahren eine wesentliche Bereicherung der therapeutischen Möglichkeiten. Wenig später wurden auch die vom Guanidin abgeleiteten Biguanide, deren blutzuckersenkende Wirkung seit 50 Jahren bekannt ist, in die Diabetestherapie eingeführt.

Über den Wirkungsmechanismus der *Sulfonamide und Sulfonylharnstoffe* herrscht Klarheit. Histologische und biochemische Untersuchungen sicherten die Erkenntnis, daß diese Sulfonamide direkt an den B-Zellen der Langerhansschen Inseln angreifen und ihre Insulinproduktion und -sekretion stimulieren. Die Sulfonamide können daher nur zur Therapie des Erwachsenendiabetes eingesetzt werden, der durch eine Insulinsekretionsstarre und eine verzögerte Insulinregenerationsfähigkeit charakterisiert und damit als inkomplette B-Zelleninsuffizienz definiert wird.

Im Gegensatz zu den Sulfonamiden ist der Wirkungsmechanismus der blutzuckersenkenden *Biguanide* noch nicht geklärt. Wahrscheinlich haben die Präparate dieser Stoffklasse extrapankreatische Angriffspunkte; sie wirken nur in Anwesenheit von (endogenem oder exogenem) Insulin. Eine vermehrte periphere Glucoseutilisation, eine Herabsetzung der Gluconeogenese und eine Lipogenesehemmung werden diskutiert. Da die Biguanide für ihre therapeutische Wirksamkeit eine gewisse Menge Insulin benötigen, ist ihr alleiniger Einsatz bei der Behandlung des Insulinmangeldiabetes nicht möglich.

Kriterien für die *Behandlung mit Sulfonamiden* sind das Diabetesmanifestationsalter, der Insulinbedarf in Verbindung mit der Hormonbehandlungsdauer und das Körpergewicht. Liegt ein Erwachsenendiabetes vor, der sich nach dem 40. Lebensjahr manifestiert hat, und war der Insulinbedarf vor der Tablettenbehandlung nicht größer als 30 E und die Behandlungsdauer nicht länger als 5 Jahre, dann ist die Einstellung auf Sulfonamide meist erfolgreich. Als Kontraindikationen sind anzusehen: jugendlicher Insulinmangeldiabetes, Coma und Praecoma diabeticum, erhebliche Stoffwechselentgleisungen mit Acidoseneigung, Möglichkeit einer alleinigen diätetischen Behandlung und die Schwangerschaft.

Eine Zusammenstellung der Sulfonamidderivate gibt Abb. 25. Die einzelnen Präparate

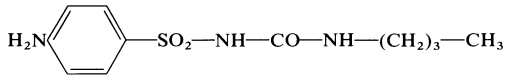
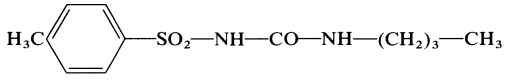
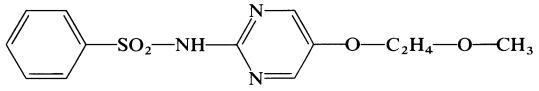
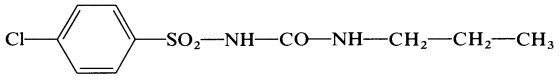
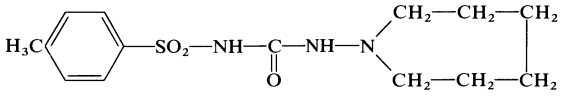
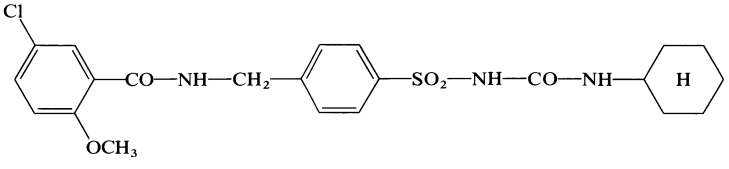
Carbutamid (BZ 55)	Nadisan Invenol		0,5—1,5 g
Tolbutamid (D 860)	Rastinon Artosin		0,5—2,0 g
Glycodiazin (BS 717)	Redul		0,5—2,0 g
Chlorpropamid (P 607, D 810)	Chloronase Diabetoral		0,125—0,5 g
Tolazamid (U 17835)	Norglycin		0,05—0,6 g
Glibenclamid (HB 419)	Daonil Euglukon		0,0025—0,02 g

Abb. 25. Zusammenstellung der Sulfonamide und Sulfonylharnstoffe

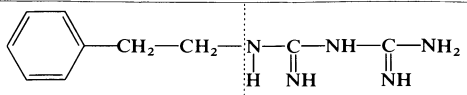
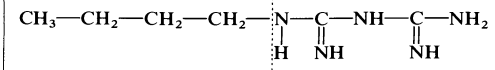
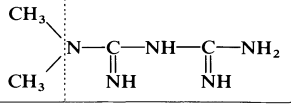
Phenformin (Phenyläthylbiguanid)	Dipar Glucopostin DB retard		0,05—0,15 g
Buformin (Butylbiguanid)	Silubin retard (Redul plus)		0,1—0,3 g
Metformin (Dimethylbiguanid)	Glucophage		0,5—2,0 g

Abb. 26. Zusammenstellung der Biguanide

unterscheiden sich nicht nur in ihrer Wirkstoffmenge, sondern auch in der Wirkungsstärke.

Die Therapie sollte fast immer mit der Gabe von Tolbutamid oder Glykodiacin begonnen werden. Meist werden damit die Zielvorstellungen erreicht. Ist diese Therapie nicht ausreichend, muß auf das wirkungsintensive Glibenclamid — oder auch auf eine Insulintherapie — umgestellt werden.

Bei Erwachsenendiabetikern ist auch eine alleinige *Behandlung mit Biguaniden* möglich. Milde Verlaufsformen der Krankheit reagieren gut auf die in Abb. 26 zusammengestellten Präparate.

Die kombinierte *Behandlung mit Sulfonamiden und Biguaniden* hat in letzter Zeit bei der Therapie von Erwachsenendiabetikern an Bedeutung gewonnen. Sie nützt die Möglichkeit eines additiven Synergismus der beiden Stoffklassen aus. Sekundärversager unter der Monotherapie mit Sulfonamiden und Sulfonylharnstoffen, aber auch Erwachsenendiabetiker, die erst wenige Jahre und nur mit geringen Mengen Insulin behandelt wurden, können häufig erfolgreich mit dieser Kombination weiterbehandelt werden. Durch den Biguanidanteil wird eine weitere Gewichtszunahme der meist übergewichtigen Erwachsenendiabetiker verhindert bzw. die Gewichtsabnahme unter einer Reduktionsdiät erleichtert.

Die Verstärkung des Effektes von endogenem Insulin durch die Biguanidtherapie wurde erwähnt. In der kombinierten *Behandlung mit Insulin und Biguaniden* kommt es zur Verstärkung des Effektes von exogen zugeführtem Insulin.

δ) Behandlung mit Insulin

Die Insulinbehandlung ist indiziert beim Insulinmangeldiabetes, bei Stoffwechselentgleisungen mit Acidoseneigung und im Coma bzw. Praecoma diabeticum. Vorübergehend kann eine Insulingabe auch bei schweren Infektionen und Operationen erforderlich werden; schwangere Diabetikerinnen sollten mit Insulin und nicht mit Sulfonamiden behandelt werden. Beim echten Insulinmangelzustand muß dauernd substituiert werden.

Zur Insulinsubstitution stehen zahlreiche Hormonpräparate mit unterschiedlicher Wirkungsdauer und mit differenten Wirkungsmaxima zur Verfügung (Abb. 27). Nach zeitlichen Wirkungsunterschieden (Wirkungseintritt, -maximum und -dauer) werden drei Arten von Insulinpräparaten angeboten: 1. sofort, aber nur kurz wirkendes Normal- oder Altinsulin, 2. mittellang wirkende Verzögerungs- oder Intermediärinsuline und 3. lang wirkende Verzögerungsinsuline. Damit ist eine angemessene Differentialtherapie für die einzelnen Diabetesformen und ihre sich ändernden Krankheitszustände möglich.

Altinsulin allein kommt nur bei der Ersteinstellung insulinbedürftiger Diabetiker oder bei akuten Stoffwechselentgleisungen mit Acidoseneigung zur Anwendung. Es ermöglicht wegen des raschen Wirkungseintritts eine gut steuerbare Behandlung, muß aber wegen der kurzen Wirkungsdauer mehrmals am Tag gegeben werden.

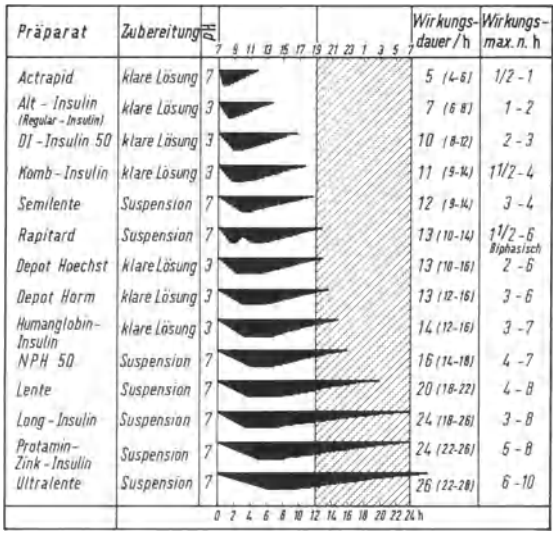


Abb. 27. Insulinpräparationen

Zeigt sich ein Erfolg der Behandlung mit Altinsulin, kann man auf Verzögerungsinsuline umstellen. Diese Präparationen haben eine protrahierte Wirkung, die auf der Eigenschaft des Insulinmoleküls beruht, mit geeigneten Substanzen (z.B. Protamin, Zink, Surfen) salzartige oder komplexe, schwerlösliche Bindungen einzugehen. Die Wirkungsdauer kann außerdem durch Anwendung von Insulinverbindungen in kristallisierter Form verlängert werden.

Da die einzelnen Verzögerungsinsuline sich in ihrer Wirkungsdauer und -intensität wesentlich unterscheiden, muß jeder Patient auf ein bestimmtes Präparat eingestellt werden. Damit ist es möglich, von mehreren Altinsulingaben täglich auf 2 (gelegentlich auch nur 1) Injektionen von Verzögerungsinsulinen am Tag umzustellen, ohne daß es zur Stoffwechselentgleisung kommt. Bei der Verteilung der täglich erforderlichen Mengen an Verzögerungsinsulin gilt als Faustregel, daß bei zweimaliger Injektion ein Verhältnis von 2:1 zwischen morgendlicher und abendlicher Insulinmenge bestehen sollte.

Der insulinbedürftige Diabetiker muß angehalten werden, seine Injektionen selbständig durchzuführen. Die meist erforderlichen 2 Insulingaben pro Tag sollten 15—30 min vor dem Frühstück bzw. Abendessen erfolgen, um hypoglykämische Reaktionen beim Wirkungseintritt des Insulins zu vermeiden. Am günstigsten werden die Injektionen nach Alkoholdesinfektion der Haut subcutan durchgeführt; ein regelmäßiger Wechsel der Injektionsstelle verhindert unerwünschte Resorptionsstörungen und die Ausbildung einer Lipodystrophie.

Das Insulin wird in 40 cm^3-Flaschen mit durchstechbarem Gummipfropfen geliefert und ist nur begrenzt, auf der Packung mit dem Verfallsdatum gekennzeichnet, anwendbar. Es sollte kühl (bei ungefähr 15° C) aufbewahrt werden. Die Injektionen werden am besten mit 2 cm^3-Recordspritzen durchgeführt, deren Skala in Abständen von 0,1 cm^3 unterteilt ist. Einem Teilstrich entspricht die Menge von 4 E Insulin. Die günstigsten Injektionsnadeln haben die Größe 16, 18 oder 20. Sie müssen ebenso wie die dafür auseinandergenommene Spritze regelmäßig in destilliertem Wasser ausgekocht werden; am praktischsten werden sie in einem festverschlossenen Spritzenbehälter aufbewahrt.

ε) Therapieüberwachung

Die Häufigkeit der regelmäßig erforderlichen Stoffwechselkontrollen richtet sich nicht nur nach der Behandlungsart, sondern auch nach der Stoffwechsellage. Setzt man voraus, daß der Zuckerkranke häusliche Urinzuckerkontrollen durchführt, und berücksichtigt man auch berufliche und familiäre Faktoren, so sollten bei den Stoffwechselkontrollen die Maximaltermine von 4 (bis 6) Wochen für den Insulinmangeldiabetiker und von 3 Monaten für den mit Diät und mit oralen Antidiabetica eingestellten Zuckerkranken nicht überschritten werden.

ζ) Komplikationen der Therapie

Trotz konsequenter Durchführung kommt es gelegentlich bei der Behandlung des Diabetes mellitus zu Komplikationen. Sie beeinflussen entweder die aktuelle Stoffwechselsituation oder führen zu lokalisierten, organgebundenen bzw. allgemeinen Nebenwirkungen und Folgeerscheinungen.

Unerwünschte Nebenwirkungen unter Biguanidtherapie manifestieren sich in gastrointestinalen Störungen (Magendruck, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Metallgeschmack, Durchfälle). Sie konnten durch Veränderung der galenischen Zubereitung (Retardform) in ihrer Häufigkeit verringert werden, betragen aber immer noch — dosisabhängig und individuell verschieden stark auftretend — etwa 5%.

Sulfonamidderivate werden fast immer gut vertragen. Hypoglykämien sind möglich und müssen als Ausdruck der Wirksamkeit der Sulfonamide angesehen werden; sie lassen sich durch exakte Indikationsstellung fast immer vermeiden.

Die bei Insulintherapie zu beobachtenden transitorischen Refraktionsanomalien können auch bei allen anderen Therapieformen des Diabetes mellitus auftreten. Sie beruhen auf einem veränderten Quellungszustand der Linse, der durch Stoffwechselveränderungen beeinflußt wird.

Insulinallergien können durch die angewandte Insulinart und durch die Verzögerungssubstanzen hervorgerufen werden. Sie äußern sich meist als leichte, verzögerte urticarielle Lokalreaktionen; lokale oder generalisierte allergische Sofortreaktionen sind sehr selten. Zur Weiterbehandlung bei verzögerter Lokalreaktion ist nur selten nach Ausschluß unspezifischer Reize ein Wechsel der Insulinart oder eine Gabe von Steroiden oder Antihistaminica erforderlich; bei der Behandlung der lokalen oder generalisierten Sofortreaktion ist dagegen ein Wechsel des Insulinpräparates (z.B. vom Schwein anstatt vom Rind) oder, wenn möglich, die Umstellung auf orale Antidiabetica angezeigt; die Behandlung mit Steroiden und eine Desensibilisierung kann versucht werden. Möglicherweise bringt die Entwicklung von Präparaten, die von dem als Antigen angenommenen Proinsulin gereinigt worden sind, einen Fortschritt in der Behandlung der Insulinallergie.

Eine *Insulinresistenz* liegt theoretisch schon bei einem Insulinbedarf von mehr als 50 E

täglich vor, da die Hormonproduktion des gesunden Pankreas diese Menge nicht überschreitet. Größere Mengen neutralisierender hitzestabiler Antikörper können zu einer erhöhten Insulinbindungskapazität des Serums führen; willkürlich wurde festgelegt, daß eine Insulinresistenz erst besteht, wenn der tägliche Insulinbedarf mehr als 200 E beträgt. Die Behandlung dieser antikörperbedingten Insulinresistenz macht oft große Schwierigkeiten. Eine Änderung der Insulinart führt selten zum Erfolg; gelegentlich kann die Resistenz durch hohe intravenöse Dosen von Altinsulin durchbrochen werden; die Insulindosis kann auch durch vorübergehenden Nahrungsentzug oder durch zusätzliche Gabe von Biguaniden gesenkt werden. Den größten Erfolg hat jedoch eine Behandlung mit Glucocorticoiden; das gleiche Ziel konnte mit immunsuppressiven Substanzen bisher nicht erreicht werden. Trotz dieser Möglichkeiten bleibt die Therapie der Insulinresistenz jedoch vielfach unbefriedigend.

Die schon erwähnte *Lipodystrophie* ist nicht allergisch bedingt. Sie zeigt sich mit Atrophien oder Hypertrophien des Unterhautfettgewebes an den Orten der Insulininjektion. Fast immer läßt sie sich durch einen regelmäßigen Wechsel der Injektionsstellen verhüten.

Die wichtigste Komplikation einer Insulinbehandlung ist die *Hypoglykämie*, die auch noch gesondert dargestellt wird (s. S. 348 ff.). Sie ist fast immer Folge eines gestörten Behandlungsrhythmus. Zu hohe Insulinmengen (z. B. bei ungenauem Aufziehen der Spritze), zu geringe Nahrungsaufnahme und ungewöhnliche körperliche Belastungen können zur Hypoglykämie mit ihren meist unverkennbaren Symptomen führen. Konzentrationsschwäche, Kopfschmerzen und Heißhunger sowie Schweißausbruch, Zittern, Blässe und Herzklopfen sind die häufigsten Zeichen. In schweren Fällen kommt es über Benommenheit und Verwirrtheitszustände bis zur Bewußtlosigkeit mit Krämpfen.

Eine „*Hypoglycaemia factitia*" wird gelegentlich bei Psychopathen beobachtet, die bewußt zuviel Insulin injizieren oder andere Therapiefehler machen; die Ursache der ebenfalls typischen Beschwerden wird jedoch oft lange verkannt.

Die Hypoglykämie muß durch ausgewogene Diät und richtig gewählte Insulindosen vermieden werden. Der Diabetiker sollte, außer bei außergewöhnlichen körperlichen Anstrengungen und bei Krankheiten mit verminderter Nahrungszufuhr (Erbrechen, hohes Fieber), niemals die Insulinmenge reduzieren und keine vorgeschriebenen Mahlzeiten auslassen. Bei den ersten Zeichen einer Hypoglykämie muß er sofort Kohlenhydrate zu sich nehmen; in dieser Ausnahmesituation ist auch Zucker zu empfehlen, den er immer mit sich führen sollte.

h) Diabetes in Sondersituationen

Verschiedene Faktoren können Schwere, Verlauf und Therapie des Diabetes mellitus beeinflussen. Die Zuckerkrankheit beim Kind oder Jugendlichen stellt ebenso besondere Probleme wie die Schwangerschaft einer zuckerkranken Frau. Allgemeine körperliche und seelische Streßsituationen, Operationen, Narkose und schwere Infektionen können zur Verschlechterung der Stoffwechsellage führen und erfordern entsprechende Konsequenzen.

Probleme des *Diabetes im Kindesalter* wurden z. T. schon erwähnt. Entscheidend für die Kranken ist der Insulinmangel; wichtigste und unverzichtbare therapeutische Maßnahme ist daher die Insulinsubstitution. Die Diät darf daneben jedoch nicht vernachlässigt werden; die sog. „freie Kost" ist ebenso wie eine zu strenge Diät abzulehnen. Die Diät muß den Anforderungen des wachsenden Organismus gerecht werden und auch die seelische Entwicklung des Kindes berücksichtigen. Bei der Führung des Kindes ist daher die sinnvolle Abstimmung zwischen Kohlenhydratzufuhr, Insulininjektionen und körperlicher Aktivität wichtig. Bei der Neigung des kindlichen Diabetes zur Stoffwechsellabilität, die noch durch die Eigentümlichkeiten des kindlichen Tageslaufs, durch Schulbesuch, Sport u. ä. unterstützt wird, müssen im Rahmen der elastischen, d. h. adaptierten Diät gelegentlich zusätzliche Kohlenhydratmengen akzeptiert werden. Auch die Insulindosen dürfen nicht starr eingehalten werden.

Nicht selten führt eine Schwangerschaft zur Manifestation der Zuckerkrankheit. Aber auch ohne endgültige Krankheitsmanifestation kann der *Diabetes in der Schwangerschaft* erkennbar werden; anamnestische Angaben über sog. „Riesenkinder" mit einem Geburtsgewicht von über 4500 g, über Hydramnion, Fehl- und Totgeburten geben Hinweise auf eine diabetische Anlage der Mutter. Die Schwangerschaft führt bei bestehender Zuckerkrankheit zu besonderen Konsequenzen, da es unter dem Einfluß der Schwangerschaft zu einer Verschlechterung der Stoffwechsellage der Mutter kommt. Umgekehrt führt die diabetische Stoffwechselstörung zu den schon genannten fetalen Störungen. Hypoglykämien und Ketoseneigung bedrohen gleichermaßen das Leben der Feten. Die ausgetragenen Kinder sind trotz des Übergewichts nicht ausgereift. Sie neigen zu Asphyxien.

Die Behandlung der schwangeren Diabetikerinnen muß mit Diät und Insulingaben durch-

geführt werden. Mit der Diät sollten 1,5—2,0 g Eiweiß pro Kilogramm Sollgewicht angeboten werden; das Körpergewicht sollte in der 2. Schwangerschaftshälfte nicht mehr als höchstens um 500 g/Woche ansteigen. Zur strengen Stoffwechselführung sind zumindest 2 Insulininjektionen am Tag notwendig.

Die Geburt sollte erfolgen, wenn das Gewicht des Kindes im physiologischen Bereich liegt. Daher wird meist die Entbindung in der 36.—38. Schwangerschaftswoche eingeleitet. Neben dem Versuch der vaginalen Entbindung sollte die Indikation zum Kaiserschnitt großzügig gestellt werden, da hierbei das Kind geschont wird und der mütterliche Stoffwechsel besser überwacht werden kann.

Während der Diabetes keine Indikation zur Schwangerschaftsunterbrechung darstellt, muß die Interruptio bei ausgeprägtem Spätsyndrom erwogen werden. Bei Sklerose der Beckenarterien und insbesondere der Uterusgefäße ist wegen der Gefahr des Fruchttodes ebenfalls eine Interruptio indiziert.

Die Behandlung des *Diabetikers bei Operationen* erfordert die Zusammenarbeit von Internisten, Anaesthesisten und Chirurgen. Nach guter Vorbereitung und Einstellung muß bei der Narkose darauf geachtet werden, die Gefahr der Anoxie so gering wie möglich zu halten. Der häufigere Entschluß zur Lokalanaesthesie oder der Gebrauch der üblichen modernen Narkotica hilft dabei. Diabetiker, die bisher mit oralen Antidiabetica eingestellt waren, erhalten am Operationstag entweder i.v. Gaben von Tolbutamid oder werden, wie alle insulinbedürftigen Zuckerkranken, mit fraktionierten Altinsulingaben behandelt. Die i.v. Zufuhr von Flüssigkeit, Elektrolyten und Kohlenhydraten richtet sich nach den individuellen Gegebenheiten. Postoperativ ist meist nach kurzer Zeit wieder die Therapie möglich, die vor der Operation erforderlich war.

Häufig verschlechtert sich der Stoffwechsel des Diabetikers im Verlauf von Infektionskrankheiten. Oral behandelte Patienten müssen oft vorübergehend auf Insulin umgestellt werden.

i) Die soziale Problematik des Diabetes mellitus

Trotz der „bedingten Gesundheit", in der ein gut eingestellter Diabetiker lebt, muß sich der Patient doch mit einigen Einschränkungen und Grenzen abfinden.

Bei der Berufswahl sollte dem Diabetiker von Tätigkeiten abgeraten werden, bei deren Ausübung fremdes oder das eigene Leben durch die Erkrankung gefährdet ist und bei denen eine gute Stoffwechselführung nicht gewährleistet ist (Abb. 28).

Zusammenstellung der Berufe, für die sich Diabetiker nicht eignen

A. Berufe, bei deren Ausübung andere Menschen gefährdet werden können

Lokomotivführer	Berufskraftfahrer
Flugzeugführer	Schrankenwärter u. ä.

B. Berufe, bei deren Ausübung das eigene Leben gefährdet ist

Dachdecker	Feuerwehrmann
Schornsteinfeger	Hochofenarbeiter
Gerüstarbeiter	Rangierer u. ä.
Telegraphenarbeiter	

C. Berufe, bei deren Ausübung die Stoffwechsellage gefährdet ist

Gastwirt	Konditor
Koch	Brauer u. ä.

D. Berufe, bei deren Ausübung der für Diabetiker erforderliche Lebensrhythmus nicht eingehalten werden kann

Schichtarbeiter	Künstler
Vertreter	Politiker u. ä.

Abb. 28. Berufe, für die Diabetiker nicht geeignet sind

Im Urlaub sollte die Lebensweise nicht wesentlich geändert werden, um die bisherige Stoffwechseleinstellung nicht zu gefährden. Insgesamt gesehen kann der Diabetiker jedoch seinen Urlaub frei gestalten, wenn er über Wesen und Therapie seiner Krankheit und ihrer Komplikationen informiert ist. Kuraufenthalte in Stoffwechselbädern mit darauf eingestellten Sanatorien, Hotels und Restaurants können angeraten werden. Für zuckerkranke Kinder ist der Besuch von Diabetikerferienheimen und -lagern in der Zeit ihrer Schulferien erstrebenswert.

Die Lebenshaltung des Diabetikers ist wegen seiner Diät teurer als die Gesunder. Es ist jedoch möglich, einen Teil der Mehrkosten steuerlich abzusetzen.

Die Eignung der Diabetiker als Kraftfahrer wurde schon oben eingeschränkt (Abb. 28). Dennoch werden die meisten Zuckerkranken ein privates Kraftfahrzeug fahren können. Nur solchen Patienten sollte die Fähigkeit zum Führen eines Kraftfahrzeuges abgesprochen werden, die 1. schwer einstellbar sind und häufige Stoffwechselentgleisungen zeigen, 2. unter einem schweren Spätsyndrom oder einer ausgeprägten Arteriosklerose leiden und 3. neuerkrankt sind und zunächst gehäufte Hypoglykämien und gelegentlich auch Refraktionsanomalien erleben. Der Diabetiker, der während einer Stoffwechselentgleisung einen Unfall verursacht, wird straf- und zivilrechtlich genauso verfolgt wie ein Gesunder, wenn er nicht nachweisen kann, daß er vor und während der Fahrt alles getan hat, um seinen Stoffwechsel optimal einzuregulieren und bei Komplikationen die Fahrt abzubrechen.

Die Richtlinien zur Begutachtung eines Zusammenhanges zwischen Trauma und Diabetes

mellitus gehen davon aus, daß die Zuckerkrankheit auf einer erblichen Anlage beruht. Die traumatische Entstehung eines Diabetes mellitus bei genetisch nicht belasteten Patienten ist eine Rarität und wird nur anerkannt, wenn mehr als $^{9}/_{10}$ des Pankreas zerstört sind und nach vorher unauffälliger Stoffwechsellage ein echter permanenter Diabetes bestehen bleibt. Versicherungsrechtlich werden daneben noch die vorzeitige Manifestation eines potentiellen Diabetes mellitus und die Verschlimmerung einer bestehenden Zuckerkrankheit anerkannt.

j) Prophylaxe und Prognose des Diabetes mellitus

Der Diabetes mellitus ist eine erbliche Krankheit und ermöglicht daher nur eine eingeschränkte Prophylaxe gegen die Krankheitsmanifestation. Wie schon besprochen, kann durch eine caloriengerechte Ernährung und Vermeidung von Übergewicht der Krankheitsausbruch bei belasteten Personen hinausgeschoben werden. Die gleichen Maßnahmen in Verbindung mit einer optimalen Stoffwechseleinstellung können bei Zuckerkranken Auftreten und Schwere des Spätsyndroms hinauszögern und vermindern. Suchaktionen zur Früherfassung und Frühbehandlung der Krankheit sollten daher im Mittelpunkt der Diabetesprophylaxe stehen.

Die Prognose des Diabetes mellitus wird durch das Spätsyndrom und evtl. Komplikationen bestimmt. Der Diabetiker hat auch heute noch eine geringere Lebenserwartung und eine größere Letalität als gleichaltrige Gesunde.

2. Das Coma diabeticum

H. Ditschuneit

Mit 3 Abbildungen

Das Coma diabeticum ist auf eine unzureichende Insulinwirkung im intermediären Zellstoffwechsel zurückzuführen. Dadurch kommt es zur vermehrten Bildung von Ketonkörpern, besonders von Acetoacetat und β-Hydroxybuttersäure und schließlich zur Acidose mit nachfolgendem Koma. Nie ist die Ursache eines Coma diabeticum unmittelbar in einer erhöhten Glucosezufuhr bei Diätfehlern zu suchen. Die Situation wird sich bei drohender Ketoacidose im Gegenteil gerade bei einem verminderten Kohlenhydratangebot sehr viel schneller zuspitzen. Deshalb birgt eine verminderte Nahrungsaufnahme und eine gleichzeitige Reduktion der Insulindosis bei bestehender Ketonämie immer die große Gefahr der Ketoacidose und des Komas in sich.

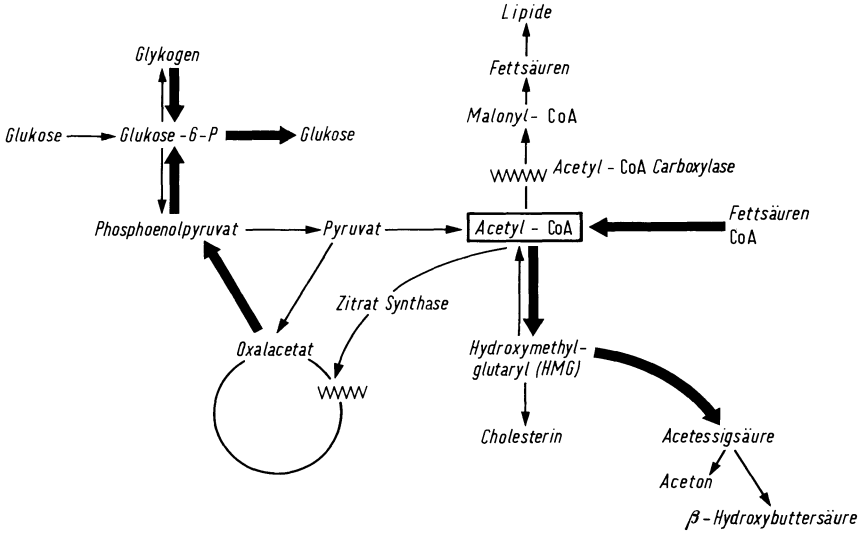


Abb. 29. Pathogenese der Hyperglykämie und Ketonämie bei Ketoacidose

Eine verminderte Insulinwirkung führt zu einem geringeren Glucoseverbrauch durch die Muskulatur. Für den Gesamtstoffwechsel sehr viel wichtiger ist aber die mit einer reduzierten Insulinwirkung verbundene verminderte Hemmung lipolytischer Prozesse im Fettgewebe, die zu einem extremen Anstieg der freien Fettsäuren im Blut führt. In der Leber und in der Muskulatur werden die vermehrt angebotenen Fettsäuren oxydiert und dabei bis zu Acetyl-CoA abgebaut (Abb. 29). Da durch das hohe Fettsäureangebot die weitere Oxydation der aktivierten Essigsäure ebenso gehemmt ist wie ihre Verwendung zur Resynthese von Fettsäuren in der Leber, kommt es zu einer vermehrten Kondensation von Acetyl-CoA zu Hydroxymethylglutaryl, aus dem sich Acetessigsäure bildet. Der überwiegende Teil der Acetessigsäure wird zu β-Hydroxybuttersäure hydriert und eine geringe Menge des Acetoacetats zu Aceton decarboxyliert.

Außer einer verstärkten Ketonkörperbildung und einer verminderten Fettsäuresynthese kommt es bei erhöhter Lipolyse auch zu einer vermehrten Gluconeogenese. Die aktivierte Essigsäure stimuliert direkt die Carboxylierung von Pyruvat zu Oxalacetat, das infolge verminderter Oxydation im Krebscyclus über Phosphoenolpyruvat zu Glucose metabolisiert wird. Die vermehrte Glucosebildung bei gleichzeitiger abfallender Utilisation verursacht die Hyperglykämie, die wiederum die Osmolalität der extracellulären Flüssigkeit steigert und zur Polyurie mit nachfolgender Hypovolämie führt, wodurch die Nierenfunktion verschlechtert wird und eine gefährliche celluläre Dehydratation ausgelöst wird (Abb. 30).

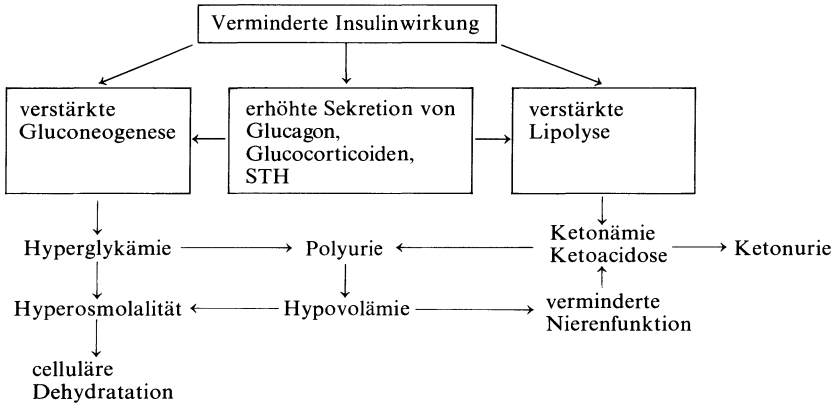


Abb. 30. Folgen einer verminderten Insulinwirkung

Die nichtflüchtigen organischen Säuren (β-Hydroxybuttersäure und Acetoacetat) oxydiert der Organismus bis zu einer Gesamtmenge von 1500 Cal/Tag. Beim Coma diabeticum fallen aber größere Mengen dieser Säuren an. Der Organismus versucht, der Acidose durch eine verstärkte Atmung und durch Ausscheidung der Wasserstoffionen über die Nieren zu begegnen. Im Blut werden die Wasserstoffionen an das Bicarbonat gebunden (Abb. 31). Die entstehende Kohlensäure zerfällt in CO_2 und Wasser. Das Kohlendioxyd wird über die Lungen abgeatmet und auf diese Weise das Gleichgewicht der Reaktion ständig in Richtung Kohlensäurebildung verschoben. Bei ausreichender Bicarbonatneubildung findet eine ständige Elimination von Wasserstoffionen statt. Bei Kußmaulscher Atmung lassen sich auf diese Weise große Mengen von Wasserstoffionen aus dem Organismus eliminieren.

Zur vollen Kompensation einer Acidose bei großem Anfall organischer Säuren sind aber zusätzlich die Nieren unerläßlich. In den abführenden Nierenkanälchen werden die Wasserstoffionen aus den Tubuluszellen gegen die Natriumionen des Glomerulumfiltrates ausgetauscht. Voraussetzung für diese Reaktion ist aber sowohl eine ausreichende Filterleistung als auch eine intakte Tubulusfunktion, da die Elimination von Wasserstoffionen an die Bildung von Ammoniak in den Tubuluszellen gekoppelt ist. Gleichzeitig wird bei dieser Reaktion Bicarbonat gewonnen (Abb. 31). Beide Prozesse sind beim Koma durch die Exsiccose erheblich gestört.

Bei Abfall der Wasserstoffionenkonzentration auf einen pH-Wert von 7,2 setzt die Kußmaulsche Atmung ein, und über die Nieren werden zur Neutralisation der organischen Säuren große Mengen Natrium und Kalium ausgeschieden. Die Katastrophe setzt vollends ein, wenn infolge Übelkeit und Erbrechen die Dehydratation zu einer Abnahme der Nierendurchblutung und damit der Nierenfunktion führt.

Klinik. Das Koma setzt selten schlagartig ein. Meist entwickelt es sich im Verlaufe mehrerer Tage durch Auftreten der für den dekompensierten Diabetes mellitus charakteristischen Polydipsie und Polyurie. Anfänglich klagen die Patienten über extreme Schlappheit, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Benommenheit, Nachlassen der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit. Dieser Zustand geht bei Auftreten von Übelkeit und Erbrechen rasch in das Vollbild, charakterisiert durch Stupor, fast völlige Bewußtlosig-

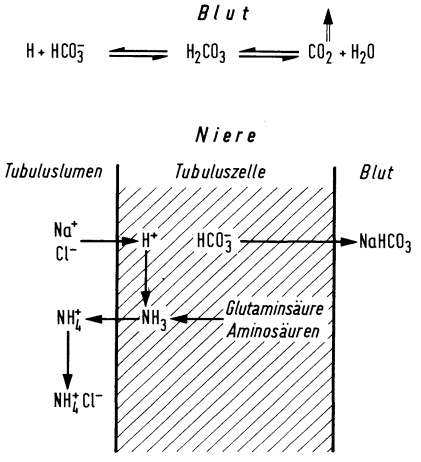


Abb. 31. Kompensation der Acidose durch Lunge und Nieren

keit und Hypotonie der Muskulatur, über. Die Bulbi sind weich, die Pupillen erweitert, die Schleimhäute und die Haut trocken, sie läßt sich in Falten abheben. Abdominale Schmerzen, die häufig bei Kindern auftreten, und Pleuraschmerzen sind wahrscheinlich auch durch die Exsiccose bedingt. Der Patient fühlt sich kühl an, die Temperatur ist fast immer subnormal, Fieber dagegen sehr selten. Der Puls ist kaum fühlbar, meist frequent. Der Blutdruck ist niedrig, die Amplitude klein. Die allgemeine Schwäche steht im Gegensatz zu der tiefen, forcierten, langsamen Atmung (große Kußmaulsche Atmung). Das Verhalten des Kreislaufs entspricht dem bei einem Vasomotorenkollaps. Im Elektrokardiogramm ist T abgeflacht oder negativ, die S—T-Strecke gesenkt. In den Fällen schwerer Exsiccose oder Elektrolytverarmung, vor allem Kaliumverarmung, ist die Q—T-Strecke auffällig verlängert. Leukocytose mit Linksverschiebung und Eosinopenie sind häufige Symptome. Im Harn ist immer Aceton und fast immer Zucker in größeren Mengen nachweisbar. Atemluft und Harn riechen nach Aceton. Der Blutzucker ist auf Werte über 250 mg-% erhöht. Die Alkalireserve ist auf 10% und weniger herabgesunken. Natrium und Chlor sind im Plasma vermindert. Das Kalium ist ebenfalls, besonders in schweren Stadien und nach Therapiebeginn mit Insulin, stark herabgesetzt. Blutzuckerwerte und Alkalireserve lassen keinen direkten Schluß auf den Schweregrad des Komas zu. Die Intensität der Acetonämie und des Kreislaufkollapses sind zuverlässigere Gradmesser. Bei starken Wasser- und Elektrolytverlusten ist der Rest-N erhöht, und es besteht Oligurie oder gar Anurie.

Differentialdiagnostisch muß vor allem der hypoglykämische Schock vom Koma getrennt werden.

Ein komatöser Zustand kann gelegentlich auch allein durch eine Hyperosmolalität verursacht sein, ohne daß eine Ketoacidose vorliegt. Diese Form wird vorwiegend bei Altersdiabetikern beobachtet. Hier fehlt die Kußmaulsche Atmung, die Ketonämie und Acetonurie. Klinisch imponiert neben der Bewußtseinsstörung eine schwere allgemeine Dehydratation mit stark erhöhter Osmolalität des Serums. Der Harn enthält sehr viel Zucker, und der Blutglucosespiegel ist auf über 1000 mg-% erhöht. Die verschiedenen Laboratoriumsbefunde sind in Tabelle 2 denen bei ketoacidotischem Koma gegenübergestellt.

Differentialdiagnostisch ist vom ketoacidotischen Koma auch das Koma infolge Lactacidose abzugrenzen. Dabei findet sich immer eine ausgeprägte Säureatmung ohne stärkere Ketonämie. Auch der Blutzucker ist meist nur wenig gesteigert und der Elektrolyt- und Wasserhaushalt wenig gestört. Im Vordergrund steht die Säureatmung mit Bewußtlosigkeit und ein oft schwer zu beeinflussendes peripheres Kreislaufversagen. Der Milchsäurespiegel im Blut ist stark erhöht. Die Pathogenese dieser Störung ist bisher nicht eindeutig aufgeklärt worden.

Die wichtigsten biochemischen Befunde der verschiedenen Komaformen sind in Tabelle 3 zusammengefaßt.

Die Prognose des diabetischen Komas hängt von der Intensität der Acidose, dem Alter des Patienten und dem Beginn der Behandlung ab. Die Höhe des Blutzuckers ist nicht entscheidend, sondern die Dauer des Komas.

Ziel der **Therapie** ist es, so schnell wie möglich die Störung im intermediären Kohlenhydratstoffwechsel zu beheben, d.h. vor allem die Acidose zu bessern, wozu ein schneller Ausgleich des Wasser- und Mineralverlustes erforderlich ist. Anhaltspunkte über den Bedarf an Wasser und Elektrolyten finden sich in Tabelle 4. Hier sind Mittelwerte zusammengestellt, die zum Ausgleich benötigt wurden. Der Wasserbedarf beträgt nahezu 10% des Körpergewichtes, bei einem 50 kg schweren Patienten etwa 4—5 Liter.

Tabelle 2. *Biochemische Befunde bei hyperosmolarem diabetischem Koma ohne Acidose und bei schwerer diabetischer Acidose. (Nach J. D. N. Nabarro, 1965)*

Hyperosmolares Koma ohne Acidose			Schwere Acidose	
Blutzucker (mg-%)	1100	(485—2200)	724	(304—2008)
Na (mval/l)	154	(126—178)	137	(123—152)
K (mval/l)	4,7	(3,0—7,4)	5,3	(3,7—7,2)
Cl (mval/l)	109	(78—125)	97	(80—108)
Bicarbonat (mval/l)	25	(15—37)	5,8	(1,3—10)
Harnstoff (mg-%)	73	(36—112)	26	(15—52)
pH	7,34	(7,21—7,45)	—	—
Osmolalität[a] (mOsm/l)	405	(348—456)	336	(291—418)

[a] $2(\mathrm{Na}+\mathrm{K})+\frac{\text{Bl. Z}}{18}+\frac{\text{Harnstoff}}{2{,}8}$.

Tabelle 3. *Biochemische Veränderungen bei verschiedenen Komaformen*

Labor	Koma durch			
	Keto-acidose	Hyper-osmo-lalität	Lactat-acidose	Hypo-glyk-ämie
Blutzucker	↑	↑↑		↓↓
Harnzucker	↑	↑↑		
Exsiccose	↑	↑↑		
Ketonämie	↑↑			
Acetonurie	↑			
„Basenüberschuß"	↓↓		↓↓	
pH	↓↓		↓↓	
Na	↓	↓		
Cl	↓	↓		
K	↓			
Lactat			↑↑	

Im allgemeinen wird man 2 Liter Flüssigkeit innerhalb der ersten 3 Std der Behandlung und den Rest im Verlaufe der folgenden 24 Std verabfolgen. Die Behandlung wird sofort mit einer 2,5%igen Xylit- oder Sorbitlösung mit 50 bis 70 mval/Liter NaCl und zusätzlich 40 mval $NaHCO_3$ eingeleitet.

Kritisch ist die Kaliumsubstitution. Bei schwerer Ketoacidose und normalem Kaliumspiegel muß sofort mit der Zufuhr von Kalium begonnen werden, sie darf aber 25 mval/h nicht überschreiten. Bei erhöhter Kaliumkonzentration im Blut, die gelegentlich gefunden wird, darf mit der Verabreichung von Kalium erst nach etwa 2 Std begonnen werden oder zu einem Zeitpunkt, zu dem der Blutzucker deutlich abzufallen beginnt.

Die weitere Zufuhr von Basen läßt sich gleichfalls nur nach den Laboratoriumsresultaten und nicht nach dem klinischen Bild steuern. Dazu ist die Bestimmung des pH-Wertes mit Berechnung des Basenüberschusses erforderlich. Entsprechend dem auf diese Weise berechneten „negativen Basenüberschuß" oder „Basendefizit" werden die benötigten Mengen an Basen nach einer einfachen Gleichung (BÜ × 0,3 × kg Körpergewicht) berechnet und in Form von Natriumbicarbonatlösungen i. v. injiziert. Sehr kritisch wird die Situation, wenn der pH-Wert unter 7,1 abfällt. Auch bei Verlegung der Atemwege kann sich eine ähnliche kritische Situation ergeben. Durch die Bestimmung des CO_2-Druckes wird man jederzeit exakt die Situation übersehen können. Die Therapie der Wasser- und Säure-Basen-Haushaltsstörungen sollte zuerst ins Auge gefaßt werden.

Die Behandlung mit *Insulin* darf darüber aber nicht vernachlässigt werden, denn nur mit Insulin läßt sich der vermehrte Zustrom von Fettsäuren aus den Fettdepots und damit die Ketonkörperbildung hemmen. Da meist bald nach Wirksamwerden des Insulins auf die Lipolyse und Abfall der freien Fettsäuren auch der Blutzucker zu sinken beginnt, kann dieser Richtschnur der Insulindosierung sein. Hierbei gilt das Prinzip, daß man besser öfter kleine Dosen injiziert. Von den Einzeldosen können 50% i.v. und 50% subcutan verabreicht werden. Nachdem man zu Beginn etwa 80—100 E Altinsulin injiziert hat, werden sich Zeitpunkt und Dosis der weiteren Injektionen nach der Schwere der Acidose und der Höhe des Blutzuckers sowie nach dem therapeutischen Effekt richten müssen. Im allgemeinen werden im Abstand von $^1/_2$ Std je 20—40 E i. v. und subcutan verabreicht. Fällt der Blutzucker nach 4 Std nicht merklich ab, wird die halbstündliche Insulindosis von 40 bzw. 80 E auf das Doppelte oder mehr gesteigert. Soll das Insulin der Infusionslösung zugesetzt werden, dann muß man sich vorher vergewissern, daß dieses in der Lösung nicht ausfällt.

Die Behandlung des hyperosmolaren Komas ist vorwiegend auf den Ausgleich der Wasser- und Elektrolyt-Haushaltsstörungen ausgerichtet, wobei gegenüber dem ketoacidotischen Koma das Defizit an Wasser größer, aber an Mineralien kleiner ist. Man kann auch bei dieser Komaform Flüssigkeiten in Form einer 2,5%igen Sorbit- oder Xylitlösung, der 50—70 mval/Liter NaCl zugesetzt sind, zuführen. Insulin muß gleichfalls injiziert werden, jedoch ist die Verabreichung von Basen nicht erforderlich. Die Insulinempfindlichkeit des Organismus ist bei dieser Komaform sehr viel höher.

Die Therapie beim Koma infolge Lactacidose besteht in der Bekämpfung der Acidose mit Bicarbonat, Stützung des Kreislaufs und optimaler Einstellung des Stoffwechsels mit Insulin. Bei Biguanidmedikation sollte diese sofort unterbrochen werden. Die Basentherapie mit Lactat,

Tabelle 4. *Mittlerer Elektrolyt-, Basen- und Wasserbedarf beim Coma diabeticum*

Na^+ (mval/kg)	Cl^- (mval/kg)	K^+ (mval/kg)	Mg^{++} (mval/kg)	P (mval/kg)	H_2O (ml/kg)
6,5	5	5	0,6	0,5	90

Basen (mval) = BÜ × 0,3 × kg Körpergewicht.

das bei ketoacidotischen Patienten anstelle von Bicarbonat verwendet werden kann, ist bei der Lactacidose kontraindiziert.

Analeptica sind beim Coma diabeticum im allgemeinen nicht erforderlich. Bei Einsatz von Digitalis oder Strophanthin ist große Vorsicht geboten, da infolge der Mineralhaushaltsstörung die Gefahr von Herzrhythmusstörungen gegeben ist. Die laufenden Blutdruck- und Blutzuckerkontrollen müssen durch ständige pflegerische Überwachung ergänzt werden. Eine entsprechende Lagerung und Hautpflege ist besonders wichtig, da Patienten im Koma zu Decubitus neigen. Ist der Kreislaufkollaps beseitigt und kommt der Patient zu Bewußtsein, wird mit antiketogener Haferkost, Insulin und oraler Flüssigkeits- und Kochsalzzufuhr weiterbehandelt.

II. Die spontanen Hypoglykämien

JÜRGEN BEYER

Mit 1 Abbildung

Die Hypoglykämie ist ein Symptom, das in unterschiedlich schwerer Ausprägung im Verlauf vieler Erkrankungen auftreten kann. Am häufigsten werden Hypoglykämien als Folge einer Insulinüberdosierung bei Diabetikern beobachtet. Seltener sind organische Krankheitsbilder mit Hypoglykämien oder funktionelle Störungen im Gleichgewicht des Kohlenhydratstoffwechsels. Von hypoglykämischen Blutzukkerwerten sprechen wir dann, wenn der Blutzucker 40 mg-% wahre Glucose unterschreitet.

1. Ursachen von Hypoglykämien

Eine Hypoglykämie wird durch einen exzessiven Glucoseverbrauch (Assimilation und Oxydation im Gewebe), eine mangelhafte Glucosebereitstellung bei normalem Verbrauch (Hemmung der Gluconeogenese, der Glucoseabgabe aus Leber und Muskulatur, Herabsetzung der Glucoseresorption aus dem Darm) oder durch einen großen Glucoseverlust durch die Nieren hervorgerufen. Die Erkrankungen, die mit einem Hyperinsulinismus einhergehen, sind charakterisiert durch einen Glucosemehrverbrauch. Ein Blutzuckermangel tritt auf, sobald die Glucoseassimilation die Kapazität der Glucosebereitstellung überschreitet. Dies wird vor allem im Hungerzustand klinisch manifest. Bei den Hypoglykämien durch Fehlen der A-Zellen im Pankreas und den meist riesigen extrapankreatischen Tumoren wird eine mangelhafte Glucosefreisetzung aus dem Glykogen diskutiert, bei einigen extrapankreatischen Tumoren konnten neben dem hohen Glucoseverbrauch im Tumor Substanzen isoliert werden, die im Tierversuch den Blutzucker senkten. Der Ausfall des Hypophysenvorderlappens und die Nebennierenrindeninsuffizienz wirken hypoglykämisch über eine herabgesetzte Gluconeogenese. Im finalen Stadium von Lebererkrankungen treten gelegentlich Hypoglykämien auf. Sie werden durch den Verlust an funktionstüchtigem Leberparenchym und damit durch eine eingeschränkte Gluconeogenese hervorgerufen. Fermentdefekte könnten vielfältig an dem Zustandekommen von Hypoglykämien beteiligt sein. So ist der Glykogenaufbau durch einen Mangel an UDPG-Glykogen-Transferase bei der Glykogenmangelkrankheit gestört. Bei den Glykogenspeicherkrankheiten liegen zum Teil schwer abbaufähige Glykogenketten vor, weiterhin bestehen Fermentdefekte auf der Stufe der Glucoseabgabe aus der Zelle. Bei der Fructoseintoleranz, Galaktoseintoleranz und Ahornsirupkrankheit werden durch Enzymdefekte metabolische Zwischenprodukte angehäuft, die ihrerseits die Glucogenese hemmen und die Zelle schädigen (s. Lehrbücher der Kinderheilkunde). Schließlich können schwere Muskelarbeit (Marathonlauf), Unterernährung oder streng einseitige Ernährung (z. B. Diät bei Phenylketonurie) Hypoglykämien auslösen.

Nicht selten wirken Medikamente hypoglykämiefördernd, auch Alkoholgenuß bei nüchternen, hungernden, stoffwechselgesunden Probanden hat regelmäßig eine Blutzuckersenkung zur Folge.

2. Klinik

a) Klinik des hypoglykämischen Anfalls

Das klinische Bild des hypoglykämischen Anfalls setzt sich aus einem Nebeneinander vegeta-

tiver, psychischer und allgemein zentralnervöser Symptome zusammen. Aus der klinischen Erfahrung ist bekannt, daß neben der absoluten Blutglucosekonzentration die Geschwindigkeit des Blutzuckerabfalls für einen Teil der Symptome verantwortlich ist. Der schwere hypoglykämische Anfall tritt nicht immer sofort auf, wenn eine kritische Schwelle der Blutglucosekonzentration unterschritten wird, da zunächst die Glykogenvorräte des Gehirns verbraucht werden. Tiefe und Dauer einer Hypoglykämie sind entscheidend für die Rückbildungstendenz der eingetretenen Symptome. Beim leichten hypoglykämischen Anfall stehen die Zeichen einer Übererregung des vegetativen Nervensystems im Vordergrund (Hungergefühl, kalte und blasse Haut, Frösteln, Speichelfluß, Übelkeit, Erbrechen, Tränenfluß, Harn- und Stuhldrang). Es besteht in der Regel eine Bradykardie bei normalem bis leicht erhöhtem Blutdruck, bei älteren Patienten können verschiedenartige Pulsarrhythmien beobachtet werden, die einer vegetativen Gegenregulation mit Ausschüttung von Arterenol und Adrenalin entsprechen. Der schwere hypoglykämische Anfall wird durch das Überwiegen zentralnervöser und psychischer Symptome charakterisiert. Es wird über Ausnahmezustände mit sinnlosen Handlungen, Merkfähigkeitsstörungen und Verwirrtheitszuständen sowie Halluzinationen berichtet. Sie führen manchmal zur Aufnahme in einer psychiatrischen Abteilung. Die Ausprägung der zentralnervösen Symptome ist abhängig von der Dauer und Tiefe des Coma hypoglykaemicum. Es reicht von einer Bewußtseinstrübung, aus der der Patient noch durch äußere Reize erweckbar ist, bis zum tiefen Koma. Die schweren hypoglykämischen Zustände treten in der Regel bei einem Blutzuckerspiegel unter 25 mg-% auf. Beim schweren hypoglykämischen Anfall wird gewöhnlich eine motorische Unruhe, die sich bis zum Bewegungssturm mit allgemeinen tonisch-klonischen Krämpfen steigern kann, beobachtet; seltener sind Bilder, die Jackson-Anfällen ähneln. Dabei können flüchtige Paresen, Reflexsteigerungen und positive Pyramidenbahnzeichen auftreten. Herzinfarkte sind ebenfalls beschrieben. Die Bulbi der Augen sind derb, die Körpertemperatur ist herabgesetzt. Im Verlauf eines solch schweren Anfalls kann es bei Hyperventilation zu einem tetanischen Anfall kommen.

Häufige Wiederholungen schwerer hypoglykämischer Anfälle, wie sie bei einzelnen Formen der spontanen Hypoglykämien zur Regel gehören, führen zu irreversiblen organischen Veränderungen, bei Kindern tritt frühzeitig eine Retardierung der geistigen Entwicklung auf.

b) Hypoglykämien durch Hyperinsulinismus

Der Hyperinsulinismus kann seine Ursache in einer Hyperplasie (Mikroadenomatose?), Adenom- (Insulinom-) oder Carcinombildung der B-Zellen haben. Die häufigsten Tumoren sind die Adenome, Carcinome wurden nur in etwa 10% der Fälle beobachtet. Sie werden etwa gleich häufig über allen Pankreaspartien aufgefunden, ihre Größe beträgt selten mehr als 3 cm im Durchmesser, wenngleich auch cystisch degenerierte oder solide Riesentumoren bis zu einem Durchmesser von 11 cm gefunden wurden. Die Tumoren sind am häufigsten im 4. und 5. Lebensjahrzehnt, selten wurden Tumoren im Kleinkindesalter beobachtet. In manchen Fällen von Hyperinsulinismus werden nur einfache Hyperplasien der Langerhansschen Inseln gefunden, so daß eine Abgrenzung gegenüber Mikroadenomen schwierig wird.

Klinische Symptome reichen in der Regel mehrere Jahre zurück. Anamnestisch werden kürzere oder längere Zeiten von Bewußtseinstrübungen bis zu tiefer Bewußtlosigkeit mit tonisch-klonischen Krämpfen, Verwirrtheitszuständen und Fehlhandlungen mit retrograder Amnesie angegeben. Blässe, Schweißausbrüche, Schwäche, Ermüdbarkeit, Tremor, Paraesthesien und Sehstörungen leiten diese Zustände ein.

Die hypoglykämischen Anfälle treten häufig in den Morgenstunden, nach einer übergangenen Mahlzeit oder nach körperlichen Anstrengungen auf. Die Patienten wissen oft, daß sich diese Erscheinungen durch Speisen oder süße Getränke beheben lassen. Diese Symptome werden in den Whippleschen Trias zusammengefaßt: morgendliche Anfälle, Blutzuckernüchternwerte unter 40 mg-% und sofortige Behebung der Erscheinungen durch Glucosezufuhr. Wilder propagierte einen Hungerversuch, bei dem nach eintägiger oder längerer Nahrungskarenz bei etwa 75% aller Insulinomträger ein hypoglykämischer Anfall ausgelöst werden kann. Geringe Chancen bieten die röntgenologischen (Pankreaticocöliacographie) und szintigraphischen Methoden, den Tumor darzustellen. Wichtige und in Verbindung mit der Seruminsulinbestimmung auch spezifischere Untersuchungen stellen der Tolbutamidtest, die Glucagonbelastung und die L-Leucinbelastung dar. Alle diese Substanzen bewirken eine Insulinausschüttung aus dem Tumor wie aus der normalen B-Zelle. Somit können einmal die exzessive Insulinämie und der darauffolgende ausgeprägte und anhaltende Blutzuckerabfall diagnostisch verwertet werden (s. Abb. 32).

Ebenfalls mit einem Hyperinsulinismus gehen die *familiären leucinempfindlichen Hypoglykämien* einher. Durch das besonders bei

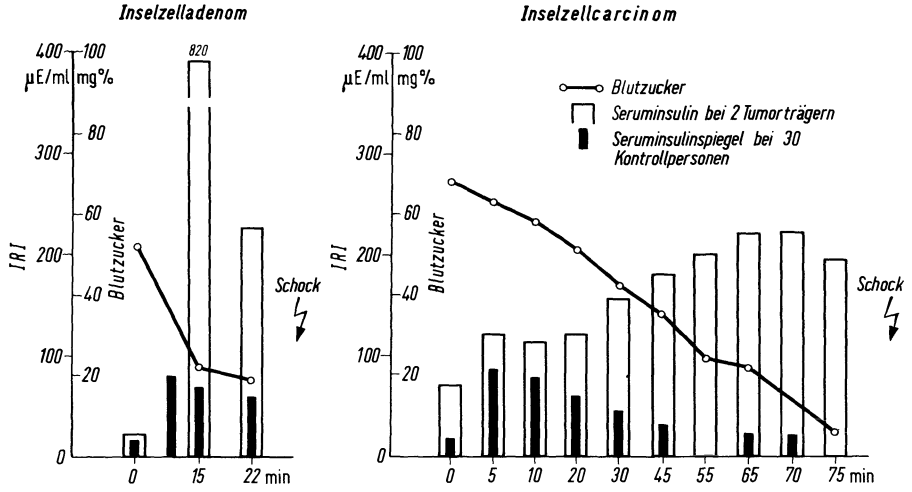


Abb. 32. Tolbutamidtest (1 g i. v.) bei einem Patienten mit Inselzelladenom und einer Patientin mit metastasierendem Inselzellcarcinom

eiweißreicher Ernährung reichlich zugeführte L-Leucin und strukturell nahe verwandter Verbindungen wird bei diesen Patienten eine starke Insulinausschüttung mit nachfolgender Hypoglykämie hervorgerufen. Das Leiden tritt familiär gehäuft auf und manifestiert sich bereits innerhalb des ersten Lebensjahres. Durch die im Gegensatz zum Insulinom in der Regel normal ausfallenden Tolbutamid- und Glucagonbelastungen sowie durch den negativen Ausfall des Hungerversuchs und der fehlenden Whippleschen Trias gelingt eine Differenzierung gegenüber den Inselzelltumoren.

Die *postabsorptiv auftretenden Hypoglykämien* werden wegen ihrer in der Regel diskret ausgeprägten Symptome nur selten klinisch beobachtet. Dabei treten bei Patienten, die vorzugsweise leicht resorbierbare Kohlenhydrate essen, 2—4 Std nach der Nahrungsaufnahme Schwitzen, Tachykardien, Akroparaesthesien, Kopfschmerzen, Reizbarkeit und motorische Unruhe auf. Am häufigsten werden diese Zustände am späten Vormittag und am späten Nachmittag beobachtet, da die Mahlzeiten gewöhnlich gegen 8 und 13 Uhr eingenommen werden. Als Ursache muß eine vermehrte Insulinausschüttung aus dem Pankreas angenommen werden, die wahrscheinlich durch ein zeitweises Überangebot an leicht resorbierbaren Kohlenhydraten, insbesondere süßen Nahrungsmitteln, hervorgerufen wird.

Auf einem ähnlichen Mechanismus wie bei den postabsorptiven Hypoglykämien beruhen wahrscheinlich die Hypoglykämien nach *Magenteilresektionen.* In typischen Fällen treten 2 bis 4 Std nach der Nahrungsaufnahme, besonders beim Genuß kohlenhydratreicher Nahrung, bei der unter physiologischen Verhältnissen bereits eine rasche Magenpassage auftritt, hypoglykämische Symptome auf. 3—4 Std nach oralen Glucosebelastungen (50 oder 100 g) treten im Anschluß an abnorm hohe initiale Blutzuckerwerte leichte hypoglykämische Symptome mit niedrigen Blutzuckerwerten auf. Diese Erscheinungen sind wahrscheinlich mit dem sog. *Spät-Dumping-Syndrom* identisch (vgl. S. 55ff.).

Aus der engen anatomischen Nachbarschaft der Inselzellen mit dem exkretorischen Pankreasgewebe ist es zu erklären, daß bei *entzündlichen Pankreaserkrankungen* hypoglykämische Zustände auftreten können. So wurden hypoglykämische Zustände im Verlauf der akuten und chronischen Pankreatitis beschrieben mit typischen hypoglykämischen Nachschwankungen bei Kohlenhydratbelastungen.

Ein *leichter unbehandelter Diabetes mellitus* ist häufig mit spontanen Hypoglykämien vergesellschaftet. Leichte hypoglykämische Symptome treten etwa 3—5 Std nach den Mahlzeiten auf. Die Seruminsulinbestimmung zeigt in diesem Stadium einen stärkeren Insulinanstieg nach Glucosegabe als bei Kontrollpersonen.

Die Hypoglykämien bei *Neugeborenen diabetischer Mütter* beruhen auf einem fetalen Hyperinsulinismus, der Ausdruck des bis auf das Vierfache des Normalen vermehrten Inselzellvolumens ist. Der physiologischerweise während der ersten Lebensstunden einsetzende Blutzuckerabfall ist bei diesen Kindern stärker ausgeprägt und führt zu klinischen Symptomen.

Differentialdiagnose

Von den Hypoglykämien durch Hyperinsulinismus müssen die Hypoglykämieformen durch extrapankreatische Ursachen abgegrenzt wer-

den. Eine Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz, Nebennierenrinden-Insuffizienz oder eine Hypothyreose werden meist durch die charakteristischen Symptome der Grundkrankheit erkannt. Diese Hypoglykämien sind gewöhnlich nur ein Nebenbefund, sie verlaufen larviert und gehen fast nie mit Krämpfen und plötzlicher Bewußtlosigkeit einher. Niedrige Nüchternblutzucker werden häufig beobachtet, es besteht eine extreme Empfindlichkeit gegenüber exogener Insulinzufuhr. Die verschiedenen Belastungsteste fallen unterschiedlich aus, die endogenen Plasma-Insulin-Spiegel sind in der Regel niedrig. Bei Hypoglykämien im Verlauf von Lebererkrankungen werden ebenfalls nie Krampfzustände beobachtet. Charakteristisch sind neben den Symptomen des Grundleidens niedrige Blutzuckerwerte im Hungerzustand, abnorme Glucosetoleranzteste bei normalen Insulinwerten im Serum. Das Krankheitsbild der Hypoglykämien im Gefolge der in der Regel riesigen extrapankreatischen Tumoren entspricht in seinem klinischen Bild dem der Inselzelltumoren. Auch die verschiedenen Belastungsteste (Tolbutamidtest, Glucosetoleranzteste, Glucagontest) können wie bei Inselzelltumoren ausfallen. Allein die Seruminsulinbestimmung kann hier zur Differenzierung herangezogen werden. Erhöhte Insulinwerte wurden bisher nie konstant bei extrapankreatischen Tumoren gefunden. Auch bei den Hypoglykämieformen, die als Folge von Fermentdefekten auftreten, wurden niemals hohe Insulinspiegel gesehen. Interessant und wichtig ist noch die Tatsache, daß Stunden nach Alkoholgenuß bei hungernden Probanden Hypoglykämien auftreten können. Der Serum-Insulin-Spiegel ist jedoch nicht erhöht.

Therapie

1. Die Therapie des hypoglykämischen Anfalls beruht auf der raschen oralen oder bei bewußtlosen Patienten i.v. Zufuhr von Glucose (40—50 g i.v.). Bei längerdauernder therapierefraktärer Bewußtlosigkeit sollten neben einer Glucoseinfusion Glucagon, Euphyllin und Cortison i.v. (bis 200 mg) gegeben werden.

2. Die Therapie der Wahl bei Inselzellneoplasien besteht in einer operativen Entfernung des Tumors, bei multiplen kleinen Tumoren oder nicht auffindbarem Inselzelltumor mit biochemisch gesichertem Hyperinsulinismus in einer $^2/_3$-Resektion des Pankreas. Ist eine Operation aus anderweitigen Gründen nicht möglich, so sollte versucht werden, durch eine eiweißreiche, aber leucinarme Diät, die auf mehrere kleine Portionen auch über Nacht verteilt werden muß, den Patienten beschwerdefrei zu halten. Dies gelingt in der Regel bei allen anderen Hypoglykämieformen, die mit einem Hyperinsulinismus einhergehen. Zusätzliche Gabe von Cortisonpräparaten, ACTH, Glucagon oder STH führen nur zu einer vorübergehenden Besserung. In den letzten Jahren wurde ein nichtdiuretisch wirksames Antihypertensivum (Diazoxide), das im Tierversuch und beim Menschen starke diabetogene Eigenschaften besitzt, oder Streptozotocin bei sonst therapeutisch nicht beeinflußbaren Hypoglykämieformen (Insulinom, metastasierendes Inselzellcarcinom, ausgeprägte leucinempfindliche Hypoglykämien) mit gutem Erfolg verwendet.

III. Die Glykogenspeicherkrankheiten

JÜRGEN BEYER

Die verschiedenen Formen der Glykogenspeicherkrankheiten werden einmal charakterisiert durch unterschiedliche Organverteilung der Glykogenablagerung und zum anderen durch einen verschiedenen Glykogenaufbau. Es sind von diesem seltenen Erbleiden inzwischen 6 verschiedene Formen bekannt, von denen die Typen I, III und VI die häufigsten sind. Eine andere, von den Glykogenspeicherkrankheiten unabhängige Erkrankung im Glykogenstoffwechsel ist die Glykogenmangelkrankheit, bei der Glykogen in der Leber nicht synthetisiert werden kann.

Die hepatorenale Glykogenose (Typ I, v. Gierke) weist einen Mangel an Glucose-6-Phosphatase in Leber und Nieren auf. Dadurch kann wohl Glykogen synthetisiert, aber keine Glucose freigesetzt werden. Hypoglykämien, Hepatomegalie, Kleinwuchs und Hyperlipidämie sind die führenden Symptome. Das puppenhafte Gesicht wird als Folge eines Hypercorticismus gedeutet. Erbrechen mit Acidose und Exsiccose leiten bedrohliche Zustände ein. Die Kinder sterben nicht selten an interkurrent auftretenden Infekten. Autoptisch zeigt die Leber später die histologischen Zeichen einer Glykogenspeichercirrhose, die Niere Glykogen und Fett in den Nierentubuli. Eine spontane Besserung der Symptome tritt nach der Pubertät auf. Eine spezifische Behandlung ist unbekannt.

Eine andere häufige Glykogenose ist die Grenzdextrinose oder Leber-Muskel-Glykogenose (Typ III). Alle Gewebe verlieren wegen eines angeborenen Mangels an Amylo-1,6-Glucosidase die Möglichkeit, Glucose aus den Grenzdextrinen zu bilden. Die Grenzdextrine sind Abbaustufen des Glykogenabbaues, die sich in Leber, Muskulatur und Erythrocyten nachweisen lassen. Symptome sind rasche Ermüdbarkeit der Muskulatur, Hepatomegalie, Hypoglykämie nach Nahrungskarenz, Hyperlipidämie und retardiertes Körperwachstum. Ein Rückgang der Symptome wird auch hier nach Eintreten der Pubertät beobachtet. Histologisch findet sich eine Speichercirrhose mit Glykogen-

ablagerung in Leber und Skeletmuskulatur. Therapeutisch wird bei diesem Krankheitsbild neben häufigen Mahlzeiten, die reich an schwer aufschließbaren Kohlenhydraten sein sollen, eine proteinreiche Kost empfohlen.

Eine ebenfalls relativ häufige Form der Glykogenspeicherkrankheiten ist der Leberphosphorylasetyp (Phosphofructokinasemangel, Synthetasemangel, Typ VI a und b). Die Hauptsymptome bestehen auch hier in Hepatomegalie, gestörtem Wachstum, Subikterus, Erbrechen und gelegentlichen Hypoglykämien. Die Symptome bessern sich nach der Pubertät, die Erkrankung betrifft am häufigsten das männliche Geschlecht und verläuft relativ gutartig.

Seltenere Formen sind die generalisierte Form (Pompesche Erkrankung, Typ II), die Amylopectinose (Typ IV) und die muskuläre Glykogenose (McArdlesche Krankheit, Typ V).

Die Verdachtsdiagnose über das Vorliegen einer der genannten Stoffwechselerkrankungen wird anhand des klinischen Bildes gewonnen. Weitere Hinweise ergeben Untersuchungen über die einzelnen Schlüsselenzyme im Kohlenhydratstoffwechsel aus bioptisch entnommenen Gewebsproben oder Leukocyten. Einen ersten Hinweis auf den Typ der vorliegenden Glykogenose bietet das Verhalten der Milchsäure des Blutes unter einer oralen Glucosebelastung. Patienten mit einer Glykogenose Typ III, V und VI reagieren auf orale Glucosegabe entweder mit einem geringen oder stark ausgeprägten Anstieg der Blutmilchsäure. Weitere Galaktose- und Glucagon-Toleranzteste erlauben eine detailliertere Differenzierung. Typisch für eine Glykogenose Typ I ist ein Abfall der Blutmilchsäure nach oraler Glucosegabe von deutlich bis stark erhöhten Werten.

Eine kausale Therapie der verschiedenen Glykogenosen ist bisher nicht möglich. Diätetisch werden entsprechend dem Typ der Glykogenose häufige Gaben schwer aufschließbarer Kohlenhydrate, die galaktose- und fructosefrei sein sollen, empfohlen, bei den Typen III und VI eine proteinreiche Diät.

IV. Die renalen Glucosurien

JÜRGEN BEYER

Die renalen Glucosurien sind durch eine Rückresorptionsschwäche der proximalen Nierentubulusepithelien für Glucose charakterisiert. Es besteht eine mit klinischen Methoden nachweisbare Glucosurie bei normalem oder niedrigem Blutzucker. Normoglykämische Glucosurien werden bei verschiedensten renalen Störungen beobachtet. Sie lassen sich einteilen:

1. In Erkrankungen, bei denen die Glucosurie das einzige nachweisbare Symptom darstellt. Diese Anomalie wird als der echte renale Diabetes bezeichnet. Er ist die Manifestation eines Enzymdefektes in der Niere, der als Glucose-Galaktose-Malabsorption im Darm möglicherweise Ausdruck eines allgemeinen Enzymmangels ist. Anhand sog. Glucosetitrationskurven können 2 Typen, A und B, unterschieden werden. Für den Glucoserücktransport aus dem Tubuluslumen der Niere durch die Tubulusepithelien ist ein noch hypothetisches Carrier-System verantwortlich. Es wird diskutiert, daß beim Typ A die Anzahl oder die Kapazität der Carrier-Einheiten nicht ausreicht, um Glucose im normalen Umfang rückzuresorbieren. Beim Typ B wird vermutet, daß der Carrier selbst eine zu geringe Affinität für Glucose aufweist. Das Leiden wird autosomal dominant vererbt (Häufigkeit etwa $6^0/_{00}$ der Gesamtbevölkerung) und manifestiert sich vorwiegend beim männlichen Geschlecht.

Bei der sog. Schwangerschaftsglucosurie ist die Glucoseausscheidung ebenfalls einziges Symptom, das nach Beendigung der Gravidität wieder verschwindet. Sie hat klinisch nur differentialdiagnostische Bedeutung bei der Abgrenzung eines Diabetes mellitus. Die Ursache dieser Glucosurie ist ungeklärt.

2. Entsprechend der Lokalisation der Enzymstörung kann die Glucosurie mit anderen ebenfalls erblichen tubulären Störungen kombiniert sein, wie beim Fanconi-Syndrom (Störung der tubulären Rückresorption für Glucose, Phosphat und verschiedene Aminosäuren), dem Glucophosphatdiabetes und dem Glucoaminosäurendiabetes.

3. Schließlich kann die Glucosurie Folge einer erworbenen Nierenerkrankung sein, wie bei schwerer Nephritis, Pyelonephritis, bei Schocknieren und toxischen vorwiegend tubulären Schädigungen (akute tubuläre Nekrose, Schädigungen durch Quecksilbersalze, Uransalze, Cyanverbindungen, Phlorrizin u. a.). Die Nierenerkrankung selbst muß schwer sein, um allein eine Glucosurie zu verursachen.

Zur Diagnose einer echten renalen Glucosurie sollten daher folgende Kriterien erfüllt werden:

1. Das Bestehen der Glucosurie bei normalem Blutzuckertagesprofil und Glucosetoleranztesten.

2. Eine weitgehende Unabhängigkeit der Glucoseausscheidung von der Kohlenhydratzufuhr.

3. Die exakte Identifizierung des ausgeschiedenen Zuckers als Glucose.
4. Die Unbeeinflußbarkeit der Glucosurie durch orale Antidiabetica oder Insulin.
5. Der sichere Ausschluß einer anderen Nierenerkrankung mit sekundärer Glucosurie.

Bei Diabetikern, bei denen das Stoffwechselleiden mit einer echten renalen Glucosurie oder einer Nierenschädigung und sekundär bedingter Glucosurie auftritt, kann der renal bedingte Anteil der Glucosurie nur durch eine exakte Bestimmung der unteren Nierenschwelle für Glucose und der maximalen tubulären Rückresorptionskapazität für Glucose ermittelt werden.

Die Prognose einer echten renalen Glucosurie ist günstig und eine Therapie in der Regel überflüssig. Bei den Glucosurien als Folge einer Nierenerkrankung wird die Prognose durch das Grundleiden bestimmt. Geht die Glucosurie mit größeren Glucoseverlusten einher, so können gelegentlich hypoglykämische Symptome auftreten, die diätetisch durch kohlenhydratreiche Kost mit häufigen Mahlzeiten über den Tag verteilt zu behandeln sind. Medikamentöse Therapieversuche haben über längere Zeit bisher zu keinem Erfolg geführt.

V. Die nichtglucosurischen Melliturien

JÜRGEN BEYER

Bei diesen Erkrankungen handelt es sich meist um angeborene Stoffwechseldefekte. Eine genaue Diagnose ist jedoch wichtig, um einen Diabetes mellitus auszuschließen und gegebenenfalls eine unter Umständen lebensrettende Behandlung durchzuführen. Die verschiedenen Zucker werden in der Regel durch die Reduktionsmethoden für Glucose miterfaßt, Hinweise für die D+-Glucose im Urin geben die verschiedenen enzymatischen Bestimmungsverfahren (qualitativ: enzymatische Teststreifen zur Bestimmung der Uringlucose) nach Absetzen aller Medikamente. Der exakte Nachweis wird durch Papierchromatographie geführt.

1. Pentosurie

a) Alimentäre Pentosurie: Sie tritt bei pentosereicher Kost auf (Obst) und ist völlig harmlos.
b) Essentielle Pentosurie: Hierbei liegt ein angeborener Fermentdefekt vor. Sie ist gekennzeichnet durch eine nahrungsunabhängige Ausscheidung von l-Xylose und Arabinose (Nachweis: Bialssche Orcinprobe).

Beide Formen verlaufen klinisch symptomlos und bedürfen keiner Therapie.

2. Fructosurie

a) Eine Fructosurie kann, wenn auch selten, bei Gesunden nach übermäßigem Genuß von Lävulose auftreten. Bei Leberinsuffizienz ist die Assimilationsschwelle für Lävulose herabgesetzt, so sieht man hierbei häufiger eine nahrungsabhängige Fructosurie.
b) Bei der essentiellen Fructosurie handelt es sich um einen Defekt des Fermentes Fructokinase, wodurch die Lävulose nicht mehr metabolisiert werden kann und im Urin ausgeschieden wird. Bis auf eine Polyurie nach Fructoseaufnahme mit einem Anstieg der Fructose im Blut und einen folgenden Blutzuckerabfall verläuft auch diese Form symptomlos.
c) Eine dritte Form der Fructosurie hat ihre Ursache in einem Defekt des Fermentes Fructose-1-Phosphat-Aldolase. Im Verlauf dieser Erkrankung treten Hypoglykämien, Ikterus und weitere cerebrale und körperliche Schäden auf. Der Erbgang ist wahrscheinlich autosomal recessiv. Die Diagnose wird durch das Fehlen des Fermentes in der Leber durch Leberbiopsie gestellt, Fructose kann im Urin nach Seliwanoff nachgewiesen werden.

Die Therapie aller Fructosurien ist diätetisch. Fructose und Saccharose (= Glucose + Fructose) müssen gemieden werden.

3. Galaktosurie

a) Auch hier ist eine alimentäre Form bekannt. Sie ist normal bei brusternährten Säuglingen und seltener bei Lebererkrankungen.
b) Die essentielle Galaktosurie ist autosomal recessiv erblich, wobei es sich um einen Defekt der Galaktose-1-Phosphat-Uridyl-Transferase handelt. Dadurch kann Galaktose-1-Phosphat nicht in Glucose-1-Phosphat umgewandelt werden. Galaktose-1-Phosphat ist ein schweres Stoffwechselgift. Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch Aminoacidurie, Proteinurie, retardiertes Wachstum, Hepatomegalie, Splenomegalie, Ikterus, Anämie, gelegentliche Hypoglykämien und Katarakt. Die Diagnose wird durch den Nachweis von Galaktose im Urin (Phloroglucinprobe nach Tollens), durch den Mangel an Galaktose-1-Phosphat-Uridyl-Transferase in den Erythrocyten und durch Galaktosebelastung mit enzymatischer Bestimmung der

Blutgalaktose gestellt. Therapeutisch müssen Milchprodukte gemieden werden.

4. Lactosurie

a) Eine Ausscheidung von Lactose ist normal bei allen Frauen bis zur sechsten Woche nach einer Entbindung, bei allen brusternährten Kindern zusammen mit einer Galaktosurie. Sie verläuft symptomlos.
b) Davon muß eine Lactoseintoleranz unterschieden werden, die in Verbindung mit Glucosurie und einer intestinalen Malabsorption auftreten kann. Die Behandlung beruht auf einem strikten Vermeiden aller Nahrungsmittel, die Lactose enthalten. Der orientierende Nachweis der Lactose im Urin gelingt mit Wöhlks Probe.

5. Saccharoseintoleranz

Bei dieser Erkrankung müssen alle Nahrungsmittel, die Disaccharide (Stärke usw.) enthalten, vermieden werden. Sie ist gekennzeichnet durch Diarrhoen nach Anreicherung von Saccharose im Darm und Ausscheidung von Saccharose im Urin. Die Erkrankung tritt in der frühkindlichen Periode erst nach der Stillzeit auf. Die Prognose ist wegen der allmählichen Besserung günstig.

I. Krankheiten des Eiweiß- und Aminosäurestoffwechsels

R. Petzoldt und Karl Schöffling

Integrierender Bestandteil der lebenden Zelle und ihrer Enzyme ist das Eiweiß, das eine zentrale Stelle im Stoffwechsel, speziell im Baustoffwechsel, einnimmt. Der Organismus kann sein Eiweiß nicht voll synthetisieren, er ist für den Eiweißaufbau auf die Aufnahme und Verarbeitung von Aminosäuren aus Fremdeiweiß angewiesen. Das zugeführte Eiweiß muß die essentiellen Aminosäuren enthalten, die der Körper nicht oder nicht ausreichend selbst synthetisieren kann.

Die Störungen des Aminosäurestoffwechsels beruhen, abgesehen von ernährungsbedingten Störungen und den begleitenden Veränderungen bei anderen Erkrankungen, auf hereditären Enzymdefekten. Ihnen liegen Gendefekte zugrunde, die entweder zum Ausfall einer Enzymsynthese mit Fehlen bzw. Verminderung des Genproduktes oder zur Synthese eines abnormen Enzyms führen. Hierbei lassen sich 2 Typen unterscheiden.

Einerseits kann die Aufnahme der Aminosäuren aus dem extracellulären Raum in die Zelle gestört sein. Dabei ist der Aminosäuretransport in Darm oder Niere gestört. Diese intestinalen Transportblockierungen, Störungen der renalen tubulären Rückresorption und kombinierten Transportdefekte in beiden Organen führen entweder zu Proteinmangelsyndromen oder zu Hyperaminoacidurien oder zu beidem. Sie werden teils recessiv, teils dominant vererbt und betreffen neben den Aminosäuren auch Monosaccharide und Elektrolyte.

Auf der anderen Seite gibt es Stoffwechselblockierungen, bei denen der Aminosäureabbau aufgrund eines Enzymdefektes gestört ist. Durch den Ausfall der Enzymaktivität kann es zur Metabolitenansammlung vor dem Stoffwechselblock, zur Verminderung wichtiger Stoffwechselprodukte hinter dem Block und zur Anreicherung von Abbauprodukten, die auf Stoffwechselnebenwegen entstehen, kommen.

Pathophysiologische Folgeerscheinungen sind neben den Proteinmangelsyndromen lokale Ablagerungen von konzentrierten Aminosäuren bzw. ihren Metaboliten und toxische Wirkungen von Stoffwechselmetaboliten, z. B. durch Hemmung anderer Enzymsysteme. Klinisch stehen als Zeichen für die Bedeutung der Aminosäuren bei der Ausbildung der normalen Zentralnervensystemfunktionen häufig cerebrale Ausfallserscheinungen im Vordergrund.

Das Leitsymptom der Aminosäure-Stoffwechselstörungen, die Hyperaminoacidurie, beruht bei den Transportdefekten meist auf einer gestörten tubulären Rückresorption der Aminosäuren. Daneben kommt es bei den Störungen des Aminosäureabbaues zur vermehrten Metabolitenausscheidung über die Niere durch ihre Anhäufung vor einem Enzymblock; bei diesem sog. Überlaufmechanismus ist die Aminosäure- oder Metabolitenkonzentration im Blut und im Primärharn zu hoch, um in den Tubuli vollständig rückresorbiert zu werden.

I. Krankheiten bei gestörter Aminosäureresorption

Die Krankheiten, die auf einer Störung vorwiegend des renalen, aber auch des intestinalen Aminosäuretransports beruhen, kommen meist im Kindesalter vor.

1. Cystinurie

Der idiopathischen Cystinurie liegt eine generalisierte Transportstörung in Niere und Darm zugrunde. Sowohl die tubuläre Rückresorption wie auch die enterale Resorption von Cystin — und ebenso von den zweibasischen Aminosäuren Lysin, Arginin und Ornithin — sind gestört.

Die Hälfte der betroffenen Patienten mit der sonst harmlosen Anomalie erleben klinische Symptome ihrer Stoffwechselstörungen. Im Vordergrund steht die Cystinsteinbildung, die sich bei homozygot Kranken schon in der Jugend, nicht selten bereits im Säuglingsalter, manifestieren kann.

Diagnostisch entscheidend ist der chemische Cystinnachweis in den Steinen oder die quantitative Cystinbestimmung im Harn durch Papierchromatographie.

Die einfachsten und wichtigsten therapeutischen Maßnahmen sind die Harnverdünnung und -alkalisierung. Durch regelmäßiges und reichliches Trinken alkalisierender Flüssigkeiten und Gabe von Albrightscher oder Shohlscher Lösung (Natriumcitrat und Citronensäure) kann nicht nur die Steinbildung verhütet, sondern auch eine Steinauflösung erreicht werden. Den gleichen Effekt hat die Gabe von Metalcaptase (D-Penicillamin), das mit Cystin eine wesentlich besser wasserlösliche Verbindung eingeht; bei dieser Therapie ist die zusätzliche Gabe von Vitamin B_6 und evtl. auch Eisen erforderlich. Die Kost soll relativ eiweiß- und methioninarm sein, um das Cystinangebot im Stoffwechsel zu verringern; das verbreitete Vorkommen von Methionin in verschiedenen Nahrungsmitteln (z. B. in Fleisch, Fisch, Eiern und Milch sowie ihren Produkten, aber auch in vielen Getreide- und Gemüsesorten) setzt diesem Therapieversuch jedoch enge Grenzen. Oft ist die operative Entfernung der Steine nicht zu umgehen.

2. Hartnup-Syndrom

Die nach der ersten Patientenfamilie benannte Hartnup-Krankheit ist ein autosomal-recessiv vererbtes, familiär auftretendes Stoffwechselleiden, das durch eine Störung der renalen tubulären Rückresorption und der intestinalen Resorption von Monoamino-Monocarbonsäuren charakterisiert ist. Dabei hat der Ausfall des renalen Transportsystems für fast alle Aminosäuren klinisch wohl keine Konsequenzen. Entscheidend für das Krankheitsbild ist vielmehr die mangelhafte intestinale Tryptophanresorption, die zum Nicotinsäuremangel führt.

Klinisch äußert sich diese seltene Krankheit schon in früher Kindheit durch eine charakteristische Trias. Als Folge des Nicotinsäuremangels kommt es zu intermittierend bei Lichtexposition auftretenden pellagraähnlichen Hautveränderungen, paroxysmaler cerebraler Ataxie und geistiger Retardierung. Möglicherweise sind die aus dem Darm resorbierten Indolkörper, die aus der bakteriellen Zersetzung des nicht resorbierten Tryptophan stammen, für die Symptomatik mitverantwortlich.

Die Diagnose, die bei der charakteristischen klinischen Symptomentrias naheliegt, wird durch den Nachweis der ständigen massiven Hyperaminoacidurie und der Indolkörper in Stuhl und Urin gesichert.

Die Prognose des Hartnup-Syndroms ist relativ gut, obwohl eine ursächliche Therapie nicht möglich ist. Ausreichender Lichtschutz, Gabe von Antibiotica (zur Zerstörung der Darmflora) und in erster Linie genügende orale Zufuhr von Nicotinsäureamid bessern die Symptomatik. Mit zunehmendem Alter soll sich auch eine gewisse spontane Besserung einstellen.

3. Andere Störungen der Aminosäureresorption

Bei der *Tryptophan-Malabsorption* ist nur die Tryptophanresorption aus dem Darm gestört. Klinisch sind die Lebensunfähigkeit der Neugeborenen mit ungeklärter Temperaturerhöhung, Neigung zu Infekten und blauer Verfärbung der Windeln (Indikanfarbstoff im Harn) charakteristisch. Eine Therapie ist nicht bekannt.

Die *Methionin-Malabsorption* führt bei den wenigen Beobachtungen zu α-Hydroxybuttersäureausscheidung im Harn, Diarrhoen, geistiger Retardierung und Konvulsionen. Methioninfreie Diät soll zu Besserungen führen.

Ohne wesentliche Krankheitssymptome verläuft die *Iminoglycinurie*, bei der die tubuläre Rückresorption der Iminosäuren Prolin, Hydroxyprolin und Glycin gestört ist.

II. Krankheiten bei gestörtem Aminosäureabbau

1. Störungen im Stoffwechsel von Phenylalanin und Tyrosin

Im Stoffwechsel der aromatischen Aminosäuren Phenylalanin und Tyrosin sind mehrere Abbaublockierungen möglich, die auf genetisch bedingte Enzymdefekte zurückzuführen sind.

a) Phenylketonurie

Die autosomal recessiv vererbte, erstmals von Fölling beschriebene Phenylketonurie (Oligophrenia phenylpyruvica) ist die bekannteste Aminosäure-Stoffwechselstörung überhaupt. Ihr liegt ein Mangel an Phenylalanin-4-Hydroxylase in der Leber zugrunde. Damit wird die Umwandlung des Phenylalanin in Tyrosin unmöglich, Tyrosin wird zur essentiellen Aminosäure. Folgen des Enzymmangels sind die Anhäufung und vermehrte Ausscheidung des Phenylalanin und seiner Abbauprodukte Phenylbrenztraubensäure, -essigsäure und -milchsäure und dadurch die Hemmung der Tyrosinase und Tryptophanhydrolase.

Die Erkrankungsfrequenz beträgt etwa 1 zu 10000, heterozygote, nicht erkrankte Defektträger werden in einer Häufigkeit von 1:50 angenommen. Ohne Behandlung zeigen sich die ersten Krankheitssymptome wenige Monate nach der Geburt. Auffällig ist die im Vordergrund stehende Verzögerung der psychomotorischen Entwicklung mit Intelligenzdefekten und Krampfanfällen. Den Schädigungen liegt möglicherweise eine Anreicherung der Phenylbrenztraubensäure in den Ganglienzellen zugrunde; lokalisierte und generalisierte Demyelinisierungen sind meist nachweisbar. Ursache der typischen Pigmentarmut — 90% der Kranken sind blauäugig, blondhaarig und hellhäutig — ist eine Hemmung der Melaninsynthese. Die sonnenempfindliche Haut neigt zu Dermatitiden und Ekzemen; bei starker Schweißneigung verbreiten die Kranken einen mäusekotartigen Geruch (Ausscheidung von Phenylacetat in Schweiß und Urin).

Entscheidend ist eine frühzeitige Diagnose der Phenylketonurie. Neben dem unspezifischen Nachweis von Phenylbrenztraubensäure im Urin (Blaugrün-Färbung des angesäuerten Urins nach Zugabe von Ferrichlorid) ist auch die Untersuchung des Urins mit dem Phenistix-Streifen möglich. Spezifisch und beweisend sind der bakteriologische Nachweis (Guthrie-Test) sowie die fluorimetrische oder dünnschichtchromatographische Bestimmung des Phenylalanins im Plasma.

Eine kausale Therapie der Phenylketonurie durch Enzymsubstitution gibt es noch nicht. Dagegen besteht die Möglichkeit, die Krankheit durch eine phenylalaninarme Diät günstig zu beeinflussen. Diese Therapie muß schon im ersten Trimenon beginnen. Als einziger Aminosäureträger in der Diät wird Caseinhydrolysat erlaubt, das durch Behandlung mit Tierkohle praktisch frei von Phenylalanin ist. Dennoch muß diese essentielle Aminosäure in kleinsten Mengen täglich gegeben werden, um Fehlernährungsschäden zu verhindern. Nach dem 8. Lebensjahr soll eine normale Ernährung der Kinder möglich sein. — Die Therapie muß durch regelmäßige Bestimmung des Phenylalanin im Serum überwacht werden. Setzt die Behandlung rechtzeitig ein, dann kann die Entwicklung des Schwachsinns z.T. verhindert werden; der Intelligenzquotient optimal behandelter Kranker liegt dennoch unterhalb des Durchschnitts.

b) Oxyphenylurie (Tyrosinose)

Sehr selten wurde bisher ein p-Hydroxyphenyl-pyruvat-oxydase-Mangel beobachtet, bei dem im Verlauf des Abbaues aromatischer Aminosäuren p-Hydroxyphenylbrenztraubensäure nicht zu Homogentisinsäure oxydiert werden kann. Das daraus resultierende, autosomal-recessiv erbliche Syndrom der *Tyrosinose* ist durch eine Lebercirrhose und durch multiple tubuläre Defekte mit Rachitis charakterisiert.

c) Alkaptonurie

Die autosomal-recessiv vererbte Alkaptonurie gehört ebenfalls zu diesen Störungen. Durch einen Mangel an Homogentisinsäureoxydase in Leber und Niere ist die letzte Stufe des Tyrosinabbaues von der Homogentisinsäure zur Maleylacetessigsäure blockiert.

Klassisches Symptom ist die braune bis schwarze Verfärbung des Urins bei Kontakt mit Sauerstoff; Ursache für diese Farbänderung ist die Oxydation und Polymerisation der im Harn ausgeschiedenen Homogentisinsäure, die durch Alkalizusatz noch beschleunigt werden kann. Das Polymerisationsprodukt („Alkapton") lagert sich in bradytrophen Geweben ab und führt vom 4.—5. Lebensjahrzehnt an zu einer blauschwarzen Pigmentierung von Haut und Schleimhäuten. Daneben kommt es bei etwa der Hälfte der Kranken zur sog. Ochronose, einer Ablagerung in Knorpel, Sehnenscheiden und Periost. Schwere degenerative Gelenkveränderungen an den Knie- und Wirbelkörpergelenken prägen das Krankheitsbild.

Beweisend für die Diagnose ist die chemische Identifikation der Homogentisinsäure im Harn durch Papierchromatographie.

Eine ursächliche Therapie ist bisher nicht bekannt.

d) Albinismus

Der totale Albinismus wird einfach recessiv vererbt. Ihm liegt ein Mangel an Tyrosinase zugrunde; Tyrosin kann dabei in den Melanocyten und Epithelzellen nicht in Dioxyphenylalanin (DOPA) umgewandelt werden.

Der seit dem Altertum bekannte Albinismus universalis kommt bei allen Rassen vor. Durch das Fehlen von Pigment erscheint die Haut auffallend weiß, die Gefäße

schimmern durch. Die Haare sind weiß oder strohgelb. Auch Iris, Retina, Skleren und Uvealtrakt sind pigmentfrei. Klinische Ausfallserscheinungen zeigen sich an Haut und Augen. Der Pigmentmangel der Iris führt zur Verminderung der Sehschärfe.

Eine kausale Therapie gibt es nicht.

2. Störungen im Stoffwechsel schwefelhaltiger Aminosäuren

a) Cystathionurie

Bei dieser sehr seltenen, wahrscheinlich recessiv erblichen Stoffwechselstörung ist die Cystathionase nicht voll funktionsfähig, da die Bindung dieses Ferments an sein Coferment Pyridoxalphosphat ungenügend ist. Folge davon ist eine beträchtliche Ausscheidung des Stoffwechselzwischenproduktes Cystathion, das normalerweise nicht im Harn erscheint.

Die Stoffwechselstörung kann klinisch ohne Krankheitssymptome einhergehen, führt oft jedoch zu hochgradigem Schwachsinn, Thrombocytopenie und Acidoseneigung. — Aufgrund tierexperimenteller Erfahrungen (Ratten zeigen bei Vitamin B_6-Mangel eine Cystathionurie) und der Beobachtung, daß Pyridoxalphosphat im Überschuß einen normalen Abbau des Cystathion in Gewebshomogenaten ermöglicht, liegt die Therapie mit Vitamin B_6 nahe. Diese Behandlung führt zu einer vollen Kompensation der Stoffwechselstörung.

b) Homocystinurie

Der autosomal-recessiv vererbte Enzymdefekt dieser Krankheit ist ein Mangel an Cystathion-Synthetase in Leber und Gehirn; dadurch kommt es zur vermehrten Homocystinausscheidung im Urin.

Klinisch fällt bei mehr als der Hälfte der Patienten eine Verzögerung der geistigen Entwicklung bis zum Schwachsinn auf. Fast alle Patienten zeigen eine beidseitige Linsendislokation; häufig kommt es zu Skeletveränderungen. Eine Disposition zu thromboembolischen Komplikationen liegt fast immer vor. — Eine erfolgreiche Behandlung ist nicht bekannt.

c) Cystinose (Cystinspeicherkrankheit)

Die Pathogenese der wahrscheinlich autosomal-recessiv erblichen Cystinose ist noch nicht geklärt; möglicherweise liegt der Anhäufung und Speicherung von Cystin ein Defekt der Cystinreduktase zugrunde. Bevorzugt werden die Cystinkristalle im reticuloendothelialen Gewebe von Milz, Leber, Lymphknoten, Lunge, Niere und Darm abgelagert. Doch auch im Knochenmark, in den Hirnhäuten sowie in Ader-, Horn- und Bindehaut des Auges kann eine Cystinspeicherung nachgewiesen werden.

Während die schon in den ersten Lebensmonaten beginnende Cystinspeicherung nicht zu direkten Krankheitserscheinungen führt, kommt es mit Beginn des 2. Lebenshalbjahres zur Schädigung von Tubuli und Glomeruli als sekundärer Folge der Cystinablagerung. Schwere Nierenstörungen werden beobachtet. Die tubuläre Schädigung führt zu Polyurie und renaler hyperchlorämischer Acidose, Hypokaliämie und Hyperphosphaturie mit renaler Osteopathie. Klinisch fällt vor allem die Vitamin D-resistente Rachitis bzw. Osteomalacie mit Pseudofrakturen, Knochenbrüchen, Knochendeformationen sowie proportionalem Kleinwuchs auf. Fast immer werden ein renaler Diabetes, eine — meist universelle — Hyperaminoacidurie, Leber- und Milzvergrößerung und eine Photophobie beobachtet.

Die Diagnose der Cystinose darf nur durch den Nachweis von Cystinspeicherung in den Geweben gestellt werden. Am leichtesten ist dies bei histologischer Untersuchung von Knochenmark, Lymphknoten oder Bindehaut möglich; Cystinkristalle der Hornhaut lassen sich mit der Spaltlampe nachweisen.

Eine ursächliche Behandlung ist bisher nicht möglich. Symptomatisch ist die Gabe von Calcium, Kalium und Vitamin D und die Ernährung mit methionin- und cystinarmer Diät erforderlich, die zu einer Besserung führen kann. Fraglich ist der Wert einer Penicillamintherapie.

3. Ahornsirupkrankheit (Leucinose)

Bei der autosomal-recessiv vererbten Ahornsirupkrankheit werden Leucin, Isoleucin, Valin und die entsprechenden α-Ketosäuren im Blut, Liquor, Speichel und Gewebe angehäuft und im Urin vermehrt ausgeschieden. Ursache der Störung ist ein Decarboxylasemangel, so daß die Aminosäuren nicht oxydativ decarboxyliert werden können.

Schon wenige Tage nach der Geburt fallen die Säuglinge durch Nahrungsverweigerung, Erbrechen und Apathie auf. In kurzer Zeit treten zentralnervöse Störungen auf und führen unbehandelt nach wenigen Wochen zum Tod unter intoxikationsähnlichen Erscheinungen. Mildere Verlaufsformen der Erkrankung zeigen diese Erscheinungen nicht und können selten auch einmal ohne geistige Unterentwicklung einhergehen. Der charakteristische Uringeruch, der der Krankheit den Namen gegeben hat, soll auf der Ausscheidung von Isoleucin und der entsprechenden α-Ketosäure oder von einem β-Hydroxybuttersäureester beruhen; er erinnert an den Geruch von Ahornsirup, gebranntem Zucker oder Maggiextrakt.

Mit einer synthetischen Diät (Eiweißhydrolysate), der die verzweigten Aminosäuren fast vollständig mit Ionenaustauschern entzogen sind, kann der Serumgehalt dieser Aminosäuren weitgehend normalisiert werden. Diese Diät führt zu Besserungen.

4. Histidinämie

Aufgrund eines sehr seltenen Mangels an Histidase kommt es zur wahrscheinlich autosomal-recessiv erblichen Histidinämie. Dabei kann Histidin nicht zu Urocaninsäure desaminiert werden, fällt erhöht im Blut und Harn an und wird auf einem Stoffwechselnebenweg zu Imidazolpyruvat, -lactat und -acetat transaminiert. Diese Ketosäuren sollen eine toxische Wirkung auf die Nervenzellen ausüben. Schon die Säuglinge zeigen eine deutliche Verzögerung der geistigen Entwicklung, ohne daß sich jedoch ein ausgeprägter Schwachsinn einstellt. Insbesondere die Sprachentwicklung ist verzögert. Gelegentlich besteht ein Minderwuchs. Eine Therapie ist bisher nicht bekannt.

III. Andere Störungen des Eiweiß- und Aminosäurestoffwechsels

Das wichtigste Beispiel für kombinierte Störungen von Aminosäureresorption und -abbau ist das *De Toni-Debré-Fanconi-Syndrom* (*renaler Gluco-Amino-Phosphat-Diabetes*). Aufgrund einer totalen Insuffizienz der proximalen Tubuli kommt es zu mehrfachen Transportstörungen, die sich in Hyperaminoacidurie, Glucosurie und Hyperphosphaturie äußern. Klinische Folge ist eine schwere, hypophosphatämische, renale Rachitis, die gegen Vitamin D resistent ist. Neben dieser wahrscheinlich autosomal-recessiv vererbten Tubulusstörung findet sich meist auch eine Cystinose, die schon dargestellt wurde. Diese Kombination findet sich fast nur bei Kindern, während Erwachsene keine Zeichen einer Cystinose aufweisen.

Klinisch fallen schon in den ersten Lebensjahren Minderwuchs, Untergewicht, Durst und Erbrechen auf. Die weitere Prognose wird dann durch die zunehmende Verschlechterung der Nierenfunktion bestimmt. Gelegentlich kann sich das Fanconi-Syndrom ohne Cystinose jedoch auch erst im Erwachsenenalter mit Osteomalacie und Osteoporose (Schmerzen) und den typischen Urinbefunden manifestieren.

Diagnostisch werden die Urinsymptome nachgewiesen. Der Cystinnachweis in den Geweben ist bei der kombinierten Störung unerläßlich. — Neben den genannten Maßnahmen bei der Cystinose muß therapeutisch auch noch Phosphat gegeben werden.

Einzelheiten über alle weiteren Störungen des Eiweiß- und Aminosäurestoffwechsels mit den entsprechenden Krankheitsbildern sind den Lehrbüchern für Pädiatrie, physiologische Chemie u.a. zu entnehmen.

J. Krankheiten des Lipoid- und Fettstoffwechsels (Lipoidosen)

H. DITSCHUNEIT

Der Ausdruck Lipoidosen wurde ursprünglich nur für die klassischen Lipoidspeicherkrankheiten gebraucht, heute werden alle Fettstoffwechselstörungen unter diesem Begriff zusammengefaßt.

Bei den Lipoidspeicherkrankheiten oder Lipoidosen im engeren Sinne (Thesaurismosen) handelt es sich um die Speicherung bestimmter Lipoide in bestimmten Zellen und Organen. Alle gehören sie zu den Erbkrankheiten mit Defekten im Enzymsystem des Lipoidstoffwechsels. Der Abbau eines für die Krankheit charakteristischen Lipoids wird dadurch auf einer Stufe gehemmt oder blockiert, wodurch ein Anstau mit Speicherung der vor dem Enzymblock befindlichen Lipoidverbindungen verursacht wird. Die Diagnose dieser seltenen Lipoidosen läßt sich nur durch entsprechende histologische oder histochemische Untersuchungen stellen. Eine kausale Behandlung gibt es nicht.

Während die Lipoidspeicherkrankheiten keine Veränderungen der Plasmalipoproteine aufweisen, sind die „*Hyperlipoproteinämien*“ durch Vermehrung bestimmter Lipoidfraktionen im Serum gekennzeichnet. Die Lipoide werden im Plasma an α- oder β-Globuline gekoppelt, wodurch sie wasserlöslich werden und Eigenschaften annehmen, die ihre Differenzierung mit Hilfe physikalisch-chemischer Methoden erlaubt. Man unterscheidet α-, β-, prä-β-Lipoproteine und Chylomikronen. Diese Klassen weisen einen unterschiedlichen Proteinanteil auf. Außerdem unterscheiden sie sich durch ihren unterschiedlichen Gehalt an Cholesterin und Cholesterinestern, Triglyceriden und Phosphatiden.

Bei den Hyperlipoproteinämien lassen sich verschiedene Formen abgrenzen. Bei der fettinduzierten Hyperlipoproteinämie steigt der Plasmalipidgehalt bei fettreicher Nahrung an, während er umgekehrt bei der kohlenhydratinduzierten Hyperlipoproteinämie bei hohem Fettgehalt der Nahrung abfällt und bei hohem Kohlenhydratgehalt ansteigt. Eine dritte Gruppe von Hyperlipoproteinämien wird durch eine erhöhte Calorienzufuhr verursacht. Bei den *Hypolipoproteinämien* sind bestimmte Lipoproteinklassen ver-

mindert oder fehlen vollständig. Sie sind selten. *Sekundäre oder symptomatische Hyperlipoproteinämien* werden bei vielen krankhaften Störungen beobachtet, ohne daß aber bisher bei den meisten die Ursache aufgeklärt werden konnte.

I. Einteilung der Lipoidosen

Lipoidspeicherkrankheiten (Lipoidosen im engeren Sinne)
Gangliosidosen:
- Kongenitale amaurotische familiäre Idiotie
- Infantile amaurotische familiäre Idiotie (Typ Tay-Sachs)
- Spät-infantile amaurotische familiäre Idiotie (Typ Jansky-Bielschowsky)
- Juvenile amaurotische familiäre Idiotie (Typ Spielmeyer-Vogt)
- Adulte amaurotische familiäre Idiotie (Typ Kufs-Hallervorden)
- Neuroviscerale Gangliosidose („Pseudo-Hurler-Disease")
- Gargoylismus

Niemann-Picksche Krankheit
Gauchersche Krankheit
Metachromatische Leukodystrophie
Angioceratoma corporis diffusum universale (Fabry)
Heredopathia atactia polyneuritiformis (Refsum)

Primäre Hypolipoproteinämien
A-β-Lipoproteinämie (Bassen-Kornzweig-Syndrom)
An-α-Lipoproteinämie (Tangier Disease)

Primäre Hyperlipoproteinämien (essentielle Hyperlipidämien)
Fettinduzierbare Hypertriglyceridämie (exogene Hyperlipämie)
Kohlenhydratinduzierbare Hypertriglyceridämie (endogene Hyperlipämie)
„Calorisch"(fett- und kohlenhydrat-)induzierbare Hypertriglyceridämie
Hypercholesterinämie
Hypercholesterinämie mit Hypertriglyceridämie

Sekundäre Hyperlipoproteinämien
(symptomatische Hyperlipidämien) bei:
- Alkoholismus
- Zieve-Syndrom
- Diabetes mellitus
- Glykogenosen
- Pankreatitis
- Hypothyreose
- Nephrose
- Biliärer Lebercirrhose
- Schwangerschaft

II. Lipoidspeicherkrankheiten

1. Gangliosidosen

Die Ganglioside gehören zur Gruppe der Sphingolipide. Das Sphingosin ist darin säureamidartig, meist mit einer C_{20}-Fettsäure zum Ceramid verbunden. Das Ceramid ist glykosidisch mit einem komplizierten Kohlenhydratanteil gekoppelt, charakteristischerweise mit Neuraminsäure. Ganglioside kommen in hoher Konzentration in der grauen Substanz des Gehirns vor. Aber auch in anderen Organen wie den Erythrocytenmembranen sind sie anzutreffen. Ihre physiologische Bedeutung liegt wahrscheinlich in der Reizübertragung in den Synapsen. Besonderes Interesse verdienen die neuraminsäurehaltigen Ganglioside, da sie wahrscheinlich als Virusreceptoren wirken und deren Eintritt in die Zellen erleichtern.

Bei den verschiedenen zu den Gangliosidosen zu zählenden Formen der amaurotischen familiären Idiotie handelt es sich um autosomal-recessive Erbleiden. Pathogenetisch handelt es sich wahrscheinlich um Blockierungen des enzymatischen Abbaus der Ganglioside.

Das klinische Bild ist charakterisiert durch eine vielgestaltige neurologische Symptomatik. *Die kongenitale amaurotische familiäre Idiotie* führt innerhalb weniger Wochen oder Monate nach der Geburt unter dem Bild der „Enthirnungsstarre" zum Tode.

Die *infantile Form*, die *Tay-Sachssche Erkrankung*, tritt im 3.—7. Lebensmonat auf und macht sich durch Rückbildung und Verzögerung der körperlichen und geistigen Entwicklung bemerkbar. Zu motorischen Störungen in Form allgemeiner Spastik, Kontrakturen und Quadriplegie gesellen sich schließlich fokale und generalisierte Krämpfe sowie Sehstörungen, die in Blindheit enden. Bei völliger Idiotie tritt schließlich nach etwa $1^1/_2$ Jahren der Tod ein.

Bei den *spätinfantilen Formen* vom *Typ Jansky-Bielschowsky* entwickeln sich im 2.—4. Lebensjahr eine cerebellare Ataxie und extrapyramidale Störungen. Auffällig werden die Kinder durch Abfall der Intelligenz und Verlust bereits erlernter Sprechfähigkeit. Im Augenhintergrund findet sich eine Retinitis pigmentosa.

Intelligenzverlust und Sehverschlechterung sind bei der *juvenilen Form* erst im 5.—7. Lebensjahr nach zunächst normalen Schulleistungen zu bemerken. Sprechstörungen (Stottern), ferner Athetosen, cerebellare Ataxie und Gehunfähigkeit folgen. Zwischen dem 10.—12. Lebensjahr treten epiletische Anfälle auf. Die Kinder sterben meist noch vor der Pubertät amaurotisch in der Idiotie.

Auch bei der *Erwachsenenform* des *Typs Kufs-Hallervorden*, die paradoxerweise auch als „amaurotische" Idiotie bezeichnet wird, stehen Störungen des extrapyramidalen und cerebellaren Systems im Vordergrund, jedoch findet sich selten eine Sehstörung und niemals eine Amaurose. Nach Jahrzehnten tritt bei dieser Erkrankungsform der Tod im Stadium der Pseudobulbärparalyse oder eines allgemeinen Marasmus ein.

Bei wenigen Fällen wurden sowohl Gangliosidspeicherungen im Zentralnervensystem als auch in visceralen Organen beobachtet und diese Formen unter dem Begriff *„neuroviscerale Gangliosidosen"* zusammengefaßt. Die Symptomatik ähnelt der Tay-Sachsschen Krankheit. Der Beginn fällt meist in die erste Hälfte des 1. Lebensjahres. Neben den geistigen und körperlichen Entwicklungsverzögerungen finden sich Skeletveränderungen sowie eine Hepatomegalie. Die Kinder sterben meist innerhalb eines Jahres, selten überschreiten sie das 2. Lebensjahr.

Die Krankheitsgruppe des *Gargoylismus* ist durch Zwergwuchs und großen Kopfumfang charakterisiert. Die Patienten erinnern in ihrem äußeren Aspekt an die Wasserspeier gotischer Kathedralen, was zu der Bezeichnung Anlaß gegeben hat. Die geistigen und körperlichen Entwicklungsstörungen (Skeletdeformitäten, Hornhauttrübungen) sind unterschiedlich stark ausgeprägt, so daß verschiedene Formen abzugrenzen sind.

2. Niemann-Picksche Krankheit

Auch die Niemann-Picksche Krankheit ist eine seltene hereditäre Lipoidose, die schon im Säuglingsalter manifest wird. Bei ihr wird Sphingomyelin im reticuloendothelialen System, in den Gliazellen des Gehirns und im Knochen in großen Mengen abgelagert. Ihre Hauptsymptome sind Hepato- und Splenomegalie, Pigmentation der Haut und Schleimhäute, Knochendefekte, Mongolengesicht und Schwachsinn, Kachexie und ein spastisch akinetisches Syndrom. Die Kinder überleben das 2. Lebensjahr meist nicht. Im Knochenmark-, Leber- und Milzpunktat werden besondere, wachsartig aussehende Zellen mit Lipoideinlagerungen gefunden, die sehr leicht zerfallen. Eine wirksame Therapie gibt es nicht.

3. Gauchersche Krankheit

Die Gauchersche Krankheit ist eine seltene, hereditäre Lipoidose mit abnormer Speicherung eines Cerebrosids im reticuloendothelialen Gewebe. Dieses Lipoid, Kerasin, ist anders als das normale Kerasin. Es enthält an Stelle des Galaktose- einen Glucoserest. Wahrscheinlich fehlt ein Ferment, das dieses Lipoid abbauen kann.

Die *akut-infantile Verlaufsart* tritt kurz nach der Geburt mit neurologischen Störungen wie Muskelhypertonus, katatonieähnlichen Zuständen, Opisthotonus und Enthirnungsstarre auf. Das Abdomen ist durch Hepatomegalie und Splenomegalie stark vorgetrieben. Die Kinder sterben spätestens nach dem 2. Lebensjahr. Bei diesem malignen Verlauf wird im Gegensatz zur chronischen Form ubiquitär Lipoid in den typischen Speicherzellen gespeichert.

Die *chronische Erwachsenenform* ist häufiger. Sie wird oft erst im mittleren Lebensalter manifest. Neurologische Symptome fehlen. Neben einem derben Milztumor ist die Leber vergrößert. Milchkaffeeartige Pigmentation der Haut und gelblich gefärbte Pinguiculae an den Augen sind nicht selten. Nach längerer Krankheitsdauer wird eine splenopathische Markhemmung deutlich. Ersatz des Knochens durch röntgenologisch leicht nachweisbare Nester von Gaucher-Zellen führt oft zu Spontanfrakturen. Bei Probepunktion der Milz, Leber oder Lymphknoten findet man typische, große epitheloide, mehrkernige Zellen, die große Mengen Lipoid enthalten.

Eine kausale Behandlung gibt es nicht. Bei großen verdrängenden Milztumoren und bei splenopathischer Markhemmung ist trotz großer Operationsmortalität eine Milzexstirpation indiziert. Die Blutveränderungen und die Blutungsneigung sistieren dann wenigstens für einige Jahre.

4. Metachromatische Leukodystrophie

Diese Erkrankung, die auch als diffuse cerebrale Sklerose vom Typ Scholz-Bielschowsky-Henneberg bezeichnet wird, ist gleichfalls ein autosomales recessives Erbleiden. Die ersten Krankheitserscheinungen beginnen meist vor dem 3. Lebensjahr. Die ersten Symptome sind Störungen der motorischen Funktionen mit Gangunsicherheit sowie Schwäche in den Armen und Beinen. Im Zentralnervensystem fällt makroskopisch eine Hirnatrophie mit verdickter Leptomeninx auf. Charakteristisch ist eine diffuse Demyelinisierung, die am stärksten in der Capsula interna und in den Pyramidenbahnen ausgeprägt ist. Charakteristisch ist die Speicherung von *Sulfatid* im Nervensystem.

5. Angioceratoma corporis diffusum universale

Diese Erkrankung wird auch als *Morbus Fabry* oder *hereditary distopic lipidosis* oder *angiomatosis miliaris* bezeichnet. Ätiologisch handelt es sich um eine Erbkrankheit, die bei unvollständiger Recessivität an das X-Chromosom ge-

bunden ist. Erkrankte Väter vererben das Leiden nur an ihre Töchter. Die Ursache dieser Glykolipoid-Speicherkrankheit liegt wahrscheinlich in einem Enzymblock auf dem Abbauweg der Erythrocytenglykolipoide. Das führende Symptom sind die als „Angiokeratome" imponierenden Hauterscheinungen von 1—5 mm Durchmesser, die als purpurrote bis blauschwarze Papeln auftreten. Die ersten Erscheinungen fallen meist mit der Pubertät zusammen. Diese Hauterscheinungen sind auf eine generalisierte Blutgefäßveränderung zu beziehen. Charakteristisch ist eine Verdickung der Media der Arterien infolge Einlagerung eines hyalinen Materials, das im polarisierten Licht doppeltbrechend erscheint. Starke Veränderungen finden sich an Aorta und Nierenarterien. Die Nieren werden dadurch im Verlaufe der Erkrankung atrophisch.

Das gespeicherte Glykolipoid besteht aus je einem Molekül Sphingosin, Fettsäure und Glucose sowie 2 Molekülen Galaktose. Es gehört zu Abkömmlingen der Glykolipoide, die aus Erythrocyten und anderen nichtneutralen Geweben isoliert wurden. Chemisch handelt es sich um ein Ceramid-Trihexosid.

6. Heredopathia atactia polyneuritiformis

Bei dieser, *Refsum-Syndrom* genannten Krankheit handelt es sich um ein autosomal recessives Erbleiden, das vor allem in Skandinavien beobachtet wurde. Häufig besteht eine Blutsverwandtschaft der Eltern. Pathogenetisch ist für die Erkrankung wahrscheinlich ein Enzymdefekt im Abbau der Phytansäure verantwortlich.

Die ersten Symptome sind Polyneuritis mit Gangunsicherheit und Schwäche in den Beinen, Paraesthesien, starke Schmerzen und schließlich Paresen aller Extremitäten. Zu den konstanten Symptomen gehören Ataxie, Reflexverlust, Muskelatrophie, Retinitis pigmentosa, Nachtblindheit und konzentrische Gesichtsfeldeinengung. Außerdem werden Schwerhörigkeit und Taubheit beobachtet. Die Haut ist ichthyoseartig geschuppt und häufig werden verkürzte Mittelfußknochen oder ähnliche Fehlbildungen beobachtet.

Charakteristisch ist der Nachweis von Phytansäure, die sich in höchster Konzentration in den Cholesterinestern von Leber und Niere findet. In den Cholesterinestern im Serum finden sich dagegen nur Spuren von Phytansäure. Der Anteil an den Gesamtfettsäuren des Serums liegt aber zwischen 10 und 20%. Chemisch handelt es sich um eine verzweigte C_{16}-Fettsäure mit 4-Methylgruppen. Das Ausgangsmaterial der Phytansäure ist das Phytol, das im Chlorophyll vorkommt und mit der Nahrung aufgenommen wird.

III. Primäre Hypolipoproteinämien

1. A-β-Lipoproteinämie

Dieses Krankheitsbild wird auch als Bassen-Kornzweig-Syndrom, Acanthocytosis und „Familial low density lipoprotein deficiency" bezeichnet. Ätiologisch werden vererbte Enzymdefekte mit autosomal recessivem Erbgang angenommen. Pathogenetisch könnte sowohl eine gestörte Kopplung des Lipoids an das Protein als auch ein Enzymdefekt bei der Synthese des spezifischen Proteins von Bedeutung sein.

Die Krankheit tritt im Säuglingsalter auf und ist durch Durchfälle und Steatorrhoe charakterisiert. Später fällt ein Zurückbleiben der körperlichen Entwicklung und der Skeletreifung auf. Häufig finden sich eine Polydaktylie und andere Fehlbildungen an Zehen und Fingern. Hämatologisch sind Stechapfelformen der Erythrocyten, fehlende Geldrollenbildung und eine verzögerte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit charakteristisch. Oft ist eine Retinitis pigmentosa nachweisbar. Neurologisch finden sich Areflexie, Muskelatrophien und cerebellare Zeichen wie Ataxie und Nystagmus, außerdem Sensibilitätsstörungen. Die geistige Entwicklung ist normal.

Die Serumlipoide sind extrem vermindert, die Neutralfette unter 20 mg-% und das Cholesterin unter 100 mg-%. Die β-Lipoproteine fehlen vollständig.

2. An-α-Lipoproteinämie

Die Erkrankung wird auch als Morbus Tangier oder als „Familial high density lipoprotein deficiency" bezeichnet. Aus den bisherigen Beobachtungen läßt sich ein autosomaler recessiver Erbgang ablesen. Bei der Pathogenese wird das Fehlen der Proteinkomponente der α-Lipoproteine infolge eines Enzymdefektes diskutiert.

Die Symptome bestehen in stark vergrößerten, durch Einlagerung von Cholesterin gelblich verfärbten Tonsillen, Splenomegalie, Lymphknotenschwellungen und Herzmißbildungen. Die geistige Entwicklung ist normal, neurologische Zeichen fehlen.

Im Blut ist der Cholesterin- und Phosphorlipidgehalt stark vermindert, während die Triglyceride im Normbereich liegen. Die α-Lipoproteine fehlen, die β-Lipoproteine sind leicht vermindert und die Prä-β-Lipoproteine stark erhöht.

IV. Primäre Hyperlipoproteinämien

1. Fettinduzierbare Hypertriglyceridämie (exogene Hyperlipämie)

(Hyperlipoproteinämie Typ 1 nach FREDRICKSON und LEES)

Sie ist ein seltenes Krankheitsbild mit autosomal-recessivem Erbgang. Infolge eines Defektes im Lipoproteinlipase-System können die Chylomikronen aus dem Blut nicht abtransportiert werden, was zu einem charakteristischen Lipoproteidmuster in der Lipidelektrophorese und zu einem hohen Triglyceridgehalt des Blutes führt.

Erste Krankheitserscheinungen treten in der Kindheit in Form von kolikartigen Leibschmerzen auf. Neben einer Hepatosplenomegalie findet sich ein milchig-getrübtes Serum. An der Haut bilden sich in der Jugend und im Erwachsenenalter eruptive Xanthome an den Streckseiten der Extremitäten aus. Sehnenxanthome fehlen. Im Blut sind die Triglyceride stark, das Cholesterin und die Phosphorlipide dagegen nur wenig erhöht. In der Lipoproteinelektrophorese sowie bei der Ultrazentrifugation findet sich eine charakteristische Chylomikronenbande. Therapeutisch stellt eine drastische Veränderung des Fettgehalts der Nahrung die einzige bis heute mögliche Behandlung dar.

2. Kohlenhydratinduzierbare Hypertriglyceridämie

(endogene Hyperlipämie, Hyperlipoproteinämie Typ IV nach FREDRICKSON und LEES)

Auch bei dieser Erkrankung wird eine familiäre Häufung beobachtet und ein recessiv-autosomaler Erbgang angenommen. Auffallend ist hier eine enge Verknüpfung mit dem Diabetes mellitus. Pathogenetisch wird eine vermehrte Bildung von Triglyceriden in der Leber, aber auch ein verminderter Abstrom aus dem Blut in das Gewebe diskutiert. Der erhöhte Triglyceridspiegel im Blut wird meist erst nach dem 20. Lebensjahr entdeckt. Bei vielen Patienten bestehen Diabetes mellitus und Übergewicht. Stenokardien, periphere und cerebrale Durchblutungsstörungen sind oft die ersten Symptome.

Der Triglyceridgehalt im Blut ist stark erhöht, während der Cholesterinspiegel meist noch im Normbereich liegt. In der Lipidelektrophorese findet sich eine Verstärkung der Prä-β-Lipoproteinbande, die von den β-Lipoproteinen niederer Dichte ($D < 1{,}006$) gebildet wird.

Therapeutisch empfiehlt sich der Austausch von Kohlenhydraten in der Nahrung durch Fette und Proteine, wobei die Nahrungsfette reich an mehrfach ungesättigten Fettsäuren sein sollten. Das Körpergewicht muß durch entsprechende Reduktionskost normalisiert werden. Wenn durch diese diätetischen Maßnahmen allein keine Normalisierung des Triglyceridspiegels im Blut erreicht wird, müssen Clofibrat, Lipostabil oder Nicotinsäurepräparate verabreicht werden.

3. Calorieninduzierbare Hypertriglyceridämie

(Hyperlipoproteinämie Typ V nach FREDRICKSON und LEES)

Diese Form der hereditären Hypertriglyceridämie wird durch hohe Calorienzufuhr in Form von Fett und Kohlenhydraten verursacht. Sie wird häufig in den Familien angetroffen, wo auch die kohlenhydratinduzierbare Hypertriglyceridämie und der Diabetes mellitus gefunden werden. Die Störung beruht wahrscheinlich auf einer verstärkten Bildung von Triglyceriden und damit von Prä-β-Lipoproteinen sowie auf einer verminderten Elimination von Chylomikronen, den Trägern des Nahrungsfettes.

Erste klinische Erscheinungen sind häufig Oberbauchkoliken. Auch eruptive Xanthome werden gelegentlich beobachtet. Das Serum ist milchig-trüb, wenn der Triglyceridgehalt über 600 mg-% liegt. Die Glucosetoleranz ist bei den oft übergewichtigen Patienten vermindert, der Harnsäurespiegel erhöht. Im Gegensatz zu der kohlenhydratinduzierbaren Form der Hypertrigylceridämie werden bei dieser Störung vorzeitige Atherosklerosen oder gehäufte Herzinfarkte nicht beobachtet. Die Triglyceride im Serum sind erhöht. Der Cholesteringehalt des Blutes ist gleichfalls leicht erhöht. Charakteristisch ist in der Lipoproteinelektrophorese die Chylomikronenbande bei gleichzeitig verstärkter Prä-β-Lipoproteinbande.

Die Therapie besteht in einer Einschränkung der Calorienzufuhr und einer Verminderung des Fettanteils zugunsten der Proteine in der täglichen Nahrung. Das Körpergewicht sollte auf das Idealgewicht zurückgeführt werden. Medikamentös können Lipostabil oder Clofibrat zusätzlich verabreicht werden.

4. Hypercholesterinämie

(Hyperlipoproteinämie Typ II nach FREDRICKSON und LEES)

Für diese familiär auftretende Erkrankung wird ein autosomaldominanter Erbgang angenommen, wobei bei Heterozygoten lediglich eine

leichte Hypercholesterinämie, bei Homozygoten dagegen das volle Krankheitsbild zu finden ist. Der biochemische Defekt bei dieser Erkrankung betrifft wahrscheinlich die Synthese der β-Lipoproteine, jedoch sind auch Störungen des Cholesterinstoffwechsels möglicherweise von Bedeutung.

Bei Homozygoten ist das Krankheitsbild bereits in der Kindheit voll ausgeprägt. Die häufig zu beobachtende Xanthomatose ist vom Grad der Hypercholesterinämie unabhängig. Die planen und tuberösen Xanthome treten besonders häufig am Ellenbogen, Knie und Handrücken auf. Beweisend für die primäre Hypercholesterinämie sind die Sehnenxanthome an der Achillessehne sowie den Sehnen der Streckmuskulatur von Händen und Füßen. Der bei älteren Menschen häufig zu beobachtende Arcus lipoides corneae tritt bei der Hypercholesterinämie gelegentlich schon in der Kindheit auf. Kardiovasculäre Xanthome, die bei der primären Hypercholesterinämie überaus häufig gefunden werden, sind die Ursache der Coronarinsuffizienz mit schweren Angina pectoris-Anfällen. Sie haben gelegentlich bereits im Kindesalter zum Tod durch Herzinfarkt geführt.

Im Blut ist das Cholesterin auf 400—700 mg-% erhöht, während die Triglyceride im normalen Bereich liegen. In der Lipoproteinelektrophorese sind die β-Lipoproteine, die einen hohen Cholesterinanteil aufweisen, stark vermehrt.

Die Therapie besteht diätetisch in Zufuhr von Fetten mit hohem Gehalt an ungesättigten Fettsäuren. Die Kohlenhydrate sowie die stark cholesterinhaltigen Nahrungsmittel müssen eingeschränkt werden. Medikamentös kann mit dem Kunstharz Cholestyramin durch Hemmung der Rückresorption von Cholesterin und Gallensäuren eine Senkung des Cholesterinspiegels im Blut erzielt werden. Darüber hinaus sollte Clofibrat und Lipostabil verabreicht werden.

5. Hypercholesterinämie mit Hypertriglyceridämie

(Hyperlipoproteinämie Typ III nach FREDRICKSON und LEES)

Bei dieser häufig familiär vorkommenden Erkrankung wird ein atypisch zusammengesetztes β-Lipoprotein diskutiert, das eine sehr niedere Dichte ($D \leqq 1{,}006$), aber in der Lipoproteinelektrophorese die Mobilität von β-Lipoproteinen besitzt.

Klinisch werden häufig tubero-eruptive Xanthome beobachtet. Charakteristisch für diese Form der Hyperlipoproteinämie sind gelbliche Einlagerungen in den Handlinien und an den Druckstellen von Ringen. Atheromatöse Blutgefäßveränderungen sind häufig. Die Glucosetoleranz ist in der Regel pathologisch.

Der Cholesterin- und Triglyceridgehalt des Serums weist sehr starke Schwankungen auf, beide Fraktionen können bis auf 1000 bzw. 2000 mg-% erhöht sein. In der Lipoproteinelektrophorese sind die Prä-β-Lipoproteine mit den β-Lipoproteinen zu einer breiten Bande verschmolzen, und bei der Ultrazentrifugation finden sich unter den Partikeln mit der Dichte von Prä-β-Lipoproteinen solche mit elektrophoretischer Wanderungsgeschwindigkeit von β-Lipoproteinen.

In der Therapie steht eine fettreiche, aber kohlenhydratarme Kost mit geringem Kohlenhydratanteil im Vordergrund. Medikamentös kann zusätzlich Lipostabil und Clofibrat verabreicht werden.

V. Sekundäre Hyperlipoproteinämien

(symptomatische Hyperlipidämien)

Am häufigsten werden diese Störungen beim Alkoholismus und Diabetes mellitus angetroffen. Bei einigen Alkoholikern wie Nichtalkoholikern steigen nach Zufuhr großer Alkoholmengen innerhalb weniger Stunden die Triglyceride im Blut auf 1000—2000 mg-% an, wodurch das Serum trüb wird. Nach Absetzen der Alkoholzufuhr normalisiert sich der Triglyceridgehalt des Serums innerhalb einiger Tage. Häufig treten dabei wie bei der fettinduzierbaren Hypertriglyceridämie Oberbauchkoliken auf und die Leber läßt eine starke Verfettung erkennen. Elektrophoretisch ist die Prä-β-Lipoproteinbande verstärkt, die Lipaseaktivität häufig erniedrigt. Pathogenetisch ist daher sowohl eine vermehrte Bildung als auch ein verminderter Abstrom von Triglyceriden aus dem Blut zu diskutieren.

Eine Sonderform der alkoholinduzierbaren Hypertriglyceridämie stellt das *Zieve-Syndrom* dar. Neben dem Alkoholismus mit Hypertriglyceridämie finden sich bei diesem Syndrom zusätzlich eine hämolytische Anämie sowie eine starke Fettleber, meist aber eine Lebercirrhose.

Beim gut eingestellten Diabetes mellitus sind die Blutfette in der Regel nicht erhöht, wenn keine kohlenhydratinduzierbare Hypertriglyceridämie vorliegt mit gestörter Kohlenhydrattoleranz. Bei diabetischer Ketoacidose findet man dagegen immer eine Hyperlipidämie, die die Charakteristica der fettinduzierbaren Hypertriglyceridämie aufweist. In Ausnahmefällen treten eruptive Xanthome auf.

K. Magersucht und Fettsucht

HEINRICH KASPER

Mit 2 Abbildungen

1. Nährstoff- und Energiebedarf

Die mit der Nahrung aufgenommenen Nährstoffe dienen der Deckung des Energiebedarfes, dem Aufbau und der Regeneration der Gewebe und der Bereitstellung von Substanzen, die für den Ablauf von Stoffwechselvorgängen essentiell sind. Die Energieproduktion erfolgt in erster Linie aus Fetten, Kohlenhydraten und Eiweiß, die Gewebsneubildung aus Eiweiß und Mineralien, während Vitamine, essentielle Fettsäuren, Mineralien und Spurenelemente z.T. als Cofermente beim Ablauf biochemischer Reaktionen erforderlich sind. — Da Fette und Kohlenhydrate im Organismus bis zu Wasser und Kohlendioxyd abgebaut werden, entspricht ihr physiologischer Brennwert dem des physikalischen Brennwertes. Er beträgt 4,1 kcal/g für Kohlenhydrate und 9,3 kcal/g für Fette. Der Eiweißabbau erfolgt hingegen nicht bis zu den Endprodukten Wasser, Kohlendioxyd und Stickstoff, sondern zu N-haltigen Verbindungen (z.B. Harnstoff), die noch einen Brennwert besitzen. Folglich liegt beim Eiweiß der physikalische Brennwert mit 5,6 kcal/g deutlich über dem physiologischen Brennwert mit 4,3 kcal/g.

Der Bedarf des gesunden Menschen an den verschiedenen Nährstoffen und an Energie ist von vielen Faktoren — die wichtigsten sind Lebensalter, Geschlecht, Körperlänge, körperliche Arbeit, Schwangerschaft, Außentemperatur usw. — abhängig. Die von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung empfohlene tägliche Nährstoff- und Calorienaufnahme ist für einige Altersgruppen in Tabelle 5 zusammengestellt.

Beim Gesunden soll die Energiebilanz, das Produkt aus Energiezufuhr und Energieverbrauch, ausgeglichen sein. Das heißt, daß die Nahrungszufuhr unter physiologischen Bedingungen durch den Appetit so reguliert wird, daß die Energiezufuhr den Energieverbrauch ausgleicht und somit ein konstantes Körpergewicht resultiert. Eine Störung dieses Gleichgewichtes hat entweder eine Speicherung der überschüssig zugeführten Energie in Form von Depotfett und somit eine Fettsucht oder einen Verbrauch der Energiereserven und somit eine Unterernährung bzw. Magersucht zur Folge.

2. Körpergewicht

Das Normalgewicht eines Menschen anzugeben, bereitet Schwierigkeiten. Bedient man sich wie vielfach üblich zu seiner Ermittlung der Formel von Broca (Normalgewicht in Kilogramm = Körperlänge in Zentimetern − 100; Beispiel: Normalgewicht bei einer Körperlänge von 170 cm = 70 kg), so werden drei wichtige Faktoren, der Körperbautyp, das Geschlecht und das Lebensalter nicht berücksichtigt. Es bliebe also die bei Pyknikern, Athletikern und Leptosomen unterschiedlich stark ausgebildete Muskulatur und die Verschiedenheit des Skeletsystems bei der Errechnung des Körpergewichtes nach dieser Formel, auch „Broca-Gewicht" genannt, unbeachtet. Etwas genauere Werte ergibt die Formel nach Bernhard (Körpergewicht in Kilogramm = Körperlänge × Brustumfang: 240), bei der zumindest ein Parameter des Körperbautypes berücksichtigt wird. Insbesondere das „Broca-Gewicht" weicht erheblich vom Optimalgewicht ab. Bei dem Optimalgewicht handelt es sich um das aus den Unterlagen großer amerikanischer Lebensversicherungsgesellschaften ermittelte Körpergewicht, welches die größten Lebenserwartungen verpricht. Das Optimalgewicht liegt ab einer Körpergröße von 152 cm unter dem Broca-Gewicht. Diese Abweichung wird mit zunehmender Körperlänge größer.

3. Fettsucht (Adipositas)

In den Industrieländern hat die Fettsucht im Laufe der letzten Jahre insbesondere infolge einer zunehmenden Verminderung der körperlichen Arbeit bei gleichbleibender und z.T. noch gestiegener Calorienzufuhr zugenommen. Hieraus ergeben sich ernste Folgen für die Volksgesundheit. Besonders begünstigt werden durch die Adipositas Herz- und Gefäßkrankheiten, Stoff-

Tabelle 5. *Empfehlungen für die Höhe der täglichen Calorien- und Nährstoffzufuhr der Deutschen Gesellschaft für Ernährung*

Verbrauchergruppe	Calorien	Eiweiß	Calcium	Eisen	Vitamine			
	(kcal	(g/kg)	(g)	(mg)	A (IE)	B_1 (mg)	B_2 (mg)	C (mg)
Säuglinge, 0—3 Monate	120/kg	3,5	0,7	—	—	0,3	0,6	30
Kinder, 4—6 Jahre	75/kg	2,2	1,0	8	2500	1,0	0,8	50
Körperlich nicht Arbeitende								
25 Jahre, ♂	2550	1,0	0,8	10	5000	1,7	1,8	75
25 Jahre, ♀	2200	1,0	0,8	12	5000	1,5	1,8	75
65 Jahre, ♂	2250	1,2	0,8	10	5000	1,7	1,8	75
65 Jahre, ♀	2000	1,2	0,8	12	5000	1,5	1,8	75
Mehrbedarf je Arbeitsstunde:								
Mittelschwerarbeiter	75—150							
Schwerarbeiter	150—225							
Schwerstarbeiter	225 und mehr							
Werdende Mütter bis Ende des 5. Monats	2400	1,0	1,5	15	5000	1,7	2,0	100
Werdende Mütter ab 6. Monat	2880	1,5	1,5	15	6000	2,1	2,0	100

wechselerkrankungen, insbesondere der Diabetes mellitus, Verschleißerscheinungen an den Gelenken, Varicenbildung an den Beinen usw. Wie sehr die Sterblichkeit an verschiedenen Erkrankungen vom Körpergewicht beeinflußt wird, zeigt Tabelle 6, in der Todesursachen und deren Abhängigkeit vom Körpergewicht in den USA, wo $^1/_5$ der Bevölkerung an Übergewicht leidet, aufgetragen sind.

Tabelle 6. *Todesursachen in Beziehung zum Körpergewicht. Todesfälle auf 100000 Personen*

Erkrankung	Untergewicht	Normalgewicht	Fettsucht
Organische Herzleiden	65	80	121
Angina pectoris	14	16	35
Krankheiten der Arterien	17	23	38
Apoplexie	49	70	110
Diabetes mellitus	9	14	36

In welchem Ausmaß die Lebenserwartung durch den Grad der Fettsucht verringert wird, ergibt sich aus Tabelle 7.

Tabelle 7. *Der Einfluß des Übergewichtes auf die Sterblichkeit bei 45—50 Jahre alten Personen*

Übergewicht in kg	Zunahme der Sterblichkeit über den Durchschnitt der Altersklasse in %
4,5	8
9,0	18
13,6	28
18,6	45
22,6	56
27,2	67
31,8	81
36,2	116

Eine weitere seltene Folge hochgradiger Fettsucht kann das sog. Pickwick-Syndrom sein. Hierbei entwickelt sich infolge einer alveolären Hypoventilation eine Polycythämie, Cyanose und arterielle O_2-Untersättigung und dadurch bedingt eine Schlafsucht. Bei Reduktion des Körpergewichtes schwindet die Schlafsucht.

Ätiologie. Als Ursache der Fettsucht muß in erster Linie die im Verhältnis zum Energieverbrauch zu hohe Energiezufuhr angesehen werden (exogene oder Mastfettsucht). 1 g neugebildeten Fettgewebes entspricht 6 Cal und somit 1 kg 6000 Cal. Es gibt jedoch Hinweise darauf, daß die Adipositas nicht in jedem Falle ein reines Bilanzproblem ist. Es werden immer wieder Personen beobachtet, bei denen es offensichtlich auch unter normaler Nahrungsaufnahme möglicherweise infolge von noch nicht bekannten Stoffwechseleigenschaften zu einem vermehrten Fettansatz kommt (endogene Fettsucht). Andererseits findet sich häufig insbesondere bei Leptosomen die Fähigkeit, das Körpergewicht auch dann konstant zu halten, wenn die Calorienzufuhr über dem Bedarf liegt. Welcher Art die Regulationsmechanismen sind, die sehr wahrscheinlich durch Steigerung des Stoffwechsels den über die Norm hinausgehenden Fettansatz vermeiden können und die bei manchen Menschen fehlen und es folglich zur Adipositas kommt, ist noch ungeklärt. Wie vielschichtig das Problem der Fettsucht ist, zeigt weiterhin die Tatsache, daß auch psychische Störungen bei einem Teil der Adipösen als ätiologischer Faktor diskutiert werden. Entsprechende Untersuchungen ergaben 2 Gruppen Fettsüchtiger mit psychologisch unterschiedlicher Struktur. Eine Gruppe ohne ausgeprägte psychische Störung neigt mehr zu einer harmonischen Verteilung des Depotfettes (vgl. Abb. 33), sie spricht auf Abmagerungskuren relativ gut an, während sich eine zweite Gruppe durch ausgeprägte psychische Störungen, weniger gleichmäßigen und folglich z.T. die Körperform entstellenden Fettansatz und ein schlechtes Ansprechen auf Abmagerungskuren auszeichnet. — Von Interesse ist weiterhin die Tatsache, daß die Adipositas in den verschiedenen sozialen Schichten unterschiedlich häufig vorkommt. Bei entsprechenden statistischen Untersuchungen ergab sich eine 7fach höhere Zahl an adipösen Frauen in sozial niederen Schichten gegenüber den in sozial gehobenen Verhältnissen Lebenden. — Differentialdiagnostisch muß in jedem Fall von abnormer Gewichtszunahme eine endokrinologische Erkrankung und somit besonders ein Morbus Cushing und eine Hypothyreose (s. S. 293) ausgeschlossen werden.

Therapie. In der Mehrzahl der Fälle bereitet es große Schwierigkeiten, eine dauerhafte Gewichtsreduktion zu erzielen. Eine Abnahme des Körpergewichtes kann nur durch eine negative Energiebilanz erreicht werden. Das heißt, der Patient muß die Calorienzufuhr verringern und den Energieverbrauch steigern. Die Nahrung soll so zusammengesetzt sein, daß ihr Caloriengehalt deutlich unter dem täglichen Bedarf (s. Tabelle 5) liegt, wenn möglich 1000 und maximal 1500 kcal/Tag nicht überschreitet. Eine solche Diät kann sich der Patient mit Hilfe einer Nährwerttabelle zusammenstellen, wobei darauf geachtet werden muß, daß die Zufuhr an essentiellen Nahrungsbestandteilen ausreichend ist. Bevorzugt werden sollten cellulosereiche, kohlenhydratarme Obst-, Gemüse- und Salatarten und tierisches Eiweiß. Die in großer Zahl aufgestellten Reduktionsdiäten, die nach einem strengen Schema durchgeführt werden müssen und somit nur wenig Raum für den individuellen Geschmack geben — ein Grund dafür, daß solche Diäten oft nicht konsequent über lange Zeit beibehalten werden — beinhalten im wesentlichen die genannten Grundregeln. — Gewarnt werden muß vor langdauernden Fastenkuren, bei denen übrigens nicht nur Depotfett, sondern in erheblichem Umfang auch Körpereiweiß abgebaut wird, und vor der Anwendung von Appetitzüglern und Substanzen, die den Stoffwechsel stimulieren. Diese Substanzen dämpfen z.T. das hypothalamische Hungerzentrum oder steigern über eine Sympathicusstimulation den Energieverbrauch. Eine länger dauernde Anwendung von Sympathicomimetica kann zu einer pulmonalen Hypertonie und zum Cor pulmonale führen.

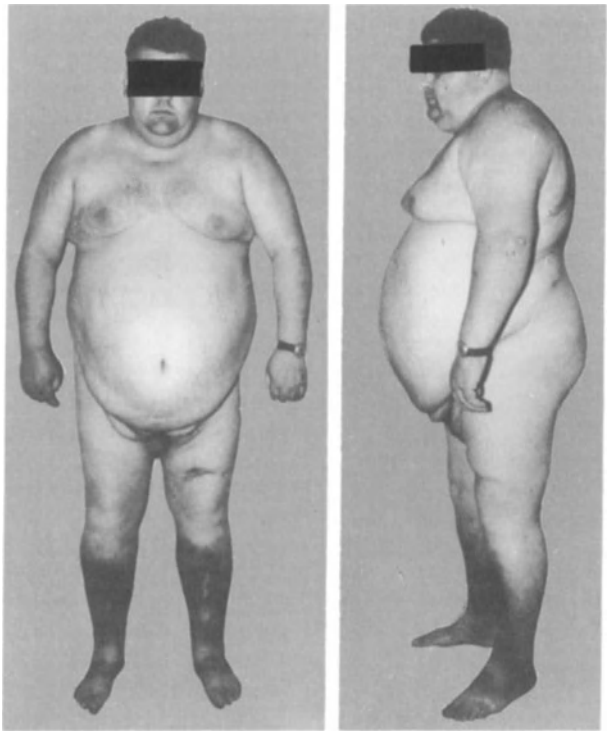


Abb. 33. 44jähriger Mann mit hochgradiger Adipositas. Körpergewicht: 168 kg; Körperlänge 167 cm; Übergewicht auf Broca-Gewicht bezogen 101 kg; Optimalgewicht: 58,6—64,4 kg. Als Folge der Adipositas haben sich entwickelt: trophische Störungen an den Unterschenkeln, Ulcera cruris, latenter Diabetes mellitus, Pickwick-Syndrom. Kein Hinweis auf endokrinologische Erkrankung

4. Unterernährung und Magersucht

Jede negative Energiebilanz führt zu einer Reduktion des Körpergewichtes und damit zu einer Unterernährung bzw. Magersucht. Von Unterernährung spricht man dann, wenn die Gewichtsabnahme Folge eines Nahrungsmangels (Exokarenz) ist, während mit Magersucht eine Unterernährung aus endogener Ursache (z. B. bei hochgradigen Resorptionsstörungen, chronischem Infekt, der Anorexia nervosa usw.) bezeichnet wird. Ursachen einer negativen Energiebilanz sind: Verminderte Nahrungszufuhr, herabgesetzte Ausnutzung der Nahrung im Verdauungstrakt und vermehrter Energieverbrauch.

Die verminderte Nahrungszufuhr kann durch Nahrungsmangel (Hunger) und durch ein reduziertes Hungergefühl bedingt sein. Zu letzterem kann es kommen, wenn das im Hypothalamus gelegene Appetitzentrum durch sklerotische, degenerative, entzündliche, traumatische oder tumoröse Veränderungen geschädigt ist. Man spricht in einem solchen Falle von einer cerebralen Magersucht. Möglicherweise handelt es sich bei der Anorexie im Verlaufe von Infektions- und Tumorkrankheiten um die Folge einer toxischen Schädigung des genannten Zentrums. — Zu einer Magersucht kann es weiterhin dann kommen, wenn psychopathologische Reaktionen zu einem Appetitverlust führen. Dieses als *Anorexia nervosa* (Anorexia mentalis) bezeichnete Leiden kommt fast ausschließlich beim weiblichen Geschlecht vor, entwickelt sich vorzugsweise während der Pubertät und ist nach dem 30. Lebensjahr extrem selten. Häufig werden abdominelle Beschwerden wechselnder Lokalisation und Intensität und Obstipation angegeben. Weiterhin besteht eine hochgradige Abneigung gegen die Nahrung, die soweit führen kann, daß die Kranken nach der Nahrungsaufnahme ein Erbrechen provozieren. Mit zunehmendem Gewichtsverlust, gelegentlich jedoch bereits bei Krankheitsbeginn, kommt es zu Menstruationsstörungen oder einer Amenorrhoe. Trotz des oft hochgradigen Gewichtsverlustes bleibt das körperliche und geistige Leistungsvermögen während langer Zeit normal. Oft erwekken die Patienten sogar den Eindruck einer besonderen körperlichen Aktivität. — Als *Ursache* dieser psychogenen Inappetenz wird eine Trotz- und Protestreaktion angesehen, die sich bei entsprechender Exploration meist ergibt (vgl. S. 532). Da die Entstehung der Erkrankung Folge eines abnormen psychischen Verhaltens ist, muß eine

Behandlung durch Psychotherapie versucht werden. Gelingt es hiermit nicht, die Inappetenz zu beseitigen, so zwingt die fortschreitende Gewichtsabnahme zur Zwangsernährung. Über eine Magenverweilsonde wird den medikamentös sedierten Kranken gegen ihren Willen Nahrung zugeführt. Die Erfahrung hat gezeigt, daß dann, wenn auf diese Weise das Körpergewicht gesteigert wird, bei einem Teil der Patienten die Nahrungsaufnahme wieder normal erfolgt.

Zur Gewichtsreduktion als Folge einer herabgesetzten Nährstoffausnutzung kommt es vorwiegend bei Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, die mit einem Malassimilationssyndrom — wobei es sich meist um Erkrankungen des exokrinen Pankreas und des Dünndarmes handelt — einhergehen (vgl. S. 68). — Ein Energieverbrauch, der höher liegt als die Energiezufuhr, findet sich vor allem bei der Hyperthyreose (s. S. 295ff.).

Differentialdiagnostisch muß von den genannten Formen der Magersucht die *Lipodystrophie* (Lipodystrophia progressiva) abgegrenzt werden, eine insbesondere in den Mittelmeerländern vorkommende, das weibliche Geschlecht bevorzugende Form des Fettgewebeschwundes am Kopf, Hals, Thorax und den Armen. Die Fettdepots im Bereich des Beckens und der Beine sind hingegen vermehrt. Diese sich langsam entwickelnde, die Körperform entstellende abnorme Verteilung des Depotfettes beginnt meist im 2. Lebensjahrzehnt. Ätiologie und Therapie sind unbekannt. — Bei der *konstitutionellen Magerkeit* handelt es sich um eine erbliche Anomalie, bei der anlagebedingt nur sehr wenig Depotfett gebildet wird. Auch durch vermehrte Nahrungszufuhr läßt sich keine wesentliche Gewichtszunahme erreichen.

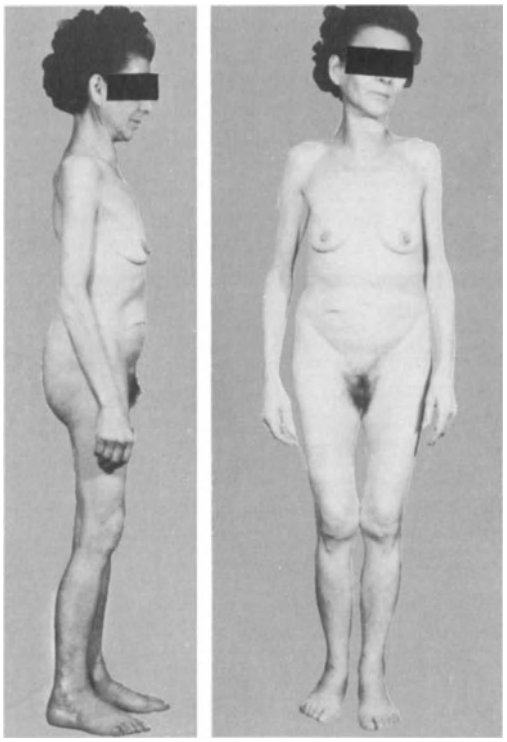


Abb. 34. 52jährige Frau mit Zeichen der Unterernährung infolge Magenresektion nach Billroth II. Körpergewicht: 36 kg; Körperlänge 158 cm; Untergewicht bezogen auf Broca-Gewicht: 22 kg; Optimalgewicht: 48,8—54,3 kg. Als Folge der seit der Magenresektion bestehenden verminderten Nahrungsausnutzung hat sich neben dem Untergewicht eine osteoporotisch-osteomalacische Knochenveränderung mit Spontanfrakturen der Rippen und Beckenknochen entwickelt. Nachgewiesen werden konnte eine verminderte Ausnutzung von Fett, Eiweiß, Calcium und fettlöslichen Vitaminen

Klinik der Unterernährung und der Magersucht. Langanhaltende ungenügende Nahrungszufuhr kann zur sog. trockenen Abmagerung und zu Hungerödem führen. Die trockene Abmagerung entwickelt sich kontinuierlich bis zur ausgesprochenen Kachexie. Subjektive Beschwerden sind die Abnahme körperlicher und geistiger Leistungsfähigkeit, Müdigkeit, Kälteempfindlichkeit, Schwindel, Depressionen, Apathie und Störungen der Genitalfunktion. Die Folge des Depotfettschwundes ist ein greisenhafter Gesichtsausdruck. Die Haut wird atrophisch, faltig, fettarm, trocken und braun pigmentiert. Abgehobene Hautfalten bleiben lange stehen. Neben dem Fettgewebe ist auch die Muskulatur stark reduziert und schlaff. Bei einem Schlag auf die Muskeln läßt sich meist ein idiopathischer Wulst auslösen. Die Pulsfrequenz ist in Ruhe langsam, meist um 60/min, und nimmt unter körperlicher Belastung mehr zu, als der Arbeitsleistung entspricht. Die Kreislauffunktionsprobe ergibt hypotone Reaktionen, so daß die Patienten im Stehen häufig kollabieren. Libido und Potenz erlöschen, und es stellt sich eine Hungeramenorrhoe ein. Langanhaltende Unterernährung führt zu einer Hungerosteopathie, die mit Knochenschmerzen und einer zunehmenden Kyphoskoliose einhergeht. Bei der Untersuchung des Blutes findet sich eine mäßige Anämie, eine leichte Lymphocytose, der Blutzucker ist gesenkt, und das Serumeiweiß liegt meist unter 5 g-%, wobei die Albuminfraktion in erster Linie verringert ist. Der Grundumsatz ist bei starker Unterernährung je nach Ausmaß des Zustandes bis auf −40% herabgesetzt. — Die trockene Abmagerung kann im fortgeschrittenen Stadium dazu führen, daß Hungerödeme eingelagert werden. Häufig kommt es jedoch auch schon im Frühstadium der Hungerdystrophie zu einer starken ödematösen Schwellung der Augenlider, des Gesichtes, der Hände, der Beine, des Scrotums und des Bauches. Der Zeitpunkt der Ödembildung korreliert nicht immer mit dem Ausmaß der Hypalbuminämie. — Je nachdem welche essentiellen Nahrungsbestandteile in der Nahrung fehlen bzw. stark vermindert sind, kann das klinische Bild der Hungerkrankheit variiert

werden. So können praktisch alle Formen der Vitaminmangelerkrankungen (vgl. S. 395ff.) das klinische Bild der Hungerdystrophie zusätzlich prägen. — Das gleiche klinische Bild wie beim Nährstoffmangel entsteht dann, wenn die aufgenommene Nahrung unzureichend ausgenutzt wird (vgl. agastrische Dystrophie S. 55, Pankreaskachexie S. 141).

Gefährdet sind stark Unterernährte insbesondere gegenüber Infektionskrankheiten, Hautinfektionen, vor allem Erysipel. Furunkulose und Phlegmone und die Tuberkulose sind am häufigsten. Die Prognose hängt im wesentlichen von der Zusammensetzung der Nahrung und dem Ausmaß von Komplikationen in Form von Infektionskrankheiten ab. Bei völliger Nahrungskarenz tritt nach 30—60 Tagen infolge extremer Kachexie der Tod ein. In der Endphase der Hungerkachexie kommt es zu profusen Durchfällen.

Von großem praktischem Interesse sind Fragen der Mangel- und Fehlernährung für die Mehrzahl der sog. Entwicklungsländer. In diesen meist tropischen Gebieten wird bevorzugt eine kohlenhydratreiche, eiweißarme Kost aufgenommen. Die Folge ist, daß der Calorienbedarf zwar durch die Kohlenhydrate meist ausreichend gedeckt ist, daß jedoch bei der geringen Zufuhr von biologisch hochwertigem tierischem Eiweiß der Bedarf an essentiellen Aminosäuren nicht gedeckt wird. Da der Proteinbedarf besonders im Kindesalter groß ist (vgl. Tabelle 5), machen sich die Folgen der kohlenhydratreichen, eiweißarmen Fehlernährung insbesondere im Kindesalter bemerkbar. Die sich nach dem Abstillen und somit dem Übergang auf eine eiweißarme, kohlenhydratreiche Ernährung bei Kleinkindern ausbildenden Krankheitserscheinungen werden als *Kwashiorkor* (zu deutsch „roter Junge") bezeichnet. Im Vordergrund dieses Mangelsyndroms stehen pellagraähnliche Hautveränderungen, eine rötliche Verfärbung der Haare und eine fahle Blässe der Haut. Im fortgeschrittenen Stadium entwickeln sich Ödeme, und es kommt zu einer Atrophie der Skeletmuskulatur. Einen Kontrast zu den dünnen Extremitäten bildet das infolge von Wasser- und Fetteinlagerung in das subcutane Fettgewebe vergrößerte Abdomen. Die bei Kwashiorkorkranken häufigen gastrointestinalen Störungen begünstigen das Fortschreiten des Proteinmangels infolge verminderter Ausnützung der ohnehin qualitativ schlechten Nahrung. Im Serum der Kinder läßt sich insbesondere eine Albuminverminderung und eine Erhöhung der γ-Globuline nachweisen. Bei den meisten Fällen ist der Fettgehalt der Leber auf das Mehrfache erhöht. Früher wurde angenommen, daß die in den Tropen häufige Lebercirrhose die Folge dieser während der Kindheit durchgemachten Leberverfettung sei. Es hat sich jedoch herausgestellt, daß es dann, wenn die Kinder das Stadium der extremen Fehlernährung überleben, zu einer Rückbildung der Fetteinlagerung in der Leber kommt und lediglich geringe fibrotische Veränderungen, die keinen Krankheitswert besitzen, zurückbleiben. Auch die während des Erwachsenenalters unzureichende Zufuhr biologisch hochwertigen Eiweißes darf nicht als alleinige Ursache der in den meisten Entwicklungsländern häufigen Lebercirrhose angesehen werden. Es scheint jedoch so zu sein, daß die Leber bei Eiweißmangelernährung gegen verschiedene Noxen erhöht anfällig ist. Diskutiert werden insbesondere die in den Tropen häufige Hepatitis epidemica, der Alkohol und lebertoxische Pilzgifte, von denen das Toxin Aflatoxin des auf manchen Nahrungsmitteln wachsenden Aspergillus flavus am häufigsten sein dürfte (vgl. auch I, S. 304). Auch das häufige Auftreten von Bilharziose und Amöbiasis werden in Kombination mit einer Eiweißmangelernährung als mögliche Ursachen für Leberschädigungen diskutiert. — Neben den häufigen Leberschädigungen kommt es infolge unzureichender Eiweißzufuhr beim Erwachsenen zu einer Resistenzminderung gegenüber Infektionskrankheiten, insbesondere der Tuberkulose, zu chronischen Schädigungen des exokrinen Pankreas (insbesondere bei Methioninmangel) und bei Müttern, die während der Schwangerschaft ungenügend mit Eiweiß versorgt werden, zu einem niedrigen Geburtsgewicht der Neugeborenen und zu einer Häufung von Tot- und Frühgeburten.

Weiterhin ist die Tatsache, daß eine calorische Unterernährung, aber insbesondere ein Mangel an tierischem Eiweiß, sowohl die geistige als auch die körperliche Leistungsfähigkeit in erheblichem Maße reduzieren, für die Entwicklungsländer und deren Aufbau einer ertragreichen Landwirtschaft und Industrie von großer praktischer Bedeutung.

Therapie. Bei extremer Unterernährung muß die langsam aufzubauende orale Ernährung zu Beginn durch eine parenterale Ernährung ergänzt werden. Stark ausgeprägte Anämie und Hypalbuminämie erfordern Vollblut- und Humanalbumininfusionen. Da es bei hochgradiger Unterernährung zu einer verminderten Produktion von Pankreasenzymen und zu einer herabgesetzten Resorptionsleistung des Dünndarmes kommt, kann eine zu schnelle Umstellung von der Mangelernährung auf eine normale Ernährung zu starken abdominellen Beschwerden und Diarrhoen führen. Deshalb sollte die Nahrung während der ersten Tage aus Nahrungsbestandteilen bestehen, die leicht resorbiert werden und nur ein Minimum an Verdauungsarbeit verlangen. Dies sind insbesondere Monosaccharide und Eiweißhydrolysate. Weiter aufgebaut wird die Diät mit Stärkebreien und Milcheiweiß. Je nach Zustand und Verträglichkeit wird die Nahrungsmenge gesteigert und ihre Zusammensetzung der einer Normalkost zunehmend angeglichen.

L. Knochenkrankheiten

H. Jesserer

Mit 6 Abbildungen

Das Knochensystem des Menschen entwickelt sich aus dem embryonalen Mesenchym in der Weise, daß sich dieses allmählich in Bindegewebe, Knorpelgewebe, Knochengewebe und Knochenmark differenziert. In voller Ausbildung setzt es sich aus einer Anzahl verschieden geformter Teile zusammen, die mehr oder weniger fest miteinander verbunden sind. Diese Organe nennt man Knochen. Sie bestehen nicht nur aus Knochengewebe, sondern an ihrem Aufbau sind auch Bindegewebe, Knorpelgewebe, Knochenmark, Gefäße und Nerven in wechselndem Maß beteiligt. Ihre Bildung erfolgt nach einem genetisch festgelegten Muster, ihre Entwicklung wird hormonell gesteuert. Das mineralhaltige Knochengewebe, aber auch dessen Eiweißmatrix, unterliegen allgemeinen und speziellen Stoffwechseleinflüssen, die das Knochengewebe bildenden Zellen den Gesetzen von Leben, Altern und Tod. Jeder einzelne dieser komplizierten und komplexen Vorgänge kann mehr oder weniger abartig verlaufen, und aus jedem der die knöchernen Organe zusammensetzenden Gewebe und Gebilde können sich pathologische Veränderungen entwickeln. Sie alle werden unter dem Begriff der *Knochenkrankheiten* vereinigt, wobei sich die Berechtigung hierzu aus der Alteration des knöchernen Organs in jeder nur möglichen Weise — und nicht etwa nur aus einer Veränderung des Knochengewebes — ableitet.

Die zahlreichen heute bekannten Krankheitsbilder dieser Art lassen sich auf Grund bestimmter Merkmale in einzelne Gruppen teilen. Solche sind etwa die Bildungs- und Entwicklungsstörungen der Knochen (dysplastische Osteopathien), die stoffwechselbedingten Knochenkrankheiten (metabolische Osteopathien), die durch neoplastische Prozesse hervorgerufenen Knochenveränderungen und andere. Wählt man aus diesen wiederum die wichtigsten aus, dann gelangt man zu folgender Übersicht:

I. Dysplastische Osteopathien

In dieser Gruppe pflegt man Bildungs- und Entwicklungsstörungen des Skelets zusammenzufassen, die bestimmte Veränderungen des chondro-ossären Wachstums miteinander verbinden. Trotz dieser Gemeinsamkeit bestehen jedoch zwischen den einzelnen Krankheitsbildern beträchtliche Unterschiede. Grundsätzlich lassen sich drei Formen auseinanderhalten:

1. Die Chondrodystrophie. Bei ihr besteht die wesentliche Veränderung in einer Fehlbildung der knorpeligen Vorlagen der knöchernen Organe, der sog. Knorpelmatrizen, wogegen die Umwandlung in Knochen ungestört vonstatten geht. Das Leiden ist schon bei der Geburt an einer abnormen Kurzgliedrigkeit erkennbar, und sofern die davon betroffenen Individuen am Leben bleiben, entwickeln sie einen charakteristischen Habitus, der durch kurze Extremitäten, einen normalen Rumpf und eine eingezogene Schädelbasis gekennzeichnet ist. Der Intellekt solcher Individuen ist nicht beeinträchtigt, ihre Körperkraft ist oft überraschend groß. Wären sie nicht mißgestaltet, könnten sie jeden Beruf ergreifen; tatsächlich sind sie freilich zumeist Artisten oder Clowns.

Die Chondrodystrophie ist ein Erbleiden. Eine Behandlung ist nicht möglich. Eine Fortpflanzung — und damit eine Weitergabe des Leidens an eine andere Generation — erfolgt allerdings selten, da solche Individuen meist Gleichartige heiraten und Kinder solcher Paare nicht lebensfähig sind.

Die *Diagnose* der Störung ist klinisch oder röntgenologisch zu stellen. Eine Verwechslung mit anderen Störungen heredopathischer oder metabolischer Art ist bei sorgfältiger Untersuchung kaum möglich, wenngleich es Übergänge zu den sog. polytopen enchondralen Dysostosen gibt.

2. Polytope enchondrale Dysostosen. Sie sind durch eine systemisierte Störung der enchondralen Ossifikation gekennzeichnet und führen zu einem Mißwuchs, der bei oberflächlicher Betrachtung einer Chondrodystrophie recht ähnlich sein kann. Tatsächlich hat dieser Typus mit der wahren Chondrodystrophie jedoch nichts gemein. Von diesem Leiden betroffene Individuen kommen unauffällig zur Welt und entwickeln sich erst im Lauf des Wachstums abnorm. Sie weisen nicht das charakteristische Gesicht der Chondrodystrophie auf, zeigen aber andererseits röntgenologisch viel schwerere Skeletveränderungen als diese. Als Folge davon ergeben sich vor allem Funktionsstörungen an den großen Gelenken sowie vielfach auch schwere Wirbelsäulendefekte. Von einem solchen Leiden betroffene Individuen sind deshalb stets mehr oder weniger invalide, mitunter sogar gehunfähig und ihr Leben lang ans Bett gebunden. Die *Prognose* dieser Störung — deren bekanntester Typ die *Morquiosche Krankheit* und dessen klinisch schwerste Form der *Gargoylismus* darstellt — ist also erheblich schlechter als die der klassischen Chondrodystrophie. Eine *Behandlung* ist ebensowenig möglich wie bei dieser.

3. Multiple epiphysäre Dysostose. Hierbei ist die Störung des chondro-ossären Wachstums auf die Epiphysen der Extremitätenknochen be-

schränkt und erfaßt nicht immer alle, sondern oft nur einige derselben. Davon betroffene Individuen zeigen deshalb in der Regel äußerlich nichts Abnormes und können vielfach ein normales Leben führen. Aus den Gelenkmißbildungen entwickeln sich freilich allmählich mehr oder weniger schwere Arthrosen. Verglichen mit anderen degenerativen Gelenkveränderungen verursachen sie allerdings oft überraschend wenig Beschwerden.

Knochenchondromatose

So wird ein Leiden genannt, das durch eine aberrante und excessive Knorpelwucherung in mehr oder weniger zahlreichen Knochen gekennzeichnet ist. Eine Sonderform stellt die *Olliersche Krankheit* dar, bei der sich die genannte Veränderung vorwiegend auf eine Seite beschränkt. Klinisch manifestiert sich dieses Leiden in der Regel durch ein Zurückbleiben einer Extremität (zumeist eines Beines) im Wachstum. Schmerzen oder eine abnorme Frakturneigung bestehen nicht.

Die *Diagnose* ergibt sich aus dem klinischen und röntgenologischen Bild und ist in der Regel nicht schwierig. Als *Therapie* kommen nur chirurgische Maßnahmen in Betracht. Ihre Aussichten hängen vom Sitz und vom Ausmaß der jeweiligen Veränderung ab. Die *Prognose* ist quo ad vitam gut.

Osteodysplasia exostotica (multiple kartilaginäre Exostosen)

Dieses Leiden ist dadurch gekennzeichnet, daß sich — vor allem zur Zeit physiologischer Wachstumsschübe — im Bereich der Epimetaphysen der Röhrenknochen, aber auch an anderen Stellen, knöcherne Auswüchse bilden, die mit Knorpel überzogen sind. Obschon derartige Exostosen grundsätzlich während des ganzen Wachstums zur Ausbildung kommen können, manifestiert sich das Leiden merkbar erst um die Pubertät in der Weise, daß sich entweder Bewegungshemmungen gewisser Gelenke einstellen oder auch nur einzelne Knochenhöcker fühlbar werden. Die Zahl solcher Auswüchse kann größer oder kleiner sein, und es ist begreiflich, daß die individuelle Symptomatik sehr wesentlich vom Sitz und von der Größe solcher Veränderungen bestimmt wird.

Die Osteodysplasia exostotica ist ein Erbleiden, das bei Männern häufiger als bei Frauen vorkommt. Etwa die Hälfte der Nachkommen von Krankheitsträgern weist entsprechende Veränderungen auf. Die *Diagnose* ergibt sich aus dem Röntgenbild, wobei für die Unterscheidung von einem (zu den Knochentumoren zählenden) Osteochondrom (s. S. 385) die Vielzahl der Veränderungen maßgebend ist.

Als *Behandlung* kommt eine Abmeißelung in Betracht, wenn stärkere lokale oder Funktionsstörungen bestehen und der Sitz der Exostose dies zuläßt. Meist wachsen die Exostosen jedoch bald wieder nach. Die *Prognose* ist in der Regel quo ad vitam gut. Gelegentlich kommt es allerdings zur Entwicklung epiexostotischer Chondrome, die zu Myxochondromen bzw. zu Chondromyxosarkomen entarten (s. S. 385) und unter ausgedehnter Metastasenbildung zum Tod der Betroffenen führen können. — Zu warnen ist vor einer Heirat zwischen Krankheitsträgern, da bei Homozygotie schwere Mißbildungen möglich sind.

Osteopetrose (Marmorknochenkrankheit, Albers-Schönbergsche Krankheit)

Dabei handelt es sich um ein seltenes Erbleiden, dessen besonderes Kennzeichen eine abnorme Dichte des Skelets im Röntgenbild ist. Es entspringt einer wahrscheinlich schon im Embryonalleben einsetzenden Veränderung des Mesenchyms, die einerseits zu einer Hemmung der Umwandlung von verkalktem Knorpel in primitives Knochengewebe sowie von diesem zu reifem Knochengewebe, und andererseits zu einer mehr oder weniger schweren Störung der Blutbildung führt. Die Folgen davon sind eine Verdichtung der Knochen, eine Beeinträchtigung des Wachstums und der Dentition, eine Einengung von Knochenkanälen (wie etwa des Foramen opticum oder des Meatus acusticus) sowie eine mehr oder weniger schwere aplastische Anämie. Die individuelle Ausprägung des Leidens kann allerdings sehr verschieden sein, und neben schweren Fällen kommen auch leichte, ja sogar subjektiv erscheinungsfreie vor.

Als *Komplikationen* sind einerseits Frakturen und andererseits entzündliche Knochenveränderungen zu nennen. Die Heilungstendenz der Frakturen ist in der Regel gut; eine einmal etablierte Osteomyelitis ist hingegen meist nur schwer sanierbar.

Die *Diagnose* ergibt sich aus dem Röntgenbild und ist durch eine Knochenbiopsie zu bestätigen. Dabei ist einerseits die auffallende Knochendichte und andererseits das Fehlen einer regelrechten (lamellären) Knochenstruktur kennzeichnend. Die Blutmineralverhältnisse sind hingegen unauffällig.

Eine *Behandlung* kann sich nur gegen die Anämie oder gegen entzündliche Komplikationen richten, ist aber auch hier zumeist nur vorübergehend erfolgreich. Eine Fortpflanzung von Trägern dieser Krankheit sollte deshalb möglichst unterbunden werden.

Osteogenesis imperfecta

So bezeichnet man eine angeborene, universelle Knochenveränderung, deren Wesen in einer

unzureichenden Bildung von Knochengewebe besteht. Hierdurch werden die Knochen abnorm zart und brüchig, vielfach aber auch verformt, woraus oft eine mehr oder weniger schwere Verkrüppelung der Betroffenen resultiert. Klinisch lassen sich nach Manifestationsalter, Symptomatik und Verlauf verschiedene Typen der Erkrankung unterscheiden, doch liegt wahrscheinlich allen ein gleiches Geschehen zugrunde, das die Beschaffenheit des Stützgewebes im allgemeinen betrifft. So finden sich neben einer Hypostose häufig auch Zahndefekte, eine stärkere Dehnbarkeit von Bändern und Sehnen, eine hypoplastische Haut, vor allem aber abnorm dünne und deshalb bläulich durchscheinende Skleren. Die Krankheit kann schon bei der Geburt erkennbar sein und bald zum Tode führen *(Osteogenesis imperfecta congenita seu letalis)*, sie kann sich aber auch erst später bemerkbar machen und im Laufe des Lebens zu mehr oder weniger zahlreichen Knochenbrüchen Anlaß geben *(Idiopathische Osteopsathyrose)*. Sie kann mit blauen Skleren, blauen Trommelfellen und einer etwa um das 40. Lebensjahr einsetzenden Schwerhörigkeit vergesellschaftet sein *(Trias der Fragilitas ossium hereditaria)* oder auch nur einzelne dieser Veränderungen aufweisen. Sie kann schließlich als eine typische Sippenkrankheit (s. Abb. 35) sowie sporadisch auftreten, und kranken Familienmitgliedern können ebenso gesunde nachfolgen wie umgekehrt.

Die *Ursache* des Leidens ist unbekannt, vieles spricht jedoch dafür, daß ihm eine Genmutation zugrunde liegt, die dominant oder recessiv vererbt werden kann.

Als Folge der Knochenveränderung ergeben sich vielfach *Komplikationen*, deren Kenntnis wichtig ist. So neigen solche Kranke in einem viel stärkeren Maß als Gesunde zu einer Inaktivitätsatrophie der Knochen nach Ruhigstellung, zu einer Osteoporose im Zuge einer Cortisonmedikation (s. S. 374), zu einer abnorm früh einsetzenden und ungewöhnlich rasch verlaufenden Involutionsosteoporose (s. S. 373), vor allem aber zur Entwicklung arthrotischer und spondylotischer Veränderungen. Die *Behandlung* gliedert sich deshalb einerseits in prophylaktische und andererseits in therapeutische Maßnahmen.

Solche Individuen sollten ebenso wie ihre Angehörigen möglichst früh über ihr Leiden aufgeklärt und zu einer entsprechenden Vorsicht ermahnt werden. Schon dadurch läßt sich manches verhüten, was sonst zu mehr oder weniger schweren Sekundärveränderungen führen kann. Übersteht andererseits ein solches Individuum die Jugend ohne wesentliche Frakturschäden, dann ist es zwischen dem 20. und dem 50. Lebensjahr in der Regel beschwerdefrei. Danach muß freilich mit involutionsosteoporotischen Skeletveränderungen gerechnet werden, die jedoch durch eine rechtzeitig eingeleitete Behandlung zu verhüten sind (s. S. 373).

Das Leiden selbst ist als Folge einer Genstörung begreiflicherweise kaum beeinflußbar. Eine Gabe von Anabolica bei Kindern hat sich wegen der damit verbundenen Gefahr einer Pubertas praecox und eines vorzeitig einsetzenden Wachstumsabschlusses als riskant erwiesen. Am ehesten ist noch von einem dem Individualfall angepaßten körperlichen Training eine günstige Beeinflussung der Skeletentwicklung während des Wachstumsalters zu erwarten.

Die *Prognose* ist grundsätzlich um so schlechter, je früher und je ausgeprägter die Störung in Erscheinung tritt. Da jedoch die Ausprägung des Leidens großen Schwankungen unterliegt, können in einer Sippe sehr schwere und sehr leichte Fälle nebeneinander vorkommen, ohne daß sich das in irgendeiner Weise voraussagen läßt. Darauf, sowie auf die Vererbbarkeit des Leidens, sollten die Kranken und ihre Ehepartner aufmerksam gemacht werden.

Die *Diagnose* ist in typischen Fällen leicht und meist schon auf Grund des klinischen Aspekts zu stellen. Anamnestisch sind oft unge-

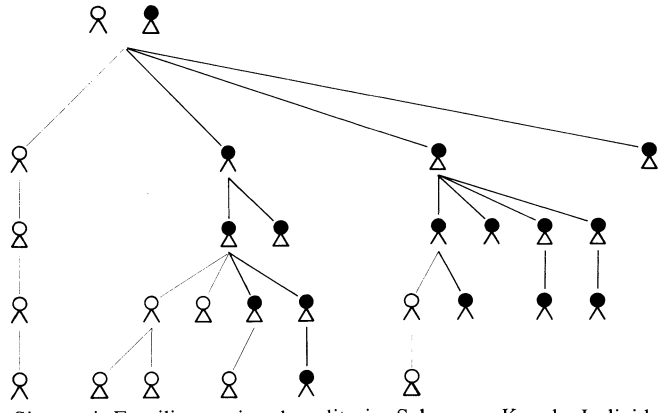


Abb. 35. Stammbaum einer Sippe mit Fragilitas ossium hereditaria: Schwarz = Kranke Individuen

wöhnlich zahlreiche Frakturen richtungweisend. Es muß allerdings darauf aufmerksam gemacht werden, daß bei schwacher individueller Ausprägung des Leidens die Erkennung schwierig sein kann. Trotzdem ist sie im Hinblick auf die Erblichkeit wichtig.

Fibröse Knochendysplasie (Jaffé-Lichtenstein)

Als fibröse Knochendysplasie bezeichnet man eine eigenartige Skeletveränderung, die durch das Auftreten bindegewebiger Herde in knöchernen Organen sowie gelegentlich auch durch milchkaffefarbene Pigmentflecke an der Haut, eine Pubertas preacox sowie durch syringomyelieähnliche Erscheinungen gekennzeichnet ist. Die Kombination von Knochenherden, Pigmentflecken und einer sexuellen Frühreife wird auch *Albright-Syndrom* genannt.

Das Leiden ist als eine fehlerhafte Skeletentwicklung anzusprechen, die einen oder mehrere, einander segmental zugeordnete Knochen erfaßt und deshalb vielfach eingliedrig oder einseitig in Erscheinung tritt. Sofern Pigmentflecke vorhanden sind, zeigen auch sie eine solche Anordnung.

Das *Wesen* der Erkrankung besteht in einer fehlerhaften Differenzierung des Knochenmarks bzw. in einem herdförmigen Ersatz von Knochengewebe durch Bindegewebe. Ihre *Ursache* ist unbekannt. Wegen der Kombination von Knochenmetaplasie, herdförmigen nervösen Ausfallserscheinungen, Frühreife und abnormer Pigmentation denkt man an eine zentrale neurohormonale Störung, die schon im frühen Embryonalleben einsetzt.

Die Krankheit beginnt in der Kindheit, verläuft in Schüben und kommt nach der Pubertät zumeist zum Stillstand. Im Gegensatz zur Osteodystrophia fibrosa generalisata (Recklinghausen) (s. S. 377) — für die sie oft gehalten wird — besteht eine Epithelkörperchenveränderung oder eine Mineralstoffwechselstörung dabei nie. Die Calcium- und Phosphorwerte im Serum sind normal, die alkalische Serumphosphatase wird bei stärkerer Ausdehnung der Erkrankung etwas vermehrt gefunden.

Die fibröse Knochendysplasie ist stets eine örtlich beschränkte Knochenveränderung. Die Herde liegen zumeist in den proximalen Enden der Ober- und Unterschenkelknochen, im Becken, Schädel, den Mittelhand- und Mittelfußknochen, manchmal aber auch in den Rippen und der Wirbelsäule. *Histologisch* präsentieren sie sich als Bindegewebe, das ohne Übergang an normalen Knochen anschließt. In dieser Lokalisiertheit der Veränderungen sowie im Fehlen jeglicher osteoclastischer Aktivität liegt ein wichtiger Unterschied gegenüber der Osteodystrophia fibrosa generalisata (Recklinghausen) bzw. einer hyperparathyreotischen Osteopathie (s. S. 377).

Die *Diagnose* einer fibrösen Knochendysplasie ergibt sich zumeist aus dem Röntgenbild. Besonders charakteristisch sind dabei eine eigenartige Verkrümmung des proximalen Femurendes (sog. Hirtenstab) sowie Schädelveränderungen vom Typus einer Leontiasis ossea. Sofern milchkaffefarbene Flecken vorhanden sind, sind sie zackig begrenzt und an der gleichen Körperseite gelegen wie die Knochenherde. An eine fibröse Knochendysplasie soll aber auch gedacht werden, wenn ein Mädchen schon in der Kindheit zu menstruieren beginnt.

Eine direkte *Behandlung* der fibrösen Knochendysplasie ist nicht möglich. Die dysplastischen Herde sind auch gegen Röntgenstrahlen unempfindlich. Bei Veränderungen im Bereich des proximalen Femurendes können jedoch orthopädische Operationen gute Erfolge zeitigen. Eine Ausräumung von Knochenherden und Füllung mit Knochenspänen kann mitunter angezeigt sein, hat jedoch nur dann Aussicht auf Erfolg, wenn sie nach Abschluß des Skeletwachstums und wirklich total erfolgt.

Die *Prognose* des Leidens ist gut, da es nach der Pubertät in der Regel zum Stillstand kommt. Eine maligne Entartung ist äußerst selten. Vererbung wurde bisher nie beobachtet. Eine bei Mädchen mitunter vorkommende enorm frühe Menarche ist ohne ernste Bedeutung, da es sich um einen — bis zum normalen Reifungsalter — anovulatorischen Cyclus handelt. Solche Individuen bleiben allerdings zumeist klein, da es im Rahmen der Pubertas praecox auch zu einem verfrühten Wachstumsabschluß kommt.

II. Metabolische und hormonell bedingte Osteopathien

Osteoporose

Unter Osteoporose versteht man eine lokalisierte oder universelle Knochenveränderung, die durch einen Mangel an Knochengewebe in knöchernen Organen gekennzeichnet ist. Dadurch werden diese gegenüber mechanischen Einwirkungen weniger widerstandsfähig und neigen zu Brüchen. Erst diese — oder sich aus ihnen ergebende Veränderungen — machen die Osteoporose zu einer Krankheit. Pathologisch muß man deshalb zwischen der anatomischen Veränderung an sich, bestimmten Manifestationsfaktoren (wie etwa brüsken mechanischen Einwirkungen) und daraus resultierenden Beschwerden oder Funktionsstörungen unterscheiden.

Eine Osteoporose ist keine eigenständige Krankheit, sondern lediglich ein jeweils gleiches

Ergebnis verschiedenartiger Einwirkungen auf das Skelet. So lassen sich klinisch verschiedene *Osteoporoseformen* unterscheiden, deren praktisch wichtigste folgende sind:

1. Die Involutionsosteoporose. Sie ist eine sehr häufige Skeletveränderung, die bei beiden Geschlechtern, besonders aber bei Frauen vorkommt und bei der sich zwei Typen unterscheiden lassen:

a) Die *präsenile*, etwa um das 50. Lebensjahr einsetzende und vorwiegend das Stammskelet erfassende Involutionsosteoporose, und b) die *senile*, sich langsamer entwickelnde, das ganze Skelet einbeziehende Osteoporose, die etwa der altersbedingten Atrophie der Haut oder des Fettgewebes vergleichbar ist. Infolge dieser lokalisatorischen Unterschiede ist die präsenile Involutionsosteoporose durch schmerzhafte Wirbeldestruktionen gekennzeichnet, wogegen die senile Osteoporose weitgehend symptomlos verläuft oder bei einem Sturz zu einem Knochenbruch — wie etwa zu einer Schenkelhalsfraktur — führt.

Der *Beginn* der praktisch wichtigeren *präsenilen Involutionsosteoporose* ist wenig charakteristisch. Die Betroffenen verspüren Rückenschmerzen, die sich anfangs vorwiegend beim Wechsel von der Ruhe in die Bewegung bemerkbar machen, später jedoch anhaltender werden und das Gefühl einer ernsteren Störung wachrufen. Eine Untersuchung ergibt zu diesem Zeitpunkt allerdings in der Regel weder klinisch noch röntgenologisch einen überzeugenden Befund. Trotzdem nehmen die Beschwerden weiter zu, und eines Tages verschlechtert sich der Zustand schlagartig: Bei einer akuten Beanspruchung, etwa beim Heben einer Last, tritt plötzlich ein heftiger Schmerz im Rücken auf, der jede weitere Bewegung unmöglich macht. Wenn dieser Schmerz im Lauf von Tagen auch wieder abklingt, so wird ein Befinden wie vor der Attacke doch nicht mehr erreicht, und wird jetzt ein Röntgenbild angefertigt, dann erkennt man eine deutliche Schattenverminderung der gesamten Wirbelsäule (s. Abb. 36) sowie an dem einen oder dem anderen Wirbelkörper eine Infraktion.

Der weitere *Verlauf* ist teils durch ständige, vielfach nachts besonders quälende Schmerzen, teils durch sich von Zeit zu Zeit wiederholende Attacken der geschilderten Art gekennzeichnet. Bleibt das Leiden unbehandelt, sinkt der Kranke immer mehr zusammen, und es können sich Größenverluste von über 10 cm ergeben. *Röntgenologisch* ist dieses Stadium durch eine zumeist hochgradige Schattenverminderung der Wirbelsäule sowie durch eine bogenförmige Krümmung derselben infolge verschiedenartiger Wirbeldeformierungen gekennzeichnet. *Klinisch* ergibt sich daraus ein Habitus, der durch den Rundrücken, den mit den Rippenbögen den Beckenrand fast berührenden Thorax sowie die charakteristischen, queren Bauchfalten die Ursache der Beschwerden der Kranken unschwer vermuten läßt.

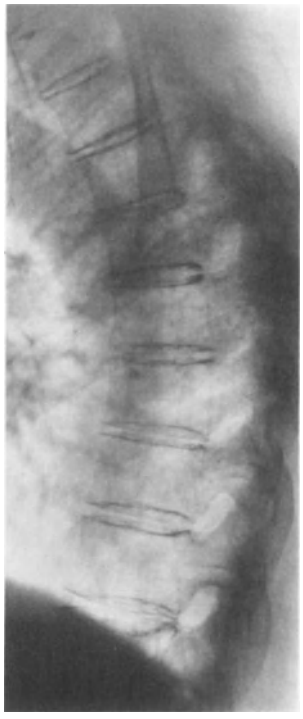


Abb. 36. Beginnende Involutionsosteoporose bei einer 54jährigen Frau. Beachte die rahmenartige Begrenzung der Wirbelkörper und die relative Schattendichte der Aorta als röntgenologische Zeichen des Knochengewebsschwundes

Die *Ursache* des Leidens ist nicht genau bekannt. Eine Zeitlang wurde das Nachlassen der Keimdrüsenhormonproduktion in der Menopause dafür verantwortlich gemacht und deshalb von einer „postmenopausischen Osteoporose" gesprochen. Später neigte man dazu, langdauernde Calciumbilanzstörungen als Ursache anzusehen. Wahrscheinlich müssen jedoch mehrere Faktoren an ein und demselben Individuum zusammenwirken, um eine derartige Veränderung zustande kommen zu lassen.

Die *Behandlung* des Leidens kann mit Gaben von Anabolica, mit hohen Dosen gut löslicher Calciumsalze sowie mit Natriumfluorid erfolgen. Ein befriedigendes Ergebnis läßt sich jedoch nur erzielen, wenn die Medikation mit einer entsprechenden Physicotherapie kombiniert wird. Zweck aller Maßnahmen ist, den Knochenschwund zum Stillstand zu bringen und reaktive Veränderungen, wie etwa Verspannungen der Muskulatur, zu beseitigen. Setzt eine Behandlung

rechtzeitig ein, ist die *Prognose* des Leidens in der Regel gut.

Im Gegensatz zur präsenilen ist die *senile Involutionsosteoporose* oder *Altersosteoporose* kein Leiden von Krankheitswert. Sie bedarf deshalb auch keiner Behandlung. Eine solche wird nur dann notwendig, wenn Komplikationen, wie etwa eine Schenkelhalsfraktur oder andere Brüche, auftreten. Sie besteht dann in Maßnahmen, die geeignet erscheinen, die Bruchheilung zu beschleunigen und die Immobilisierung der Kranken auf ein Minimum zu beschränken.

2. Idiopathische Osteoporose. So wird heute ein Leiden bezeichnet, das durch einen schon vor dem 40. Lebensjahr einsetzenden und oft rasch fortschreitenden, ätiologisch ungeklärten Knochengewebeschwund gekennzeichnet ist. Die davon Betroffenen beginnen an Rückenschmerzen zu leiden oder berichten über unerwartet aufgetretene Frakturen. Eine aus einem solchen Anlaß durchgeführte Röntgenuntersuchung ergibt meist eine unerwartet starke Osteoporose, vorwiegend im Bereich des Stammskelets.

Manchmal geht dem Auftreten der Erscheinungen ein Unfall voraus, der jedoch in keinem verständlichen Verhältnis zu den vorhandenen Veränderungen steht, manchmal eine Schwangerschaft, mitunter handelt es sich auch um Epileptiker. Stets ist es jedoch so, daß diese Momente lediglich als Manifestationsfaktoren verwertbar erscheinen, nicht jedoch als eigentliche Ursache der Osteopathie. Genau genommen handelt es sich also um eine *cryptogenetische Osteoporose*, jedenfalls aber um eine abnorme Situation, die zu schweren Veränderungen führen kann, nicht zuletzt deshalb, weil sich derartige Fälle vielfach als weitgehend therapieresistent erweisen.

3. Steroidosteoporose. So nennt man jene Osteoporose, die im Rahmen eines Morbus Cushing oder nach einer längerdauernden medikamentösen Gabe von ACTH oder von Cortisonoiden auftritt und offenkundig eine Folge der katabolen Wirkung bestimmter Steroide mit Glucocorticoidcharakter ist. Sie manifestiert sich *röntgenologisch* zunächst ebenfalls vorwiegend im Bereich des Stammskelets (s. Abb. 37), erfaßt aber im weiteren Verlauf das gesamte Knochensystem. Besonders charakteristisch ist dabei eine eigenartig fleckige Atrophie der Schädeldecke und eine auffallende Neigung zu abnormen Kalkablagerungen, etwa im Plexus arachnoideus, in größeren Gefäßen, im Callus von Frakturen sowie in (bei Hypercortizismus nicht selten vorkommenden) i.m. Hämatomen. *Klinisch* äußert sich diese Veränderung ebenso wie andere universelle Osteoporosen in Frakturen, vor allem im Bereich der Rippen und einzelner Wirbelkörper.

Abb. 37. „Steroidosteoporose" bei einem $10^1/_2$jährigen Mädchen, das wegen eines nicht anders zu beherrschenden rheumatischen Fiebers längere Zeit mit Cortison behandelt wurde

Die einzig wirksame *Behandlung* dieser Osteoporoseform besteht in einer Befreiung der Kranken von der Einwirkung abnormer Glucocorticoidmengen, also bei einem Morbus Cushing in einer Operation, im Fall einer iatrogenen Störung in einem Absetzen der entsprechenden Medikation. Die (zum Ausgleich der negativen Stickstoffbilanz) eine Zeitlang empfohlene Gabe von Anabolica hat die in sie gesetzten Erwartungen nicht erfüllt. Eine Behandlung mit Calcium ist angesichts der abnormen Neigung solcher Kranker zu dystrophischen Verkalkungen (vor allem im Bereich der Gefäße) riskant. Über den Wert einer Medikation von Natriumfluorid liegen noch keine Erfahrungen vor.

4. Die Inaktivitätsatrophie der Knochen ist ebenso wie die entzündliche Knochen- und Gelenkprozesse begleitende

Osteoporose eine grundsätzlich *lokalisierte Veränderung*. Eine in die gleiche Gruppe gehörende, pathogenetisch allerdings recht komplexe Erkrankung ist das *Sudeck-Syndrom*, das sowohl im Gefolge von Verletzungen wie auch bei verschiedenartigen Nervenirritationen im Bereich der Füße und der Hände sowie der benachbarten Extremitätenpartien auftreten kann (s. S. 383).

Die *Behandlung* dieser Veränderungen ist schwierig und nur auf Grund spezieller Erfahrung möglich.

5. Nicht selten ist eine höhergradige Stammskeletosteoporose das erste auffallende Zeichen einer malignen Knochenmarkerkrankung, wie etwa einer Plasmocytose oder einer Retikulose. Eine solche Osteoporose ätiologisch richtig zu deuten, ist vor allem wegen der schlechten Prognose wichtig. An die Möglichkeit einer solchen Genese einer Osteoporose sollte unter anderem dann gedacht werden, wenn eine mit osteoporotischen Veränderungen einhergehende Skeletaffektion auf keine der heute üblichen Behandlungsmethoden anspricht oder wenn eine solche Osteoporose mit einer höhergradigen Blutsenkungsbeschleunigung einhergeht.

Rachitis, Spätrachitis und Osteomalacie

Rachitis, Spätrachitis und Erwachsenenosteomalacie sind altersmäßig verschiedene Ausdrucksformen einer pathogenetisch gleichartigen Skeletveränderung, die darauf beruht, daß infolge einer abnormen Zusammensetzung des Blutes und der Gewebsflüssigkeit die zur Mineralisation der eiweißartigen Knochengrundsubstanz notwendige Konzentration an Calcium und Phosphat nicht erreicht wird und damit die Entwicklung harten Knochengewebes unterbleibt. Ätiologisch lassen sich folgende Formen einer solchen Störung unterscheiden:

a) Die hypovitaminotische Rachitis und Osteomalacie. Pathogenetisch liegt dieser Störung folgender Mechanismus zugrunde: Ein exogener oder endogener Mangel an Vitamin D führt zu einer ungenügenden Calcium- und Phosphataufnahme aus dem Darm, und gleichzeitig fehlt dieser Wirkstoff als essentielles Agens beim Mineralisationsvorgang an den Knochenbauplätzen. Die Folge davon ist eine schädliche Verschiebung des Calcium-Phosphat-Verhältnisses in der Gewebsflüssigkeit sowie eine Blockade des Einbaues von Calciumphosphat in die Knochengrundsubstanz. Die Bildung von Knochengewebe bleibt auf der Stufe kalklosen „Osteoids" stehen, und in dem Maß, als dieses an die Stelle reifen Knochengewebes tritt, werden die knöchernen Organe verformbar und bleiben bei Kindern im Wachstum zurück.

Eine entsprechende Zufuhr von Vitamin D beseitigt die pathologische Situation prompt: Calcium und Phosphat werden wieder regelrecht aufgenommen und verwertet, das Osteoid verkalkt, und sofern nicht ein Rückfall in einen Vitamin D-Mangelzustand erfolgt, verschwindet die Knochengewebsveränderung vollständig und kehrt nicht wieder. Knochenverbiegungen bleiben zwar bestehen, nehmen aber nicht zu.

b) Die nichthypovitaminotische (Vitamin D-resistente) Rachitis und Osteomalacie. Hier liegen die Verhältnisse anders: Es besteht kein Vitamin D-Mangel, sondern die Mineralstoffwechselstörung entspringt anderen Ursachen. Zur Unterhaltung einer regelrechten Knochengewebsverkalkung genügen physiologische Vitamin D-Mengen nicht, und auf eine therapeutische Zufuhr von solchen sprechen die vorhandenen Veränderungen nicht an. Der Organismus erscheint damit gegenüber dem Vitamin D „resistent". Tatsächlich ist es jedoch nicht so, sondern es bedarf lediglich unphysiologisch hoher, ja vielfach sogar an der Grenze der Toxicität stehender Dosen dieses Wirkstoffes, um eine Knochengewebsmineralisation zu erzielen. Wird die Vitamin D-Zufuhr unterbrochen oder auch nur reduziert, dann treten bald wieder rachitische bzw. osteomalacische Veränderungen auf und zeigen damit an, daß durch die Gabe von Vitamin D nicht ein spezifischer Mangelzustand beseitigt, sondern lediglich eine Stoffwechselstörung anderer Art kompensiert wurde.

Die Ursachen solcher Störungen sind mannigfach und heute nur zum Teil bekannt. Sie können angeboren oder erworben sein und sich früher oder später im Leben als Knochenerweichung manifestieren. Sie können mit anderen Stoffwechselstörungen vergesellschaftet sein und eine dementsprechend unterschiedliche Prognose aufweisen. Die Behandlung ist von Fall zu Fall verschieden, bei richtiger Durchführung jedoch zumeist erfolgreich. Sie erfordert stets eine sorgsame Überwachung, zumal sie in der Regel über längere Zeiträume — ja unter Umständen lebenslang — erfolgen muß.

Heute bekannte Krankheitsbilder dieser Gruppe sind:

Die genuine Vitamin D-resistente Rachitis. Ihr liegt ein Erbleiden zugrunde, das in einer noch nicht bekannten Weise den physiologischen Vitamin D-Wirkungsmechanismus blockiert. Das Leiden setzt immer schon im frühen Kindesalter ein und führt unbehandelt zu schweren Skeletveränderungen. Es kann mit Erreichen der Skeletreife klinisch zum Stehen kommen oder aber auch das ganze Leben lang florid bleiben. Die Vererbung erfolgt dominant.

Die pseudo-hypovitaminotische Osteomalacie des Erwachsenen. Sie gleicht in allen wesentlichen Merkmalen einer hypovitaminotischen Osteomalacie, hat jedoch mit einem Vitaminmangel nichts zu tun und reagiert auch nicht auf kleine Dosen von Vitamin D. Das Leiden tritt erst im Erwachsenenalter auf, ist nicht vererbbar, sondern beruht allem Anschein nach auf einem erworbenen Defekt, der die physiologische Wirkung von Vitamin D blockiert.

Die glucosurische Osteopathie. Sie präsentiert sich ebenfalls als eine im Erwachsenenalter auftretende Osteomalacie nicht hypovitaminotischer Genese. Im Gegensatz zur pseu-

do-hypovitaminotischen Osteomalacie findet man jedoch hier keine Störung des Calciumshaushaltes, wohl aber eine abnorme Phosphatclearance sowie zeitweise eine renale Glucosurie und (oder) Hyperaminoacidurie. Man glaubt deshalb, daß der maßgebliche Defekt in einer tubulären Nierenfunktionsstörung besteht. Hinweise auf eine Vererbbarkeit des Leidens wurden bisher nicht gefunden. Es dürfte sich vielmehr mit größter Wahrscheinlichkeit um eine erworbene Veränderung handeln.

Ein ähnliches Krankheitsbild kommt im Kindesalter vor und wird als *Debré-De Toni-Fanconi-Syndrom* bezeichnet. Hierbei handelt es sich vermutlich um eine Heredopathie, deren Fortpflanzung vielleicht nur deshalb so selten ist, weil die Mehrzahl der Kranken vor der Pubertät stirbt.

Einer tubulären Partialfunktionsstörung entspringt auch die Osteomalacie, die sich unter bestimmten Bedingungen auf der Basis einer sog. *idiopathischen Hypercalciurie* entwickelt. Das Wesen dieser Störung besteht darin, daß die Niere bis zu einem gewissen Grad die Fähigkeit verliert, die Calciumausscheidung im Harn dem Angebot der Nahrung entsprechend zu variieren, und ständig mehr oder weniger Calcium passieren läßt. Die Folge davon ist ein Calciumverlust, der aus dem Bestand des Skelets gedeckt wird. Normalerweise führt das zu einer Osteoporose; wenn jedoch eine knappe Vitamin D-Versorgung hinzutritt, kann sich das Vollbild einer Osteomalacie entwickeln. Auch diese Störung wird irgendwann — unter Umständen schon im Kindesalter — erworben. Sie ist häufig mit calciumhaltigen Konkrementbildungen in den Harnwegen verbunden.

Eine in ihrer Pathogenese noch weitgehend ungeklärte Störung, die ebenfalls zu einer mehr oder weniger schweren Rachitis oder Osteomalazie führen kann, ist die sog. *renale tubuläre Acidose*. Sie fällt ebenfalls durch die häufige Kombination mit Nierenkonkrementen auf sowie durch das gelegentliche Auftreten von paroxysmalen Lähmungen. Die Störung ist auf einen komplexen tubulären Defekt zurückzuführen, der im wesentlichen darin besteht, daß die renale Säureeliminierung ungenügend ist. Darüber hinaus finden sich allerdings noch andere tubuläre Partialfunktionsstörungen, von denen — neben der Acidose — wahrscheinlich die den Calcium- und Phosphatstoffwechsel betreffenden für das Zustandekommen rachitisch-osteomalacischer Skeletveränderungen verantwortlich sind. Auch hierbei handelt es sich um keine Heredopathie, sondern um eine — zumeist schon im frühen Kindesalter — erworbene Störung.

Auch eine *glomeruläre Niereninsuffizienz* kann zu mehr oder weniger rein rachitisch-osteomalacischen Knochenveränderungen führen. Pathogenetisch wirken dabei wahrscheinlich verschiedene Faktoren zusammen. Obzwar solche Fälle selten sind, kann das Ergebnis eine Verkalkungsstörung des Knochengewebes sein, die der einer hypovitaminotischen Rachitis oder Osteomalacie durchaus gleicht. Die Kenntnis dieser möglichen Ursache ist vor allem wegen der schlechten Prognose wichtig.

Die Unterscheidung dieser Krankheitsbilder erfolgt in erster Linie auf Grund chemischer Merkmale (s. Tabelle 8).

Trotz verschiedener Ursachen ist die *Klinik* der Osteomalacie weitgehend gleich. Die Kranken klagen über zunächst uncharakteristische, rheumatoide Schmerzen, vor allem beim Übergang von der Ruhe in die Bewegung sowie beim Husten und Niesen. Allmählich stellt sich aber auch eine recht charakteristische Gangstörung ein, die dem Bedürfnis der Kranken entspricht, beim Gehen die Muskulatur des Hüftgelenkes möglichst wenig zu beanspruchen (sog. Watschelgang). Bei Männern ist das Unvermögen, beim Anziehen der Hose auf einem Bein zu stehen, eine charakteristische Angabe. Bei der Untersuchung fällt ferner eine ausgeprägte Schmerzhaftigkeit der Rippen bei einem federnden Druck auf den Thorax auf.

Tabelle 8. *Übersicht der chemischen Befunde bei Rachitis und Osteomalacie verschiedener Ätiologie*

Krankheitsbild	Sulkowitch-Probe	Reaktion des Harnes	Aminosäuren im Harn	Ca im Serum	P im Serum	Rest-N im Blut	Alkalireserve im Blut	Alkalische Phosphatase im Serum
Hypovitaminotische Rachitis und Osteomalacie	0 bis +	sauer	N	↓N	↓	N	N	↑
Pseudo-hypovitaminotische Osteomalacie	0 bis +	sauer	N	↓N	↓	N	N	↑
Genuine Vitamin D-refraktäre Rachitis	0 bis +	sauer	N	N	↓	N	N	↑
Glucosurische Osteopathie	+ + bis + + +	sauer bis neutral	N↑	N	↓	N	↓N	↑
DeToni-Debré-Fanconi-Syndrom	+ + + bis + + + +	neutral bis alkalisch	↑↑↑	N	↓	N	↓	N↑
Idiopathische Hypercalciurie	+ + + bis + + + +	sauer	N	N	↓	N	N	N↑
Renale tubuläre Acidose	+ + + bis + + + +	neutral bis alkalisch	N	N↑	↓N↑	N	↓	N↑
Renale Rachitis und Osteomalacie	0 bis +	sauer	N	↓	↑	↑	↓	↑

N = normal; ↑ = vermehrt; ↓ = vermindert.

Röntgenologisch ist eine Osteomalacie durch eine eigenartig „verwaschene" Knochenstruktur sowie durch das Vorhandensein sog. *Looserscher Umbauzonen* an besonders beanspruchten Stellen des Skelets, wie etwa an den Femurhälsen, an den Schambeinästen (s. Abb. 38) oder an den Rippen, gekennzeichnet. Knochenverkrümmungen treten hingegen nur bei besonders schweren bzw. langdauernden Fällen von Osteomalacie auf. Typische Veränderungen dieser Art sind etwa der sog. *Glockenthorax* oder das *Kartenherzbecken.*

Abb. 38. Umbauzonen in den Schambeinästen und beginnende „kartenherzförmige" Deformierung des Beckens bei einer Frau mit nicht-hypovitaminotischer Osteomalacie

Die *Diagnose* ist zweifelsfrei nur histologisch (d.h. durch Knochenbiopsie) zu stellen. Kennzeichnend ist dabei das Auftreten von mangelhaft verkalktem Knochengewebe (Osteoid) anstelle normaler Tela ossea. Es muß jedoch betont werden, daß das histologische Bild keine Spezifizierung einer Osteomalacie erlaubt. Hierzu sind vielmehr bestimmte chemische Befunde notwendig (s. Tabelle 8).

Die *Behandlung und Prognose* ist der jeweiligen Ursache entsprechend verschieden. Eine Übersicht zeigt die Tabelle 9.

Hyperparathyreotische Osteopathie (Morbus Recklinghausen und renale Osteodystrophie)

Wie bereits an anderer Stelle aufgeführt (s. S. 301ff.), produzieren die Nebenschilddrüsen ein Hormon, das an der Aufrechterhaltung einer biologisch optimalen Konzentration von Calcium und Phosphor im Blut und in der Gewebsflüssigkeit beteiligt ist. Die Regelung ihrer Aktivität erfolgt durch Selbststeuerung in der Weise, daß jede Neigung zur Hypocalcämie oder zur Hyperphosphatämie zu einer Mehrproduktion des Inkretes führt. Störungen können dadurch entstehen, daß a) die Entwicklung eines — gutartigen oder bösartigen — Adenoms eine ungeregelte Mehrproduktion von Hormon zur Folge hat oder daß b) eine das Calcium oder das Phosphor betreffende Mineralstoffwechselstörung eine Aktivitätssteigerung der Gl. parathyreoidae nach sich zieht. Im ersten Fall spricht man von einem *primären*, im zweiten von einem *sekundären Hyperparathyreoidismus.*

Die physiologischen Angriffspunkte des Nebenschilddrüsenhormons sind einerseits das Skelet und andererseits bestimmte Teile des Tubulussystems der Niere. Aus dem Skelet setzt das Hormon Calcium durch Anregung der Osteoklasie frei; im Bereich der Nierentubuli hemmt es die Rückresorption von Phosphat und steigert dadurch die renale Phosphatausscheidung. Beide Wirkungen gehen unter physiologischen wie unter pathologischen Bedingungen Hand in Hand. Die Folgen eines primären oder eines sekundären Hyperparathyreoidismus sind deshalb im Bereich des Knochensystems grundsätzlich gleich und durch eine mehr oder weniger lebhafte osteoklastische Aktivität sowie durch eine entsprechende Umwandlung des Knochenmarks gekennzeichnet. Gleichwohl spricht man im Fall eines primären Hyperparathyreoidismus von einer *Osteodystrophia fibrosa generalisata* bzw. von einem *Morbus Recklinghausen*, im Falle eines auf Grund einer glomerulären Niereninsuffizienz (als der häufigsten Ursache) auftretenden sekundären Hyperparathyreoidismus von einer *renalen Osteodystrophie.* Die Zusammenfassung beider Bezeichnungen als *hyperparathyreotische Osteopathie* soll die pathogenetische Einheit der klinisch naturgemäß verschiedenen Krankheitsbilder zum Ausdruck bringen.

a) Osteodystrophia fibrosa generalisata (Recklinghausensche Krankheit)

Das Leiden beginnt wie viele Osteopathien uncharakteristisch und wird deshalb meist erst in fortgeschritteneren Stadien erkannt. Es ist darum wichtig, sich vor Augen zu halten, daß an seinem Anfang eine *Mineralstoffwechselstörung* steht, die durch eine Tendenz zur Hypercalcämie und zur Hypophosphatämie gekennzeichnet ist. Eine solche Mineralverschiebung ist auch die Ursache bestimmter *Symptome und Komplikationen*, die gegebenenfalls an das Vorliegen eines primären Hyperparathyreoidismus denken lassen können. Es sind das: Polyurie, Durst und ein allmählich zunehmendes, uner-

Tabelle 9. *Übersicht der therapeutischen Maßnahmen bei verschiedenen ätiologischen Formen der Osteomalacie*

Krankheitsbild	Grundsätzliche Therapie	Zusätzliche medikamentöse Maßnahmen	Kontrolle	Prognose	Besondere Hinweise
Hypovitaminotische Osteomalacie	Vitamin D in Dosen von 20—30 mg per os oder in wäßriger Lösung i.m. während mehrerer Wochen; dann evtl. prophylaktisch 40—60 mg in öliger Lösung i.m. alle 3 Monate	Calcium bis zur Normalisierung der Calciumausscheidung im Harn	Sulkowitch-Probe[a] im Harn, alkalische Phosphatase im Serum, Röntgen	gut	Ursache des Vitaminmangels beachten und wenn möglich beseitigen
Pseudohypovitaminotische Osteomalacie und genuine Vitamin D-refraktäre Rachitis bei Erwachsenen	Vitamin D in hohen Dosen (10—15 mg alle 3 Tage) per os als Dauermedikation	evtl. Cortisonoide in mittleren Dosen	Sulkowitch-Probe[a] im Harn, Calciumspiegel im Serum, Reststickstoff im Blut, alkalische Phosphatase im Serum, Röntgen	mäßig gut	auf Symptome einer Vitamin D-Intoxikation achten!
Glucosurische Osteopathie und renale tubuläre Acidose	Vitamin D in hohen Dosen (10—15 mg alle 3 Tage) per os als Dauermedikation	alkalische Mischpulver oder Sholsche Lösung[b]	Alkalireserve im Blut, Calcium- und Kaliumspiegel im Serum, Reststickstoff im Blut, alkalische Phosphatase im Serum	mäßig gut	auf Harnwegsinfektionen achten bzw. sie in geeigneter Weise bekämpfen
Idiopathische Hypercalciurie	Vitamin D in Dosen von 10—15 mg pro Woche per os bis zur Heilung der Osteomalacie; dann Calcium per os als Dauermedikation		Calciumspiegel im Serum, Reststickstoff im Blut, alkalische Phosphatase im Serum, Röntgen	gut	auf Harnwegsinfektionen achten bzw. sie in geeigneter Weise bekämpfen
Osteomalacie infolge glomerulärer Niereninsuffizienz	Vitamin D in Dosen von 10—15 mg pro Woche per os bis zur Heilung der Osteomalacie		Reststickstoff im Blut, Calcium- und Phosphorspiegel im Serum, Alkalireserve im Blut	schlecht	Kontrollen kurzfristig durchführen!

[a] Die Probe wird so ausgeführt, daß man etwa 5 ml Mischharn mit der gleichen Menge einer Lösung von 2,5 g Ammonoxalat, 2,5 g Oxalsäure und 5 ml Eisessig in 150 ml Aqua dest. versetzt und nach 2—3 min den Grad der auftretenden Trübung beurteilt. Normalerweise enthält der Harn soviel Calcium, daß sich eine deutliche, allmählich zunehmende Trübung einstellt. Einen solchen Ausfall bezeichnet man mit + + bis + + +. Bei Hypocalciurie zeigt sich nur eine schwache oder gar keine Trübung (+ bis 0), wogegen eine solche bei Hypercalciurie besonders rasch und intensiv auftritt (+ + + + und mehr).

[b] Sholsche Lösung: Acid. citr. 140,0, Natr. citr. 98,0, Aqua font. ad 1000,0. In mehreren Einzelportionen bis zu einer Tagesmenge von 100—150 ml zu geben.

klärliches Übelkeitsgefühl; eine subjektive und objektive Muskelschwäche sowie allenfalls auch neuromuskuläre Reflexanomalien; calciumhaltige Nierenkonkremente und konsekutive Pyelonephritiden; Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüre; chronische Pankreatitiden. Klinisch wahrnehmbare Skeletveränderungen treten hingegen erst relativ spät auf, obschon röntgenologisch einigermaßen charakteristische Erscheinungen schon früher vorhanden sein können. Solche sind: Eine diffuse, das gesamte Skelet betreffende Verminderung der Schattendichte, eine holzwurmartige Aufsplitterung der Corticalis langer Röhrenknochen, ein Verschwinden der Diploe am Schädeldach (s. Abb. 39) und der Alveolarkompakta an den Kiefern; osteolytische Veränderungen an den Finger- und Zehenendgliedern sowie im Bereich des Schultergürtels; das Auftreten von (Pseudo-)Cysten und von Spontanfrakturen, sowie in schwersten Fällen auch von osteomalacieähnlichen Knochendeformierungen, wie etwa einem „Glockenthorax" oder einem „Kartenherzbecken".

Die *Diagnose* ergibt sich aus solchen Veränderungen zusammen mit entsprechenden chemischen (s. Tabelle 10) und histologischen Befunden.

b) Renale Osteodystrophie

An der Steuerung des für die Knochengewebsverkalkung entscheidend wichtigen Calcium-Phosphor-Stoffwechsels ist

Abb. 39. Typische Knochenveränderungen am Schädel bei primärem Hyperparathyreoidismus: „Wurmstichige" Auflockerung der Knochenstruktur und einzelne rundliche Aufhellungen als Ausdruck einer abnormen Osteoklasie

auch die Niere beteiligt. Ihre Wirkung entspricht der eines Ventiles, das durch Variation der Ausscheidung eine optimale Konzentration von Calcium und Phosphor im Blut und in der Gewebsflüssigkeit aufrechterhält. Diese Tätigkeit wird durch das Hormon der Nebenschilddrüsen beeinflußt, das die Phosphatausscheidung im Harn durch Drosselung der Rückresorption in den Nierentubuli zu steigern und dadurch einer eventuellen Phosphatvermehrung in der extracellulären Flüssigkeit entgegenzuwirken vermag.

Die Tendenz zu einer solchen ergibt sich, wenn das Glomerulussystem der Niere erkrankt und dadurch die Filtrationsleistung abnimmt. Eine derartige Situation führt auf Grund der geschilderten Kopplung zu einer vermehrten Produktion von Nebenschilddrüsenhormon bzw. zu einem *sekundären (reaktiven) Hyperparathyreoidismus*. Hierdurch wird die tubuläre Phosphatrückresorption vermindert, gleichzeitig kommt es aber zu einer Steigerung der Osteoklasie und der Osteoplasie, ähnlich einem primären Hyperparathyreoidismus. Da bei schweren Störungen der Glomerulusfunktion aber aus noch nicht geklärten Gründen auch immer eine Tendenz zur Hypocalcämie besteht, bleibt neugebildete Knochengrundsubstanz unverkalkt, und so kommt es, daß als Folge derartiger Nierenkrankheiten Knochenveränderungen auftreten können, die von rein fibro-

Tabelle 10. *Befunde bei verschiedenen Formen eines Hyperparathyreoidismus*

Befund	Primärer Hyperparathyreoidismus	Sekundärer Hyperparathyreoidismus	Hyperplasiogenes Adenom
Farbe des Harnes	unauffällig	hell	hell
Konzentration des Harnes	Hyposthenurie	Isosthenurie	Hyposthenurie
Calciumausscheidung im Harn	vermehrt	vermindert	vermindert
Calciumgehalt im Serum	mehr oder weniger stark vermehrt	in der Regel vermindert	vermehrt
Phosphorgehalt im Serum	vermindert	vermehrt	vermehrt
Rest-N im Blut	normal	vermehrt	vermehrt
Alkalische Phosphatase im Serum	mehr oder weniger stark vermehrt	mehr oder weniger stark vermehrt	stark vermehrt
Hydroxyprolinausscheidung im Harn	vermehrt	vermehrt	stark vermehrt

osteoclastischen Destruktionen über gemischte Läsionen bis zu rein osteomalacischen Defekten (s. S. 377) alle Übergänge aufweisen können.

Die *klinischen Erscheinungen* der durch eine chronische Niereninsuffizienz hervorgerufenen Knochenveränderungen reichen von völliger Symptomlosigkeit bis zu schwersten Skeletdeformierungen. Das breiteste Spektrum findet sich im Kindesalter.

Chronische Nierenleiden können während des Wachstums zu einem Entwicklungsrückstand führen, der als *renaler Infantilismus* oder als *renaler Zwergwuchs* bezeichnet wird. Er betrifft die körperliche, geistige und sexuelle Entwicklung in gleicher Weise. Seine individuelle Ausprägung ist jedoch recht unterschiedlich, ohne daß sich sagen läßt, wovon das abhängt. Eine derartige Entwicklungshemmung ist auch nicht an das Vorhandensein einer Osteodystrophie gebunden, oft allerdings mit einer solchen vergesellschaftet. In einem solchen Fall spricht man von einer *renalen Rachitis*, obwohl das histologische Bild der Knochenveränderung von dem einer klassischen Rachitis zumeist mehr oder weniger stark abweicht.

Das auffallendste klinische Symptom sind in der Regel Beinverkrümmungen, zu denen sich bei älteren Kindern und Jugendlichen der schon erwähnte Infantilismus gesellt. Die Betroffenen wirken ungesund, klagen jedoch kaum über Schmerzen. Oft leiden sie an einem quälenden Durst infolge Polyurie, was zur fälschlichen Annahme eines Diabetes insipidus führen kann. Eine renale Osteodystrophie im Kindesalter kann ferner mit Läsionen an den Epiphysenfugen einhergehen und zu multiplen Epiphysiolysen führen.

Das Bild der renalen Osteodystrophie bei Erwachsenen ist anders, insofern nämlich, als die Knochenveränderungen äußerlich nicht hervortreten. Mitunter zeigt das Röntgenbild etwas, zumeist ist jedoch die Diagnose einer renalen Osteodystrophie eine histologische, entweder auf Grund einer bei Lebzeiten vorgenommenen Knochenbiopsie oder im Zug einer Autopsie solcher Kranker. Es gibt freilich Ausnahmen, und bei diesen kann die Osteopathie so im Vordergrund stehen, daß das Nierenleiden zunächst übersehen wird.

Sofern man freilich an ein solches denkt und es zu erfassen trachtet, findet man stets eine Reststickstofferhöhung im Blut, häufig eine Acidose, oft eine Hyperphosphatämie sowie in fortgeschrittenen Stadien der Niereninsuffizienz auch eine Hypocalcämie. Der Harn solcher Kranker ist zumeist auffallend hell, und sein spezifisches Gewicht bewegt sich um 1010 (s. Tabelle 10).

Die *Prognose* derartiger Fälle ist begreiflicherweise schlecht. Sie gehen alle über kurz oder lang an einer Urämie zugrunde.

Im Rahmen einer reaktiven (diffusen) Nebenschilddrüsenhyperplasie kann sich gelegentlich ein sekundäres („hyperplasiogenes") Adenom in einem Epithelkörperchen entwickeln, das sich dann wie eine genuine („primäre") Nebenschilddrüsengeschwulst verhält. Solche Fälle gleichen histologisch, röntgenologisch und klinisch einer — besonders schweren — Recklinghausenschen Krankheit, unterscheiden sich jedoch durch bestimmte chemische Befunde (Hypercalcämie plus Hyperphosphatämie, Vermehrung der Hydroxyprolinausscheidung im Harn, jedoch keine Hypercalciurie) von ihr (s. Tabelle 10). Sie zu erkennen ist deshalb wichtig, weil ihnen durch eine Operation zumindest vorübergehend geholfen werden kann, was bei einem reinen sekundären Hyperparathyreoidismus begreiflicherweise kaum möglich ist.

Skeletveränderungen bei Morbus Cushing und bei iatrogenem Hypercortizismus

Das Cortisol der Nebennierenrinde sowie die synthetischen Cortisonoide hemmen die Aktivität der Bildungszellen der Stützgewebe und verändern dadurch auch deren Produkt — die jeweilige Grundsubstanz — quantitativ und qualitativ. Die Folge davon ist eine Anzahl von Veränderungen klinischer Art, die sowohl bei Morbus Cushing als auch bei iatrogenem Hypercortizismus auftreten und zu mehr oder weniger schweren Defekten am Skelet führen können.

Am bekanntesten ist die sog. *Steroidosteoporose*, die bereits auf S. 374 besprochen wurde. Pathogenetisch mit ihr eng verwandt ist die *Hypostose*, die auftritt, wenn abnorme Glucocorticoidmengen auf ein noch unreifes Knochensystem einwirken, und die bei Kindern zu einer Wachstumshemmung und zu eindrucksvollen röntgenologischen Veränderungen, namentlich im Bereich der Wirbelsäule, führen kann (s. Abb. 37). Weitere, früher wenig beachtete, mit der zunehmenden therapeutischen Anwendung von Cortisonoiden jedoch täglich größere Bedeutung gewinnende Skeletschäden sind *Knocheninfarkte* und konsekutive *aseptische Knochennekrosen*, vor allem an den Femurköpfen, sowie eine *dissezierende Osteochondrolyse*, die zu einer Abhebung der Knorpelkappen an großen Gelenken und zu nachfolgenden arthrotischen Veränderungen führt.

Alle diese Schädigungen kommen in gleicher Weise beim genuinen wie beim iatrogenen Hypercortizismus (d.h. nach medikamentöser Gabe von ACTH oder von Cortisonoiden) vor. Besonders gefährdet sind Individuen und Skeletabschnitte, bei denen eine lebhafte Gewebserneuerung erfolgt, da dort minderwertiges „Cortisongewebe" besonders reichlich an die Stelle von normalem Gewebe tritt. Die Ansicht, daß Cor-

tison nur bei Menschen zu Knochenschäden führe, die entweder alt oder durch ein Leiden inaktiv sind, ist falsch. Auch die Auffassung, daß sich solche Schäden durch die Verwendung spezieller Cortisonoide oder durch eine gleichzeitige Gabe von Anabolica vermeiden lassen, trifft nicht zu: Tatsächlich ist jeder Mensch, der längere Zeit hindurch unter dem Einfluß abnormer Glucocorticoidmengen steht, von ihnen bedroht, und manche dieser Schäden, wie etwa die geschilderten Gelenkveränderungen, können sogar schon nach wenigen Monaten auftreten.

Was die *Prognose* solcher Veränderungen betrifft, muß zwischen reversiblen und irreversiblen unterschieden werden. Zu den ersten gehören die Steroidosteoporose und die Wachstumsstörungen bei Kindern. Sie sind voll rückbildungsfähig, wenn die abnorme Glucocorticoidwirkung ausgeschaltet wird. Einer besonderen Behandlung bedarf es unter dieser Voraussetzung nicht. Die nicht reversiblen Skeletveränderungen führen hingegen stets zu einer mehr oder weniger schweren, bleibenden Invalidität.

III. Infektiöse Osteopathien

Die Ansiedlung pathogener Keime in Knochen führt zu entzündlichen oder zu proliferativen Veränderungen, die von den Gefäßen bzw. vom Markraum ausgehen und das Knochengewebe erst in weiterer Folge beeinträchtigen. Eine Entzündung der Beinhaut wird als *Periostitis*, eine des Knochenmarks als *Osteomyelitis* bezeichnet. Von einer *Ostitis* kann man sprechen, wenn ein entzündlicher Prozeß von den Haversschen Kanälen seinen Ausgang nimmt.

Infektiös-entzündliche Knochenveränderungen können durch Übergreifen eines entsprechenden Prozesses von der Nachbarschaft entstehen oder auf hämatogenem Wege zustande kommen. Als Krankheitserreger können verschiedene Mikroben fungieren, und je nach ihrer speziellen Eigenart entwickeln sich mehr oder weniger typische Krankheitsbilder. Im einzelnen sind folgende von Bedeutung:

Die sog. unspezifische Osteomyelitis

Sie wird vorwiegend durch Staphylokokken, aber auch durch Streptokokken, Pneumokokken, Pyoceaneus- oder Friedländer-Bacillen verursacht. Sie etabliert sich zumeist in den Metaphysen langer Röhrenknochen, kann aber auch an anderen Stellen, wie z.B. an einem Wirbel, vorkommen. Sie entwickelt sich entweder nach einer infizierten Verletzung oder im Anschluß an einen anderen bakteriellen Prozeß, wie etwa einer Angina, einem Furunkel oder ähnlichem. Das Intervall zwischen der primären bakteriellen Affektion und dem Ausbruch einer konsekutiven Osteomyelitis kann recht verschieden sein und mitunter Jahre betragen.

Bei akutem Verlauf beginnt die Erkrankung mit Schmerzen im befallenen Knochenabschnitt und geht später mit einer lokalen Schwellung und Rötung sowie mit Fieber und evtl. auch Schüttelfrost einher. In chronischen Fällen ist das klinische Bild hingegen oft uncharakteristisch, und nur eine Röntgenaufnahme vermag die rheumatoiden Schmerzen, die subfebrilen Temperaturen und eine Blutsenkungsbeschleunigung zu erklären.

Die übliche Folge einer Osteomyelitis ist eine umschriebene *Knochennekrose*, durch die die erkrankte Partie vom noch lebensfähigen Knochen gelöst und als Sequester isoliert wird. Die häufigste Ursache einer solchen Entwicklung ist die Unterbrechung der Blutzirkulation durch den entzündlichen Prozeß, und die Störung der Zirkulation hat auch zur Folge, daß der Sequester nicht zur Resorption gelangt, sondern von Eiter umspült in der Destruktionshöhle liegen bleibt und wie ein Fremdkörper den Krankheitsprozeß unterhält. So entwickelt sich ein chronisches Leiden, das von sich aus keine Möglichkeit einer Heilung besitzt.

Die *Behandlung* solcher Knochenveränderungen gehört in die Hand des Chirurgen, sobald die Diagnose feststeht. Das entscheidende Problem ist dabei, die nekrotischen Knochenpartien total zu entfernen und die noch lebensfähigen bakterienfrei zu machen. Wegen der besonderen Zirkulationsverhältnisse in den Knochen stößt das freilich oft auf Schwierigkeiten. Zufriedenstellende Erfolge sind deshalb nicht leicht zu erzielen.

Knocheneiterungen nach Typhus, Paratyphus und Morbus Bang

Auch im Gefolge dieser Erkrankungen — nach Infektion mit Brucellen allerdings viel seltener als nach einer mit Keimen der Typhus-Paratyphusgruppe — kann es zum Auftreten einer Osteomyelitis oder eines Knochenabscesses kommen. Sitz solcher Veränderungen sind die langen Röhrenknochen, aber auch die Wirbel (wo die typhöse Caries der tuberkulösen heute zahlenmäßig nahezu gleichkommt) und andere.

Die Kenntnis dieser ätiologischen Möglichkeiten einer entzündlichen Knochenveränderung ist vor allem wegen der *Behandlung* wichtig, haben doch hier die Antibiotica z.T. recht gute Chancen eröffnet. Grundsätzlich ist die Behandlung aber auch dabei eine chirurgische. Die *Prognose* solcher Veränderungen ist im allgemeinen besser als die einer unspezifischen Osteomyelitis.

Knochentuberkulose

Auch die Knochentuberkulose ist eine Ostitis bzw. eine Osteomyelitis, die sich, von einem

Streuherd ausgehend, hämatogen entwickelt. Zwischen der Streuung und der klinischen oder röntgenologischen Manifestation oder Knochenveränderung besteht zumeist ein längeres Intervall, das rückblickend zumeist schwer zu ermessen ist. Es bereitet deshalb oft Schwierigkeiten zu entscheiden, wie lang ein tuberkulöser Knochenprozeß schon besteht und wie er sich weiter entwickeln wird. Ja mitunter ist es nicht einmal leicht, ihn — namentlich in seinem Anfangsstadium — überhaupt zu erkennen und ihn von einer unspezifischen Osteomyelitis zu unterscheiden.

Der Grund hierfür ist der, daß ein derartiger Prozeß zwar schleichend und mit einer Neigung zur „kalten" Einschmelzung verläuft, trotzdem aber gelegentlich mit allen Zeichen einer „heißen" Entzündung einhergehen und damit an eine andere Genese denken lassen kann. Gleichwohl soll man stets auch eine Knochentuberkulose in Betracht ziehen, wenn es sich etwa um einen Prozeß an der Wirbelsäule oder im Bereich eines großen Gelenkes handelt, wenn Kinder davon betroffen sind oder wenn das Blutbild eine stärkere Lymphocytose zeigt.

Eine gewisse Hilfe vermag dabei eine tuberkulostatische Behandlung zu geben, da sie die Allgemeinerscheinungen zumeist prompt beeinflußt. Man darf allerdings nicht vergessen, daß gerade die Knochentuberkulose zur Mischinfektion neigt und es deshalb vorkommen kann, daß ein lediglich gegen Tuberkelbacillen gerichtetes Mittel für einen vollen Erfolg nicht ausreicht. Dennoch hat sich die Prognose der Knochentuberkulose in den letzten Jahren entscheidend gebessert. Das Endergebnis ist allerdings in der Regel eine Defektheilung, zumeist in Form einer Gelenkversteifung.

Die *Behandlung* einer Knochen- oder Gelenktuberkulose (was klinisch nicht immer klar zu trennen ist) besteht heute aus a) einer Ruhigstellung der osteo-artikulären Funktionseinheit, in der sich der Herd befindet, aus b) einer Chemotherapie mit Tuberkulostatica, bzw. bei Vorliegen einer Mischinfektion aus einer geeigneten Kombination solcher Mittel mit Antibiotica, aus c) chirurgischen Maßnahmen, die darauf abzielen, die entsprechenden Medikamente in den Knochenherd einzubringen sowie aus d) allgemeinen Verordnungen antituberkulöser Art, etwa in Form einer Heliotherapie. Die früher üblichen Heilstättenaufenthalte — die in der Regel mindestens 1 Jahr betrugen — sind dadurch erheblich kürzer, wenn nicht völlig überflüssig geworden. Voraussetzung ist allerdings, daß die individuelle Situation einigermaßen günstig ist, d.h. Lokalisation, Entwicklungsstadium und Beschaffenheit des Prozesses eine Konzentration der Maßnahmen zuläßt.

Knochenlues

Eine von der Mutter auf den Fetus übertragene *konnatale Syphilis* bewirkt schon in utero Knochenveränderungen. Anatomisch entsprechen diese einer Störung der enchondralen Knochenbildung, die mehr oder weniger ausgeprägt sein kann. In der postnatalen Weiterentwicklung können periostitische oder ostitische Veränderungen (Knochengummen) auftreten.

Der Verlauf einer konnatalen Knochenlues ist grundsätzlich gutartig, und sie kann auch ohne Behandlung abheilen. Diese spontane Heilungstendenz wird als ein Zeichen dafür angesehen, daß viele der röntgenologisch erkennbaren Veränderungen lediglich vorübergehende Ossifikationsstörungen darstellen und nicht auf die Anwesenheit eines syphilitischen Granulationsgewebes zurückzuführen sind. Trotzdem muß jeder derartige Fall antiluetisch behandelt werden.

Latente Spirochätenherde können bereits im 3.—6. Lebensjahr zu einem *Frührezidiv* führen. Eine konnatale Lues kann sich aber auch erst im Adoleszentenalter manifestieren und dann heikle diagnostische Probleme aufwerfen. Das um so mehr, als ihre röntgenologisch erfaßbaren Veränderungen weitgehend der erworbenen Knochenlues des Erwachsenen gleichen.

Die *(erworbene) Knochenlues des Erwachsenen* präsentiert sich als einfache oder gummöse Periostitis, als Ostitis oder als Osteomyelitis. Klinisch macht sie sich durch uncharakteristische, rheumatoide Schmerzen (namentlich in den Schienbeinen) oder durch unerwartet auftretende Frakturen bemerkbar. Besonders verdächtig sind Veränderungen dieser Art im Bereich der Clavicula, aber auch am Schädel oder am Calcaneus. Eine sichere *Diagnose* ist freilich nur serologisch und bioptisch zu stellen.

Sofern nicht irreparable Sekundärveränderungen aufgetreten sind, lassen sich alle Knochenmanifestationen der Lues durch eine spezifische *Behandlung* gut beeinflussen. An der Spitze der hierfür in Betracht kommenden Medikamente steht heute das Penicillin. Die damit erzielbaren Erfolge sind ausgezeichnet, sofern mindestens 12 Mill. E über 2—3 Wochen verteilt ohne Unterbrechung (!) verabreicht werden. Ob eine Wiederholung einer solchen Kur und eine zusätzliche andere Medikation angezeigt sind, hängt von den individuellen Gegebenheiten des Einzelfalles ab.

Die *Prognose* luetischer Knochenveränderungen ist somit nicht schlecht. Schwierigkeiten bereiten allerdings mitunter Sekundärveränderungen, wie etwa in schlechter Stellung geheilte Frakturen und daraus entstandene Arthrosen, vor allem aber begleitende tabische (neuropathi-

sche) Gelenkveränderungen. Sofern solche nicht auf den ersten Blick erkennbar sind, sollte darum bei der Beurteilung einschlägiger Fälle stets auch der neurologische Befund berücksichtigt werden, zumal solche Veränderungen die ersten klinischen Zeichen einer Tabes sein können.

IV. Zirkulatorisch bedingte Osteopathien

Knocheninfarkt

Ein Knocheninfarkt entsteht durch einen Gefäßverschluß und endet mit einer Nekrose des Knochenmarks und der zugehörigen Tela ossea. Knocheninfarkte können singulär oder multipel, monostisch oder polyostisch auftreten. Singuläre Infarkte entwickeln sich als Folge einer stenosierenden Arteriosklerose, einer Endarteriitis obliterans, einer Thrombose oder einer Embolie eines Knochengefäßes; multiple Knocheninfarkte beobachtet man vor allem bei Caissonarbeitern, wobei die Gefäßverschlüsse durch intravasal auftretende Gasblasen hervorgerufen werden. In jüngster Zeit beobachtet man Knocheninfarkte zunehmend auch nach Cortisonbehandlungen. Sie dürften wahrscheinlich (durch die Glucocorticoidmedikation ausgelöste) Fettembolien als Ursache haben.

Röntgenologisch und klinisch manifestiert sich ein Knocheninfarkt in dem Maß, als er zu einer Destruktion des betroffenen Knochenbezirkes führt. Es sind deshalb vor allem die epiphysär gelegenen Veränderungen dieser Art, die Beschwerden verursachen. Das Endergebnis ist eine mehr oder weniger schwere deformierende Arthrose, bei deren Zustandekommen lokale Einwirkungen eine wichtige Rolle spielen. Das ist wahrscheinlich der Grund, weshalb entsprechende Veränderungen am häufigsten und am schwersten im Bereich der Femurköpfe zu beobachten sind.

Eine wirksame *Behandlung* ist nicht bekannt, eine Prophylaxe nur beschränkt möglich. Bei Caissonarbeitern werden entsprechende Veränderungen heute als Berufskrankheit anerkannt.

Cryptogenetische aseptische Knochennekrosen

Unter dieser Bezeichnung werden verschiedene Krankheitsbilder zusammengefaßt, die vorwiegend bei Jugendlichen, gelegentlich aber auch bei Erwachsenen auftreten und durch einen nichtentzündlichen Schwund bestimmter Skeletanteile gekennzeichnet sind. Wesentlich ist dabei, daß stets nur ein einziger Knochenabschnitt oder nur ein einzelner Knochen von einer solchen Veränderung befallen wird und dieser Vorgang allein den Krankheitsablauf bestimmt. Die Pathogenese dieser Skeletaffektion ist noch nicht hinreichend geklärt. Maßgebend dürften jedoch lokale Ernährungsstörungen sein, wobei diese wahrscheinlich verschiedenen Ursachen entspringen können.

Typische Krankheitsbilder dieser Art sind:

Die *Osteochondrosis deformans coxae juvenilis (Perthes)*. Hierbei handelt es sich um eine etwa zwischen dem 6. und dem 14. Lebensjahr einsetzende aseptische Nekrose der Epiphyse eines Oberschenkelkopfes. Ihre Ursache ist unbekannt, das Ergebnis stets eine schwere Deformierung des Hüftgelenkes. Eine Beeinflussung des Verlaufes ist höchstens in der Weise möglich, daß man durch eine entsprechende Entlastung des Skeletes die Verformung auf das geringstmögliche Maß beschränkt und zugleich eine Überlastung der (gesunden) Gegenseite vermeidet, um nicht auch dort die Entwicklung arthrotischer Veränderungen zu begünstigen.

Die *Coxa vara idiopathica*. Ihr liegt eine — oft nicht erkannte — schleichende *Epiphysiolysis capitis femoris* zugrunde, die zu einem Abgleiten des Femurkopfes und zu einer konsekutiven Ernährungsstörung im Bereich desselben führt. Der Verlauf des Leidens kann bei rechtzeitiger Erkennung durch relativ einfache operative Maßnahmen entscheidend beeinflußt werden. Ohne Behandlung endet es ebenso wie die Perthessche Krankheit mit einer schweren Deformierung des Hüftgelenkes.

Die *Osgood-Schlattersche Erkrankung*. Ihr liegt eine aseptische Nekrose des Apophysenkernes der Tibia zugrunde. Sie wird gelegentlich von einer entsprechenden Veränderung der Calcaneusapophyse begleitet. Die Veränderung erfaßt in der Regel nacheinander beide Tibiaapophysen oder eine Tibia- und eine Calcaneusapophyse. Trotzdem handelt es sich um ein grundsätzlich harmloses Leiden, das unter vorübergehender Schonung oder einfachen orthopädischen Maßnahmen in der Regel ohne Zurücklassung irgendeiner Funktionseinschränkung abläuft.

Auch an der Wirbelsäule können aseptische Nekrosen ablaufen und an einzelnen Wirbeln zum Verschwinden der sog. Randleiste oder eines Wirbelkörperkernes führen. Beide Störungstypen entwickeln sich in der Jugend ohne erkennbare Ursache. Eine therapeutische Beeinflussung ist kaum möglich. Je nach dem Ausmaß einer solchen Veränderung ist eine mehr oder weniger schwere Spondylarthrose die Folge, die allerdings erst mit zunehmendem Alter stärkere Beschwerden verursacht.

Weitere Krankheitsbilder dieser Gruppe sind die *Freiberg-Köhlersche Erkrankung*, eine aseptische Nekrose eines Metatarsalköpfchens, die *Köhlersche Erkrankung des Os naviculare pedis* sowie die *Kienböcksche Lunatummalacie*. Ferner gehört eine eigenartige aseptische Nekrose im Bereich des Schenkelhalses beim Erwachsenen hierher, und darüber hinaus gibt es noch eine Reihe weiterer Veränderungen solcher Art. Sie alle führen zu mehr oder weniger schweren Beeinträchtigungen der entsprechenden Gelenkfunktion bzw. zu einer Arthrose. Eine Behandlung des jeweiligen Krankheitsprozesses ist nur sehr beschränkt möglich, zumal die Ursache der zugrunde liegenden Ernährungsstörung in der Regel unklar ist.

Sudeck-Syndrom

Als Sudeck-Syndrom wird eine Veränderung bezeichnet, die gelegentlich im Anschluß an Knochenbrüche, Distorsionen oder stumpfe Knochentraumen, mitunter aber auch nach entzündlichen Prozessen bzw. nach parostalen Er-

krankungen sowie im Gefolge schmerzhafter Nervenirritationen auftritt und die distal von solchen Läsionen gelegenen Knochen und Weichteile erfaßt. Pathogenetisch liegt ihr ein komplexer Vorgang zugrunde, der noch nicht völlig geklärt ist, bei dem aber allem Anschein nach eine nervös bedingte Störung der lokalen Blutzirkulation große Bedeutung besitzt.

Klinisch setzt die Veränderung einige Zeit nach dem auslösenden Ereignis (das freilich nicht immer ohne weiteres erkennbar ist) mit Schmerzen, einer Schwellung und einer lividen Verfärbung der Haut in einer Hand oder in einem Fuß ein. Sie hält in der Regel mehrere Wochen an und klingt dann allmählich wieder ab, wenn der auslösende Reiz verschwindet. In einem solchen Fall ist die völlige Wiederherstellung möglich. Hält die neuro-vasculäre Irritation hingegen an — oder wird sie durch unzweckmäßige Maßnahmen aufrechterhalten —, entwickelt sich allmählich eine höhergradige Knochen- und Weichteilatrophie, die man als *chronisches Sudeck-Syndrom* bezeichnet. Es ist stets mit einer stärkeren Invalidität verbunden.

Über die *Behandlung* — bzw. die Verhütung — eines Sudeck-Syndroms gehen die Meinungen auseinander. Gleichwohl sollte stets danach getrachtet werden, die irritierenden Noxen zu eruieren und sie wenn möglich auszuschalten. Sofern das nicht ohne weiteres gelingt, kann von einer Cortisonmedikation in mittleren Dosen über mehrere Wochen ein guter Erfolg erwartet werden. Das Wichtigste freilich ist das Beseitigen bzw. Verhüten von Schmerzen, sei es durch Ruhigstellung des erkrankten Gliedes, durch Vermeidung jedweder Irritation oder durch Gaben von Analgetica.

Ostitis pubis

Als Ostitis pubis bezeichnet man eine eigenartige Knochenveränderung, die nicht selten nach einer Prostatektomie und anderen urologischen Operationen, mitunter aber auch nach einer Zangenentbindung oder nach einer stumpfen Verletzung der Schambeinregion auftritt. Sie entwickelt sich einige Zeit nach dem auslösenden Ereignis und geht mit wochenlangen, Tag und Nacht anhaltenden Schmerzen einher. Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust sind eine häufige Folge und lassen oft den Verdacht auf Carcinommetastasen oder eine Osteomyelitis aufkommen. Tatsächlich handelt es sich jedoch um eine zwar qualvolle, grundsätzlich aber harmlose Knochenerkrankung. Ihr Ausgang ist immer gut. Die Schmerzen lassen sich am besten durch lokale Röntgenbestrahlungen bekämpfen.

V. Neoplastische Osteopathien

Veränderungen der Knochen durch Neubildungen können allen Geweben entspringen, aus denen sich diese zusammensetzen, also dem Bindegewebe, dem Knorpelgewebe, dem Knochengewebe, dem Knochenmark, den Gefäßen und den Nerven. Sie können aber auch durch eine Ansiedelung von Tochtergeschwülsten in denselben sowie durch ein Übergreifen von Weichteiltumoren auf Knochen zustande kommen. Die einschlägigen Erkrankungen lassen sich somit teilen in a) primäre — d.h. von einem in den Knochen genuin vorhandenen Gewebe ausgehende — Knochengeschwülste, b) metastatische Knochengeschwülste und c) auf Knochen übergreifende (parostale) Gewächse. Eine strenge Gegenüberstellung von gutartigen und bösartigen Prozessen ist dabei nicht möglich, da gerade bei den neoplastischen Knochenveränderungen das histologische Bild und das klinische Verhalten nicht immer übereinstimmen. So kann eine histologisch reif erscheinende Geschwulst, wie etwa ein Chondrom, mitunter bösartig verlaufen und eine feingeweblich beunruhigend aussehende, wie etwa die sog. Spindelzellvariante eines Riesenzelltumors, keine Neigung zu aggressivem Wachstum oder zur Metastasierung zeigen. Ja selbst unter den unbestreitbar bösartigen Sarkomen gibt es verschiedene Grade der Malignität. Daraus folgt, daß das pathologisch-anatomische Bild eines Knochentumors wohl immer interessant, prognostisch jedoch nicht immer entscheidend ist. Von gleicher oder auch noch größerer Wichtigkeit sind oft die Anamnese, das Verhalten der Blutsenkungsgeschwindigkeit, der Sitz der Veränderung, das Tempo ihrer Entwicklung und ähnliches. Es ist somit das Ergebnis der Gesamtuntersuchung, das zur Beurteilung herangezogen werden muß, und es wäre falsch, sich etwa nur auf das Röntgenbild oder den histologischen Befund zu stützen.

Unabhängig von der eingangs genannten pathologischen Einteilung hat es sich vom klinischen Standpunkt als zweckmäßig erwiesen, die einschlägigen Veränderungen in *benigne, semimaligne* und in *maligne* (primäre) *Knochengeschwülste* zu teilen und diesen die *metastatischen* und *parostalen Knochengeschwülste* gegenüberzustellen.

Primäre Knochengeschwülste

In der Regel *benigne primäre Knochentumoren* sind:

Osteome. Ein Osteom ist ein Geschwulst aus Knochengewebe und Knochenmark. Es kann kompakt oder spongiös sein und sich anatomisch als Exostose oder als Enostose manifestieren. Derartige Gewächse finden sich namentlich im Bereich des Schädels sowie an anderen Knochen im Gebiet von Sehnenansätzen. Sie treten vor allem bei jugendlichen Individuen auf und sind nicht selten von einer Knorpelkappe überzogen, die sie klinisch größer erscheinen läßt als röntgenologisch (epiexostotisches Chondrom).

Im Röntgenbild markiert sich ein Osteom als eine umschriebene Knochenverdichtung oder als ein ohne scharfe Grenze aus einem Knochen hervorgehender Auswuchs. Die *Diagnose* ist im allgemeinen leicht, doch müssen andere Möglichkeiten einer lokalen Knochenverdichtung, wie etwa eine ossifizierende Periostitis (s. S. 382), eine ossifizierende Geschwulst anderer Art oder sog. multiple cartilaginäre Exostosen (s. S. 370) ausgeschlossen werden.

Chondrome sind nicht immer gutartige Tumoren (s. u.). Eine Ausnahme bildet die sog. *multiple Knochenchondromatose* (s. S. 370), die sich bei Kindern in der Regel im Bereich

einer Extremität entwickelt und zu einer mehr oder weniger hochgradigen Verkürzung derselben nach Abschluß des Wachstums führt.

Knochenfibrome entwickeln sich aus dem knochenbildenden Muttergewebe, indem sich dieses in einem umschriebenen Bereich nicht zu Knochengewebe, sondern zu Bindegewebe differenziert. Eine solche Veränderung kann anscheinend durch verschiedene lokale Prozesse ausgelöst werden, und es fällt deshalb nicht immer leicht, ein solches als Ergebnis einer unspezifischen Reaktion im Bereich eines knöchernen Organes (etwa im Sinne einer bindegewebigen Narbe) oder als eine pathologische Neubildung zu klassifizieren. Am ehesten gelingt das noch dort, wo sich eine derartige Veränderung klinisch oder röntgenologisch als eine geschwulstige Auftreibung eines Knochens manifestiert.

Knochenfibrome finden sich einerseits in den Metaphysen langer Röhrenknochen, andererseits aber auch in den kurzen oder platten Knochen. Sie verursachen im allgemeinen nur geringe Beschwerden, doch können sie bei Sitz an einer Rippe zu einer quälenden Intercostalneuralgie oder an der Mandibula zu sekundär-entzündlichen Reaktionen und zur Fistelbildung führen.

Knochenhämangiome sind Geschwülste, die aus Gefäßen von Knochen hervorgehen und osteolytisch wirken. Von klinischer Bedeutung sind in erster Linie Wirbelhämangiome. Sie können an allen Wirbeln, auch an mehreren gleichzeitig, vorkommen und durch Irritation von Nerven und durch Einwachsen in den Wirbelkanal mehr oder weniger starke Beschwerden verursachen. Ihre *Diagnose* ergibt sich zumeist aus dem typischen Röntgenbild, das eine eigenartig wabige Strukturierung des befallenen Wirbels zeigt. Gegenüber sekundär-blastomatösen Veränderungen sind sie durch ihre langdauernde Entwicklung, das Fehlen anderer, gleichartiger Knochendestruktionen sowie durch eine normale Blutsenkungsgeschwindigkeit abzugrenzen.

Semimaligne Knochentumoren, d.h. Knochengeschwülste, die gutartig sein, aber auch bösartig werden können, sind klinisch durch ein rascheres Wachstum und histologisch durch eine Neigung zur cellulären Variation bzw. Differenzierung in verschiedene reife Gewebselemente gekennzeichnet. Zu ihnen gehören:

Chondrome. Solitäre Chondrome sind die häufigsten Geschwülste des Skelets. Ihre Entwicklung steht mit Störungen der enchondralen Ossifikation in Beziehung, obgleich es sich stets um echte Tumoren handelt. Anatomisch setzen sich Chondrome aus knolligen Lappen von hyalinem Knorpel zusammen, die durch gefäßführende Bindegewebszüge verbunden sind. Mitunter enthalten sie auch embryonales Schleimgewebe und bilden dann Mischgeschwülste, sog. *Chondromyxome.* Bevorzugte Lokalisationen sind die Röhrenknochen der Hände und der Füße, das Becken, die Rippen sowie die proximalen Metaphysen des Femurs und des Humerus. Sie können sich in jedem Alter entwickeln.

Solche Tumoren lösen anfangs intermittierende, später anhaltende Schmerzen aus. Je nach ihrem Sitz können sie mehr oder weniger beträchtliche Anschwellungen hervorrufen, Gelenksexkursionen hemmen und Nachbarorgane verdrängen. Ihr Wachstum erfolgt in der Regel in Schüben, und eine maligne Umwandlung kann jederzeit einsetzen. Eine frühzeitige Erkennung wird dadurch erschwert, daß eine solche Entartung zunächst nur herdförmig beschränkt ist und sich dadurch dem Nachweis bei einer Probeexcision entziehen kann. Größere Bedeutung besitzt deshalb der klinische Verlauf, und eine rasche Vergrößerung ist immer auf Malignität verdächtig. Bahnt sich eine solche Entwicklung an, kommt es über kurz oder lang zu einem Einbruch in die Blutbahn und zu einer Metastasierung in die Lungen, der die Kranken schließlich erliegen.

Ossifizierende Fibrome und Chondrome (Osteochondrome). Die gemeinsame Abkunft aus dem pluripotenten Muttergewebe bringt es mit sich, daß sowohl Knochenfibrome als auch Chondrome vielfach eine Tendenz zur Knochenbildung zeigen und so verschieden zusammengesetzte Tumoren entstehen. Derartige Geschwülste können begreiflicherweise auch recht verschiedene klinische Bilder bieten und röntgenologisch hinsichtlich ihrer Deutung Schwierigkeiten bereiten. Ihre Kenntnis ist vor allem wegen der gegenüber den „reinen" Typen weniger günstigen Prognose wichtig und eine sorgfältige Überwachung ihrer Träger unbedingt notwendig. Kommt es freilich zu einer malignen Entartung, ist der Ausgang fast immer letal, da derartige Tumoren sehr stark zu Rezidiven und zu frühzeitiger Metastasierung neigen. Röntgenologisch äußert sich eine solche Entwicklung in einer plötzlichen Veränderung des Bildes, klinisch im Auftreten von Schmerzen sowie in einer zunehmenden Beschleunigung der Blutsenkungsgeschwindigkeit.

Riesenzelltumoren. Dabei handelt es sich um Weichteilgeschwülste innerhalb von Knochen, die namentlich bei jüngeren Individuen nicht selten sind. Über ihre Entstehung gehen die Meinungen auseinander. Sie tragen ihren Namen, weil sie histologisch durch ein mehr oder weniger reichliches Vorkommen von großen, vielkernigen Zellen gekennzeichnet sind. Ihre Entwicklung hängt wahrscheinlich mit der Gefäßversorgung der Knochen zusammen, und sie können sich mehr oder weniger aggressiv verhalten oder auch über regressive Veränderungen

zu einer Defektheilung in Form einer Knochencyste führen.

Derartige Geschwülste sitzen in der Regel in den Epiphysen des Femurs, des Radius, der Tibia oder der Fibula, mitunter aber auch in anderen Knochen, wie etwa im Sacrum. Von den Kranken wird oft über ein vorausgegangenes Trauma an der entsprechenden Stelle berichtet, das von lokalen Schmerzen und einer harten, druckempfindlichen Schwellung gefolgt war. Mitunter ist aber auch eine Spontanfraktur das erste klinische Zeichen einer solchen Veränderung.

Bei der Röntgenuntersuchung findet man eine polycyclisch begrenzte, weichteildichte Knochendestruktion, die anfangs noch eine gewisse Kammerung durch erhalten gebliebenen Knochen erkennen läßt, später jedoch auch diese auslöscht und die Corticalis durchbricht. Wird eine Probeexcision vorgenommen, ergibt sich unter einer dünnen knöchernen oder fibrösen Hülle ein blutreicher Tumor, der histologisch ein dichtes Stroma von meist spindelförmigen Zellen aufweist, in das mehr oder weniger dicht große Zellen mit zahlreichen Kernen eingestreut sind. Er kann aber auch stellenweise nur aus Spindelzellen bestehen, ohne daß sich aus dem einen oder anderen Charakter etwas über das klinische Verhalten der Geschwulst sagen läßt.

Solche Tumoren können sich mehr oder weniger ruhig verhalten und nach einer chirurgischen Ausräumung oder Röntgenbestrahlung unter Zurücklassung einer Knochennarbe ausheilen. Sie können aber auch rezidivieren und bösartig werden, bzw. sich wie ein osteogenes Sarkom verhalten. Glücklicherweise ist das letztere selten.

Maligne Knochentumoren sind die Knochensarkome. Sie entspringen dem skeletbildenden Mesenchym und lassen sich genetisch in zwei Gruppen teilen, nämlich einerseits in Geschwülste, die von einer entarteten osteoblastischen Zelle abstammen, und andererseits in solche, die sich von einer primitiven Reticulumzelle herleiten.

Als *osteogene Sarkome* bezeichnet man Tumoren der ersten Gruppe und teilt diese wiederum in *primäre* und *sekundäre* Geschwülste solcher Art. Unter den letzteren werden Sarkome verstanden, die sich aus einer zunächst gutartigen Veränderung, wie etwa einem Chondrom, einer Osteodystrophia deformans (Paget) (s. S. 388) oder einer chronischen Osteomyelitis, entwickeln. Primäre osteogene Sarkome entstehen hingegen als bösartige Geschwülste im gesunden Knochen, und je nach ihren formativen Eigenschaften lassen sich solche abgrenzen, die noch eine gewisse osteoplastische Potenz besitzen *(primäres Chondromyxosarkom, osteoplastisches Sarkom)*, gegenüber solchen, die diese Fähigkeit nicht aufweisen *(osteolytisches osteogenes Sarkom)*. Zu den vom Knochenmark sich herleitenden malignen Knochentumoren gehören das *Ewingsarkom* und das *Reticulosarkom des Knochens.*

Das *primäre Chondromyxosarkom* ist das häufigste osteogene Sarkom bei Jugendlichen. Jenseits des 40. Lebensjahres ist es — im Gegensatz zum sekundären Chondromyxosarkom (s. o.) — kaum zu beobachten. Es sitzt in der Regel über oder unter dem Kniegelenk und entwickelt sich innerhalb weniger Monate unter uncharakteristischen Schmerzen. Wenn nicht rechtzeitig eine radikale Operation erfolgt, ist der Ausgang immer letal.

Das *osteoplastische (osteogene) Sarkom* kommt ebenfalls überwiegend bei jüngeren Individuen vor und ist durch eine ausgeprägte Knochenneubildungstendenz gekennzeichnet. Es sitzt in der Regel in der unteren Femur- oder oberen Tibiametaphyse sowie gelegentlich in schulternahen Partien des Humerus und führt klinisch zu einer derben, schmerzhaften Schwellung. Sein Röntgenbild ist oft durch strahlenartige Knochenspießbildungen gekennzeichnet. Wird die Veränderung rechtzeitig erkannt und operativ entfernt, ist die Prognose nicht so schlecht wie bei anderen Knochensarkomen.

Das *osteolytische (osteogene) Sarkom* ist eine typische Knochengeschwulst der Erwachsenen, die von marknahen Schichten der Schäfte langer Röhrenknochen, aber auch von anderen Knochen den Ausgang nimmt, rasch wächst und eine überaus schlechte Prognose hat. Röntgenologisch ist das Verschwinden des befallenen Knochenabschnittes, das Fehlen jeder Knochenneubildung sowie die Neigung zu Frakturen charakteristisch. Als Behandlung kommt nur eine sofortige Amputation in Betracht.

Der Ursprung des *Ewing-Sarkoms* ist noch umstritten, doch spricht alles dafür, daß es seinen Ausgang von Zellen des markbildenden Gewebes nimmt. Sein Verlauf ist in der Regel kurz und dramatisch. Es beginnt mit lokalen Schmerzen, Schwellung und Fieber, weshalb zunächst häufig an eine Osteomyelitis gedacht wird. Das um so mehr, als auch eine stark beschleunigte Blutsenkungsgeschwindigkeit, eine Leukocytose sowie ein anfangs kaum wahrnehmbarer Röntgenbefund eine solche Annahme zu stützen scheinen. Wird der wahre Sachverhalt nicht rechtzeitig erkannt, kommt es sehr rasch zu einer ausgedehnten Metastasierung in das Skelet und in die Lungen.

Bevorzugte Lokalisationen des Ewing-Sarkoms sind die Diaphysen des Femurs, der Tibia und des Humerus sowie die Beckenknochen. Röntgenologisch findet man zunächst nur dort Veränderungen, wo die ersten klinischen Erscheinungen auftraten, selbst wenn zu diesem Zeitpunkt bereits große Teile des Skelets von Metastasen durchsetzt sind. Es zeigen sich kleine, mottenfraßähnliche Aufhellungen, die sich bald vergrößern und schließlich zu einer totalen Osteolyse führen. Bemerkenswert ist die Strahlenempfindlichkeit dieser Geschwulst, die so ausgeprägt ist, daß nicht nur das histologische Bild innerhalb kurzer Zeit grundlegend verändert werden kann, sondern auch makroskopische Röntgenveränderungen mitunter wieder verschwinden. Diese Tatsache ist nicht nur diagnostisch, sondern auch therapeutisch von Bedeutung. Trotzdem ist die Prognose des Ewing-Sarkoms sehr ernst, und über kurz oder lang erliegen alle Kranken dem tückischen Leiden.

Das *Reticulosarkom der Knochen* weist einige Gemeinsamkeiten mit dem Ewing-Sarkom auf und wurde deshalb zunächst nur als eine besondere Verlaufsform desselben angesehen. Mit zunehmender Erfahrung ergaben sich jedoch gewisse Merkmale, die eine Trennung der beiden Knochentumoren angezeigt erscheinen lassen. So nimmt auch das Reticulosarkom vom Knochenmark seinen Ausgang und ist auch etwa ebenso häufig wie das Ewingsarkom. Während dieses jedoch überwiegend Kinder sowie gelegentlich alte

Menschen befällt, begegnet man dem Reticulosarkom vor allem in der Altersklasse zwischen 35 und 50 Jahren. Es tritt viel häufiger bei Männern als bei Frauen auf und ist histologisch im Gegensatz zu dem gleichförmigen Bild des Ewing-Sarkoms durch eine ausgeprägte Zellpolymorphie gekennzeichnet. Seine Strahlenempfindlichkeit ist geringer als die des Ewing-Sarkoms, seine Prognose aber dennoch etwas besser.

Metastatische Knochengeschwülste

Jede maligne Geschwulst, die nicht behandelt wird, setzt über kurz oder lang Tochtergeschwülste, indem sich Gewebspartikel oder einzelne Zellverbände loslösen, in die Blutbahn gelangen und an anderen Stellen ankeimen. Knochenmetastasen bei Erwachsenen sind in der Regel Ableger eines Carcinoms, und nur selten solche eines — nicht bereits bekannten — Sarkoms. Manche Krebse setzen nahezu regelmäßig Knochenmetastasen, oder doch so häufig, daß man zunächst an sie denken soll, wenn man den Primärtumor nicht kennt. Dazu gehören das Hypernephrom, das Prostatacarcinom, das Bronchuscarcinom, das Mammacarcinom sowie gewisse maligne und semimaligne Schilddrüsengeschwülste. Andere wiederum, wie etwa das Magencarcinom, tun das nur ausnahmsweise, so daß sie bei entsprechender Suche zunächst hintangestellt werden können. Grundsätzlich können freilich alle malignen Tumoren zu metastatischen Skeletveränderungen führen, und es kommt auch immer wieder vor, daß selbst bei Heranziehung aller diagnostischen Hilfsmittel der Ausgangspunkt nicht zu eruieren ist. Damit gewinnt die Behandlung der wegen ihrer schlechten Prognose vielfach vernachlässigten *Knochencarcinose* eine zunehmende praktische Bedeutung. Hierüber läßt sich folgendes sagen:

Die Diagnose einer solchen Veränderung wird röntgenologisch oder bioptisch gestellt. Liegt sie vor, gehört es zu den Gepflogenheiten, nach dem Primärtumor zu suchen. Für den Kranken ist dessen Eruierung jedoch nur in besonderen Fällen von Bedeutung, nämlich dann, wenn der Tumor entweder entfernbar ist oder sich speziell behandeln läßt. Als solche Geschwülste gelten heute das Hypernephrom, das Mammacarcinom oder das Prostatacarcinom. In anderen Fällen ist es für die Therapie weitgehend belanglos, von wo eine Skeletcarcinose ihren Ausgang nimmt, und man sollte deshalb die Kranken nicht ungebührlich mit Untersuchungen belasten. Das um so weniger, als ja die Neigung zur Metastasierung und die lokale Vergrößerung eines Tumors zusammenhängen, derart, daß stark aussäende Geschwülste durch eine ständige Abgabe von Zellen selbst klein bleiben und sich deshalb einer Erfassung lange Zeit entziehen können. Auf der anderen Seite läßt sich gegen eine Knochencarcinose chirurgisch nichts unternehmen, wogegen eine medikamentöse Behandlung nicht früh genug begonnen werden kann, wenn sie Aussicht auf Erfolg haben soll. All das kann in dem Grundsatz berücksichtigt werden, die diagnostischen Maßnahmen entsprechend zu konzentrieren, mit einer allgemeinen krebsfeindlichen Behandlung möglichst früh zu beginnen und gleichzeitig das noch Gesunde am Kranken zu erhalten zu trachten.

Praktisch kommen hierfür in Betracht: Eine Strahlentherapie, eine cytostatische Medikation, eine Gabe von Cortison und von Desoxycorticosteron, eine Zufuhr von Anabolica sowie allenfalls Blut- und Knochenmarktransfusionen. Wichtig ist in jedem Fall die Erstellung eines den individuellen Verhältnissen angepaßten Planes sowie eine Bedachtnahme darauf, daß durch eine Strahlen- oder eine cytostatische Therapie das Allgemeinbefinden des Kranken nicht zu sehr beeinträchtigt wird.

Die Durchführung einer solchen Behandlung erfordert viel Einsatzfreude und Geschick. Ihre Möglichkeiten wurden auch sicherlich noch nicht ausgeschöpft, und sie wird in der Zukunft bestimmt weiter ausgebaut werden. Schon jetzt lassen sich aber mit ihr beachtliche Erfolge erzielen und viel Gutes für die Kranken tun. Eine Heilung ist allerdings nicht zu erzielen, und man muß sich vorläufig damit zufrieden geben, die bei einer Skeletcarcinose noch vorhandene Lebensspanne so erträglich wie möglich zu gestalten.

Parostale Knochengeschwülste

Darunter versteht man Tumoren, die einem dem Knochen benachbarten Gewebe entspringen, im Lauf ihrer Entwicklung jedoch auf diesen übergreifen und schließlich mit ihm so verwachsen, daß der Eindruck einer primären Knochenneubildung entsteht. In der Praxis ist die Frage der Genese solcher Geschwülste freilich oft nur eine akademische, da ihr Ursprung zumeist nicht enthüllt werden kann.

Anatomisch unterscheidet man *parostale Chondrome*, *parostale Osteome* und *parostale Sarkome*. Ihre Prognose ist im allgemeinen etwas günstiger als die entsprechender semimaligner und maligner primärer Knochentumoren, da sie nicht so rasch metastasieren wie diese. Als Behandlung kommt nur eine chirurgische — möglichst unter cytostatischem oder Strahlenschutz — in Betracht. Auch *Meningiome* können in Schädelknochen eindringen und diese durchwuchern. Daran sollte bei jedem Osteom der Schädeldecke gedacht und eine entsprechende neurochirurgische Untersuchung veranlaßt werden. Die Aussichten einer solchen Veränderung sind bei totaler Entfernung nicht schlecht.

Knochenveränderungen bei primären Knochenmarkerkrankungen

Plasmocytom. Das Plasmocytom (Myelom) ist eine neoplastische Knochenmarkerkrankung,

die wie ein bösartiger Tumor verläuft. Sie geht immer mit mehr oder weniger schweren Knochenveränderungen einher, und vielfach sind es die damit verbundenen Beschwerden, die als erste auf das bestehende Leiden hinweisen.

Klinische Erscheinungen solcher Art sind rheumatische Schmerzen, Funktionsstörungen der Wirbelsäule sowie Spontanfrakturen.

Röntgenologisch kann sich ein Plasmocytom als eine uncharakteristische Stammskeletosteoporose (wenn auch mit entsprechenden Destruktionen) oder in Form umschriebener osteolytischer Veränderungen (vor allem im Bereich der Schädeldecke) manifestieren. Die zweite Variante ist die bekanntere, wenn auch keineswegs die häufigere. Eine *Diagnose* gestattet keine von beiden, sondern eine solche ist nur auf Grund eines entsprechenden Knochenmarkbefundes sowie anderer Merkmale zu erstellen (s. I, S. 408ff.). Trotzdem ist ein derartiger Röntgenbefund dann auf ein Plasmocytom verdächtig, wenn gleichzeitig eine starke Blutsenkungsbeschleunigung besteht.

Die *Prognose* ist grundsätzlich schlecht, obschon sich mit modernen Behandlungsmethoden mitunter erstaunliche Remissionen erzielen lassen.

Waldenströmsche Krankheit. Hier liegen die Dinge ähnlich. Auch dieses Leiden kann sich zunächst als eine uncharakteristische Osteoporose präsentieren, und auch dabei ist die Blutsenkungsgeschwindigkeit stark beschleunigt. Kennzeichnend ist — neben bestimmten cytologischen Veränderungen — das Vorhandensein einer Makroglobulinämie, die sich mit der Ultrazentrifuge nachweisen läßt. Osteolytische Herde finden sich hingegen bei diesem Leiden kaum.

Retotheliosen (Retikulosen). Auch sie führen oft zu eindrucksvollen Knochenveränderungen, gleichgültig, ob sie mit einer abnormen Speicherung von Lipoiden einhergehen oder nicht (s. u.). Charakteristisch für diese Veränderungen ist, daß sie das Stammskelet, die Schädeldecke sowie allenfalls auch die stammnahen Partien der Extremitätenknochen betreffen, die peripheren Skeletanteile hingegen frei lassen. Einen für das eine oder das andere Leiden kennzeichnenden Röntgenbefund gibt es freilich nicht, und auch begleitende Veränderungen an Leber oder Milz sind nicht obligat. Bei entsprechender Erfahrung ist jedoch das Ausgehen der Knochenläsionen von einer primären Knochenmarkaffektion auch röntgenologisch unschwer zu erkennen, so daß man sogar von einer *myelogenen Osteopathie* spricht.

Leukämien führen bei Erwachsenen überraschenderweise kaum jemals zu röntgenologisch erkennbaren Knochenveränderungen. Hingegen geht eine *Osteomyelosklerose* (s. I, S. 415ff.) mit einer allmählich zunehmenden Knochenverdichtung einher, die schließlich röntgenologisch einer osteoplastischen Carcinose (etwa als Folge eines Prostatacarcinoms) durchaus gleichen kann. Ein differentialdiagnostisch überaus bedeutsamer Befund ist dabei das Verhalten der Milz, die bei Osteomyelosklerose immer stark vergrößert, bei einer Carcinose hingegen grundsätzlich normal gefunden wird.

VI. Cryptogenetische Osteopathien

Osteodystrophia deformans (Morbus Paget)

Dieses Leiden ist durch einen herdförmig beginnenden und schubweise fortschreitenden Knochenumbau gekennzeichnet, der die innere und äußere Struktur der befallenen Bezirke pathologisch verändert und sie statisch insuffizient werden läßt. Es wird deshalb als *Osteodystrophia deformans* oder — nach seinem klassischen Beschreiber — als *Pagetsche Krankheit* bezeichnet. Seine Ursache ist unbekannt. Man nimmt an, daß zirkulatorische Veränderungen eine Rolle spielen, es ist aber auch möglich, daß eine primäre Veränderung des Knochenmarks vorliegt, durch die die Harmonie der Knochengewebsregeneration gestört und die Deposition funktionell adäquaten Knochens verhindert wird. So stellt sich jedenfalls die Pagetsche Krankheit histologisch dar.

Das Leiden ist weit verbreitet. Es tritt zumeist nach dem 40. Lebensjahr auf, kann sich aber auch schon früher bemerkbar machen. Nicht selten wird es anläßlich einer aus anderen Gründen durchgeführten Röntgenuntersuchung entdeckt. Dabei präsentiert sich die Veränderung in Form eines grobsträhnigen Umbaues der Knochenstruktur sowie in mehr oder weniger schweren Verformungen der knöchernen Organe (s. Abb. 40). Der Röntgenbefund wird durch eine stärkere Vermehrung der alkalischen Phosphataseaktivität im Serum gestützt. Die anderen chemischen Befunde sind hingegen (einschließlich der Blutsenkungsgeschwindigkeit) in unkomplizierten Fällen normal.

Die Osteodystrophia deformans findet sich am häufigsten an der Tibia, am Femur, im Becken, am Humerus, im Bereich der Wirbelsäule und am Schädel. Überraschend selten sind die Fibula und die Mandibula davon betroffen, doch kann die Krankheit grundsätzlich überall auftreten.

Sie verursacht in der Regel zunächst kaum Beschwerden. Stellen sich solche ein, dann sind es Schienbein-, Rücken- oder Kopfschmerzen, mitunter Hörstörungen, gelegentlich Spontanfrakturen und nur selten das oft zitierte Empfinden, daß der Hut zu klein werde. Der weitere Verlauf des sich über viele Jahre hinziehenden Leidens kann recht verschieden sein. So ist es möglich, daß die Erkrankung auf eine Stelle be-

Abb. 40. Typische Röntgenveränderungen an der Tibia, am Os ilium und am proximalen Femurende bei Osteodystrophia deformans (Paget). Beachte die intakte Fibula neben der stark veränderten Tibia: Dieser Kontrast ist für das Leiden kennzeichnend!

schränkt bleibt (sog. monostischer Morbus Paget) oder auch an anderen in Erscheinung tritt und das Skelet allmählich in größerem Ausmaß verändert (polyostischer Morbus Paget). Selbst wenn es aber praktisch zu einer Generalisierung kommt, bleiben immer einige Knochen oder Knochenbezirke davon verschont, und dieser eigenartige Wechsel von einerseits hochgradig und andererseits gar nicht veränderten Skeletanteilen kennzeichnet die Pagetsche Krankheit so sehr, daß sie kaum mit einem anderen Leiden verwechselt werden kann. Diagnostische Probleme wirft hingegen mitunter die monostische Form auf, und es ist deshalb wichtig zu beachten, daß eine solche Veränderung keine Beschleunigung der Blutsenkungsgeschwindigkeit hervorruft, keine Vermehrung der alkalischen oder sauren Phosphatase im Serum zeigt und auch die Blutmineralverhältnisse unbeeinflußt läßt. Jede Abweichung von dieser Regel sollte bei der Annahme einer Pagetschen Krankheit zur Vorsicht mahnen, sei es, weil eine solche Diagnose falsch wäre oder zu einem derartigen Leiden eine andere Veränderung hinzugetreten ist.

Was solche *Komplikationen* betrifft, so sind an erster Stelle Frakturen zu nennen. Sie weisen in der Regel eine glatte Begrenzung auf und zeigen eine gute Heilungstendenz. Wenn das nicht der Fall ist, muß an eine maligne Entartung gedacht werden. Eine andere, nicht seltene Komplikation sind Nierensteine. In dieser Hinsicht besonders gefährdet sind Kranke, die unbeweglich sind. Man soll deshalb einer derartigen Entwicklung durch ein reichliches Flüssigkeitsangebot entgegenzuwirken trachten. Längere Zeit hindurch bettlägerige Paget-Kranke neigen ferner zu einer Knochenerweichung, die sich daraus ergibt, daß lebhaft neu gebildetes Knochengewebe nicht ausreichend verkalkt. Eine solche Veränderung stellt stets eine ernste Komplikation dar und ist immer der Anfang vom Ende, wenn es nicht gelingt, ihrer Herr zu werden und den Kranken aus dem Bett zu bringen. Decubitus, hypostatische Pneumonie und Urämie sind die üblichen Folgen, denen der Kranke zumeist bald erliegt.

Auf dem Boden einer Pagetschen Krankheit kann sich schließlich ein *Sarkom* entwickeln (s. S. 386), das sich in jeder Hinsicht wie ein bösartiger Tumor verhält. Eine solche Veränderung läßt sich klinisch an einer rasch wachsenden Geschwulst im Bereich eines älteren Pagetherdes sowie an einer zunehmenden Beschleunigung der

Blutsenkungsgeschwindigkeit erkennen, röntgenologisch an einer weichteilartigen Aufhellung ehemals verdichteter Knochenbezirke sowie evtl. auch an ungewöhnlich beschaffenen Frakturen. Eine Rettung ist in der Regel nicht möglich, und die Kranken gehen zumeist bald an Lungenmetastasen zugrunde.

Eine wirksame *Behandlung* der Osteodystrophia deformans (Paget) ist bisher nicht bekannt. Versuche mit Cytostatica erscheinen aussichtsreich, bedürfen jedoch noch weiterer Erfahrung. Symptomatisch können in den schmerzhaften Progressionsphasen Analgetica verabreicht und durch eine entsprechend überwachte Vitamin D-Medikation für eine ausreichende Verkalkung neu gebildeten Knochengewebes gesorgt werden. Um so wichtiger ist unter diesen Umständen die Beurteilung der individuellen Prognose durch eine entsprechende Untersuchung der Ausdehnung der Veränderungen sowie die Verhütung allfälliger Komplikationen durch eine sorgsame Überwachung der Kranken.

Cryptogenetische progressive Osteolyse

Unter Osteolyse versteht man die Auflösung von Knochengewebe sowie im weiteren Sinn eine partielle oder totale Auflösung von knöchernen Organen. Während jedoch der erste Vorgang zumindest im Prinzip verständlich erscheint, ist der zweite völlig rätselhaft. Das unter anderem deshalb, weil ja dabei nicht nur Knochengewebe, sondern auch Knochenmark, Bindegewebe, Gefäße und Nerven, kurz, eine ganze Reihe höchst verschiedenartiger Substrate spurlos verschwindet. Welche Zellen das tun, ist nicht ersichtlich.

Veränderungen dieser Art sind bei verschiedenen Läsionen bekannt. So etwa an Amputationsstümpfen, nach Nervenverletzungen, nach Traumatisationen von Knochen, einschließlich operativer Eingriffe, bei Lepra nervosa, beim Mal perforant, bei Syringomyelie, Hämatomyelie und Myelodysplasie, sie kommen aber auch — und nicht selten in besonders eindrucksvoller Weise — ohne klar erkennbare Ursache vor und beschränken sich nicht immer nur auf das durch eine Primärerkrankung gestörte oder von der Osteolyse primär befallene Gebiet. In solchen Fällen spricht man deshalb von einer *cryptogenetischen progressiven Osteolyse* oder von einer *Osteophthise*.

Die Betroffenen sind meist Adoleszenten, ebenso aber auch Kinder und Erwachsene. Die Osteolyse erfaßt sowohl kleine als auch große Knochen, und sie kann sie ganz oder nur teilweise zum Verschwinden bringen. Die Knochenresorption beginnt dabei in der Regel so schleichend, daß eine Funktionsstörung zunächst kaum auffällt. In dem Maße freilich, in dem ausgedehntere Skeletpartien von der Osteolyse betroffen werden, stellen sich mehr oder weniger starke Beschwerden oder Funktionsbehinderungen ein.

Der Schwund der Knochensubstanz schreitet kontinuierlich oder in Schüben fort. Im Laufe von Jahren verschwinden oft beträchtliche Teile einander koordinierter Knochen, und es ist bemerkenswert, daß auch kontralaterale Extremitätenabschnitte einige Zeit nach dem erstbefallenen Glied einer solchen Veränderung unterliegen können. Operative Eingriffe, zu denen man sich wegen der Gefahr infektiöser Sekundärveränderungen mitunter entschließen muß, geben somit keine Gewähr, daß der Prozeß damit zu einem Ende kommt. Gleichwohl bleibt er eines Tages ebenso unerklärlich stehen wie er begonnen hat. Die Prognose des Leidens ist deshalb quo ad vitam nicht schlecht. Todesfälle kommen nur vor, wenn der Knochenschwund größere Teile des Brustkorbs erfaßt. Im allgemeinen können freilich solche Kranke mehr Verrichtungen vollführen als man angesichts der röntgenologisch erkennbaren Defekte vermuten würde.

Eosinophiles Knochengranulom

Das eosinophile Knochengranulom ist eine ätiologisch ebenfalls ungeklärte osteolytische Knochenmark-Reticulumzellwucherung, die durch ein reichliches Vorhandensein eosinophiler Zellen gekennzeichnet ist. Es wird fast nur bei Kindern und Jugendlichen beobachtet, und seine Kenntnis ist vor allem deshalb wichtig, weil es zu keinen Besorgnissen Anlaß zu geben braucht.

Derartige Granulome können solitär oder multipel auftreten und sich spontan oder nach Röntgenbestrahlung zurückbilden. Bevorzugter Sitz sind platte Knochen, namentlich im Bereich des Schädels, doch kommen entsprechende Veränderungen auch an Röhrenknochen vor. Der Verlauf ist immer gutartig, selbst dann, wenn sich mit dem Verschwinden eines Herdes ein neuer an einer anderen Stelle entwickelt. Eine Behandlung chirurgischer Art ist deshalb nur bei besonders gelagerten Fällen notwendig und mehr zur Sicherung der Diagnose als durch die Veränderung an sich begründet.

Mit dem eosinophilen Knochengranulom verwandt sind drei ätiologisch ungeklärte Krankheiten, die z. T. durch eine pathologische Speicherung von Lipoiden in Zellen des reticulohistiocytären Systems gekennzeichnet sind:

M. Gaucher (Cerebrosidlipoidose)

Hierbei handelt es sich um eine zwar nicht häufige, praktisch aber wichtige Erkrankung, die mitunter bei Geschwistern auftritt und deren klinisches Bild in typischen Fällen von einer starken Milz- und Lebervergrößerung bestimmt wird. Sie kann aber auch ohne eine solche vorkommen, und dann können röntgenologisch erkennbare Knochenveränderungen für die Diagnose richtungsweisend sein.

Sofern solche vorliegen, finden sie sich einerseits am Schädel in Form rundlicher Aufhellungen und andererseits an stärker belasteten Skeletpartien, wie am proximalen Femurende, in Form von Destruktionen oder überraschend aufgetretenen Frakturen. Histologisch ist das Leiden freilich im gesamten Knochenmark nachweisbar und sollte deshalb in jedem Fall durch eine Stanzbiopsie am Beckenkamm sowie durch eine Sternalpunktion zu erfassen getrachtet werden. Kennzeichnend ist dabei das Vorhandensein großer Zellen, die spezielle Lipoide (Cerebroside) gespeichert enthalten.

Der *Verlauf* der Krankheit ist von Fall zu Fall verschieden. Es gibt akute, rasch zum Tode führende Formen ebenso wie chronische. Auch der Zeitpunkt der klinischen Manifestation ist unterschiedlich und kann in jedem Lebensalter liegen. Längere Remissionen kommen vor, eine Heilung jedoch nicht.

Hand-Schüller-Christiansche Krankheit

Hierbei entwickelt sich in den verschiedensten Organen ein histiocytäres Granulationsgewebe, das reichlich Cholesterin speichert. Die Krankheit tritt meist schon in früher Kindheit auf, kommt aber auch bei Erwachsenen vor. Sie geht stets mit ausgeprägten ossären Läsionen einher, vor allem im Bereich des Schädels und des Stammskelets. Bei Kindern kombinieren sich diese Knochenveränderungen oft mit einem Diabetes insipidus und einem (anfangs einseitigen) Exophthalmus zu einer charakteristischen Trias. Weitere mögliche Symptome sind Wachstumsstörungen, Milz- und Lebervergrößerung, Lymphknotenschwellungen und ähn-

liches. Bei Erwachsenen freilich kann die Klinik des Leidens allein von Knochenveränderungen bestimmt werden und zu der irrigen Annahme von sekundärblastomatösen Veränderungen führen.

Die *Prognose* des Leidens ist grundsätzlich schlecht. Es kommen jedoch hinsichtlich der Krankheitsdauer große Unterschiede vor, und es kann Jahre dauern, bis das Leiden die Kranken hinwegrafft.

Abt-Letterer-Siwesche Krankheit

Nach heutiger Auffassung stellen eosinophile Knochengranulome und die Hand-Schüller-Christiansche Krankheit nur spezielle Erscheinungsformen einer umfassenderen Einheit dar, die als *granulomatöse Retikulose* bezeichnet wird und deren akut verlaufender Typ die als *Abt-Letterer-Siwesche Krankheit* bekannte Veränderung sein soll. Sie befällt fast ausnahmslos Kinder in den ersten Lebensjahren, führt zu einem septischen Erscheinungsbild mit Splenohepatomegalie, generalisierter Lymphdrüsenschwellung sowie ekzematoiden und hämorrhagischen Efflorescenzen und endet zumeist in kurzer Zeit tödlich. Bei etwa protrahierterem Verlauf können Veränderungen wie bei der Hand-Schüller-Christianschen Trias (s. o.) auftreten, doch zeigen die Histiocytenwucherungen keine Speicherung von Cholesterin.

Die Prognose der Erkrankung ist infaust. Eine wirksame Behandlung wurde bisher für keine der in dieser Gruppe genannten Leiden gefunden.

M. Die Gicht

Dieter Paul Mertz

Definition. Unter primärer Gicht (lat. gutta = Tropfen, althochdeutsch jiht = Aussage, Behexung, früher gleichbedeutend mit Podagra, von πους ἄγρα = Fußschlinge) versteht man gewisse artikuläre und extraartikuläre Veränderungen als Folge einer hereditär bedingten Stoffwechselstörung, die in erster Linie den Proteinstoffwechsel betrifft. Vordergründig sind Veränderungen des Harnsäurestoffwechsels, die häufig mit Störungen im Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel kombiniert sind. Gicht ist neben Diabetes mellitus, Übergewichtigkeit, Hyperlipoproteinämie und arterieller Hypertonie als Risikofaktor ersten Grades für die Entwicklung einer vorzeitigen und schweren Arteriosklerose anzusehen. Zwischen Gicht und jeder dieser anderen als potentiell atherogen bekannten Bedingungen bestehen Wechselbeziehungen, indem diese entweder überzufällig häufig bei Gicht anzutreffen sind oder umgekehrt auf z. T. unbekannte Weise mit Hyperuricämie einhergehen können. Ganz allgemein besteht bei Gicht eine positive Harnsäurebilanz mit Neigung zu einem Konzentrationsanstieg von Harnsäure in der extracellulären Flüssigkeit. Durch Ausfällung und Ablagerung von Harnsäure in mesenchymalen Geweben mit schlechter Zirkulation der extracellulären Flüssigkeit, d. h. in Geweben mit hohem Kollagen- oder Mucopolysaccharidgehalt, wird die Gicht nach mehreren Jahren der Latenz klinisch manifest. Man unterscheidet 4 Stadien der Gicht: 1. Die asymptomatische Gichtanlage, die gleichbedeutend ist mit einer familiären Hyperuricämie; 2. den akuten Gichtanfall; 3. die interkritischen Phasen und 4. das chronische Stadium.

Epidemiologie. Gicht kann heute nicht mehr als „vergessene Krankheit" wie etwa in den Notzeiten während und nach dem ersten und zweiten Weltkrieg angesprochen werden. Infolge der allgemeinen Anhebung des Lebensstandards ist die Häufigkeit, mit der sich Gicht in westlichen Industrieländern jetzt manifestiert, größer als jemals zuvor. Sozialfaktoren scheinen daher für das Manifestwerden einer Gicht gegenwärtig bei uns ebenso bedeutungslos zu sein wie geographische, rassische oder klimatische Bedingungen. Dagegen war zu allen Zeiten eine ausgesprochene Disposition für Gicht bei Menschen mit übermäßiger Körperkraft und Intellektuellen erkennbar. Beispiele hierfür sind Alexander der Große, Karl der Große, M. Luther, J. Calvin, O. Cromwell, Ludwig XIV, I. Newton, B. Franklin, Ch. Darwin u. v. a. Auch viele berühmte Ärzte waren Gichtiker, z. B. W. Harvey, T. Sydenham. Obwohl genaue Häufigkeitsangaben fehlen, kann man damit rechnen, daß etwa 1—2% der Erwachsenenbevölkerung in einer Wohlstandsgesellschaft Gicht haben. Diese Häufigkeitszahlen sind vergleichbar mit denen des Diabetes mellitus! Bevorzugt befallen sind Männer im mittleren Lebensalter.

Hyperuricämie. Das Risiko, mit dem sich Gicht entwickelt, nimmt graduell mit steigender Serum-Harnsäure-Konzentration zu. Hyperuricämie ist eher ein Ausdruck der Übereinkunft als die fest umrissene Definition einer Stoffwechselstörung. Im allgemeinen sieht man Serum-Harnsäure-Konzentrationen (bei enzymatischer Bestimmung) von mehr als 6,5 mg/100 ml bei Männern und von über 6,0 mg/100 ml bei Frauen

als pathologisch erhöht an. Bei Frauen im geschlechtsreifen Alter liegt die Serum-Harnsäure-Konzentration durchschnittlich um 0,5—1,0 mg pro 100 ml niedriger als bei gleichaltrigen Männern. Bei der gleichmäßigen Verbreitung des Wohlstandes in westlichen Industrienationen spiegelt die Häufigkeit der Hyperuricämie nicht mehr die gesellschaftliche Stellung wider, zumal mit der Einführung verschiedener neuer Medikamente und einer breiteren Anwendung gewisser diätetischer Maßnahmen nichtgichtige Hyperuricämien in letzter Zeit erheblich zugenommen haben. Außer bei Zuständen mit vermehrtem Harnsäureanfall (Leukämie, Polycythämie, Pneumonie, Röntgentherapie, Perniciosa, Cytostatica, Psoriasis usw.) und solchen mit verminderter Ausscheidungskapazität (Niereninsuffizienz) kann die Harnsäurekonzentration im Serum bei einer Reihe von anderen klinischen Bedingungen oder wohl definierten Stoffwechselsituationen erhöht sein: Bei Akromegalie, Myxödem, Hypoparathyreoidismus, Hyperparathyreoidismus, essentieller Hypercholesterinämie, Typ 1 der Glykogen-Speicherkrankheit, CO-Vergiftung, Ketose (Fasten, dekompensierter Diabetes mellitus, fettreiche Diät), Gabe von Benzoesäure, arterieller Hypertonie, Hyperlactatämie, Gabe von Pyrazinamid sowie bei Langzeitbehandlung mit Sulfonamidsaluretica (Acetazolamid, Thiazide, Chlorthalidon, Furosemid).

Erbfaktoren. Gicht wird vermutlich im dominanten Erbgang mit wesentlich geringerer Penetranz und Expressivität beim weiblichen Geschlecht vererbt. Möglicherweise sind am Zustandekommen einer familiären Hyperuricämie oder einer manifesten Gicht mehrere Gene beteiligt, wie dies neuerdings auch für die essentielle Hypertonie und den Diabetes mellitus vermutet wird. Einige Besonderheiten des klinischen Verlaufs von Gicht bei Frauen sind auf die Geschlechtseigentümlichkeiten des Harnsäurestoffwechsels zu beziehen. Bei menstruierenden Frauen kommt Gicht praktisch nicht vor, sofern nicht andere Stoffwechselstörungen vorhanden sind. Wegen der kürzeren Dauer einer Harnsäureretention ist der Verlauf einer Gicht bei Frauen im allgemeinen milder, das Manifestationsalter höher und die Häufigkeit der Manifestation sehr viel geringer als bei Männern, etwa im Verhältnis 1:4 bis 1:20.

Pathogenese. Die einer Gicht zugrunde liegende positive Harnsäurebilanz kommt einmal durch eine Verminderung der renalen Harnsäureausscheidung und zum anderen durch verstärkte Harnsäurebildung im Intermediärstoffwechsel zustande. Exogene Momente haben lediglich die Bedeutung eines die Manifestation fördernden Faktors. Die Krankheit ist nicht die Folge irgendeiner schuldhaften Schwäche des Trägers, vielmehr familiär bedingt. Ob und wie Überproduktion und Ausscheidungsverminderung von Harnsäure durch die Nieren im Intermediärstoffwechsel miteinander verknüpft sind, ist unbekannt. Zahlreiche in den letzten Jahren durchgeführte Untersuchungen über die Stoffwechselwege von Harnsäure bei Gichtkranken lieferten Beweismaterial für eine biochemische Heterogenität. Dementsprechend können wir heute noch nicht angeben, welcher oder welche Enzymdefekte im Einzelfall der Störung im Harnsäurestoffwechsel von Gichtkranken zugrunde liegen. Vermutlich ist die Anomalie im Stoffwechsel von Harnsäure Ausdruck generalisierter Veränderungen im Eiweißstoffwechsel. Darauf beruht auch das etwa tausendmal häufigere Auftreten von Nierensteinbildung bei Gichtkranken gegenüber der allgemeinen Bevölkerung. Bei jedem fünften bis zehnten Gichtkranken sind Harnwegskonkremente anzutreffen!

Bei Patienten mit primärer Hyperuricämie wurden Veränderungen der Serumkonzentrationen verschiedener Aminosäuren festgestellt. Die exzessive Harnsäurebildung bei Erwachsenengicht kann nicht auf einer Empfindlichkeitsänderung des Enzyms Phosphoribosylpyrophosphat-Amidotransferase beruhen. In einem Teil der Fälle wurde eine verminderte Aktivität des Enzyms Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase gefunden. Dadurch läßt sich die vermehrte Purinsynthese als Ergebnis einer verminderten Konzentration von Purin-Ribonucleotiden, die als Rückkopplungshemmsubstanzen bei der Harnsäuresynthese funktionieren, erklären.

Der kindliche Typ von primärer Gicht ist Folge eines kompletten Mangels an Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase. Die klinischen Kennzeichen dieses sog. Lesch-Nyhan-Syndroms sind Hämaturie, Nierensteinerkrankung, verzögerte geistige Entwicklung, neurologische Symptome, Selbstverstümmelung.

Pathologie. Beim pH-Wert des Blutes ist Harnsäure als Natriumurat nur bis zu einer Konzentration von 6,5 mg/100 ml Serum löslich. Die akuten Gichtanfälle können als Kristallablagerungskrankheit oder als Kristallsynoviitis angesprochen werden. Bei Aspiration der Gelenkflüssigkeit findet man eine Leukocytose, wobei segmentkernige Granulocyten überwiegen. Unter dem Einfluß von Uratkristallen entstehen in der Gelenkflüssigkeit Kinine, die auf verschiedenen Wegen an der Entstehung akuter Gichtanfälle beteiligt sein könnten. Folge einer Ablagerung von Uratkristallen in und um Gelenkstrukturen sind Erosion und Zerstörung des Gelenkknorpels mit Auftreten von Riesenzellen, subchondraler Knochenresorption, fibröser und knöcherner Ankylose und Entwicklung einer sekundären Osteochondrose. Tophusbildung kommt in bis zu 50% der Gichtpatienten nach 10—20jähriger Krankheitsdauer vor. Knochentophi sind röntgenologisch erst bei einem Durchmesser von 5 mm oder mehr erkennbar. Nach kurz dauernder subchondraler Loka-

lisation werden die Gelenkflächen befallen. — Im Verlaufe einer Gicht finden sich zunehmend Uratablagerungen in Tubuli, Sammelrohren und Interstitium der Niere als Folge des normalen Harnkonzentrierungsvorganges. Infektiöse oder nichtinfektiöse interstitielle Nephritis, Gefäßveränderungen und Nephrolithiasis sind die häufigsten Nierenveränderungen bei Gichtkranken. Schätzungsweise finden sich interstitielle Entzündungen bei $^3/_4$, Pyelonephritis bei $^2/_3$, vasculäre Veränderungen bei der Hälfte und Nephrolithiasis bei etwa $^1/_5$—$^1/_{10}$ aller Gichtpatienten. Arteriolosklerotische Veränderungen können im Bereich der Glomeruli zu einer teilweisen oder vollständigen Hyalinisierung führen, was man als gichtige Glomerulosklerose bezeichnet. Gelegentlich kann es in Fällen von maligner Hypertonie sogar zur Arteriolonekrose kommen.

Klinik. Vor Manifestation der Gicht besteht die asymptomatische Gichtanlage, die gleichbedeutend ist mit einer familiären Hyperuricämie. Diese kommt bei etwa 20—25% der Familienangehörigen von Gichtpatienten nach der Pubertät vor. Von diesen erkrankt nur wiederum die Hälfte an Gicht, d.h. 10—15% der nächsten Verwandten. 85% der Prägichtiker erreichen also das Manifestationsstadium nicht. Dieses 2. Stadium ist der akute Gichtanfall, mit dem die Gicht klinisch manifest und behandlungsbedürftig wird.

In etwa $^2/_3$ der Fälle beginnt Gicht mit dem Anfall eines Gelenkes (Podagra, Gonagra, Chiragra, Omagra). Dagegen imponieren Gichtanfälle in späteren Phasen als Polyarthritis. In etwa 50% ist der erste Gichtanfall am Großzehengrundgelenk lokalisiert. In absteigender Reihenfolge sind beim Mann ferner Sprunggelenke, Daumengrundgelenke, Fingergelenke, Kniegelenke, Handwurzelgelenke und bei der Frau in der Menopause meist Fingergelenke betroffen. Ausnahmsweise ist auch einmal die Wirbelsäule in einen Anfall einbezogen, oder es findet sich eine Spondylosis hyperostotica. Bis jetzt gibt es keine Erklärung, warum Gicht die Gelenke der unteren Extremitäten bevorzugt befällt. Bis zu 90% der Gichtiker haben zunächst entweder Podagra oder einen Anfall in einem anderen Gelenk der unteren Extremitäten. Als besonders schmerzhaft werden atypische Attacken in Gelenken der oberen Extremitäten beschrieben.

Der Anfall entwickelt sich meist über mehrere Stunden, seltener plötzlich mit heftigen Schmerzen, periartikulärer Rötung und Schwellung, Fieber, Störungen des Allgemeinbefindens, Leukocytose, Tachykardie, positivem Ausfall der Akute-Phase-Reaktionen (Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, c-reaktives Protein, α_2-Serumhaptoglobin, α_2-Globulin, Mucoproteinfraktion, Diphenylreaktion). Manchmal entwickeln sich gleichzeitig Episkleritis und Phlebitis um das entzündete Gelenk. Möglicherweise kommt es später in der Umgebung des wiederhergestellten Gelenkes zu einer Hautschuppung. Das Anfallsleiden hat einen ausgesprochenen Frühjahrs- und weniger ausgeprägten Herbstgipfel. Überreichliches fettreiches Essen, Alkoholexzesse, körperliche Anstrengung, lokales Trauma, Auswirkung von naßkaltem Wetter, parenterale Applikation von Penicillin seltener sind Hauptmomente, die einen Gichtanfall auslösen können. Im unbehandelten Zustand kann der Anfall wenige Tage bis mehrere Wochen anhalten. Das beschwerdefreie Intervall dauert anfänglich mehrere Monate bis Jahre. Mit fortschreitender Krankheit häufen sich jedoch die Gichtanfälle. Die zwischen den einzelnen Anfällen liegenden klinisch symptomlosen Abschnitte bezeichnet man als interkritische Phasen. In diesem 3. Stadium der Gicht schreiten jedoch die Folgen der Stoffwechselstörung unaufhaltsam voran.

Schließlich ist das 4. Stadium, die sog. chronische Phase, durch fortschreitende polyartikuläre Gelenkdeformationen mit Ausbildung schwerster Ankylosen und Tophi in mesenchymalem Gewebe gekennzeichnet. — Nicht immer durchläuft jedoch die Gicht diese 4 Verlaufsstadien. In Fällen von primär chronischer Gicht, die nicht mit einem akuten Gichtanfall klinisch manifest werden, sind Frühdiagnose und Unterscheidung von anderen, auch primär nicht entzündlichen Gelenkerkrankungen, oft erschwert. Bei etwa 20% der Gichtfälle muß man mit der primär chronischen Gichtform rechnen.

Komplikationen und Haupttodesursachen. In der Regel finden sich mit zunehmender Dauer der Gicht erhebliche renale Schädigungen. Zuweilen kann eine Gichtnephropathie, besonders eine Steinbildung, den ersten Gichtanfällen vorangehen oder bei Auftreten der Gelenkerkrankung beobachtet werden. Die meisten Nierenveränderungen bei Gicht sind geeignet, renale Durchblutungsminderungen hervorzurufen. Dies gilt besonders für die recht frühzeitig auftretenden arterio-arteriolosklerotischen Gefäßveränderungen, aber auch für infektiöse oder nichtinfektiöse interstitielle entzündliche Erscheinungen. Bei der Mehrzahl der Gichtpatienten entwickelt sich eine Hypertonie renaler Genese. Nicht ganz selten tritt sogar eine maligne Hypertonie auf. Außer in Nierensteinkoliken kann sich eine Nierenbeteiligung bei Gicht in einer geringgradigen bis mäßigen Proteinurie mit Cylindrurie, einer mehr oder weniger deutlich ausgeprägten Leukocyturie, Kreuzschmerzen kundtun. Mikrohämaturie mit Proteinurie besteht klinisch meist dann, wenn die Glomeruli primär oder sekundär in die Nephropathie einbezogen sind (gichtige Glomerulosklerose). Blutdruckerhöhung ist dabei nahezu konstant. Bei glomerulären Veränderungen entwickelt sich eine Niereninsuffizienz

rascher als bei der wesentlich häufiger auftretenden, aber außerordentlich langsam progredienten interstitiellen Gichtnephropathie. — In bis zu 30% des Patientengutes mit Gicht ist mit dem Auftreten eines meist nicht insulinbedürftigen Diabetes mellitus bei Übergewichtigkeit zu rechnen. Relativ häufig finden sich bei Gichtpatienten ähnliche Veränderungen von Blutglucose und freien Fettsäuren wie bei Patienten in der latenten oder asymptomatischen Phase eines Diabetes mellitus. Zweifellos besteht bei Gichtkranken eine Tendenz zu Hypertriglyceridämie, wobei sich keine Beziehung zur Höhe des Serum-Cholesterin-Spiegels nachweisen läßt.

Die hauptsächliche Todesursache bei unbehandelten Gichtkranken ist Coronarthrombose bzw. Apoplexie. Andererseits wird Gichtnephropathie trotz ihrer großen Häufigkeit nur in 20—25% aller Gichtpatienten als Todesursache angeben.

Sekundäre Gicht. Sog. sekundäre Gicht oder sekundäre Hyperuricämie bei Nieren- oder Blutkrankheiten bzw. Psoriasis kommt außerordentlich selten vor. Die Häufigkeit, mit der sekundäre Hyperuricämie unter allen hyperuricämischen Fällen einer allgemeinen Bevölkerungsgruppe aufzutreten pflegt, beträgt wahrscheinlich weniger als 3%. Bei gleichzeitigem Vorhandensein von Gicht und Niereninsuffizienz ist das Nierenleiden in erster Linie als Folge einer chronischen Gichtnephropathie und nicht als Ergebnis einer chronischen Glomerulonephritis aufzufassen.

Diagnose und Differentialdiagnose. Als gichtverdächtig anzusprechen sind 1. jede monartikulär auftretende Gelenkerkrankung mit der typischen Symptomatik eines akuten Gichtanfalls, 2. Zusammentreffen von Gelenkschmerzen und Uratlithiasis, 3. Kombination von mehr oder weniger typischen Gelenkbeschwerden mit mindestens zwei der folgenden Bedingungen: Diabetes mellitus, Übergewichtigkeit, arterielle Hypertonie, vorzeitige und schwere Arteriosklerose, 4. bei entsprechender Anamnese wiederholter Nachweis einer Hyperuricämie, jeweils 1—2 Tage nach Absetzen aller therapeutischen Maßnahmen. Gesichert wird die Diagnose: 1. wenn Vorgeschichte und klinisches Bild typisch sind, 2. durch rasches Ansprechen akuter Gelenkschmerzen auf Colchicin, das nahezu gichtspezifisch ist und Gelenkbeschwerden anderer Genese nicht oder nicht nennenswert beeinflußt, 3. durch den Nachweis von Harnsäuredepots bei Hyperuricämie, besonders bei Tophusbildung im Großzehengrundgelenk. Schwierig ist die Diagnosestellung in Fällen von primär chronischer oder atypischer Gicht, die nicht mit akuten Attacken einhergeht.

Differentialdiagnostisch ist Gicht gegen andere entzündliche Gelenkerkrankungen, wie rheumatisches Fieber, primär chronische Polyarthritis, Lupus erythematodes, Panarteriitis nodosa, Reiter-Syndrom, abzugrenzen. Hierbei kann eine probatorische Behandlung mit Colchicin von großem diagnostischem Wert sein. Die Frage, ob primär chronische Polyarthritis bei Gichtpatienten häufiger oder seltener als unter der Allgemeinbevölkerung auftritt, ist schwer zu entscheiden.

Therapie. Auf Grund der uns heute möglichen prophylaktischen Behandlung während der interkritischen Phasen und im chronischen Stadium läßt sich Gicht erfolgreicher beeinflussen als alle anderen Gelenkerkrankungen. Vor allem hat die Gefahr einer Uratlithiasis und einer Nierenbeteiligung bei Gicht viel von ihrem Schrecken eingebüßt.

Bei asymptomatischer Hyperuricämie ist eine Behandlung nur dann erforderlich, wenn sich Zeichen einer drohenden Manifestation der Gicht kundtun. Im allgemeinen beginnt die Behandlung der Gicht beim Auftreten des ersten Gichtanfalles. Hierbei steht das schon im 7. vorchristlichen Jahrhundert von Aetius in Mesopotamien verwandte Colchicin nach wie vor an der Spitze. Man beginnt 1—2stündlich mit 1 mg Colchicin bis zum Abklingen der Schmerzen oder bis zur Entwicklung gastro-intestinaler Störungen (meist nach etwa 5 mg). Zur Vermeidung von Überdosierungserscheinungen (Haarausfall, Leukopenie, Thrombopenie) sollte die Tagesdosis von 8 mg nicht überschritten werden. Wenn erforderlich, kann die Anfallsbehandlung mit Colchicin in ausschleichender Dosierung 2—3 Tage fortgesetzt werden. Ersatzweise oder zur Unterstützung der Therapie können unspezifische analgetisch, antirheumatisch und antipyretisch wirksame Substanzen, die gleichzeitig uricosurisch wirken, verabreicht werden. Bewährt hat sich Phenylbutazon. Zusätzliche Verordnung von 2mal 25 mg Prednisolon i. v. oder von Depot-ACTH empfiehlt sich bei unzureichender Ansprechbarkeit auf die besprochenen Medikamente. In dieser Beziehung hat sich neuerdings auch die Gabe von 3mal 100 mg/Tag Indometacin bewährt.

Im Intervall bzw. im chronischen Stadium schließt die Behandlung 4 Maßnahmen ein: 1. Behandlung der Gicht, 2. Behandlung und Prophylaxe der Harnsäuresteinbildung, 3. Behandlung einer arteriellen Hypertonie, 4. Behandlung einer Harnwegsinfektion. Die Durchführung der beiden zuletzt genannten Maßnahmen erfolgt nach den Grundsätzen einer Langzeitbehandlung und Dauerkontrolle. Bei der Gicht selber muß man auf einer konsequenten Dauerbehandlung bestehen, da die heute möglichen therapeutischen Möglichkeiten die positive Harnsäurebilanz nur vorübergehend und den Stoffwechseldefekt überhaupt nicht beeinflussen.

Im Intervall und im chronischen Stadium behandelt man Gicht zunächst mit einer Dreierkombination, bis die Harnsäuredepots weitgehend entfernt sind. Später kann man auf eine Monotherapie als Dauertherapie zurückgehen. Die Dreierkombination besteht in Gabe von Uricosurica (einschließlich Wasserdiurese und Alkalisierung), in Verordnung subklinischer Dosen von Colchicin zur Anfallsprophylaxe, zum anderen in Verabreichung von Allopurinol, das über eine Hemmung der Xanthinoxydase die Harnsäureüberproduktion dämpft.

Während uricosurischer Dauertherapie sind Alkalisierung und reichliches Flüssigkeitsangebot zur Vermeidung eines akuten Nierenversagens bedeutsam. Einen Tag vor Beginn der Behandlung mit harnsäuretreibenden Mitteln sollte deshalb die Flüssigkeitszufuhr auf mindestens 2000 ml pro Tag erhöht werden. Als Uricosuricum hat sich Benzbromaronum, ein Benzofuran-Derivat, besonders bewährt. Das neue Mittel hat gegenüber den älteren Uricosurica den

Vorteil einer raschen, kräftigen, langfristigen und zuverlässigen Wirkung in geringer Dosierung. Bei guter Nierenfunktion und geringer Überproduktion von Harnsäure reicht einmalige Dosierung von 50 mg täglich, in allen anderen Fällen von maximal 100 mg täglich zur Erzielung einer Harnsäurekonzentration von weniger als 6 mg/100 ml Serum aus. Bei einschleichender Therapie und gleichzeitiger vorübergehender Gabe von subklinischen Colchicindosen lassen sich zu Beginn der Behandlung manchmal auftretende Gelenksensationen verhindern oder vermindern. Ersatzweise können Probenecid in Dosen von 0,5 bis maximal 3 g pro Tag oder Sulfinpyrazon in Dosen von 200—400 mg über den Tag verteilt gegeben werden. Zur Verbesserung der Löslichkeit von Harnsäure wird alkalisiert. Durch Zufuhr von 3mal täglich 3 g eines Citronensäure-Citratgemisches (Uralyt U) kann man darüber hinaus innerhalb von Wochen oder Monaten reine Uratsteine auflösen bzw. Nierensteinbildung verhindern. Optimal sind Harn-pH-Werte zwischen 6,4 und 6,8.

In *prophylaktischer* Hinsicht wirken sich kleine Dosen von Colchicin oder Indometacin günstig auf die Anfallshäufigkeit aus. Wir verordnen zusätzlich an drei oder mehreren Tagen pro Woche zu Beginn einer Dauertherapie 0,5 mg Colchicin. Darüber hinaus empfiehlt sich die tägliche Gabe von 300—600 mg Allopurinol, womit eine Hyperuricämie in Abhängigkeit vom Ausgangsniveau der Serum-Harnsäure-Werte beseitigt werden kann. Nebenwirkungen treten kaum auf. Es hat sich gezeigt, daß bei Niereninsuffizienz im Verlauf einer primären Gicht durch Dauermedikation von Allopurinol gewisse funktionelle Nierenstörungen durch Uratablagerung beseitigt werden können. Es besteht daher im Einzelfall die Chance, daß die Niereninsuffizienz verschwindet. Möglicherweise zu Beginn der Allopurinoltherapie auftretende Gelenksensationen lassen sich durch subklinische Dosen von Colchicin verhindern. Bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz ist auf die Gabe von Uricosurica zu verzichten. Wenn nach einer gewissen Behandlungsdauer ein Gleichgewichtszustand zwischen Harnsäurebildung und Harnsäureausscheidung durch Allopurinol und reichliches Flüssigkeitsangebot sowie die Alkalisierung erreicht ist, kann man auf die Gabe von Uricosurica und Colchicin verzichten. Oft genügen 200 mg Allopurinol täglich, um die Störung des Harnsäurestoffwechsels unter Kontrolle zu halten. Beim Großteil aller Gichtpatienten, die nierensuffizient sind, kann man bei Übergang auf Monotherapie auch mit einem Uricosuricum auskommen. Auf Grund seiner pharmakologischen Eigenschaften und guten Verträglichkeit kann hier Benzbromaronum als die „Pille" des nierensuffizienten Gichtikers angesprochen werden. Unter der beschriebenen Kombinationsbehandlung werden Gichtanfälle seltener, alte Tophi werden abgebaut, neue entstehen nicht mehr. Außerdem können Diätvorschriften gelockert werden. Gichtpatienten brauchen nicht mehr eine lästige purinarme Diät einzuhalten, wenn sie im Essen und Trinken Mäßigung üben. Empfehlenswert ist eine sog. „prudent diet", wie sie prophylaktisch und therapeutisch bei Arteriosklerose und Diabetes mellitus angewandt wird. Außerdem sind heilgymnastische Übungen bei chronischer Gicht angezeigt. Große Gichtknoten, die die Arbeitsfähigkeit beeinträchtigen, sind chirurgisch zu entfernen.

N. Vitamine und Vitaminmangelkrankheiten

GERHARD FUHRMANN und WILHELM F. KÖRNER

Mit 2 Abbildungen

1. Einleitung

Die Vitamine sind unentbehrliche Bestandteile der Nahrung. Der menschliche Organismus ist nicht in der Lage, sie selbst zu synthetisieren und ist somit auf die externe Zufuhr dieser essentiellen Faktoren angewiesen. Sie haben katalytische Funktionen, durch welche die verschiedensten Stoffwechselumsetzungen gesteuert werden. Letztere sind von einer ausgewogenen Vitaminversorgung abhängig. Calorisch sind die Vitamine ohne Bedeutung.

Entsprechend der Art ihrer physikalisch-chemischen Eigenschaften hat man die Vitamine in wasserlösliche und fettlösliche unterteilt. Zu den wasserlöslichen gehören alle Vertreter der B-Gruppe sowie die Ascorbinsäure, zu den fettlöslichen die Vitamine A, D, E und K. Die früher als Vitamin F bezeichneten, mehrfach ungesättigten essentiellen Fettsäuren haben sicherlich keinen Vitamincharakter im Sinne der heute gültigen Definition. — Die Bezeichnung Vitamin für die obengenannten akzessorischen Nährstoffe stammt von C. Funk, dem Entdecker des Antiberiberifaktors Thiamin, das wie alle Vitamine des B-Komplexes Aminstruktur aufweist. Später erst erkannte man, daß die Gruppe der lipoidlöslichen Vitamine und die Ascorbinsäure strukturell diesem Prinzip nicht entsprechen.

2. Vitaminbedarf

Exakte Zahlen für den täglichen Minimalbedarf wurden an einzelnen Probanden für einige Vitamine experimentell ermittelt. Sie bilden u.a. eine der Grundlagen zur Festlegung der empfohlenen Tagesmengen (recommended daily allowances). Darin sind ferner berücksichtigt die individuellen Schwankungen, erhöhter Bedarf bedingt durch erhöhten Calorienverbrauch, Schwangerschaft, Stillzeit etc., sowie ein angemessener Sicherheitszuschlag (Tabelle 11).

Bei der Schätzung der durch die Nahrung aufgenommenen Vitamine sind mögliche Verluste durch Transport, industrielle Verarbeitung, Lagerung und Zubereitung der Nahrungsmittel in Rechnung zu stellen, insbesondere dann, wenn aufgrund diätetischer Maßnahmen die freie Nahrungswahl eingeschränkt wird.

Tabelle 11. *Empfohlene Tageszufuhr an Vitaminen für gesunde Erwachsene (Academy of Sciences/National Research Council, Washington D.C., 1968, USA; WHO Techn. Rep. Ser. No. 362 und 452)*

Vitamin A	5000—8000[a]	IE (1 IE = 0,3 µg Retinol)
Vitamin B_1	1,1— 1,5	mg
Vitamin B_2	1,5— 2,0	mg
Vitamin B_6	1,8— 2,5	mg
Nicotinamid	16 — 20	mg
Vitamin B_{12}	5 — 8	µg
Folsäure	0,4— 0,8	mg
Vitamin C	50 —120	mg
Vitamin D	400	IE (1 IE = 0,025 µg Calciferol)
Vitamin E	25 — 30	IE (1 IE = 1,0 mg DL-α-Tocopherylacetat)

[a] $^1/_3$ in Form von präformiertem Vitamin A, $^2/_3$ in Form von Carotin.

3. Vitaminmangel

Vitaminmängel können sowohl von unzureichender Zufuhr herrühren (Exokarenz) als auch auf einer gestörten Resorption (Enterokarenz), den Auswirkungen einer pathologischen Darmflora, erhöhtem Umsatz (Metabolisierung) und auf Störungen in der Umwandlung der Vitamine in ihre definitive Wirkform (z.B. der B-Vitamine in ihre entsprechende Coenzymform) beruhen (Endokarenz). Unter normalen Ernährungsbedingungen treten Vitaminmangelkrankheiten kaum auf. Mangelhafte Versorgung führt in der leichten Form zu den sog. Hypovitaminosen, in der schweren, vollausgebildeten Form zu den Avitaminosen. Überschüssige Mengen wasserlöslicher Vitamine werden mit dem Urin eliminiert, während dies für die fettlöslichen Vitamine A und D offenbar nicht zutrifft und somit nach exzessiv hohen Gaben gelegentlich Hypervitaminoseerscheinungen beobachtet werden. Diese haben klinisch jedoch nur geringe Bedeutung, da sie fast immer reversibel sind.

Eine vor allem den Vitaminen der B-Gruppe gemeinsame Eigentümlichkeit liegt darin, daß bereits geringfügige Veränderungen der chemischen Struktur zu Verbindungen führen, die keine Vitaminwirksamkeit mehr besitzen. Derartige Substanzen vermögen sich bei der Bildung der Holoenzyme als prosthetische Gruppe an die Stelle des wirksamen Vitamins zu setzen und somit die Enzymwirksamkeit zu blockieren (Verdrängungsmechanismus). Man nennt diese den eigentlichen Vitaminen nahestehenden Substanzen Antivitamine oder Vitaminantagonisten. Auch ohne Vitaminmangeldiät kann durch Gabe dieser Antagonisten ein Vitaminmangel hervorgerufen werden. Als Beispiel für einen metabolisch wirkenden Vitaminantagonisten (z.B. der Folsäure) ist das Aminopterin zu betrachten.

Zur Feststellung von Vitaminmängeln, insbesondere der präklinischen Stadien, wurde vielfach die Bestimmung der jeweiligen Vitaminkonzentration im Blut bzw. im Plasma herangezogen. Die ermittelten Werte sagen aber oft nur wenig aus, solange Korrelationen mit Störungen in biochemischen Abläufen und klinischen Symptomen fehlen. Hingegen geben die Blutkonzentrationen Aufschluß darüber, ob Zufuhr und Resorption des betreffenden Wirkstoffes genügend sind, um Normwerte im Organismus zu erreichen (Tabelle 12). — Diagnostisch von größerem Wert sind Messungen vitaminabhängiger biologischer Funktionen; so sind gewisse Enzymaktivitäten der Erythrocyten vermindert, wenn Störungen im Stoffwechsel der korrespondierenden B-Vitamine vorliegen. Diese Enzymaktivitäten lassen sich in vitro durch Inkubation mit der Wirkform des betreffenden Vitamins steigern, und das Ausmaß dieser Aktivitätszunahme ist ein geeigneter Parameter für die Beurteilung der Vitaminversorgung (vgl. Tabelle 13).

Tabelle 12. *Vitaminkonzentrationen im Plasma*

Vitamin	Schwankungsbereich untere—obere Grenze
A	125 —250 IE/100 ml
B_1	2 — 4 µg/100 ml
B_2	2 — 3,5 µg/100 ml
B_6	1 — 5 µg/100 ml
Nicotinamid/-säure	30 — 80 µg/100 ml
Pantothensäure	10 — 40 µg/100 ml
B_{12}	15 — 70 µg/100 ml
Folsäure	0,3— 2 µg/100 ml
C	0,6— 1,2 mg/100 ml
D	100 —360 IE/100 ml
E	0,6— 1,8 mg/100 ml

In Ländern mit hohem Lebensstandard treten ausgeprägte Avitaminosen oder schwere Mangelzustände nur selten auf; hingegen spielen Situationen, die auf einer Unterversorgung basieren, häufiger eine Rolle. In erster Linie resultiert daraus eine Reihe von Störungen mit vorwiegend unspezifischer Symptomatik, denen sich in fortgeschrittenen Stadien des Mangels morphologische Veränderungen an den verschiedensten Organen zugesellen. Abb. 41 veranschaulicht diese Situation. Im Frühstadium finden wir die sog. biochemischen Läsionen, d.h. Störungen im Ablauf von stofflichen Umsetzungsprozessen, die graduell abgestuft sein können. Bei zahlreichen Krankheiten ist auch der Allgemeinstoffwechsel in Mitleidenschaft gezogen, und die klinische Erfahrung hat gezeigt, daß therapeutische Vitamingaben sich fördernd auf den Heilungsverlauf auswirken können. Vielfach wurde der Vitamintherapie ein direkter

Tabelle 13. *Synopsis der Vitaminmangelzustände und ihre Therapie*

Mangelursache	Symptome	Therapie
Vitamin A		
Unzureichende Zufuhr Resorptionsstörungen bei: Cöliakie Sprue Cystischer Pankreasfibrose Pankreatektomie Gallengangsatresie Lebercirrhose	Hemeralopie Erhöhte Blendempfindlichkeit Keratoconjunctivitiden Keratomalacie Hyperkeratosen der Haut und der Schleimhäute	Orale oder parenterale Gaben bis zu 5000 IE/kg Körpergewicht/Tag. Chronische tägl. Zufuhr von hohen Vitamin A-Dosen (300000 IE) kann zu A-Hypervitaminose führen; die Symptome sind reversibel
Vitamin D		
Unter normalen Verhältnissen (ausreichende Einwirkung des UV-Anteils des Tageslichtes) wird der Bedarf durch Eigensynthese gedeckt. Echte Vitamin D-Mangelzustände finden wir daher praktisch nur bei Säuglingen und Kleinkindern. Nur während der Schwangerschaft und Lactationsperiode ist mit dem Calciumbedarf auch der Vitamin D-Bedarf erhöht. Zusammenhänge bestehen auch zwischen dem Vitamin D-Haushalt und der Altersosteoporose sowie der Osteomalacie	Konzentration von Calcium und Phosphat im Plasma erniedrigt. Konzentration der alkalischen Phosphatase im Plasma erhöht. Das klassische Mangelsymptom ist die Rachitis	Tägl. 500—1000 IE per os. Zur Therapie der kindlichen Rachitis sind höhere Dosen erforderlich. Langdauernde Zufuhr hoher Vitamin-Dosen kann zu toxischen Erscheinungen führen, die sich in Hypercalcämie und heterotropen Verkalkungen (Lunge, Niere) äußern
Vitamin E		
Unzureichende Zufuhr Fettresorptionsstörungen Pankreasinsuffizienz Cystische Pankreasfibrose Gallengangsatresie Diät mit hohem Gehalt an hochungesättigten Fettsäuren	Plasmakonzentration für Vitamin E erniedrigt. Positiver Hämolysetest Kreatinurie Bildung und Ablagerung von Lipopigmenten (Ceroid) vorwiegend in der glatten Muskulatur. Hämolytische Anämien	Orale Gaben von tägl. 50—200 mg, gegebenenfalls auch parenteral
Vitamin K_1		
Resorptionsstörungen Obstruktion der Gallenwege (Verschlußikterus) Enteropathien Hepatopathien Therapie mit Pharmaka vom Dicumarol-Typ	Verminderte Prothrombinaktivität (Quickwert $<15\%$) Hypoprothrombinämie Neugeborenenblutung	Je nach Fall 1—10 mg oral, seltener parenteral
Vitamin B_1		
Mangelnde Zufuhr Spezielle Diätformen Resorptionsstörungen Gesteigerter Stoffwechsel Erhöhte körperliche Leistung Schwangerschaft Phosphorylierungsstörungen Alkoholismus	Verminderte Thiaminausscheidung im Harn. Erhöhte Plasmakonzentration für Pyruvat und 2-Oxoglutarat. Verminderte TPP-Konzentration in den Erythrocyten. Hohe Transketolase-Aktivierungswerte in den Erythrocyten. Polyneuritiden Periphere Ödeme Bradykardie Klassisch: Beriberi	Oral 20—40 mg tägl.; parenterale Applikation ist dann angebracht, wenn schwere Resorptionsstörungen vorliegen. Ist die Phosphorylierung gestört, sollte Vitamin B_1 in Form von Thiaminpyrophosphat (= Cocarboxylase) parenteral verabreicht werden. Thiamin ist praktisch atoxisch, doch kann es unter der parenteralen Verabreichung dieses Vitamins zu anaphylaktischen Reaktionen kommen und zwar dann, wenn eine Sensibilisierung durch vorhergegangene Vitamin B_1-Verabreichung erfolgt ist

Tabelle 13 (Fortsetzung)

Mangelursache	Symptome	Therapie
Vitamin B_2		
Ungenügende Zufuhr Spezielle Diätformen Resorptionsstörungen Schwangerschaft Therapie mit Diuretica	Verminderte FAD-Konzentration in den Erythrocyten. Hohe Aktivierungswerte für Glutathionreduktase in den Erythrocyten. Glossitis Mundwinkelrhagaden Cheilosis: Pérlèches Dermatitis der Nasolabialfalte, des Scrotums und Vulva	Oral 10—20 mg tägl.; je nach Ausmaß der klinischen Läsion über mehrere Wochen
Nicotinamid		
Ungenügende Zufuhr, vorwiegend in Gegenden mit hohem Maiskonsum (Mangel an Tryptophan als alimentäre Nicotinamidquelle). Chronischer Alkoholismus Chronische Diarrhoe Lebercirrhose Diabetes Neoplasien Carcinoid	Verringerte Ausscheidung von N^1-Methylnicotinamid bzw. N^1-Methyl-6-pyridon-3-carboxylamid im Harn. Affektionen der Mundschleimhaut (Stomatitis, Gingivitis, Glossitis). Gastrointestinale Störungen Psychische Alterationen (nervöse Reizbarkeit)	Oral 100—150, gegebenenfalls bis 500 mg tägl.; bei Resorptionsstörungen adäquate parenterale Gaben; bis zu 1000 mg/Tag oral bei Migräne
Vitamin B_6		
Unzureichende Zufuhr Spezielle Diätformen Resorptionsstörungen Phosphorylierungsstörungen Schwangerschaft Emesis gravidarum Therapie mit B_6-Antagonisten wie INH, Penicillamin, D-Cycloserin Genetisch bedingter erhöhter Bedarf (sog. „vitamin B_6 dependency")	Pyridoxal-5'-Phosphat-Konzentration im Plasma erniedrigt. Hohe Aktivierungswerte für Glutamat-Oxalacetat-Transaminase in den Erythrocyten. Erhöhte Ausscheidung von Xanthurensäure und verwandten Metaboliten nach Tryptophanbelastung. Nicht alle B_6-abhängigen Enzymsysteme sind bei B_6-Mangel gleich stark betroffen, daher sind die Mangelsymptome recht verschiedenartig: seborrhoische Dermatitis, hypochrome Anämie, periphere Neuritiden, Konvulsionen	Oral 5—10 mg tägl. zur Behebung alimentär bedingter Mangelzustände, ansonsten 20—40 mg/Tag. Bei Emesis gravidarum sind oftmals parenterale Gaben angezeigt. Hohe Dosen bis 500 mg/Tag und mehr sind im Falle von „vitamin B_6 dependency" erforderlich
Pantothensäure		
Nicht bekannt	Gastrointestinale Störungen „burning feet syndrome" Störungen der Nebennierenrindenfunktion	Vorzugsweise parenterale Gaben von 500 mg; bei Darmatonie und paralytischem Ileus mehrfach wiederholen
Folsäure		
Unzureichende Zufuhr Resorptionsstörungen (Malabsorption, Dünndarmresektion) Schwangerschaft Therapie mit Folsäureantagonisten	Folsäurekonzentration im Serum und in den Erythrocyten herabgesetzt. Erhöhte Ausscheidung von Formiminoglutaminsäure nach Belastung mit Histidin Megaloblastose des Knochenmarks, makrocytäre Anämie Leukopenie Hypersegmentierung der Erythrocyten	5—15 mg tägl. sind in den meisten Fällen ausreichend; im allgemeinen genügt orale Zufuhr Cave! Bei perniciöser Anämie keine alleinige Folsäuretherapie, sondern in Kombination mit Vitamin B_{12}, da sonst degenerative Veränderungen am Nervensystem auftreten, bestehende sogar verschlimmert werden können

Tabelle 13 (Fortsetzung)

Mangelursache	Symptome	Therapie
Vitamin B_{12}		
Ungenügende Zufuhr, vorwiegend bei Vegetariern, Mangel an Intrinsic-Faktor, z. B. bei Perniciosa, nach Gastrektomie und Gastroenterostomie sowie aufgrund der Bildung von Autoimmunantikörpern. Resorptionsstörungen im Intestinaltrakt (Malabsorption-Syndrom, Iliitis). Interferenz mit Darmbakterien (Absorption von Vitamin B_{12}) vorwiegend bei Vorhandensein von blinden Darmschlingen und Dünndarmdiverticulose. Darmparasiten Schwangerschaft	Vitamin B_{12}-Konzentration im Plasma und in der Leber vermindert. Ausscheidung von Methylmalonat im Harn erhöht. Starke Erhöhung der Serumlactatdehydrogenase. Herabgesetzte Werte für Vitamin B_{12} im Ganzkörperretentionstest (turnover-Rate $>2{,}5$ µg). Makrocytäre Anämie Megaloblastose des Knochenmarks Leukopenie Progressive Degeneration der Achsenzylinder der Rückenmarksneurone	10—20 µg 1—4mal tägl. vorzugsweise parenteral, in schweren Fällen evtl. Verdoppelung der Dosis. Bei Verwendung von Depotpräparaten Verabreichung in größeren Abständen. Erhaltungsdosis ca. 1 µg/Tag
Biotin		
Ungenügende Zufuhr bei Verzehr großer Mengen Eiklar, tritt jedoch im allgemeinen spontan nicht auf Ob der Morbus Leiner auf Biotinmangel beruht, ist noch ungeklärt	Exfoliative Dermatitis Conjunctivits Desquamation der Haut und Schleimhäute Erythrodermia desquamative (Säugling)	Oral oder parenteral 5—10 mg tägl.
Vitamin C		
Unzureichende Zufuhr Resorptionsstörungen (Gastroenteropathien) Schwangerschaft Wachstumsalter Streß-Situationen	Erniedrigte Vitamin C-Konzentration im Plasma und in den Leukocyten. Erhöhte Capillarpermeabilität (Hämorrhagien, petechiale Blutungen). Blutungsneigungen des Zahnfleisches. Gestörte Eisenresorption Klassisch: Skorbut	Die therapeutischen Dosen liegen über den Tagesbedarfsziffern: je nach Indikation 200—1000 mg tägl. oral bzw. parenteral

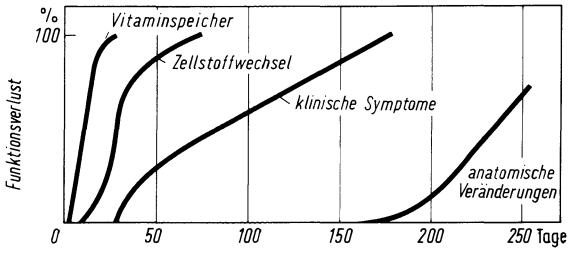
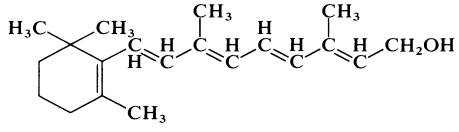


Abb. 41. Zeitlicher Verlauf des Auftretens der Störungen als Folge eines Vitaminmangels am Beispiel des Vitamin B_1. (Nach J. MARKS: „The Vitamins in Health and Disease", London: J. & A. Churchill Ltd., 1968)

Einfluß auf die Grundkrankheit zugeschrieben, was jedoch nur in seltenen speziellen Fällen zutrifft. Die Betrachtung des Stoffwechsels bildet daher das Zentralproblem der Vitamintherapie.

4. Vitamin A (Retinol, Axerophthol)



In der Natur kommt Vitamin A in mehreren Formen vor, von denen nur das Vitamin A_1 von Bedeutung ist. Die relativ große Speicherungsfähigkeit der Leber für Vitamin A ermöglicht es, den Bedarf des gesunden Erwachsenen für 200—400 Tage zu decken. Die Zufuhr des Vitamin A erfolgt entweder in Form des Retinols oder in Form des Provitamins β-Carotin, welches im Organismus teilweise zu Vitamin A umgewandelt wird. Tierische Fette, wie Lebertran und Butter, sowie weitere Milchprodukte bilden die wesentlichsten Vitamin A-Quellen, während β-Carotin neben anderen Carotinoiden in den meisten Pflanzen vorkommt. Über den Tagesbedarf orientiert Tabelle 11.

Im Verlauf der Resorption wird das Retinol mit Fettsäuren verestert und in dieser Form vorwiegend in der

Leber gespeichert. Die Abgabe aus der Leber erfolgt kontinuierlich als freies Retinol nach vorangegangener Spaltung der Ester durch eine in den Kupfferschen Sternzellen vorhandene spezifische Esterase. So wird eine konstante Konzentration des freien Retinols im Kreislauf aufrechterhalten. Zwischen Vitamin A und anderen Vitaminen bestehen Wechselwirkungen, die bisher noch nicht hinreichend geklärt sind. — Eine besondere Rolle spielt das Vitamin A als Bestandteil des Sehpurpurs der Retina. Der Sehpurpur (Rhodopsin) ist ein Chromoproteid, das sich aus Neo-Retinal b und einem Apoprotein (Opsin) zusammensetzt. Bei kurzer Belichtung bereits zerfällt das Rhodopsin in Retinal (Vitamin A-Aldehyd) und Opsin, die im Dunkeln zum Rhodopsin regeneriert werden. Bei längerdauernder Belichtung, etwa während des Tages, wird das Retinal zu Vitamin A (Retinol) reduziert, das teilweise mit demjenigen in der Blutbahn ausgetauscht und im Dunkeln wieder für die Bildung des Sehpurpurs verwendet wird. Infolge Stereoisomerie des Neo-Retinals in Verbindung mit der Proteinkomponente gibt es vier Sehfarbstoffe (Rhodopsin, Porphyropsin, Jodopsin, Cyanopsin), die ein weiteres Spektralgebiet überdecken (Abb. 42).

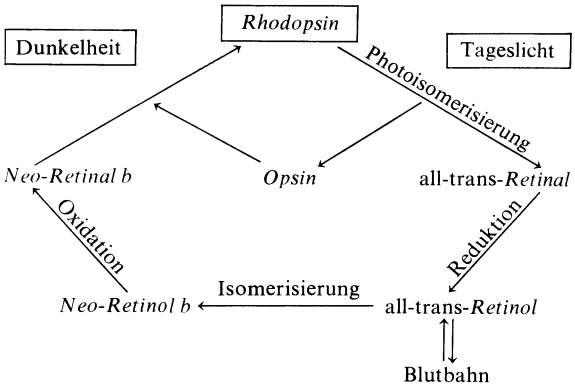


Abb. 42. Vereinfachtes Schema des Sehvorgangs

Beim Menschen ist *Vitamin A-Mangel* durch Störung der Dunkeladaptation, Nachtblindheit, Keratomalacie, Xerophthalmie und hyperkeratotische Hautveränderungen gekennzeichnet. Die Ursache des Mangels ist entweder exogen oder durch ungenügende Resorption bedingt. Bei Sprue, Cöliakie und Pankreasfibrose ist die Vitamin A-Resorption ungenügend; bei Hepatopathien ist oft auch die Freisetzung von Retinol aus der Leber gestört. Vitamin A-Defizite kommen vor allem bei Säuglingen und Kleinkindern vor, die bei geringeren Leberreserven einen größeren Bedarf haben.

Vitamin A ist zur Erhaltung der normalen Funktion des Ektoderms (Haut, Schleimhäute, Endothelien) notwendig. Die bei Bewohnern tropischer Regionen häufig beobachteten Hyperkeratosen in Form der sog. Krötenhaut (toad skin) sowie die dort ebenfalls häufig auftretende Xerosis conjunctivae in Form der sog. Bitotschen Flecken der Bulbusbindehaut werden ätiologisch ebenfalls mit Vitamin A-Mangel in Zusammenhang gebracht. Inwieweit auch ein gleichzeitiger Mangel an Vitaminen des B-Komplexes — vor allem Riboflavin — mitspielt, ist noch nicht geklärt.

Pathologisch-anatomisch können die Basalzellen des Ektoderms sowohl atrophieren als auch proliferieren, immer aber besteht eine Metaplasie in verhornendes Epithel. Hier übt Vitamin A eine Schutzfunktion aus, indem es die Weiterdifferenzierung zu verhornenden Plattenepithelien verhindert („Differenzierungshemmer des gesamten Ektoderms"). — Die Cornea verhornt besonders stark. In späteren Stadien kommt es zu entzündlichen Infiltrationen und Ulcerationen; auch die Tränendrüsen können atrophieren. In der Haut schießen follikuläre, gelegentlich pigmentierte Papeln auf, die verhornen. Haut und Schleimhäute sind besonders trocken. Auch die Parotisdrüse kann infolge Anhäufung verhornter Epithelzellen vergrößert sein. Außerdem wird Testesatrophie beobachtet.

Die *klinischen Zeichen* äußern sich anfänglich in Störung der Dunkeladaptation (Hemeralopie). Die Bindehaut des Auges trocknet aus. Durch den Lidschlag lagern sich die abgeschilferten Epithelzellen als weiße Masse in den Augenwinkeln ab. Beim Erwachsenen bilden sich die Augensymptome meist nicht weiter, während beim Kind relativ rasch eine Keratomalacie mit Ulcerationen entsteht, die zur Erblindung führen kann. Die Haut ist auffällig trocken und rauh. An den Streckseiten der Oberarme und der Oberschenkel, in der Gegend der Nates, der Schultern, des Abdomens und am Hals kommt es zur Bildung verhornter follikulärer Papeln. Durch Kratzen mit dem Fingernagel bilden sich auffällige Schuppenstraßen. Da die Talgdrüsen ebenfalls geschädigt sind, findet man häufig Comedonen. Auffällige Trockenheit des Mundes, der Nasenschleimhaut, des Kehlkopfs und der Vaginalschleimhaut ist charakteristisch. Magen-Darm-Störungen, wie Durchfälle oder Colitiden, sind nicht selten. Oftmals ist auch die Speichelsekretion vermindert. Das Harnsediment ist epithelreich.

Die Messung der Dunkeladaptation gibt einen Hinweis für das Vorhandensein eines Vitamin A-Mangels. Die diagnostische Beweiskraft cytologischer Untersuchungen der Abstriche vom Auge ist gering, während das Ausmaß der Epithelverhornung der Vaginal- und Rectalschleimhaut — zumindest bei Kindern — einen brauchbaren Indikator für die Erkennung eines Vitamin A-Defizits darstellt. Die Vitamin A-Bestimmung im Blut sagt recht wenig über den Vitamin A-Status aus. Inwieweit die beobachtete Brüchigkeit des Haares auf einen Vitamin A-Mangel zurückzuführen ist, bleibt fraglich.

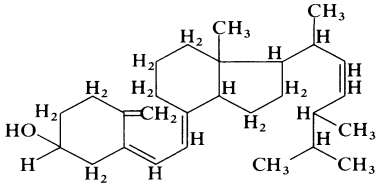
Die *Prognose* ist bei geeigneter Therapie günstig. Unbehandelte Kinder werden jedoch nach einiger Zeit blind. *Differentialdiagnostisch* muß die Avitaminose von dem Vitamin B_2-Mangel, der ebenfalls mit Haut- und Schleimhautsymptomen einhergeht, und vom Mikulicz- sowie vom Sjögren-Syndrom abgetrennt werden.

Durch den Erfolg einer Vitamin A-Therapie kann ex iuvantibus die Vermutungsdiagnose

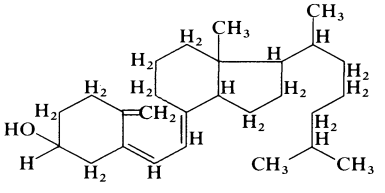
gestützt werden. Nutritiv bedingte Vitamin A-Mangelzustände heilen nach Zufuhr von Vitamin A-reicher Nahrung oder von Vitamin A-Präparaten völlig aus. Bei Nachtblindheit empfiehlt sich zusätzlich zur normalen Nahrung eine tägliche Dosis von 50000 IE Vitamin A während ca. 14 Tagen. Xerophthalmie, Keratomalacie und schwere Hautschäden erfordern mehrere Monate dauernde Tagesgaben von 100000 bis 200000 IE Vitamin A. Beruht ein Vitamin A-Mangel auf gestörter Fettresorption, kann nur eine Behandlung der Grundkrankheit Besserung bringen. Gelegentlich läßt sich die Fett- und damit auch die Vitamin A-Resorption durch Gallen- oder Pankreas-Präparate bessern. Ansonsten muß der Vitamin A-Bedarf oral durch wäßrige Vitamin A-Zubereitungsformen gedeckt werden, bis die Grundkrankheit ausgeheilt ist und die Resorptionsverhältnisse wieder normal sind.

Die obere therapeutische Grenzdosis für Vitamin A liegt bei 5000 IE/kg Körpergewicht und Tag. Werden beim Erwachsenen über längere Zeit hin täglich mehr als 300000 IE reines Vitamin A gegeben, so können sich Intoxikationserscheinungen mit Steigerung des Liquordrucks, Leberschwellung, Anämie, Hypoprothrombinämie, Periostveränderungen, Haarausfall und gelegentlich Leukopenie entwickeln. Nach Absetzen der Vitamin A-Zufuhr bilden sich alle Symptome zurück.

5. Vitamin D (Calciferol)



Vitamin D_2
(Ergocalciferol)



Vitamin D_3
(Cholecalciferol)

Die Vitamine der D-Gruppe leiten sich chemisch von Sterinen ab. Die unmittelbaren Vorstufen, die Provitamine D, sind für das Vitamin D_2 das in Pflanzen vorkommende Ergosterin, für das Vitamin D_3 das 7,8-Dehydrocholesterin, aus denen sie sich durch UV-Bestrahlung und thermische Umlagerung in vitro oder in der bestrahlten Haut bilden.

Die D-Vitamine kommen bevorzugt in Fischleber, Lebertran und Eidotter vor. Chemisch unterscheiden sich die Vitamine D_2 und D_3 dadurch, daß Vitamin D_2 eine ungesättigte Seitenkette aufweist. Beide Vitamine haben praktisch gleiche antirachitische Wirkung.

Vitamin D wird unter den gleichen Bedingungen wie Fett aus dem Darm resorbiert und über den Lymphweg abtransportiert. Zur Resorption ist, wie bei allen fettlöslichen Vitaminen, Galle nötig. Bei Störungen der Fettresorption leidet auch die Vitamin D-Aufnahme. Bis zu 70% des resorbierten Vitamins werden mit den Faeces wieder ausgeschieden, bzw. in der Leber abgebaut. Der Rest wird in Leber, Knochen, Blut, Darm, Magen und Nieren gespeichert. Das in der Haut aus 7,8-Dehydrocholesterin gebildete Vitamin D_3 wird sehr rasch in die Speicherorgane abtransportiert. Dieser Pool vermag den Bedarf des Organismus für mehrere Monate zu decken. Über den Tagesbedarf s. Tabelle 11.

Das Calciferol reguliert den Calcium- und Phosphathaushalt. Es fördert die intestinale Calciumresorption und die Bildung des für den Knochenaufbau benötigten Calciumphosphats im Blut. Vitamin D ist ferner am selektiven Transport der Calciumsalze in die organische Matrix der Knochen beteiligt und daher für das Wachstum von großer Bedeutung. Bei gestörter Calcium- und Phosphatresorption infolge Vitamin D-Mangels erscheinen Calcium und Phosphat in vermehrtem Maße in den Faeces; die Verknöcherung bleibt aus. — In den Calciumstoffwechsel greifen außerdem das Parathormon und das Calcitonin regulierend ein.

Ätiologisch ist die Rachitis die Folge eines Vitamin D-Mangels, aber auch eines Mißverhältnisses zwischen Calcium und Phosphor, unabhängig vom Vitamin D. Bei Exokarenz können entweder das Vitamin D oder seine Vorstufen fehlen. Andererseits kann es auch unter normalen Resorptionsverhältnissen zu einer Rachitis kommen, wenn infolge fehlender Belichtung der Haut die Umwandlung der Vitamin D-Vorstufen, vor allem von 7,8-Dehydrocholesterin, ungenügend ist.

Pathogenetisch sind die Rachitis sowie die Osteomalacie bei Erwachsenen durch Fehlen der Verknöcherung von Osteoidgewebe gekennzeichnet. Gewuchertes Knorpel- und Osteoidgewebe verändern die Knochenstruktur und Knochenform. Die Rachitis ist eine Krankheit der gemäßigten Zonen, jedoch auch in tropischen Gegenden mit genügender Sonneneinstrahlung zu finden (Äthiopien). Sie tritt vor allem bei Säuglingen nach dem 3. Lebensmonat, besonders im Herbst und Winter, auf. Die Rachitis fällt immer mit Zeiten beschleunigten Wachstums zusammen. So wird die Spätrachitis zwischen dem 5. bis 7. Lebensjahr oder zur Zeit des letzten großen Wachstumsschubes während der Pubertät manifest. Beide Geschlechter werden gleichmäßig betroffen.

Pathophysiologisch ist die Einlagerung von Calciumsalzen in das Osteoidgewebe und in die Knorpelwucherungszone gestört, so daß vermehrt unverkalktes, weiches Knorpel- und Osteoidgewebe gebildet wird. Parallel zur gesteigerten Osteoblastenaktivität ist die alkalische Serumphosphatase erhöht. Calcium wird vermindert resorbiert und vermehrt mit den Faeces ausgeschieden. Calciumphosphat kann also nicht im Osteoidgewebe präcipitieren.

Pathologisch-anatomisch ist beim Kind die enchondrale Verknöcherung, vor allem an den Epiphysen der langen Röhrenknochen, von der rachitischen Stoffwechselstörung betroffen. Die Epiphysenlinie, die Knorpelwucherungszone, verbreitert sich, die Struktur wird atypisch und unregelmäßig. Neugebildetes Knochengewebe hat Osteoidstruktur. So kommt es zur Auftreibung der Epiphysen und Deformierungen an allen Stellen stärkerer statischer Belastung. Bei der Spätrachitis und der Osteomalacie ist vor allem die periostale und enchondrale Verknöcherung gestört.

Das *klinische Bild* wechselt mit der Schwere der Krankheit. In leichten Fällen ist das Kind lediglich ruhelos, reizbar, schwitzt leicht und ißt schlecht. Das erste objektiv nachweisbare Zeichen am Skeletsystem ist eine leichte Auftreibung an der Knorpel-Knochen-Grenze der Rippen, die sich in schweren Krankheitsfällen zum rachitischen „Rosenkranz" entwickelt. Die Fontanelle bleibt groß, der Schädel ist sehr weich und leicht verformbar. Besonders die Hinterhauptschuppe ist von der Craniotabes betroffen. Infolge Osteoidwucherung an den Stirnbeinen bilden sich Stirnhöcker (Caput quadratum) aus. Auftreibungen der Epiphysen durch Wucherung der Knorpel-Knochen-Grenze sind vor allem für die langen Röhrenknochen typisch. Knochenverbiegungen kommen an zug- oder druckbelasteten Stellen vor. Einziehung der Rippen am Zwerchfellansatz führen bei eingesunkenem Sternum zu einer Trichterbrust, bei vorspringendem Sternum zur Hühnerbrust. Bei Kindern, die bereits laufen, kommt es zu schweren Deformierungen der Beinknochen (O-Beine, X-Beine). Da die Knochen bei Belastung schmerzen, werden Bewegungen nach Möglichkeit vermieden, so daß die Kinder verspätet laufen lernen. Beckendeformierungen sind häufig (rachitisches Bekken), Spontanfrakturen selten. Die Muskulatur ist schlaff und atrophisch, daher ist der Bauch stark vorgewölbt (Froschbauch). Die Zahnentwicklung ist gestört, so daß die Milchzähne, aber auch die bleibenden Zähne Schmelzdefekte aufweisen, die auch nach Abheilung der Krankheit weiterbestehen. Das Bindegewebe ist allgemein wenig straff, die Bänder der Wirbelsäule sind schlaff, und es bildet sich eine Kyphoskoliose aus. Die verschiedenen Symptome können einzeln oder gemeinsam vorkommen und erhärten die Diagnose Rachitis. Röntgenologisch ist erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium ein typischer Befund mit unregelmäßiger Verbreiterung der Epiphysenlinie nachweisbar. Empfindlichstes Zeichen und frühestes Symptom einer beginnenden Rachitis ist der Anstieg der alkalischen Serumphosphatase, die schon vor dem Auftreten manifester klinischer Zeichen erhöht ist. Die Serumcalciumkonzentration (normal 9—11 mg/100 ml = 4,5—5,5 mval) ist normal bis erniedrigt, die Konzentration an anorganischem Serumphosphat (normal 2—4 mg/100 ml = 1,2 bis 2,3 mval; Säuglinge 3,6—5,9 mg/100 ml = 2,1—3,4 mval) ist immer subnormal. Das Produkt aus Calcium und Phosphat im Serum ist erniedrigt und liegt unter 32. Im Harn wird kaum Calcium ausgeschieden, in den Faeces ist es vermehrt. Lediglich bei der rachitischen Tetanie (Spasmophilie) sind die Serumcalciumwerte auffällig niedrig. Die neuromuskuläre Erregbarkeit ist dann gesteigert, so daß die Symptomatik der einer Epithelkörpercheninsuffizienz gleicht (s. S. 302).

Die Rachitis verläuft niemals tödlich. Unbehandelt heilt sie meist nach mehreren Monaten spontan ab. Knochendeformationen, Auftreibungen und Zahnschmelzdefekte sind jedoch irreversibel. Die Spätrachitis betrifft vor allem die unteren Extremitäten und die Wirbelsäule, niemals jedoch den Kopf und den Thorax. Sie heilt langsamer als die frühkindliche Rachitis spontan ab.

Differentialdiagnostisch ist der infantile Skorbut mit seinen Knochenveränderungen abzutrennen. Hier sind Calcium- und Phosphatwerte normal. Die angeborene Lues ist durch die positive Seroreaktion leicht abzugrenzen. Die Differentialdiagnose muß weiterhin die verschiedenen Formen der renalen Rachitis, die Epithelkörperchenüber- oder -unterfunktion, Rachitis aufgrund einer Acidose und die angeborene Störung der tubulären Phosphatrückresorption (Fanconi-Syndrom, s. S. 255) berücksichtigen. Chondrodystrophie, Osteogenesis imperfecta, Kretinismus und die verschiedenen Formen des Zwergwuchses sind durch ihr typisches Krankheitsbild leicht von der Vitamin D-Mangel-Rachitis zu unterscheiden.

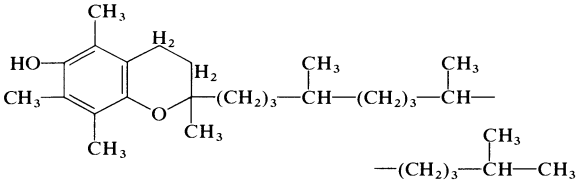
Bei entsprechender *Prophylaxe* kann die Rachitis vermieden werden. Vitamin D-reiche Ernährung während der Gravidität, Brusternährung des Säuglings und ausreichende Sonnenbestrahlung verhüten die frühkindliche Rachitis. Flaschenkinder und Frühgeborene sind wesentlich gefährdeter als Brustkinder. In jedem Fall sollten Frühgeborene und Kinder, die während einer sonnenarmen Zeit aufwachsen, Vitamin D prophylaktisch erhalten, und zwar täglich 500 bis 1000 IE. Da der Organismus das Vitamin D zu speichern vermag, ist auch eine Stoßprophylaxe möglich. In diesem Fall werden einmalig 10—15 mg Vitamin D oral oder i.m. gegeben. Diese Menge von etwa 400000 IE schützt den kindlichen Organismus 4—7 Monate lang vor einer Rachitis. Im Prinzip wird aber der Prophylaxe mit protrahierten Gaben kleiner Vitamin D-Dosen der Vorzug gegeben, während die hochdosierte Zufuhr speziellen Fällen vorbehalten bleiben sollte.

Auch die *Therapie* der Rachitis kann als Dauer- oder Stoßbehandlung durchgeführt werden. Bei leichterer Säuglingsrachitis benötigt man täglich 5000 IE, in schwereren Fällen bis zu 10000 IE. Die Spätrachitis erfordert Dosen

bis zu täglich 15000 IE. Bei manchen Vitamin D-resistenten Fällen muß enorm hoch dosiert werden. Dann handelt es sich allerdings meist nicht um einen echten Vitamin D-Mangel, da auch noch andere Faktoren ursächlich mitverantwortlich sind. — Bestrahlte Milch, Lebertran, Sonnen- oder UV-Bestrahlung können Prophylaxe und Therapie ergänzen. Die Stoßbehandlung kann durch Calcium- und Phosphatbestimmungen im Blut kontrolliert werden. Nach ausreichender Dosierung und Resorption des Vitamins steigt das anorganische Serumphosphat nach 5—8 Tagen auf etwa 5 mg/100 ml (=2,9 mval) an; die Calciumausscheidung im Harn nimmt zu. Schwerere Knochenveränderungen sind auch durch optimale Therapie nicht mehr rückbildungsfähig. — Zur Vermeidung der Spasmophilie durch zu rasche Calciumfixierung in den Knochen und dadurch bedingten Mangel an Serumcalcium sollte immer Calcium oral zusätzlich gegeben werden. Im akuten Anfall sind Calciuminjektionen notwendig. — Die Therapie der nicht durch Vitamin D-Mangel bedingten Rachitisformen richtet sich nach dem Grundleiden.

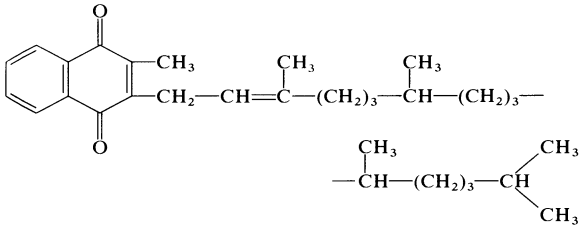
Bei langdauernder hochdosierter Vitamin D-Therapie können schwere *Intoxikationserscheinungen* auftreten. Kopfschmerz, Anorexie, Erbrechen, Magen-Darm-Störungen, Schwäche, Gewichtsverlust und sensorische Anfälle sind dafür pathognomonisch. Für Erwachsene liegt die toxische Dosis bei 100000 IE täglich während mindestens 1—2 Monaten, für Kinder bei täglich 20000—40000 IE. In den verschiedensten Geweben und Organen lagern sich Calciumsalze ab, die zu periartikulären, herdförmigen Verkalkungen führen. Die Gefäßwände, vor allem aber die Nierentubuli verkalken bevorzugt. Für diese Kalknephrose sind Anstieg des Harnstoffstickstoffs, Albuminurie, Hämaturie und Cylindrurie typisch. Dann kann eine Urämie zum Tode führen. Bei der D-Hypervitaminose sind Serum- und Harn-Calciumwerte erhöht, die alkalische Serumphosphatase ist meistens normal. Eine spezifische Therapie gibt es nicht. Nach Absetzen der Calciferolmedikation bilden sich die Störungen in der Regel langsam zurück.

6. Vitamin E (Tocopherol)



Der wichtigste Vertreter der Vitamin E-Gruppe ist das α-Tocopherol, das die größte biologische Aktivität aufweist. Dieser fettlösliche Wirkstoff kommt vor allem im Weizenkeimöl vor, außerdem in zahlreichen anderen Pflanzenölen. Während es beim Tier unter Vitamin E-Mangel zu ausgeprägten, schweren Muskeldystrophien kommt, ist beim Menschen bis jetzt keine Krankheit bekannt, die ursächlich auf einen Vitamin E-Mangel zurückzuführen ist. — Ein Großteil der Stoffwechseleffekte der Tocopherole beruht auf ihren Antioxidans-Eigenschaften. So übt das Vitamin E im Organismus eine stabilisierende Wirkung gegenüber anderen Vitaminen, insbesondere Vitamin A, sowie gegenüber Hormonen und Enzymen aus. Ausgeprägt ist die Schutzwirkung auf Fette und Lipoide und damit die Verhinderung der Bildung toxischer Lipoperoxide. Daraus ergibt sich, daß Diäten mit einem hohen Anteil an ungesättigten Fetten den Tocopherolbedarf steigern. Dennoch bleibt vorerst der volle Wirkungsmechanismus der Tocopherole ungeklärt, wenn auch verschiedene Beobachtungen für eine direkte oder indirekte Beteiligung dieses Wirkstoffes an der intracellulären Atmung sprechen. Letztere wäre immerhin eine Erklärungsmöglichkeit für die unter dem Einfluß von Vitamin E beobachtete Ökonomisierung des Sauerstoffhaushalts. — Zum Tagesbedarf s. Tabelle 11.

7. Vitamin K_1 (Phytomenadion)



Das antihämorrhagische Vitamin K findet sich in allen grünen Pflanzen zusammen mit dem Chlorophyll. In der Natur kommt es in zwei Formen (K_1; K_2) vor. Daneben zeigt eine Reihe synthetischer, mit dem Vitamin K chemisch verwandter Verbindungen ebenfalls eine gewisse biologische Aktivität, so daß auch diese therapeutisch — obwohl in geringerem Umfange — verwendet werden. Der Mensch deckt seinen Vitamin K-Bedarf aus der Nahrung oder durch das von den Darmbakterien synthetisierte Vitamin K. Wahrscheinlich ist eine alimentäre Zufuhr überhaupt unnötig, da die Syntheseleistung der Darmbakterien mit etwa 1—1,5 mg Vitamin K pro Tag den Bedarf zu decken scheint.

Für die Resorption des Vitamin K ist die Mitwirkung der Galle erforderlich. Es wird kaum gespeichert, so daß der Mensch auf laufende Versorgung angewiesen ist. — Vitamin K hat engste Beziehungen zum Blutgerinnungssystem. Die Biosynthese der Gerinnungsfaktoren (Prothrombin, Faktor VII, Faktor IX) in der Leber hängt von der Anwesenheit von Vitamin K ab, doch ist der Wirkungsmechanismus dabei noch weitestgehend ungeklärt. — Es liegen ferner Hinweise dafür vor, daß das Vitamin K an der oxidativen Phosphorylierung beteiligt ist.

Bei Acholie werden weder Vitamin K noch die anderen fettlöslichen Vitamine oder Fette resorbiert. Daher besteht bei Neugeborenen, die erst vom 3.—4. Lebenstag an Fett resorbieren können, immer eine Hypoprothrombinämie und Faktor VII-Mangel, wodurch die hämorrhagische Diathese des Neugeborenen erklärbar ist. Da die bakterielle Vitamin K-Synthese im Darm

in den ersten Lebenstagen einsetzt, sistiert die Blutungsneigung relativ bald. — Bei Erwachsenen kann ein erniedrigter Prothrombinspiegel aus ungenügender Vitamin K-Versorgung resultieren. Ein rascher Prothrombinanstieg nach therapeutischer Vitamin K_1-Zufuhr deutet auf eine intestinale oder noch geringgradige hepatische Störung hin. Tritt keine Reaktion ein, spricht dies für eine schwere Leberzellschädigung; die Leber vermag kein Prothrombin mehr zu synthetisieren. Dicumarol und seine Derivate (Marcumar), die den Prothrombingehalt des Blutes senken, sind Antagonisten des Vitamin K_1. Blutungen nach Überdosierung dieser gerinnungshemmenden Substanzen sind durch Vitamin K_1-Präparate gut zu beeinflussen.

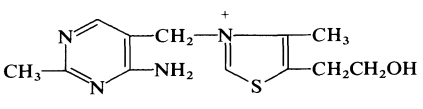
Gewisse Antimetaboliten des Vitamin K können die Darmflora hemmen oder umstimmen (Antibiotica, Sulfonamide), außerdem Bakterienenzyme, die an der Synthese des Vitamin K beteiligt sind, blockieren.

Führende Symptome des exogenen, enterogenen und endogenen *Vitamin K-Mangels* sind Blutungen bei erniedrigtem Prothrombin. Zur *Prophylaxe* gegen Blutungen bei Neugeborenen gibt man 1 mg Vitamin K_1 i.m. unmittelbar post partum. Die Blutungen können auch verhindert werden, wenn der Mutter kurz vor der Niederkunft prophylaktisch Vitamin K injiziert (i.m.) oder oral appliziert wird (10—20 mg).

8. Vitamine der B-Gruppe

Die Faktoren des Vitamin B-Komplexes sind alle wasserlöslich, und die Mehrzahl von ihnen wirkt als prosthetische Gruppe in den verschiedensten Enzymsystemen. Ihre Bedeutung für den Zellstoffwechsel gilt im großen und ganzen als erwiesen. Als Coenzyme üben sie wesentliche Funktionen bei den intermediären Umsetzungsprozessen aus, womit ihre fundamentale Rolle im Stoffwechsel der Kohlenhydrate, Fette und Eiweiße zu Tage tritt.

8.1. *Vitamin B_1* (Thiamin, Aneurin)



Das Thiaminmolekül besteht aus einem Pyrimidinring, der über eine Methylenbrücke mit einem alkoholsubstituierten Thiazolring verbunden ist. Der Name weist auf den Schwefelgehalt hin und hat die alte Bezeichnung Aneurin ersetzt. Thiamin findet sich in allen Cerealien, Gemüsen, in der Leber und vor allem in der Hefe. In den Cerealien enthalten die äußeren Zellschichten das Vitamin, das beim Mahlprozeß oder wie z.B. beim Polieren des Reises verlorengeht. Thiamin wird im Darm rasch resorbiert und über die Nieren — in minimalen Mengen auch mit dem Schweiß — ausgeschieden. Der *Tagesbedarf* des Menschen hängt von der jeweiligen Kost, vor allem der Kohlenhydratzufuhr ab, außerdem wird er durch Körperbau und Körpergewicht, Stoffwechsel, Arbeitsleistung, fieberhafte Erkrankungen usw. beeinflußt. Als Richtzahl für die tägliche Zufuhr gilt heute eine Thiaminmenge von 0,4 mg/1000 kcal (vgl. auch Tabelle 11).

Thiaminmangel kann zu schweren Störungen des Kohlenhydratumsatzes führen. Seine biologischen Funktionen erfüllt das Vitamin B_1 nur nach vorangegangener Phosphorylierung. Als Thiaminpyrophosphat ist es das Coenzym einer Reihe von stoffwechselaktiven Enzymen, wie z.B. der Pyruvatoxidase und der Transketolase, die im Kohlenhydratstoffwechsel eine Schlüsselstellung einnehmen. So ist das Thiaminpyrophosphat für die oxidative Decarboxylierung der Brenztraubensäure (Pyruvat) und der 2-Oxoglutarsäure im Rahmen des Kohlenhydratabbaues unerläßlich. Für einen zweiten Abbauweg der Kohlenhydrate über den Pentosephosphatcyclus („Hexosemonophosphat-shunt") wird die Transketolase benötigt. Noch ungeklärt ist die Funktion des Thiamins im Zentralnervensystem. Die unter Vitamin B_1-Mangel beobachteten neurologischen Veränderungen können ihre Ursachen entweder in einer Störung des Kohlenhydratstoffwechsels haben oder in einer eingeschränkten Produktion von Acetylcholin infolge verminderter Bildung von „aktivem Acetat". — Vermehrter Kohlenhydratumsatz steigert den Thiaminbedarf im Gegensatz zu fettreicher Kost, da der Fettsäureabbau nicht über das Zwischenprodukt Brenztraubensäure läuft.

Die klassische *B_1-Avitaminose*, die Beriberi, tritt überall dort auf, wo polierter Reis die Hauptnahrung bildet (Ostasien) oder die Kost infolge unsachgemäßer Lagerung oder Zubereitung (z.B. in Gefangenenlagern; früher auf langen Schiffsreisen) thiaminarm ist. Kurz nach dem zweiten Weltkrieg trat auch in Mitteleuropa die hydropische Form der Beriberi epidemisch auf, als stark ausgemahlenes, reines Weizenmehl ohne adäquate Eiweiß- und Fettzufuhr eine Hauptnahrungsquelle darstellte. Vielfach wurden die Erkrankungen damals als Eiweißmangeloedem angesehen. Ursache der Beriberi ist aber in jedem Fall ein Vitamin B_1-Mangel.

Pathologisch-anatomisch werden vor allem die Muskeln einschließlich des Herzens verändert. Das Herz ist, besonders rechtsseitig, stark vergrößert und dilatiert. In der Skeletmuskulatur finden sich Atrophie, Degeneration und Schwund der Muskelfasern mit Kernwucherung. Die Körperhöhlen weisen mehr oder weniger ausgedehnte Ergüsse auf. An den peripheren Nerven kommt es infolge entzündlich-degenerativer Vorgänge zu destruktiven Veränderungen an den Markscheiden und zu einer Zerstörung der Achsenzylinder. Die geschwundene Marksubstanz wird durch gewuchertes, entdifferenziertes, nervöses Bindegewebe (Schwannsche Scheiden) ersetzt, das sich bei der Heilung wieder zurückbilden kann.

Klinisch unterscheidet man mehrere Formen der Beriberi, die bei akutem, subakutem oder chronischem Verlauf ineinander übergehen können.

Die *trockene Beriberi* macht sich in ihrer leicht verlaufenden rudimentären Form — wie

auch bei den anderen Formen — durch Magen-Darm-Störungen und Appetitlosigkeit bemerkbar. Es treten Müdigkeit, Oedeme, besonders an den Knöcheln und Schienbeinen, Schwäche der Unterschenkelmuskulatur mit Spannungsgefühl und Druckempfindlichkeit auf. Die Kniescheibenreflexe sind abgeschwächt oder aufgehoben. Es bestehen Paraesthesien, Herzklopfen und Herzbeklemmung sowie hüpfender Puls. Das Herz ist percutorisch und röntgenologisch nach beiden Seiten vergrößert; der diastolische Blutdruck ist bei normalem systolischem Wert erniedrigt. Die atrophische Form manifestiert sich durch Lähmungen, vorzugsweise der Bein-, aber auch der Arm- oder Rumpfmuskulatur, mit ausgedehntem Muskelschwund und Sensibilitätsstörungen, Brennen, Kribbeln und herabgesetztem Empfindungsvermögen. Bei weiter fortgeschrittenen Lähmungen werden auch die durch den Nervus radialis innervierten Unterarm- und Handmuskeln betroffen und führen zu der typischen schlaffen Haltung der Hände. Muskelreflexe und elektrische Erregbarkeit sind erloschen. Der Gang ist ataktisch; die Fußspitzen hängen beim Heben des Beines herab, die Füße werden stampfend aufgesetzt und bei breitbeinigem Gang (Peronaeuslähmung) nur mit Mühe gehoben. Die Lähmungen können schließlich zur völligen Bewegungsunfähigkeit führen.

Die *feuchte Beriberi* (hydropische Form) zeigt weniger stark entwickelte Lähmungen, sondern hauptsächlich Herzaffektionen und Oedeme, Tachykardie, Herzschmerzen, Atemnot, Beklemmungen, wässerige Ergüsse in den Herzbeutel und die serösen Höhlen, verminderte Harnsekretion und Cyanose. Im EKG ist die T-Zacke gesenkt, die Q-T-Strecke verlängert.

Die *akute perniciöse oder kardiale Beriberi* kann sich plötzlich aus der rudimentären Form entwickeln und in wenigen Stunden unter dem Bild einer akuten Rechtsinsuffizienz zum Tode führen. Unter schweren subjektiven Beschwerden mit Atemnot, starken Herzschmerzen und Präcordialangst tritt unter zunehmender Cyanose bei vollem Bewußtsein der Tod im Herzkollaps ein.

Nur die akute Form führt rasch innerhalb weniger Stunden oder Tage zum Tode. Unbehandelt endet die polyneuritische Form in langem Siechtum mit Muskeldegenerationen, Lähmungen und Kontrakturen, während bei feuchter Beriberi die Patienten an Herzversagen sterben.

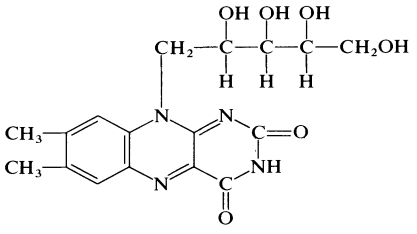
Sind die charakteristischen Symptome vorhanden, so ist die *Diagnose* leicht zu stellen; dabei ist jedoch auch an eine Alkoholneuritis oder an Polyneuritiden anderer Ätiologie zu denken. Erhöhung des Blutpyruvats ist nicht unbedingt beweisend für die Existenz einer Beriberi. Bei Magen-Darm-Erkrankungen, Sprue, Hyperemesis gravidarum, in der Schwangerschaft und Stillzeit, bei Diabetes mellitus, Pellagra und Alkoholismus sowie bei schnellem Wachstum kann ein Vitamin B_1-Mangel Begleitsymptom sein. — Ist die Symptomatik nur wenig ausgeprägt, kann die Diagnose oft nur ex iuvantibus bestätigt werden.

Die *Therapie* besteht in der Zufuhr von Vitamin B_1. Oft zeigen i.v. oder i.m. Injektionen bessere Effekte als orale Gaben, da die enterale Resorption von Thiamin bei Beriberi gestört sein kann. Tägliche parenterale Gaben von 50—100 mg genügen zur völligen Remission. In akuten Fällen ist die parenterale Applikation von Thiaminpyrophosphat (Cocarboxylase) angezeigt, da nicht selten Phosphorylierungsstörungen vorliegen. Subjektiv äußert sich die Wirkung vielfach innerhalb von 48 Std. — Die Kohlenhydratzufuhr sollte zugunsten einer fett- und eiweißreichen Kost eingeschränkt werden.

Bei Sensibilisierung infolge vorangegangener Vitamin B_1-Therapie kann es gelegentlich bei der parenteralen Verabreichung von Thiamin zu anaphylaktischen Reaktionen kommen.

Die häufig verwendete Bezeichnung „antineuritisches Vitamin" bzw. Aneurin für Thiamin ist obsolet, da Vitamin B_1 nur bei der Vitamin B_1-Mangelneuritis und stoffwechseltoxischen Neuritiden, also auch bei der Alkoholneuritis wirkt, nicht aber bei Neuritiden ohne Störungen im Thiaminstoffwechsel.

8.2. *Vitamin B_2* (Riboflavin, Lactoflavin)



Das Riboflavinmolekül ist aus Ribose und Isoalloxazin aufgebaut; die gelbe Verbindung weist fluoreszierende Eigenschaften auf.

Riboflavin wird in der Darmwand phosphoryliert und in Leber, Herz und Niere gespeichert. Nur in seiner phosphorylierten Form ist es im Stoffwechsel wirksam. Alle Flavoproteine („gelbe Fermente") enthalten in ihrer prosthetischen Gruppe entweder FMN (Flavinmononucleotid = Riboflavin-5-phosphat) oder — wie es überwiegend der Fall ist — FAD (Flavinadenindinucleotid). Im wesentlichen handelt es sich bei diesen Flavoproteinenzymen um akzessorische Redoxsysteme zwischen den Pyridinnucleotiden (NAD; NADP), speziellen Dehydrogenasen im Tricarbonsäurecyclus und den Cytochromen. Die Riboflavindepots des Körpers sind sehr beständig und nehmen auch bei Vitamin B_2-Mangelzuständen nur um 30—50% ab. Der *Tagesbedarf* des Menschen wird auf 1,5—2 mg geschätzt. Bei besonderen Belastungen (beschleunigtes Wachstum, Gravidität, Stillzeit und Phasen mit gesteigertem Stoffwechsel) kann der Bedarf steil ansteigen. Einseitige, an tierischem Protein arme Diät und intestinale Resorptionsstörungen können gleichfalls zu Mangelzuständen führen.

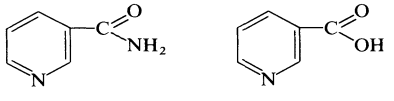
Die *Mangelsymptomatik* ist wenig spezifisch; gewisse Symptomenkomplexe können jedoch die Diagnose eines Riboflavinmangels nahelegen. Das Krankheitsbild entwickelt sich — wie auch bei anderen Mangelstörungen — aus uncharakteristischen Prodromen wie Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, verminderter Leistungsfähigkeit und Dyspepsien. Wird der Mangel manifest, so sind Mundwinkelrhagaden (Stomatitis angularis) sowie entzündliche Veränderungen der Lippen- und Zungenschleimhaut die sichersten Symptome. Häufig finden sich Zungenbrennen und Atrophie der Zungenpapillen. Am Auge kommt es zu einer konjunktivalen Injektion, die später auch die Cornea erfaßt. Subjektiv äußern sich die Störungen in Lichtscheu, unscharfem Sehen und brennendem Fremdkörpergefühl; oft ist eine Keratitis nachweisbar. — Die Hauterscheinungen sind durch leichte Schuppung besonders an den Nasenflügeln, an der Nasenspitze und in der Umgebung des Auges gekennzeichnet. Sekundär können die betroffenen Stellen, vor allem die Nasolabialfalten und die Nasenspitze verhornen. — Sind die Entzündungen der Mundschleimhaut mit einer Dysphagie (infolge entzündeter Oesophagusschleimhaut), mit Oesophagusspasmen und einer hypochromen Eisenmangelanämie kombiniert, so spricht man vom Plummer-Vinson-Syndrom (s. S. 10), dessen Charakteristika Vitamin B_2- und Eisenmangel darstellen.

Einen brauchbaren Parameter für die Beurteilung eines Riboflavinmangels stellt der Glutathionreduktase-Aktivierungstest dar. Im übrigen bildet die klinische Symptomatik mehr oder weniger die Grundlage der Diagnostik. Ernährungsanamnese und genaue klinische Untersuchung erlauben die Unterscheidung zwischen alimentär bedingtem primärem Riboflavinmangel und sekundärem Vitamin B_2-Mangel als Begleitsymptom verschiedener Grundkrankheiten.

Die typische *Ariboflavinose* ist in Ländern mit hohem Lebensstandard nur selten anzutreffen und dann oft auch mit Mangel an anderen B-Vitaminen kombiniert. Die Diagnose läßt sich meist nur ex iuvantibus stellen. Im allgemeinen ist die *Prognose* günstig; Rezidive im Winter und Frühjahr sind allerdings häufig. Die beste Prophylaxe besteht im Verzehr von Milch, Eiern, Leber oder Einnahme eines Polyvitaminpräparates.

Therapeutisch genügen 8—10 mg Riboflavin per os täglich bis zur völligen Ausheilung aller Symptome. Nach Riboflavinzufuhr ist der Urin stark gelbgefärbt. Überdosierungserscheinungen sind nicht bekannt geworden. — Bei den sekundären Formen des Vitamin B_2-Mangels muß — neben der Riboflavinzufuhr — die Grundkrankheit behandelt werden.

8.3. Nicotinamid und Nicotinsäure



In der Natur findet sich vorwiegend das Nicotinamid (Nicotinsäureamid, Pellagra-Preventiv-Factor = PP-Faktor), während die freie Nicotinsäure (Niacin) nur in kleinen Mengen auftritt. Beide Produkte werden leicht resorbiert und im Harn größtenteils als N^1-Methylnicotinamid und dessen Derivate ausgeschieden. Eine wesentliche Nicotinamidquelle für den Organismus bildet das Tryptophan, für dessen Abbau Pyridoxal-5'-phosphat-haltige Enzyme nötig sind. Als Zwischenstufe finden wir Kynurenin, Hydroxykynurenin und Hydroxyanthranilsäure. Das an Nicotinamid reichste Organ ist die Leber; daneben weisen die Muskulatur und die Erythrocyten eine relativ hohe Konzentration dieses Vitamins in Form des NAD bzw. NADP auf. Der *Tagesbedarf* von 16—20 mg wird im allgemeienen zu etwa $^2/_3$ durch das Tryptophan der Nahrungsproteine und zu $^1/_3$ durch exogene Zufuhr von Nicotinamid gedeckt (60 mg Tryptophan sind ca. 1 mg Nicotinsäure äquivalent).

Als Teilkomponente der Coenzyme NAD und NADP stellt das Nicotinamid die Wirkgruppe der Dehydrogenasen dar, die direkt an der Wasserstoffübertragung beteiligt sind. Somit übt auch dieses Vitamin praktisch im gesamten Bereich des Stoffwechsels des lebenden Organismus wesentliche Funktionen aus. Die Substratspezifität wird auch hier durch das jeweilige Apoenzym, der Reaktionstyp durch das Coenzym bestimmt. Das eigentliche reversible Oxidoreduktionssystem, das bei der Wasserstoffübertragung zur Geltung kommt, bildet die Anlagerung von Wasserstoff an den Pyridinring.

Die klassische *Nicotinamid-Mangelerkrankung*, die Pellagra, wird durch gleichzeitigen Mangel an anderen Vitaminen der B-Gruppe, durch qualitativ ungünstige Zusammensetzung der Nahrungsproteine und durch gleichzeitige intensive Sonnenbestrahlung hervorgerufen. Sie kommt sporadisch in allen Teilen der Welt vor, endemisch bevorzugt dort, wo Mais das Hauptnahrungsmittel bildet. Maisprotein enthält wenig Tryptophan, so daß die endogene Nicotinsäurebildung eingeschränkt ist.

Der *Krankheitsverlauf* der Pellagra ist im allgemeinen subakut oder chronisch mit häufigen Rückfällen und jahreszeitlich bedingten Schwankungen. Die Krankheitsdauer kann Wochen, aber auch Jahrzehnte betragen. Charakteristisch ist das Auftreten der Symptomentrias: Diarrhoe, Dermatitis und Dementia. Die Prodromalerscheinungen sind uncharakteristisch und äußern sich in Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Schwindelanfällen sowie psychischen Depressionen. Den Hautveränderungen gehen meist Verdauungsstörungen voraus. Die geistigen Störungen treten zeitlich meist nach den beiden anderen Symptomen auf, doch finden sich einzelne Ausfallserscheinungen, wie Steigerung der Kniereflexe und Schlaflosigkeit, gelegentlich bereits im Prodromalstadium. Neben der durch die genannte Symptomentrias gekennzeichneten Pellagra kann auch eine solche ohne Hauterscheinungen („pellagra sine pellagra") vorkommen, die lediglich durch psychische und Verdauungsstörungen gekennzeichnet ist.

Die Verdauungsstörungen in Form hartnäckiger Magen-Darm-Katarrhe sind von Dysphagie, Sodbrennen, Sub- oder Anazidität begleitet und können während des ganzen Krankheitsverlaufs anhalten. Häufig besteht auch eine Stomatitis desquamativa mit karminroter Verfärbung der Mundhöhlenschleimhaut. Die Papillae fungiformes erscheinen als rote, punktförmige Erhebungen (begleitender Vitamin B_2-Mangel?).

Infolge der nach dem Essen auftretenden Magenschmerzen kann es zu einem Widerwillen gegen Nahrungsaufnahme kommen, der ebenso wie die Durchfälle von dysenterieartigem Charakter den Kranken ruhelos macht. Obstipation hingegen findet sich nur selten. Häufig findet man Indicanurie, während die beschriebene Porphyrinurie nicht auf einer Ausscheidung von Porphyrinen, sondern von 3-Indolyl-Essigsäure (positive Uroroseinreaktion) beruht. Mitunter kann eine leichte hypochrome Anämie vorhanden sein.

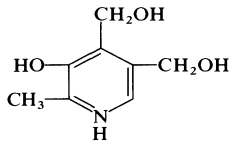
Die charakteristischen Hautveränderungen erscheinen im Frühjahr an den unbedeckten, dem Sonnenlicht ausgesetzten Körperteilen, bevorzugt symmetrisch an Hand- und Fußrücken, weniger häufig im Gesicht, am oberen Halsdreieck (Casalscher Kragen), im Nacken und auf der Brust. Das im allgemeinen wenig schmerzhafte Erythem ist scharf abgegrenzt. Die Rötung geht allmählich zurück, die Haut stößt sich in Schuppen ab, wird schließlich trocken und pergamentartig. Die neugebildete Haut, welche anfangs glänzend und gerötet ist, bräunt sich erst allmählich.

Zu den nervösen Störungen gehören Muskelzuckungen und Muskelatrophien, Neuritiden und häufig Paresen der unteren Extremitäten. Außerdem können spastische Ataxie und epileptiforme Anfälle auftreten. Die Kranken sind teilnahmslos und wortkarg, sie leiden an tiefen Depressionen, Verfolgungswahn und Gedächtnisschwund. Die Endphase führt zu Bettlägerigkeit und Marasmus mit letalem Ausgang.

Für die *Diagnose* ist das Auftreten der Dermatitis im Frühjahr und ihr symmetrisches Erscheinen auf Hand- und Fußrücken charakteristisch. *Differentialdiagnostisch* müssen perniziöse Anämie, Morbus Addison und Porphyrien abgetrennt werden. Die Anamnese kann hier wertvolle Hinweise liefern.

Die *Therapie* erfolgt mit oralen Tagesgaben von 300—500 mg Nicotinamid; liegt Erbrechen vor, so erfolgt die Applikation parenteral. Die ersten therapeutischen Effekte zeigen sich nach etwa einer Woche. Während das Nicotinamid symptomlos vertragen wird, kommt es nach Medikation von Nicotinsäure zu einer Vasodilatation mit ausgesprochenem Wärmegefühl, gelegentlich auch zu Magen-Darm-Spasmen und Nausea. Wegen des polyhypovitaminotischen Charakters der Pellagra empfiehlt sich die zusätzliche Verabreichung weiterer B-Vitamine. Auch Leberextrakte und frische Bäckerhefe können therapeutisch wertvoll sein. Prophylaktisch ist für eine an tierischem Eiweiß reiche Kost (Milch, Eier usw.) zu sorgen.

8.4. *Vitamin B_6* (Pyridoxin-Gruppe)

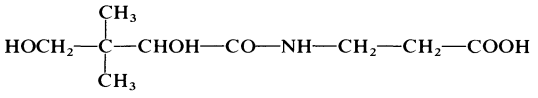


In der Natur kommt Vitamin B_6 in mehreren Formen vor. Seine Aufgaben im Stoffwechsel sind äußerst vielfältig, und als Coenzym einer Vielzahl von Enzymen nimmt das Vitamin B_6 in seiner phosphorylierten Form als Pyridoxal-5′-phosphat eine zentrale Stellung im Proteinmetabolismus ein. Es ist ein maßgeblicher Faktor im Gehirnstoffwechsel, im besonderen für die Bereitstellung der für die synaptischen Übertragungen notwendigen Amine (Adrenalin, Noradrenalin, Tyramin, Dopamin, 5-Hydroxytryptamin). Der Abbau des Tryptophans zur Nicotinsäure ist in gleicher Weise Vitamin B_6-abhängig. Die Aktivitäten der Enzymsysteme korrelieren mit der Vitamin B_6-Versorgung bzw. der Menge des vorhandenen Pyridoxal-5′-phosphats.

Die makroskopischen *Pyridoxinmangelsymptome* sind wenig spezifisch und gleichen denjenigen der meisten B-Vitamine. Vielfach findet man seborrhoeische Dermatitiden, die auf Vitamin B_6-Zufuhr gut ansprechen. Bekannt sind ferner die hypochrome Pyridoxinmangelanämie und die Isonicotinsäurehydrazid-bedingten Neuritiden, die durch die Vitamin B_6-antagonistische Wirkung dieses Chemotherapeutikums hervorgerufen werden. Ausgeprägter Vitamin B_6-Mangel führt zu epileptiformen Konvulsionen, die mit massiven EEG-Veränderungen einhergehen.

Der *Tagesbedarf* bewegt sich zwischen 1,8 bis 2,5 mg, doch sind in Fällen von „pyridoxine dependency syndrome" wesentlich größere Mengen (bis zu 500 mg/Tag) erforderlich.

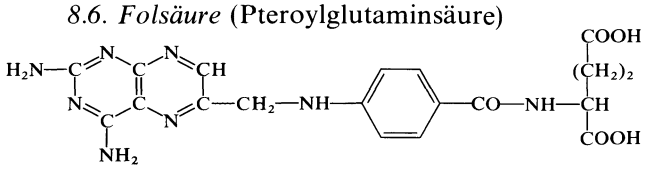
8.5. *Pantothensäure*



Das Vorhandensein dieses Faktors der B-Gruppe in jeder lebenden Zelle unterstreicht die universelle Bedeutung der Pantothensäure im Organismus. Sie ist ein Bestandteil des Coenzym A, dessen wesentliche Funktion in der Übertragung von Carbonsäuren besteht. So stellt die reaktionsfähige Form der Essigsäure das „aktivierte Acetat" in Form des Acetylcoenzym A dar, das sich durch Energiereichtum auszeichnet und im Intermediärstoffwechsel eine bedeutsame Rolle spielt.

Im Gegensatz zu einer Reihe von Versuchstieren (Dermatitis beim Huhn; Chromotrychie bei der Ratte) sind beim Menschen eigentliche *Pantothensäuremangelsymptome* nicht bekannt. Lediglich das „burning feet syndrome" mit Schmerzen der Fußhaut, Hyperästhesie und Durchblutungsstörungen wird mit einem Pantothensäuredefizit in Zusammenhang gebracht.

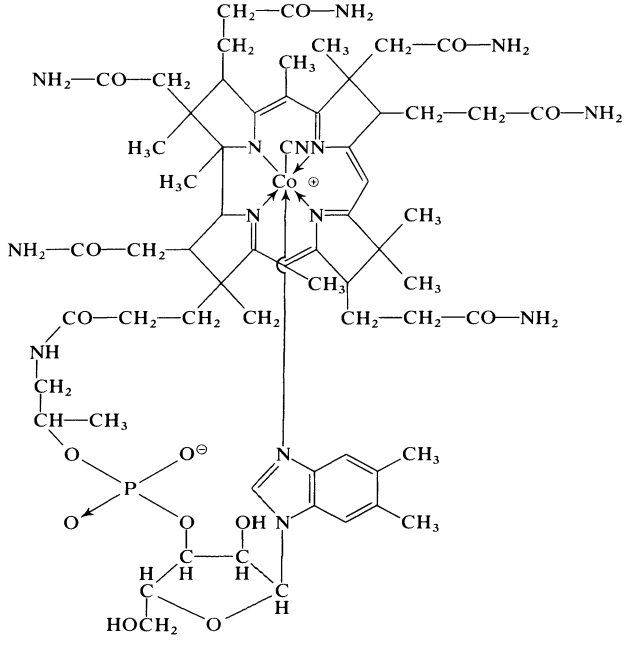
8.6. *Folsäure* (Pteroylglutaminsäure)



Die Wirkform dieses Vitamins ist die 6,7,7,8-Tetrahydrofolsäure (H_4-Folsäure), deren Hauptaufgabe im Stoffwechsel in der Übertragung „aktivierter Einkohlenstoffeinheiten" bei Methylierungsreaktionen besteht. Solche „single carbon units" sind Formyl-, Formimino- und Hydroxymethylgruppen. Als Donatoren kommen die Aminosäuren Histidin, Serin und Glycin in Frage. Unter dem Einfluß der H_4-Folsäure erfolgt der Einbau von Einkohlenstoffeinheiten in den Purinkern, die Umwandlung von Glycin in Serin, die Methylierung von Homocystein zu Methionin und von Uracil zu Thymin sowie die Biosynthese von Cholin.

Pteroylglutaminsäure kommt vorwiegend in grünen Blattgemüsen sowie in der Leber vor. *Folsäuremangel* entsteht meist infolge ungenügender Zufuhr oder durch gestörte Resorption. Er kann zu makrocytären Anämien führen, die ebenso wie bestimmte Formen der makrocytären Schwangerschaftsanämie, die tropische megalocytäre Anämie und die Pellagra- sowie Sprueanämie gut auf Folsäuregaben reagieren. Die hämatologischen Veränderungen bei der perniziösen Anämie gehen unter Folsäuretherapie zurück, allerdings kann aber eine gleichzeitig bestehende funikuläre Myelose verschleiert werden. Unter der Therapie mit Folsäureantagonisten, wie z. B. Aminopterin bei der Behandlung von Leukämien, können unerwünschte Folsäuremangelsituationen entstehen, wie dies auch bei schweren Resorptionsstörungen (z. B. einheimische Sprue) der Fall ist.

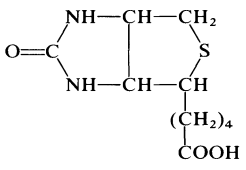
8.7. *Vitamin* B_{12} (Cyanocobalamin)



In seiner Wirkungsweise ist dieses Vitamin von der Folsäure und dem Citrovorum-Faktor nur schwer abzugrenzen. Die Wirkung des Vitamin B_{12} scheint auf seiner Coenzymeigenschaft zu beruhen. Verschiedene Untersuchungen sprechen dafür, daß zumindest die Malonyl-Coenzym A-Isomerase Vitamin B_{12}-abhängig ist. So ist bei Vitamin B_{12}-Mangel die Aktivität dieses Enzyms stark herabgesetzt und die Isomerisierung von Methylmalonyl-Coenzym A zum Succinyl-Coenzym A gestört. Zusammen mit der Folsäure ist das Cobalamin an der Bereitstellung „labiler Methylgruppen", die für die Biosynthese der Purine und Pyrimidinbasen und damit der Nucleinsäuren erforderlich sind, beteiligt. Auch die Biosynthese des Methionins aus Homocystein und des Cholins aus Dimethylaminoäthanol ist vom Vorhandensein „labiler Methylgruppen" abhängig. Eine weitere Beziehung zur Folsäure ergibt sich daraus, daß die Aktivität der Hydroxymethyltetrahydrofolsäure-dehydrogenase unter Vitamin B_{12}-Mangel deutlich vermindert ist; diese und andere Befunde berechtigen zu der Annahme, daß das Vitamin B_{12} einen Co-Faktor in diesem Enzymsystem darstellt.

Beim Menschen sind die Zeichen des *Vitamin B_{12}-Mangels* unter dem Begriff der perniziösen Anämie bekannt. Die Ursachen hierfür sind weniger in einer unzureichenden Vitamin B_{12}-Zufuhr zu suchen als vielmehr in ungenügender Bildung von „intrinsic factor" (Castle-Faktor) in der Magenschleimhaut, der für die Resorption der Cobalamine erforderlich ist. Charakteristisches Merkmal ist die gestörte megaloblastische Erythropoese. Gelegentlich treten auch Störungen der Leukocyten- und Thrombocytenbildung in Erscheinung. Die hämatologischen Veränderungen bei Vitamin B_{12}-Mangel ähneln denjenigen bei Folsäuremangel und sind von diesen nur schwer zu unterscheiden. Auch die tropische Sprue kann auf einem Cobalaminmangel beruhen, insofern, als bei dieser Krankheit ebenfalls das Fehlen von „intrinsic factor" nachgewiesen wurde. Weitere Ursachen für Vitamin B_{12}-Mangelerscheinungen können Gastrektomie und Bandwurmbefall (Diphyllobothrium latum) darstellen. Neurologische Ausfallserscheinungen, sofern sie auf Vitamin B_{12}-Mangel beruhen, sprechen auf therapeutische Gaben von Cyanocobalamin an.

8.8. *Biotin* (Vitamin H)

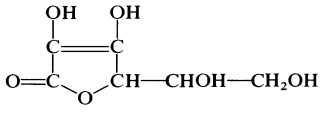


Biotin kommt ähnlich wie die anderen Vitamine der B-Gruppe als Komponente der lebenden Zellen allgemein vor. In den meisten natürlichen Systemen findet es sich in gebundener, undialysierbarer Form. Grüne Pflanzen enthalten jedoch in der Regel freies Biotin, so daß es mit der Nahrung im allgemeinen in ausreichender Menge zugeführt wird. Es bildet für alle Säugetiere, wie auch den Menschen, einen unerläßlichen Ernährungsfaktor.

Biotin stellt die Wirkgruppe mehrerer spezifisch carboxylierender Enzyme dar. Beim Prozeß der enzymatischen Carboxylierung wird Kohlensäure unter Ausbildung einer Carboxylgruppe über die sog. „aktivierte Kohlensäure" in ein Acceptormolekül eingeführt. Biotinabhängige Enzyme sind im Organismus einerseits an wesentlichen Abbauvorgängen, andererseits an zentralen biosynthetischen Prozessen maßgeblich beteiligt. So katalysiert die Acetyl-CoA-Carboxylase die Anlagerung von Kohlensäure an das Acetyl-CoA, wobei intermediär Malonyl-CoA als Baustein der endogenen Fettsäuresynthese entsteht. Die Pyruvat-Carboxylase nimmt über die Bildung von Oxalacetat aus Pyruvat und Bicarbonat an der Gluconeogenese teil.

Das natürliche Vorkommen von *Biotinmangel* beim Menschen ist verhältnismäßig selten. Schon frühzeitig gelang es, experimentell durch eine Diät mit rohem Eiklar in Mengen von 30% des gesamten calorischen Wertes der Nahrung beim Menschen eine Abiotinose hervorzurufen und durch therapeutische Gaben von Biotin zu heilen. Als Mangelsymptom werden Conjunctivitis und exfoliative Dermatitis beschrieben. Darüber hinaus wurden Graufärbung und Desquamation der Haut und Schleimhäute, Muskelschmerzen und Müdigkeitserscheinungen sowie ausgeprägter Anstieg des Blutzuckerspiegels festgestellt. Auch diese Symptome konnten durch parenterale Biotinapplikation beseitigt werden. — Der bei Kleinkindern selten auftretende Morbus Leiner wird gleichfalls mit einer Störung des Biotinstoffwechsels in Verbindung gebracht; er läßt sich durch Biotintherapie heilen.

9. Vitamin C (Ascorbinsäure)



Die Ascorbinsäure ist der Prototyp eines Redoxkörpers, d. h. die besonderen Eigenschaften seines Molekülaufbaues befähigen es, in einem reversiblen Prozeß Wasserstoff bzw. Elektronen zu übertragen. Die Ascorbinsäure geht dabei unter Ausbildung eines Gleichgewichts, das von den jeweiligen Oxidationsbedingungen des Milieus abhängt, in Dehydroascorbinsäure über. Da Dehydroascorbinsäure unter Wasserstoffaufnahme in gewissem Umfang wieder zu Ascorbinsäure reduziert werden kann, liegt hier ein reversibles Redoxsystem vor. Dieser Reduktionsvorgang erfolgt im Organismus vorwiegend unter dem Einfluß von Glutathion und Cystein. — Über die Stoffwechselmechanismen der Ascorbinsäure liegen nur unzureichende Kenntnisse vor. Von Bedeutung ist ihre Beteiligung an der Hydroxylierung von Aminosäuren (Stoffwechsel von Tyrosin und Phenylalanin; Bereitstellung von Hydroxyprolin für die Kollagenbildung und Kittsubstanz) und derjenigen von Corticosteroiden (Desoxycorticosteron zu Corticosteron) sowie an der Überführung von Eisen aus dem Plasma (Transferrin) in die Speicherorgane (Ferritin). Wahrscheinlich ist auch ein Einfluß des Vitamin C auf die Eisenresorption.

Ascorbinsäure ist besonders reichlich in Citrusfrüchten und vielen grünen Pflanzen enthalten. Während für den Menschen das Vitamin C einen essentiellen Wirkstoff darstellt, der exogen zugeführt werden muß, trifft dies für die meisten Säugetiere nicht zu, da sie ihren Bedarf durch Eigensynthese zu decken vermögen. Der *Tagesbedarf* für den gesunden Menschen liegt bei 50—60 mg. Die Ausscheidung von Ascorbinsäure mit dem Urin hängt von der Zufuhr mit der Nahrung und der Sättigung des Gewebes ab. Sie beträgt bei abgesättigtem Organismus etwa 30% der zugeführten Menge. Die Exkretion von Vitamin C mit den Faeces ist gering, aber ziemlich konstant und von der Zufuhr unabhängig; bei intestinalen Störungen kann sie ansteigen. Schwere körperliche Anstrengungen führen zu großen Ascorbinsäureverlusten mit dem Schweiß. In gewissem Ausmaß kann Vitamin C im Organismus gespeichert werden; die höchsten Konzentrationen finden sich in den Nebennieren. Bei völlig Vitamin C-freier Kost werden die ersten klinischen Mangelsymptome erst nach 3 Monaten manifest.

Massives *Vitamin C-Defizit* führt zum Skorbut, der beim Kleinkind als Moeller-Barlowsche Krankheit bezeichnet wird. Die Krankheit ist durch ungenügende Bildung von Intercellularsubstanz sowie Kollagen, Osteoid und Dentin gekennzeichnet. Daraus resultieren Knochen- und Gelenkveränderungen sowie Hämorrhagien. Während der Skorbut bei uns heute selten ist, trat er früher sehr häufig als Folge ungenügender Versorgung mit Obst und Frischgemüse oder schlechter Massenkost (Seefahrer, Soldaten, Gefangene) auf; zeitweise kam er epidemisch vor. — Da Muttermilch wesentlich mehr Vitamin C enthält als Kuhmilch, findet man bei Brustkindern den infantilen Skorbut nicht. Selbst die Milch skorbutischer Mütter kann noch kleine Mengen Vitamin C enthalten. — Da der Ascorbinsäurebedarf mit jeder vermehrten Stoffwechselleistung wie Wachstum, körperlicher Belastung, konsumierenden Krankheiten, Thyreotoxikose, Diarrhoe usw. ansteigt, kann bei niedrigem Vitamin C-Gehalt der Nahrung häufig eine Mangelsituation entstehen.

Die *klinischen* Anfangssysmptome sind Ermüdung, Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit und Muskelschmerzen, später gesellen sich Herzklopfen und Atemnot hinzu. In solchen Phasen kann jede stärkere Belastung (Streß), vor allem aber eine Infektionskrankheit die klassischen Mangelsymptome auslösen.

Im Vordergrund stehen Blutungen des Zahnfleisches (Schwellung und livide Verfärbung), der Haut und der Muskulatur. Schon durch harte Speisen oder durch Druck der Zahnbürste entstehen Blutungen, die vor allem von der Gingiva und den Interdentalpapillen ausgehen. Nicht jede Zahnfleischblutung ist jedoch Symptom eines Vitamin C-Mangels. — Die Haut zeigt ein schmutzig braunes, trockenes und sprödes Aussehen. Petechiale oder follikuläre Blutungsherde konfluieren besonders an druckbelasteten Stellen zu größeren Hauthämorrhagien. Das Gesicht bleibt fast immer erscheinungsfrei. Unterschenkelgeschwüre sind nicht selten. Es finden sich schmerzhafte Blutergüsse in die Muskulatur; die

darüberliegende Haut ist typisch verfärbt. Erst in den Endstadien kommen Blutungen in den Gelenken und in anderen serösen Körperhöhlen vor. — Vielfältiger wirkt sich der Vitamin C-Mangel beim wachsenden Organismus aus. Der infantile Skorbut wird meist im Alter von 8—12 Monaten manifest. Neben den auch für den Erwachsenen typischen Blutungen ist hier vor allem das Zahn- und Knochenwachstum gestört. Die Dentition ist verzögert, die Zähne sind fast immer deformiert und cariös. An den Epiphysen, vor allem der langen Röhrenknochen, sistiert das enchondrale Wachstum. Die Osteoidbildung ist herabgesetzt, das Osteoid verknöchert nicht. Röntgenologisch erkennt man, daß die Epiphysenlinie zur sog. Trümmerzone verbreitert ist. Epiphysenlösung und Spontanfrakturen in der Epiphysengegend sind häufig. Durch subperiostale Blutungen kommt es bevorzugt dort zu Verdickungen. Die Knorpel-Knochen-Grenze an den Rippen ist, ähnlich wie beim rachitischen „Rosenkranz", aufgetrieben. Beschleunigte Atmung, Tachykardie und Fieber sind nur für den infantilen Skorbut typisch.

Die *Diagnose* ist durch Ernährungsanamnese, das Vorhandensein von Hämorrhagien und Röntgenuntersuchung der Knochen zu sichern. Das Rumpel-Leedesche Phänomen oder die Capillarzerreißprobe (Küchmeister-Test) können auch bei schwerem Skorbut gelegentlich negativ ausfallen. Andererseits finden sich Blutungsneigung und positive Capillarzerreißproben auch bei anderen Krankheiten, die nicht mit einem Vitamin C-Mangel einhergehen. Die Ascorbinsäurebestimmung im Plasma ist nur bedingt verwertbar, da auch niedrige Werte nicht immer für einen Skorbut beweisend sind. Einen empfindlicheren Hinweis auf einen bevorstehenden Skorbut stellt dagegen die Abnahme der Vitamin C-Konzentration in den Leukocyten dar, da in diesen Fällen bereits vor der Manifestation klinischer Symptome die Vitamin C-Werte stark absinken. Ein weiterer Hinweis für die Existenz eines Skorbuts ist die Besserung der Symptome nach i.v. Injektion von 250 mg Vitamin C.

Werden keine *therapeutischen Maßnahmen* ergriffen, so führt der Skorbut mit Sicherheit zum Tode. Durch entsprechende Behandlung sind selbst desolat erscheinende Fälle noch zu heilen. Zur Skorbutprophylaxe genügen täglich 50 mg Vitamin C, entweder in Form von Reinpräparaten oder als Citrusfrüchte; während der Schwangerschaft und Stillzeit sollte die Dosis auf das Doppelte bis Dreifache erhöht werden. Therapeutisch verabreicht man bei Kindern täglich 200 mg oral oder 100 mg i.m. bzw. i.v.; bei Erwachsenen werden Tagesgaben von 300 bis 500 mg oral oder 200 mg parenteral benötigt. Zusätzlich sollten immer frische Gemüse oder Fruchtsäfte gereicht werden. Die Therapie muß bis zur völligen Ausheilung aller Symptome fortgesetzt werden. — Ascorbinsäure ist eine atoxische Substanz; Überdosierungserscheinungen kommen praktisch nicht vor.

10. Iatrogene Hypovitaminosen

Hier ist zwischen zwei Arten zu unterscheiden, einmal den diätetisch und zum andern den antibiotisch ausgelösten Formen. Die Mehrzahl ärztlich indizierter Diätformen, wie Magenschonkost, antihypertone Diät (z.B. Apfel-Reis-Diät), Gallediät, Abmagerungsdiät u.a., können nach längerer Zeit subklinische oder klinisch manifeste Vitaminmangelzustände auslösen. Daher sollten schon aus prophylaktischen Gründen zusätzlich Polyvitaminpräparate verabreicht werden. Entsprechende Präparate, die 8—10 Vitamine enthalten, sind in verschiedenen Formen im Handel.

Die modernen Antibiotica und Chemotherapeutica wirken z.T. als Vitaminantagonisten. Aufgrund ihrer strukturellen chemischen Verwandtschaft können sie das jeweilige Vitamin aus dem Enzymverband kompetitiv verdrängen, Hiervon sind besonders die Vitamine der B-Gruppe betroffen. Auf diesem Mechanismus beruht ein Großteil der Wirkungen dieser Pharmaka, da manche Vitamine Wuchsstoffe für bestimmte pathogene und apathogene Keime sind. Auch die Vitaminsynthese der normalen Darmflora wird durch oral applizierte Antibiotica gehemmt. Dies ist allerdings für die direkte Vitaminversorgung des Organismus praktisch ohne Bedeutung, kann jedoch infolge des veränderten Darmmilieus und der beschleunigten Darmpassage zu Resorptionsstörungen führen. Da aber Infektionskrankheiten Phasen gesteigerten Vitaminbedarfs darstellen, ist bei Durchführung einer chemotherapeutischen Behandlung eine erhöhte Vitaminzufuhr zweckmäßig. Schließlich ähneln die unter Chemotherapie auftretenden verschiedenen Symptome, wie uncharakteristische Störungen des Allgemeinbefindens, Haut- und Schleimhautveränderungen (vor allem Mundwinkelrhagaden; black tongue disease), Magen-Darm-Erscheinungen und Neuritiden, denjenigen wie sie bei Vitaminmängeln bekannt sind.

Allergie und allergische Reaktionen

LOTHAR KERP

Mit 22 Abbildungen

I. Einleitung: Begründer der Allergie-Lehre

Richet und Portier beobachteten 1902 das Auftreten einer veränderten Reaktion bei Hunden nach dem Überstehen einer nicht tödlichen Vergiftung mit i.v. verabreichten Actinien- und Miesmuscheltoxinen. Wurde den Tieren das gleiche Gift in niedriger nicht toxischer Dosis nach einer Inkubationszeit von 2—3 Wochen nochmals injiziert, so führte eine überraschende „Überempfindlichkeit" und „Widerstandslosigkeit" bei den vorbehandelten Tieren zum Tode. Für dieses Geschehen prägte Richet den Begriff der *Anaphylaxie* (Anaphylaxie sollte das Gegenteil von Phylaxie, grch. Schutz, bezeichnen).

Ein weiterer wesentlicher Schritt waren die Beobachtungen des Lausanner Physiologen Arthus (1903), der im Tierexperiment zeigen konnte, daß auch nach Gabe von primär nicht toxischen Stoffen, in diesem Falle nach i.v. Vorbehandlung mit artfremdem Serum, die nach mehrtägigem Intervall vorgenommene Reinjektion des gleichen Serums einen *anaphylaktischen Schock* auslöst. Wurde dagegen das Fremdserum wiederholt subcutan injiziert, so entwickelte sich eine Lokalreaktion mit entzündlichen Infiltrationen, Hämorrhagien und Nekrose, die heute *Arthusphänomen* genannt wird.

Die Bearbeitung der dem anaphylaktischen Schock zugrunde liegenden biochemischen Vorgänge wurde durch die Versuche von Schultz (1910) und Dale (1913) stimuliert. Diese Autoren wiesen nach, daß der Kontakt des zur Sensibilisierung verwendeten Antigens mit dem isolierten Ileum oder Uterus des sensibilisierten Tieres in vitro, in Abwesenheit von Blut, eine anaphylaktische Kontraktion der glatten Muskulatur auslöst *(Schultz-Dalescher Versuch)*. Dale konnte die Muskelkontraktion mit Histamin reproduzieren und vermutete damals zu Recht in diesem Stoff einen aus dem Gewebe freigesetzten pharmakologischen Mediator der Anaphylaxie. In späteren Untersuchungen wurden neben dem Histamin weitere Mediatoren der anaphylaktischen Reaktion identifiziert.

II. Begriffe der Allergie-Lehre

In der Klinik wird die Bezeichnung *Allergie* für Krankheitsbilder verwendet, die als Folge von Antigen-Antikörper-Reaktionen auftreten. Der klinische Sprachgebrauch weicht damit von dem von v. Pirquet (1906) geprägten Allergie-Begriff ab, der in seiner ursprünglichen Fassung als „erworbene Änderung der Reaktionsfähigkeit des Organismus in zeitlicher, quantitativer oder qualitativer Beziehung" als übergeordneter Begriff für alle Reaktionen des Organismus nach Antigenzufuhr (Immunität, Allergie, Immuntoleranz) zu gelten hätte.

Heute werden die Reaktionen des Organismus, der nach Zufuhr eines Antigens spezifische Antikörper bzw. spezifische Immunzellen produziert, als Zustand der *Immunität* einerseits und der *Allergie* andererseits unterteilt (Abb. 1). *Allergie* ist dabei als eine Änderung der Reaktivität des Organismus aufzufassen, die auf dem

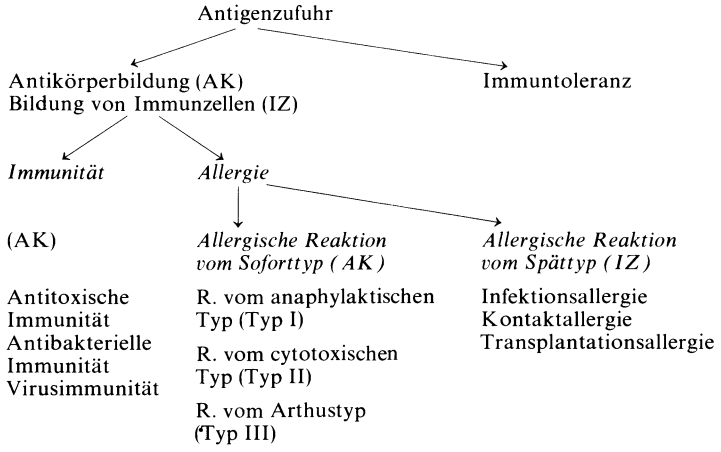


Abb. 1. Reaktionen des Organismus nach Zufuhr eines Antigens

Vorhandensein von Antikörpern oder von Immunzellen beruht. Im Gegensatz zur Immunität führen die Reaktionen zwischen spezifischen Antigenen und Antikörpern oder Immunzellen in diesem Falle zu pathogenen Auswirkungen.

Allergische Reaktionen vom Soforttyp beruhen auf der Bindung des Antigens an spezifische Immunglobuline, während *allergische Reaktionen vom Spättyp* durch die Bindung des Antigens an antigendeterminierte Immunzellen verursacht werden.

Zu den allergischen Sofortreaktionen zählen *Reaktionen vom anaphylaktischen Typ* (anaphylaktischer Schock, Allergosen), *Reaktionen vom cytotoxischen Typ* (z. B. durch Arzneimittelallergene bedingte hämolytische Anämien, Granulocytopenien und Thrombocytopenien) und *Reaktionen vom Arthustyp* (z. B. Serumkrankheit des Menschen).

Die *allergischen Reaktionen vom Spättyp* sind hinsichtlich ihrer Pathogenese und des klinischen Bildes klar von Allergien vom Soforttyp zu trennen. Klinisch treten sie als Infektions- und Kontaktallergien und als wesentliche Komponente der Transplantationsimmunität in Erscheinung. Die Abgrenzung von Soforttyp und Spättyp allergischer Reaktionen wird nach den in Tabelle 1 zusammengefaßten Kriterien vorgenommen.

Die *Immunität* ist nur in ihren klinischen Auswirkungen von der Allergie zu trennen. Sie ist ebenso wie die Allergie als veränderte Reaktivität des Organismus aufzufassen, die auf dem Vorhandensein antigenspezifischer Antikörper oder Immunzellen beruht. Bei der Allergie laufen Antigen-Antikörper-Reaktionen im Kontakt mit Körperzellen ab und führen durch Freisetzung körpereigener Wirkstoffe zur Krankheitsentstehung. Bei der Immunität erfolgt die Antigen-Antikörper-Reaktion dagegen am pathogenen Agens mit Neutralisation bakterieller Toxine, opsonierender Wirkung gegenüber bestimmten Bakterien oder mit Virusneutralisation, so daß eine Krankheitsverhütung resultiert.

III. Pathophysiologische Grundlagen

1. Antigen

Definiert werden *Antigene* (AG) als Stoffe, die in einem Organismus die Bildung spezifischer Antikörper hervorrufen.

Chemisch handelt es sich bei den *Vollantigenen* meist um hochmolekulare Stoffe, die in die Klassen der Proteine und Kohlenhydrate gehören. Nur räumlich begrenzte Strukturen an der Oberfläche großmolekularer Antigene üben Antigenwirkung aus. Hierfür sprechen ältere Untersuchungen von Landsteiner, die gezeigt haben, daß bei covalenter Bindung kleinmolekularer chemischer Stoffe, wie z. B. Pikrylsäure, an Trägerproteine (Proteinconjugate) humorale Antikörper erzeugt werden, welche für die kleinmolekulare Gruppe und nicht für den großmolekularen Träger spezifisch sind. Für substituierte kleinmolekulare Gruppen dieses Typs wurde von Landsteiner die Bezeichnung der *Antigendeterminanten* eingeführt. Eine Antigendeterminante ist also die chemische Struktur, welche sterisch an die Antigenbindungsstelle des Immunglobulins paßt und dadurch die Spezifität bedingt.

Bei Proteinen scheinen determinante Gruppen durch Anteile von Polypeptidketten, die

Tabelle 1. *Gegenüberstellung von allergischer Reaktion vom Soforttyp und allergischer Reaktion vom Spättyp*

Reaktionstyp	*Allergische Reaktionen vom Soforttyp* a) anaphylaktischer Typ b) cytotoxischer Typ c) Arthustyp	*Allergische Reaktionen vom Spättyp*
Klinische Erscheinungsform	a) anaphylaktischer Schock, Allergosen, b) z. B. arzneimittelallergische Hämolyse Granulocyto- und Thrombocytopenie c) Serumkrankheit	Infektionsallergie, Kontaktallergie, Transplantatrejektion
Antigene	Proteine, an Proteine gekuppelte kleinmolekulare Stoffe	Infektionen (Bakterien, Viren, Parasiten, saprophytäre Pilze) Chemikalien Transplantate
Antikörper bzw. Immunzellen	Immunglobuline	Immunzellen
Hautreaktion	urticarielle Sofortreaktion (Höhepunkt nach 15 min)	verzögerte, infiltrativ entzündliche Reaktion (Höhepunkt nach 24—72 Std)
Passive Übertragbarkeit	durch Serum	durch Immunzellen

aromatische Aminosäuren enthalten, gebildet zu werden. Dabei umfaßt die Insertionsstelle eines Antikörpers am Antigen einen Bereich von etwa 5—10 Aminosäuren. An den relativ kleinen Molekülen des Serum-Albumins und des Insulins hat man zeigen können, daß sie eine Reihe von verschiedenen Antigendeterminanten enthalten. Ein Öffnen der die beiden Polypeptidketten des Insulins verbindenden Disulfidbrükken bewirkt den Verlust von Insertionsstellen für die Mehrzahl insulinbindender Antikörper am Antigenmolekül, jedoch ließ sich zeigen, daß auch die isolierten Ketten und selbst Bruchstücke der Ketten Insertionsstellen für spezifische Antikörper und damit determinante Antigengruppen tragen.

Die erörterten Kriterien der Antigendeterminanten gelten für die an allergischen Reaktionen vom Soforttyp beteiligten Immunglobuline (IgM, IgG, IgE). Bei den allergischen Reaktionen vom Spättyp treten nicht humorale Antikörper, sondern *spezifische Immunzellen* mit dem Antigen in Reaktion (s. S. 423). In diesem Falle ist der determinierende Bereich des Antigens größer. Für das Beispiel des Proteinconjugates würde dies bedeuten, daß die Antigendeterminante nicht nur die substituierte kleinmolekulare Gruppe, sondern auch Anteile des Trägerproteins umfaßt (Abb. 2).

Als *Hapten* (Halbantigen) wird nach Landsteiner ein kleinmolekularer Stoff bezeichnet, der nur nach Bindung an einen hochmolekularen Träger (Ergänzung zum Vollantigen) eine Antikörperbildung stimulieren kann. Das Hapten entspricht also einer vom Vollantigen abgetrennten Antigendeterminante, die an den Kombinationsort des spezifischen Antikörpers paßt.

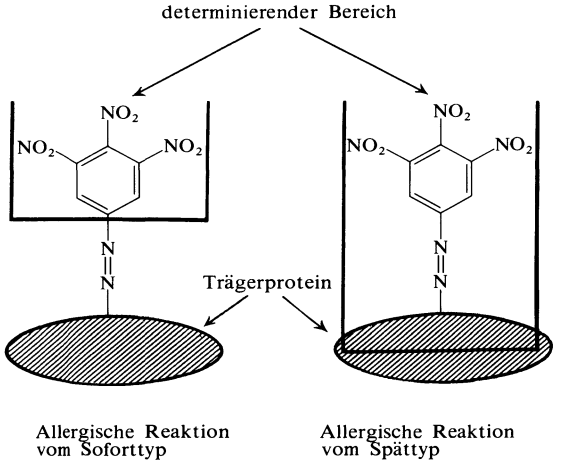


Abb. 2. Unterschiedliche Ausdehnung des determinierenden Bereiches bei den durch Immunglobuline verursachten allergischen Reaktionen vom Soforttyp (links) und den durch Immunzellen bewirkten allergischen Reaktionen vom Spättyp (rechts)

Der determinierende Bezirk eines Antigens ist nicht für die *Immunogenität*, d. h. für die Stimulierung der Antikörperbildung maßgebend. Diese wird vor allem durch die Molekülgröße (Molekulargewicht im allgemeinen nicht unter 10000) des Antigens, die Resorptionsfähigkeit und die Verweildauer im Organismus bestimmt. Weiterhin muß die chemische Struktur des Antigens vom antikörperbildenden Organismus als fremd empfunden werden. Auch körpereigene Stoffe können „verfremdet" werden, so daß sie nicht mehr in das bis dahin als „selbst" tolerierte Bausteinmuster passen.

Das Schicksal der Antigene im Organismus läßt sich durch Markierung (Markierung mit Farbstoffen, Fluorescin und Isotopen) verfolgen. Ihre Elimination aus dem Blutkreislauf erfolgt durch einen rasch einsetzenden geregelten Mechanismus. Nur wenige Tage lang sind AG im Kreislauf nachweisbar. Mit dem Auftreten der AK erfolgt ein rascher Abfall des markierten AG im Blut (Abb. 3). Antigene werden zunächst von Makrophagen aufgenommen und sind nach einiger Zeit vorwiegend in den Mitochondrien des Cytoplasmas von lymphocytären Zellen und Plasmazellen nachzuweisen. Ein kleiner Teil scheint Monate oder sogar Jahre im Organismus zu persistieren.

Die Einteilung der Antigene erfolgt zweckmäßig nach ihrer chemischen Natur in Protein- bzw. Polypeptidantigene und Kohlenhydratantigene. Eine andere Klassifizierung der Antigene bezieht sich auf deren Herkunft. *Auto-Antigene* sind veränderte körpereigene Stoffe des dagegen antikörperbildenden Individuums. Sie entstehen z. B. durch Denaturierung von Proteinen mit daraus resultierender Aufdeckung neuer

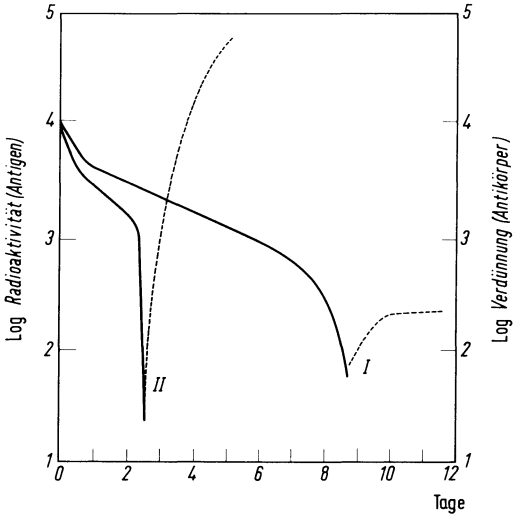


Abb. 3. Verschwinden eines markierten Antigens (humanes Serumalbumin) aus dem Blut von Kaninchen (———) nach der ersten (I) und zweiten (II) Antigeninjektion. Auftreten des entsprechenden Antikörpers (·····)

Determinanten (Denaturierung körpereigener Proteine bei Verbrennungen) oder durch Bindung von bakteriellen Stoffen oder von Arzneimitteln an körpereigene Makromoleküle. Als *Iso-Antigene* bezeichnet man Bausteine von Zellen oder von Geweben, die nur bei einer Gruppe von Individuen innerhalb der gleichen Species vorkommen. Der Träger ist diesen Stoffen gegenüber tolerant, die Nicht-Träger reagieren mit Antikörperbildung [z. B. Blutgruppensubstanzen und zahlreiche Isoantigene im Gewebe des Menschen (Histokompatibilitätsantigene) die beim Transplantatempfänger eine Antikörperbildung auslösen]. *Hetero-Antigene* stammen von einer anderen Species als das immunisierte Individuum.

2. Antikörper

Antikörper (AK) sind γ-Globuline, wobei fünf differente Klassen von Immunglobulinen (Ig) voneinander unterschieden werden: IgG, IgA, IgM, IgE und IgD.

Alle Antikörper haben die Fähigkeit, mit einer korrespondierenden Antigendeterminante eine feste und spezifische Bindung einzugehen.

Der Gehalt an γ-Globulinen ist bei keimfrei aufgezogenen Tieren sehr gering (etwa 10% des Gehaltes von normal aufgezogenen Tieren), so daß der größte Teil der Immunglobuline seine Entstehung einem Antigenreiz verdankt.

Die *IgG-Klasse* repräsentiert den Hauptanteil der γ-Globuline. In Normalseren liegt der Gehalt an IgG zwischen 900 und 1500 mg/100 ml Serum. Das Molekulargewicht beträgt etwa 160000, die mit der Ultrazentrifuge ermittelte Sedimentationskonstante liegt zwischen 6 und 7 S. IgG-Antikörper sind bivalent, d. h. jedes Antikörpermolekül trägt zwei Bindungsstellen für das spezifische Antigen.

Antikörper der *IgA-Klasse* haben ein etwa den IgG-Globulinen entsprechendes Molekulargewicht, neigen jedoch zur Polymerisation. Aus diesem Grunde werden Sedimentationskonstanten zwischen 7 und 18 S gemessen. Ihre Konzentration im Normalserum beträgt 100—180 mg/100 ml. IgA-Antikörper schienen zunächst für allergische Sofortreaktionen von Bedeutung zu sein, da Reagine mit IgA identifiziert wurden.

Neuere Untersuchungen zeigten jedoch, daß Reagine wahrscheinlich den IgE angehören. IgA-Antikörper werden im Speichel, in Tracheobronchial- und Gastrointestinalsekreten nachgewiesen.

Antikörper der *IgM-Klasse* sind Makroglobuline mit einem Molekulargewicht von 930000 und darüber und einer Sedimentationskonstanten von 19 S und darüber. Ihre Konzentration in Normalseren ist am geringsten, sie liegt zwischen 40 und 120 mg/100 ml.

IgM-Antikörper bestehen aus 5 Untereinheiten mit Molekulargewichten von etwa 185000. Aus der räumlichen Anordnung der Untereinheiten im IgM-Makromolekül resultiert für das Gesamtmolekül eine Pentavalenz, es sind also je IgM-Makromolekül 5 Antigenbindungsstellen vorhanden.

In der neueren Zeit wurde das Vorhandensein zweier weiterer Klassen von Immunglobulinen nachgewiesen, die mit *IgD* und *IgE* bezeichnet wurden. Nach Untersuchungen von Ishizaka sind IgE Träger der Reaginaktivität. Bisher bekannte Eigenschaften der für allergische Sofortreaktionen vom anaphylaktischen Typ verantwortlichen Reagine werden in Tabelle 2 den Eigenschaften der IgG-Antikörper gegenüber gestellt.

Jedes vollständige Immunglobulinmolekül (IgG, IgA, IgD, IgE und jede Untereinheit von IgM) besteht aus vier Strukturelementen und zwar aus 2 leichten (L-Ketten) und 2 schweren Polypeptidketten(H-Ketten), die über Disulfid- und Wasserstoffbrücken miteinander verbunden sind. Die Schwerketten haben ein Molekulargewicht von ca. 55000, sie umschreiben die Spezifität der vorliegenden Immunglobulinklasse IgG, IgA, IgM, IgD und IgE. Ihrer Antigendifferenz entsprechend werden diese vier Schwerkettenvarianten mit γ, α, μ, ϑ und ε bezeichnet. Das IgG-Molekül enthält also die γ-, das IgA-Molekül die α-, IgM die μ-, IgD die ϑ- und IgE die ε-H-Ketten. Bei den Leichtketten mit einem Molekulargewicht von ca. 22000 werden zwei Varianten unterschieden, die entsprechend ihrer Spezifität mit χ und λ bezeichnet werden. Die

Tabelle 2. *Gegenüberstellung: Reagine (IgE-Antikörper) und IgG-Antikörper*

	Reagine (IgE-Antikörper)	IgG-Antikörper
Bildungsort	Lymphocyten, Plasmazellen; Sekretion durch gastrointestinale und tracheobronchiale Epithelien	Lymphocyten, Plasmazellen
Physiologische Eigenschaften	sehr feste, nahezu vollständige Bindung an Gewebszellen; keine Placentapassage	Träger der erworbenen Immunität; frei zirkulierend; lockere, geringgradige Bindung an Gewebszellen; Placentapassage
Beteiligung bei allergischen Sofortreaktionen	Anaphylaxie, Allergosen	Arthustyp-Reaktion, immuncytotoxische Reaktion
Physikalisch-chemische Eigenschaften	hitzelabil, Serumkonzentration spez. AK 0,0001 mg/ml, MG 160000, 7—18 S Neigung zur Polymerisation	hitzestabil, Serumkonzentration spez. AK 15 mg/ml, MG 160000, 6—7 S
Nachweis	Prausnitz-Küstner-Reaktion +	serologische Tests; PCA Meerschweinchen; Prausnitz-Küstner-Reaktion ∅

Antigenstruktur der Leichtketten führt also zu einer weiteren Differenzierung der vier Immunglobulinklassen G, A, M, D und E in jeweils zwei Typen, einen χ- und einen λ-Typ. Auf diese Weise läßt sich jedes Immunglobulin mit einer Formel eindeutig charakterisieren, die immunologische Differenzierung erfolgt mit Antiseren gegen die entsprechenden Klassen bzw. Typen der Immunglobuline. Die möglichen Molekülformen sind in Abb. 4 aufgeführt.

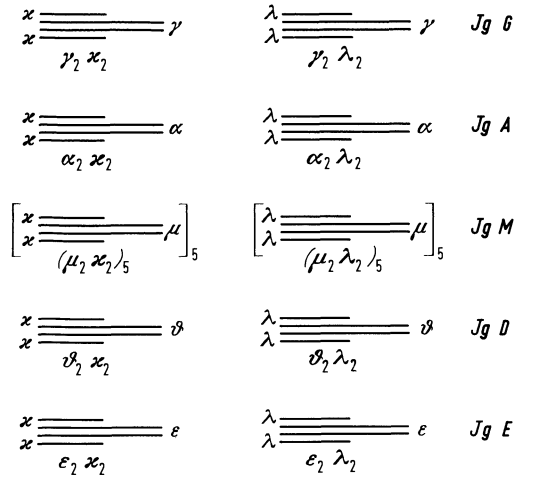


Abb. 4. Struktur der Immunglobuline. Leichte (L) Ketten χ oder λ; schwere (H) Ketten γ, α, μ, ϑ, ε

Den Aufbau des einzelnen Antikörpermoleküls, der vor allem für IgG untersucht wurde, erläutert Abb. 5. Die vier Ketten werden durch Disulfidbrücken des Cysteins miteinander verbunden. Nach Spaltung der Disulfidbrücken und nach Dissoziation von Wasserstoffbrückenbindungen lassen sich schwere und leichte Ketten aufgrund ihrer unterschiedlichen Größe voneinander trennen. Bei der Spaltung durch Papain wird das IgG-Molekül in drei Stücke zerlegt, zwei dieser Anteile, die man als *Fab* (*f*ragment *a*ntigen *b*inding) bezeichnet, sind identisch und tragen jeweils eine univalente Bindungsstelle für das Antigen, an deren Bildung sich H-Ketten und

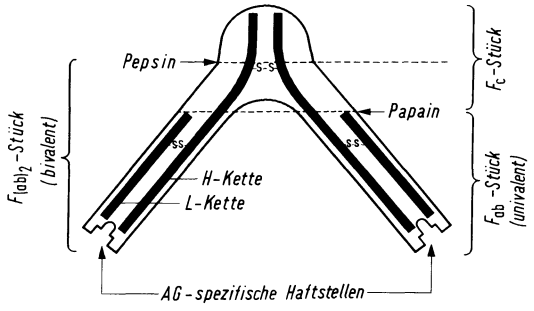


Abb. 5. Aufbau des IgG-Antikörpers

L-Ketten beteiligen. Das entfernt von den Antigenbindungsstellen gelegene Fc-Stück läßt sich kristallisieren (*f*ragment *c*rystalline). Die Abspaltung des Fc-Stücks hat praktische Bedeutung bei der Herstellung von Fermo-Seren. Fermoseren enthalten nach Abtrennung der Fc-Stücke lediglich die zur Antigenbindung erforderlichen Fab-Stücke und gewinnen dadurch bessere Verträglichkeit. Durch Pepsinbehandlung fällt ein großes, bivalentes Fab_2-Stück an; der Rest des Moleküls, welches ungefähr dem durch Papain abgespaltenen Fc-Stück entspricht, wird in diesem Falle in kleinere Peptide zerlegt. Die bisher den Antikörperfragmenten zugeordneten biologischen Aktivitäten sind in der Tabelle 3 zusammengefaßt.

Tabelle 3. *Biologische Aktivitäten der Antikörperfragmente Fab und Fc*

Fab	Fc
Bindung des Antigens	Komplementbindung; Fixation der Reagine an epitheliale Zellen und Muskelzellen; Vermittlung der Placentapassage; Beeinflussung von Synthese und Abbau der Antikörper

Hauptorte der Antikörperbildung finden sich in Milz, Lymphknoten und Knochenmark. An diesen Produktionsstätten beteiligen sich an der Einleitung der Antikörperbildung und an der Synthese der Immunglobuline im wesentlichen *Makrophagen*, *Lymphocyten* und *Plasmazellen*. Aufgrund neuerer Untersuchungen nimmt man an, daß ein zunächst durch Makrophagen aufgenommenes Antigen in Form eines Komplexes aus Bestandteilen des Antigens und Ribonucleinsäure vom Makrophagen an Zellen der lymphocytär-plasmacellulären Reihe weitergegeben wird. Der Komplex aus Antigenbruchstück und Ribonucleinsäure soll die Information zur Synthese antigenspezifischer Immunglobuline auf die antikörperbildenden Zellen übertragen. Wahrscheinlich sind Gewebslymphocyten die Empfänger der Information. Zellen dieses Typs, die selbst zur Bildung von Antikörpern der IgM-Klasse befähigt sind, transformieren sich unter dem Antigenreiz zu Immunoblasten. Durch Zellteilung und Reifung entwickeln sich aus den Immunoblasten unreife und später reife Plasmazellen, die entweder Immunglobuline der IgG-, IgA-, IgD- oder IgE-Klasse bilden, wobei auch L-Ketten vom χ- oder λ-Typ in verschiedenen Plasmazellen synthetisiert werden. Im Verlaufe dieser Zellproliferation entsteht aus wenigen Zellen eine Zellpopulation (Zellklon), welche ein jeweils spezifisches Immunglobin synthetisiert. Ebenfalls von Immunoblasten abstammende

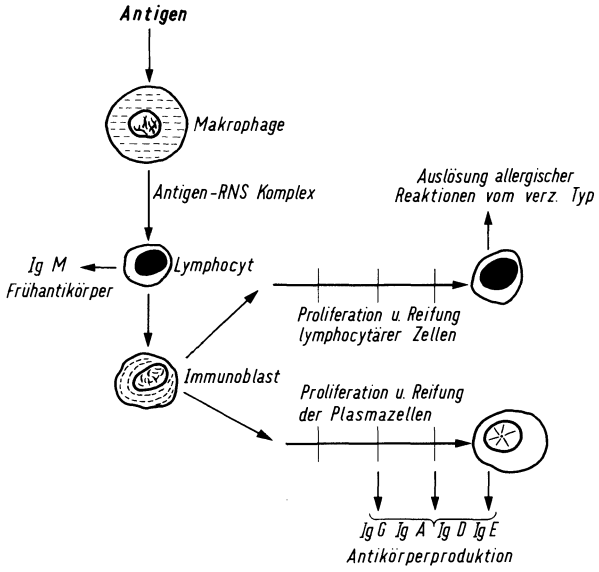


Abb. 6. Schematische Darstellung der Beteiligung von Zellen in verschiedenen Stadien der Antikörperbildung

lymphocytäre Zellen sind als antigenspezifische Zellen an den allergischen Reaktionen vom verzögerten Typ (s. S. 423) beteiligt (Abb. 6).

Während der Reifung des Organismus ist der *Thymus* für die Entwicklung eines funktionierenden Immunsystems von entscheidender Bedeutung. Miller hat zeigen können, daß die Thymektomie neugeborener Tiere zu einer extremen Verarmung an Lymphocyten führt. Dieser Mangel an immunologisch kompetenten Zellen bewirkt eine dauernde Hemmung aller Immunreaktionen des Organismus: Neben einer stark eingeschränkten Produktion zirkulierender Antikörper geht die Fähigkeit zur Entwicklung allergischer Reaktionen vom verzögerten Typ und damit auch zur Rejektion von Transplantaten homologer oder heterologer Spender verloren. Der Thymus scheint die Reifung des Immunsystems durch einen humoralen Faktor zu beeinflussen. Hierfür sprechen experimentelle Befunde, die gezeigt haben, daß bei thymektomierten Tieren durch Übertragung von Thymusgewebe in einer zelldichten Diffusionskammer eine weitgehende Wiederherstellung der immunologischen Reaktivität erreicht wird. Andererseits wird auch die Möglichkeit diskutiert, daß Zellen mit immunologischem Potential im Thymus zu immunologisch kompetenten Zellen heranreifen (Abb. 7).

In der Humanpathologie kommt das Syndrom einer Thymusaplasie oder -hypoplasie mit Ausfall aller immunologischen Funktionen als Mißbildung vor. Bei Kindern, die an dieser sog. lymphopenischen Form der Agammaglobulinämie meist im zweiten Trimenon sterben, finden sich nur Spuren von Thymusgewebe (z. B. 2 mg statt 20 g!) oder gar kein Thymusgewebe. Bei Stimulierung mit verschiedenen Antigenen können diese Patienten keine Antikörper bilden, die Induktion allergischer Reaktionen vom verzögerten Typ oder einer Transplantatrejektion gelingt nicht.

Zur *Synthese der Antikörper* werden zwei Haupttheorien vertreten:

1. die instruktive Theorie (Abb. 8);
2. die selektive Theorie (Abb. 9).

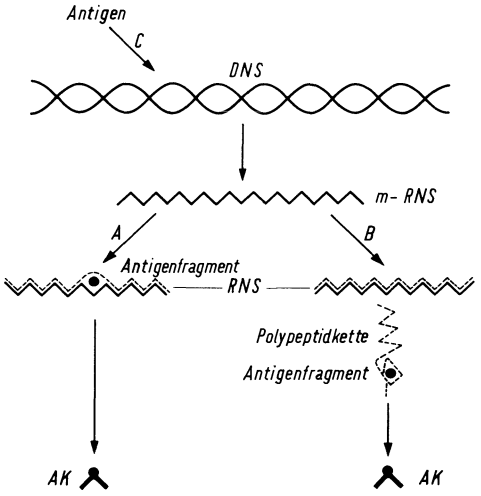


Abb. 8. Instruktive Theorien der Antikörperbildung. A Antigeneinwirkung auf die Proteinsynthese; B Faltung der synthetisierten Polypeptidkette unter der Einwirkung des Antigens. C Antigeneinwirkung auf die DNS-Synthese

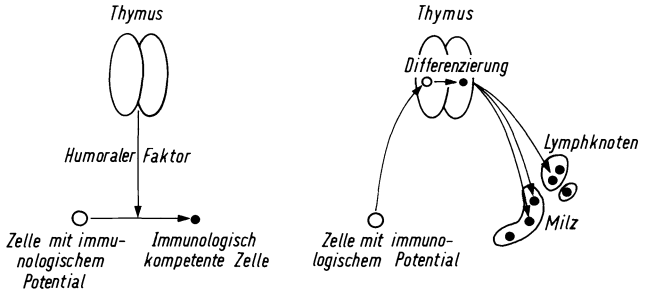


Abb. 7. Einfluß des Thymus auf die Entwicklung des Immunsystems. Links: humoraler Thymusfaktor; rechts: Reifung von Zellen mit immunologischem Potential im Thymus. (Nach Miller u. Dukor, Biologie des Thymus, 1964)

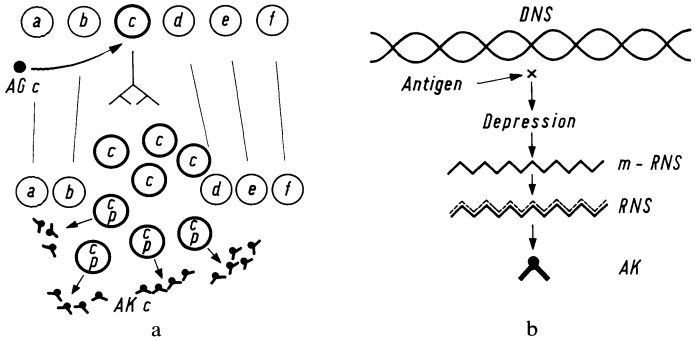


Abb. 9a u. b. Selektive Theorie der Antikörperbildung. a Das Antigen c stimuliert lediglich Zellen, die ein immunologisches Muster c tragen zur Proliferation und Bildung von antikörperproduzierenden Plasmazellen; b Derepression durch das Antigen

Als Begründer der *instruktiven Theorie* gelten Breinl und Haurowitz. Nach Meinung der Autoren ist das Antigen unmittelbar an der Synthese des Antikörpers beteiligt. Durch Ablauf der Immunglobulinsynthese in direktem Kontakt mit dem Antigen soll erreicht werden, daß das Proteinmolekül eine zum Antigen komplementäre Konfiguration erhält (Abb. 8A). Eine ähnliche Theorie vertritt Pauling, nach dessen Ansicht das Antigen erst in einer späteren Phase in die Faltung der Polypeptidketten des Antikörpers eingreift und bewirkt, daß im Bereich der Antigenbindungsstellen zum Antigen komplementäre dreidimensionale Strukturen entstehen (Abb. 8B). Zur instruktiven Theorie ist eine Hypothese zu rechnen, nach der das Antigen unmittelbar Veränderungen an der DNS hervorruft. Die veränderte DNS soll dadurch eine Information erhalten, die über eine Synthese spezifischer m-RNS zur Bildung antigenspezifischer Antikörper führt (Abb. 8C).

Nach der von Burnet und Jerne entwickelten *selektiven Theorie* besitzen antikörperbildende Zellen Oberflächenstrukturen, die sich gegenüber bestimmten Antigenen komplementär verhalten. Tritt ein passendes Antigen mit einer solchen Zelle in Kontakt, so produziert sie und ihre Nachkommenschaft (Zellklon) den gleichen antigenspezifischen Antikörper (Abb. 9a). In Erweiterung der Selektionstheorie wurde angenommen, daß der Antikörpersynthese ein ähnlicher Vorgang zugrunde liegt wie der Enzyminduktion. Nach diesen Vorstellungen löst das Antigen an der DNS des Zellkerns einen Vorgang aus, welcher der Inaktivierung des Repressors bei der Enzyminduktion entspricht. Durch das Antigen wird im Sinne der selektiven Theorie ein Repressor gebunden und damit wirkungslos, welcher die Strukturgene blockiert. Damit wird der Weg frei zur Synthese einer spezifischen Messenger-RNS und zur Produktion der entsprechenden Antikörper. Die jeweilige Information für die Antikörperbildung wäre nach dieser ergänzenden Hypothese im genetischen Material der einzelnen Zelle verankert (Abb. 9b).

Die Immunantwort eines antikörperproduzierenden Organismus auf die erste oder zweite Antigenzufuhr wird als *Primärantwort* bzw. *Sekundärantwort* bezeichnet. Primärantwort und Sekundärantwort unterscheiden sich in einer kürzeren bzw. längeren Latenzperiode zwischen Antigengabe und erstem Antikörpernachweis und hinsichtlich Quantität und Qualität der gebildeten Antikörper. Bei der Primärantwort treten Antikörper der IgM-Klasse früher auf als IgG-Antikörper, auch bei der Sekundärantwort

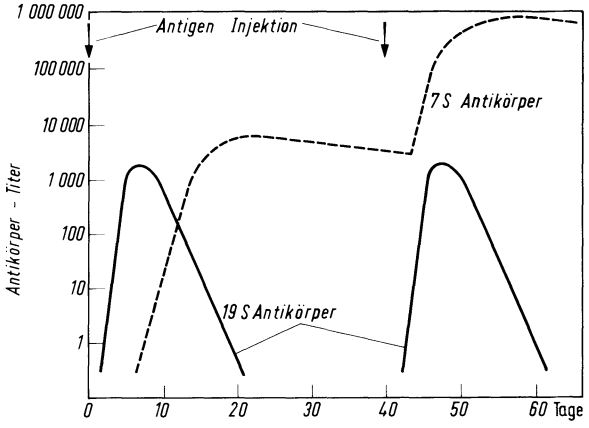


Abb. 10. Antikörperaktivität in den 19 S- und 7 S-Immunglobulinfraktionen bei der primären und sekundären Immunantwort

kommt es während kurzer Zeit zu einer Stimulierung der Bildung von IgM-Antikörpern (Abb. 10).

3. Antigen-Antikörperreaktion (AAR)

Treffen Antigene auf die durch sie induzierten, spezifischen Antikörper, so kommt es aufgrund physikalisch-chemischer Affinitäten zur Antigen-Antikörper-Bindung. Diese Komplexbildung zwischen AG und AK, die man als Antigen-Antikörper-Reaktion bezeichnet, verläuft nach dem Massenwirkungsgesetz und ist abhängig von den AG- und AK-Konzentrationen, den elektrischen Ladungen der beiden Reaktionspartner, der Ionenkonzentration und Temperatur. In vivo ablaufende Antigen-Antikörper-Reaktionen liegen einerseits einem sinnvollen Abwehrmechanismus des Organismus zugrunde. Sie führen durch Bakteriolyse, Opsonierung,

Toxinneutralisation, Virusneutralisation usw. zur Infektionsabwehr und verleihen dem antikörperbildenden Organismus eine partielle oder vollständige *Immunität*. Andererseits bewirken in vivo ablaufende Antigen-Antikörper-Reaktionen pathogene Immunreaktionen vom Soforttyp, die den Wirtsorganismus schädigen. Zu den pathogenen *Immunreaktionen vom Soforttyp*, die durch Vorhandensein zirkulierender Antikörper charakterisiert sind, gehören die Reaktionsformen der anaphylaktischen Reaktion, der Reaktion vom Arthustyp und der immuncytotoxischen Reaktion, die einzeln behandelt werden (s. S. 420f.).

Im Hinblick auf die Arthusreaktion ist im Zusammenhang mit der Antigen-Antikörper-Reaktion die *Immunpräcipitatbildung* zu erwähnen. Dabei entsteht ein ausgedehntes Netzwerk aus multivalenten Antigenmolekülen, die mit ihrem spezifischen AK eine Verbindung eingegangen sind (Abb. 11). Bei den Arthustyp-Reaktionen ebenso wie bei den immuncytotoxischen Reaktionen ist *Komplement (C')* beteiligt, ein im normalen Serum vorhandenes kompliziertes System von Proteinen. Die verschiedenen Eiweißkörper (Komplementkomponenten) reagieren in einer charakteristischen Sequenz mit Antigen-Antikörper-Komplexen. Dabei trägt das Fc-Stück der Immunglobuline die komplementbindende Struktur, welche erst durch Strukturänderungen des Antikörpers im Laufe der Antigen-Antikörper-Reaktion freigelegt und dadurch für das Komplementsystem zugänglich wird. Abb. 12 zeigt im Schema die Komplementbindung, wobei immunologische Eigenschaften einzelner Komponenten eingezeichnet sind. Bei den *Immunreaktionen vom Spättyp*, die von den Immunreaktionen vom Soforttyp abzutrennen sind (vgl. S. 412), reagieren nicht humorale Antikörper sondern Immunzellen mit dem spezifischen Antigen.

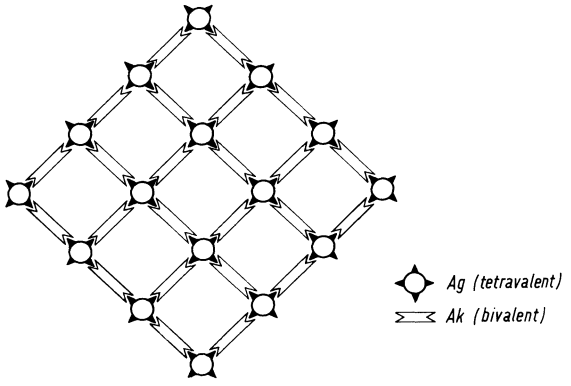


Abb. 11. Immunpräcipitatbildung. Vernetzung eines multivalenten Antigens durch spezifische Antikörper

4. Freisetzung von Mediatorstoffen als Folge der AAR bei allergischen Reaktionen vom Soforttyp

Mit der Komplexbildung zwischen Antigen und Antikörper ist die spezifische immunologische Phase im Ablauf allergischer Reaktionen vom Soforttyp abgeschlossen. Die durch Antigen-Antikörper-Reaktionen indirekt ausgelösten biochemischen und pharmakologischen Reaktionen sind Folgen der durch AAR verursachten Zellschädigung (vgl. S. 419). Sie sind unspezifisch und können auch durch andere Ursachen als eine AAR in Gang gesetzt werden (Abb. 13).

Die Mediatorstoffe der allergischen Reaktionen, wie Histamin, 5-Hydroxytryptamin (Serotonin), slow-reacting-substance (SRS) und die Kinine (Bradykinin, Substanz P, Leukotaxin) bestimmen das klinische Bild der allergischen Sofortreaktionen vom anaphylaktischen und z. T. auch vom cytotoxischen Typ. Die Mediatoren werden aus Zellen mit hohem Gehalt an pharmakologisch aktiven Substanzen (Gewebsmastzellen, Thrombocyten, basophile und neutrophile Granulocyten) freigesetzt. Eine Hauptquelle des *Histamins*, dessen Beteiligung bei allergischen Reaktionen des Menschen gesichert ist, sind Mastzellen. Ob die Reagine zur Oberfläche dieser Zellen eine besonders hohe Affinität besitzen, ist noch ungeklärt. Fest steht, daß mit anaphylaktischen Antikörpern besetzte Mastzellen unter der Einwirkung des Antigens ihre basophilen Granula freigeben und die in den Granula gespeicherten pharmakologisch akti-

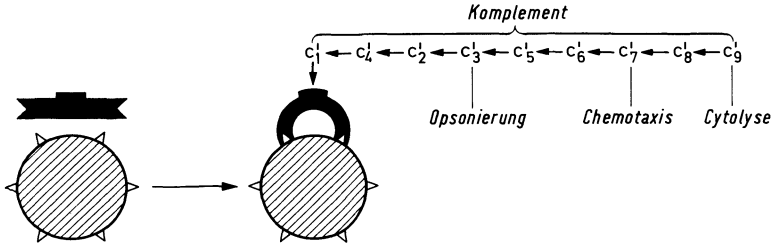


Abb. 12. Schema der Komplementbindung. (Nach: Mikrobiologie in Frage und Antwort, 2. Aufl. 1968, Institut für Medizin. Mikrobiologie, Mainz)

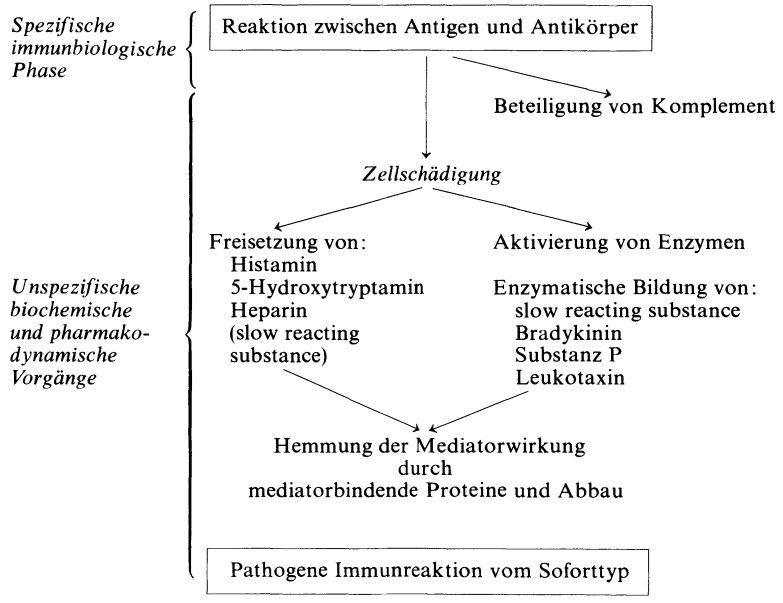


Abb. 13. Freisetzung von Mediatorstoffen bei allergischen Reaktionen vom Soforttyp

ven Stoffe in die Umgebung abgeben. Unter den pharmakologischen Wirkungen des Histamins ist bei intradermaler Anwendung die klassische triple response mit zentraler Macula (lokale Dilatation der kleinen Gefäße), einer Papula (Permeabilitätssteigerung der Capillaren mit Plasmaaustritt) und umgebendem Erythem (reflektorische Dilatation der Arteriolen) in der Umgebung zu erwähnen. Wie bei der im Erscheinungsbild gleichen urticariellen Efflorescenz entsteht starker Juckreiz. Intravenös gegeben verursacht Histamin einige, jedoch nicht alle Symptome des anaphylaktischen Schocks: Blutdruckabfall infolge Vasodilatation und Volumenmangelkollaps. Hinzu kommen Brechreiz und Diarrhoe; im Bronchialsystem steht die Bronchoconstriction im Vordergrund. Histaminbedingte Kontraktionen der glatten Muskulatur betreffen weiterhin Darm, Harnblase und Uterus. Die Beteiligung der neben Histamin im Gewebe vorhandenen Mediatorstoffe *5-Hydroxytryptamin* (Serotonin) und *Heparin* an der Auslösung allergischer Reaktionen ist bisher für einzelne Tierspecies, dagegen nicht für den Menschen gesichert.

Neben den erörterten Wirkstoffen sind an der Auslösung allergischer Reaktionen vom Soforttyp Mediatoren beteiligt, die nicht präformiert im Gewebe vorhanden sind, sondern erst in der Folge der Zellschädigung enzymatisch gebildet werden. Es sind vor allem die slow-reacting-substance (SRS), Bradykinin, Substanz P und Leukotaxin. Für die Pathophysiologie allergischer Reaktionen des Menschen kommt vor allem der *slow-reacting-substance* Bedeutung zu. Über die chemische Struktur dieses Stoffes weiß man bisher, daß es sich um ein proteingebundenes Lipoid handelt. SRS konnte aus Lungenresektionspräparaten von Asthmatikern, die anläßlich von Carcinom- oder Bronchiektasenoperationen anfielen, in beträchtlichen Mengen gewonnen werden. Die arterielle Perfusion des resezierten Lungenanteils unter Zusatz des bekannten Allergens führte neben einer Histaminliberierung zum Auftreten von SRS. Im Vergleich zu Histamin bewirkt SRS an der glatten Muskulatur eine erst allmählich einsetzende und lang anhaltende Kontraktion. Im Gegensatz zu dem bei Antigeneinwirkung schlagartig freigesetzten Histamin, entsteht SRS erst nach längerer Latenzzeit und erreicht nach Ablauf von etwa 30 min bezüglich der Kontraktion glatter Muskulatur eine mehrfache Histaminwirkung.

IV. Reaktionstypen der Allergie

1. Allergische Reaktionen vom Soforttyp

a) Reaktionen vom anaphylaktischen Typ (Typ I)

Bei diesem Typ der allergischen Sofortreaktion reagiert der an Zelloberflächen gebundene Antikörper (Reagin) mit dem Antigen. Nach Ablauf dieser spezifischen Immunreaktion kommt es zur Zellschädigung und Freisetzung (oder Bildung) pharmakologisch wirksamer Stoffe. Der gleiche Mechanismus liegt generalisierten (anaphylak-

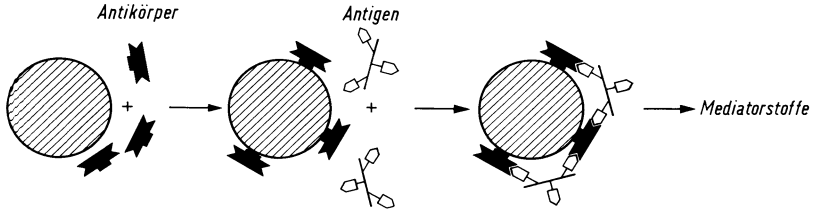


Abb. 14. Allergische Sofortreaktion vom anaphylaktischen Typ (Typ I). Durch Reaktion des an Zelloberflächen gebundenen Antikörpers (Reagin) mit dem Antigen kommt es zur Zellschädigung und Freisetzung von Mediatorstoffen

tischer Schock) und lokalen anaphylaktischen Syndromen (Heuschnupfen, Asthma, Urticaria, Quincke-Ödem usw.) zugrunde. Die heutigen Vorstellungen über das Zustandekommen der anaphylaktischen Reaktion sind in Abb. 14 zusammengefaßt. Der Kontakt mit einem häufig nicht pathogenen Antigen (Pflanzenpollen, Hautschuppen, tierische Haare, Federn, Insekten, Schimmelpilze, Sporen, Staub, Arzneimittel) führt bei hierzu besonders disponierten Personen (Allergikern) zur Bildung von spezifischen Antikörpern, die man in diesem Sonderfall als Reagine bezeichnet. Beim Menschen sind solche Antikörper im Serum nur in Spuren enthalten (Größenordnung 10/μg Protein/100 ml Serum). Reagine besitzen offenbar eine hohe Affinität zum spezifischen Antigen und werden rasch und fest an bestimmte Zellen menschlicher Gewebe und der Gewebe von Primaten (epitheliale Gewebezellen, glatte Muskulatur) gebunden. Nach intracutaner Injektion persistieren sie während mindestens 4 Wochen und passieren die Placentarschranke nicht. Reagine verlieren ihre Fähigkeit zur Bindung an Zellen unter einer Erwärmung auf 56° C, sie zeigen weder Präcipitation noch Komplementbindung; physikalisch-chemische Eigenschaften ergeben sich aus der Tabelle 2. Bei Fraktionierung der Serumproteine fanden sich Reagine zunächst in der IgA-Klasse, Ishizaka u. Mitarb. konnten jedoch zeigen, daß es sich bei anaphylaktischen Antikörpern des Menschen um ein wahrscheinlich von den bis dahin bekannten Klassen abgrenzbares Immunglobulin handelt, welches mit IgE (s. S. 415) bezeichnet wurde. Seren von Patienten mit allergischem Asthma und Pollinosen enthielten wesentlich höhere Reaginspiegel (IgE) als Seren gesunder Personen.

Ohne Fixation des Reagins an einen bisher unbekannten cellulären Receptor bleibt die allergische Reaktion aus. Von Ishizaka stammt eine z.T. experimentell begründete Hypothese, welche die Auslösung der allergischen Reaktion vom anaphylaktischen Typ folgendermaßen erklärt: Reagine sind, wie man nachweisen konnte, mit ihrem Fc-Stück an die Zelloberfläche gebunden. Als Ergebnis der Antigen-Antikörper-Reaktion kommt es zur Überbrückung von Antikörpermolekülen, die mit dem gleichen multivalenten Antigenmolekül (mehrere determinante Gruppen) Bindungen eingegangen sind. Die hierdurch bedingte gegenseitige Beeinflussung der Antikörpermoleküle führt zu Veränderungen im starr fixierten Fc-Stück und dadurch zu Zellschädigung mit der daraus resultierten Freisetzung bzw. Bildung von Mediatorstoffen (vgl. Abb. 14).

b) Reaktionen vom cytotoxischen Typ (Typ II)

Voraussetzung für das Zustandekommen cytotoxischer Reaktionen ist ein Antikörper, welcher gegen Bestandteile einer Gewebs- oder Blutzelle gerichtet ist oder gegen eine sekundär an die Zelloberfläche angelagerte Komponente. In jedem Falle reagiert ein Antikörper (IgM, IgG) mit einem zellgebundenen Antigen. Im Verlauf dieser Reaktion liefert die Anlagerung von Komplement das zur cytotoxischen Reaktion und schließlich zur Cytolyse führende zellschädigende Agens (Abb. 15). Die cytotoxische Schädigung der Zellmembran führt zum Freiwerden hochmolekularer Stoffe (Eiweiße, Nucleotide), während bei der durch Reaktionen vom anaphylaktischen Typ verursachten Zellschädigung die Liberierung kleinmolekularer Stoffe (biogene Amine, Polypeptide) im Vordergrund steht.

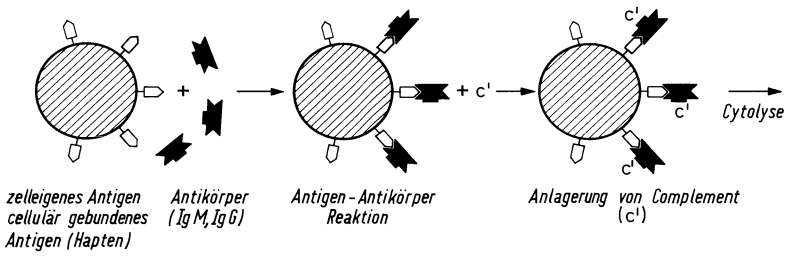


Abb. 15. Allergische Sofortreaktion vom cytotoxischen Typ (Typ II). Der Antikörper reagiert mit einem cellulären oder zellgebundenen Antigen

Allergische Sofortreaktionen vom cytotoxischen Typ sind für eine Reihe von klinischen Manifestationen verantwortlich. Als Beispiele einer Reaktion der Antikörper mit zelleigenen Strukturen sind Transfusionszwischenfälle und die fetale Erythroblastose zu nennen. Bei Vorbereitungen von Organtransplantationen treten erwünschte cytotoxische Reaktionen bei Empfängern von Anti-Lymphocyten-Seren auf.

Von größerer Bedeutung für die innere Medizin sind diejenigen cytotoxischen Reaktionen, die auf einer Reaktion des Antikörpers mit einem an Zellmembranen gebundenen Antigen oder Hapten beruhen. Hierzu zählen Arzneimittelallergien, bei denen sich das Arzneimittel mit Membranen bestimmter Zellen verbindet. Ein klassisches Beispiel ist die Sedormid-Purpura (s. S. 441), welche in ähnlicher Form auch nach Verabreichung von Chinidin, Chinin, Goldsalzen, Sulfonamiden, Chlorothiaziden beobachtet wird. Penicillin, bei Verabreichung in hohen Dosen, bindet sich an Erythrocytenmembranen. Solche penicillinbeladenen Erythrocyten können viele Wochen im Kreislauf persistieren. Bildet der Patient Anti-Penicillin-Antikörper, so reagieren diese mit penicillinbeladenen Erythrocyten und führen u. U. zu einer schweren hämolytischen Anämie. Immunologische Schädigungen von Leukocyten durch Arzneimittel sind unter ähnlichen Bedingungen beobachtet worden, das klassische Beispiel ist die Pyramidon-Agranulocytose.

c) Reaktionen vom Arthustyp (Typ III)

Eine weitere Form der allergischen Reaktion vom Soforttyp ist die Reaktion vom Arthustyp, welche in ihrer generalisierten Form auftritt, wenn einem Organismus, in dessen Serum präcipitierende Antikörper (IgM, IgG) enthalten sind, das korrespondierende Antigen i.v. zugeführt wird. Im Gegensatz zu Reaktionen vom anaphylaktischen Typ spielt in diesem Falle die Gewebsbindung der Antikörper keine Rolle. Entscheidend für das Zustandekommen der Arthustyp-Reaktion ist die Bildung von Antigen-Antikörper-Komplexen im Antigenüberschuß, die Beteiligung eines multivalenten Antigens und die Anwesenheit von Komplement. Eine lokale Reaktion vom Arthustyp kommt zustande, wenn bei hohen Titern an präcipitierenden Antikörpern das Antigen lokal injiziert wird. Unter diesen Bedingungen bilden sich im Antigenüberschuß am Injektionsort präcipitierende Antigen-Antikörper-Komplexe, die Komplement anlagern.

Die Immunpräcipitate werden in die Wandzellen der kleinen Blutgefäße eingelagert und können dort durch Immunfluorescenz unter der Basalmembran epithelialer Zellen nachgewiesen werden. Das Immunpräcipitat in der Gefäßwand führt zur Akkumulation von Thrombocyten und Leukocyten im Bereich der eingelagerten Immunkomplexe und infolge einer Thrombenbildung schließlich zum Sistieren der Zirkulation. In dieser Phase wandern Granulocyten in großer Zahl in die Gefäßwand aus und phagocytieren dort eingelagerte Immunpräcipitate. Ein wesentlicher Anteil der Granulocyten zerfällt. Zu diesem Zeitpunkt treten in den Wänden der Venolen Defekte auf, die den Austritt von Erythrocyten in das Gewebe und damit die hämorrhagische Form der Nekrose bedingen. Man nimmt an, daß die Schädigung der Basalmembran der Gefäße, die das Austreten der Erythrocyten erlaubt, durch proteolytische Fermente, u. a. Kathepsin, verursacht wird, die aus zerfallenden Granulocyten frei werden. Ebenfalls freiwerdende Enzyme aus den Lysosomen der Granulocyten sind zusammen mit der Stase für die Nekrosebildung verantwortlich (Abb. 16).

Das eigentliche *Arthus-Phänomen* (s. S. 411) stimmt nicht ganz mit der Lokalreaktion vom Arthustyp überein, da gleichzeitig mit der allergischen Reaktion vom Soforttyp Reaktionen vom Spättyp ablaufen. Einer „reinen Form" der Arthustyp-Reaktion entspricht das im Experiment erzeugte *passive Arthus-Phänomen*. Hierzu wird eine größere Menge eines Serums mit präcipitierenden Antikörpern gegen Proteinantigen einem unbehandelten Empfänger i.v. übertragen.

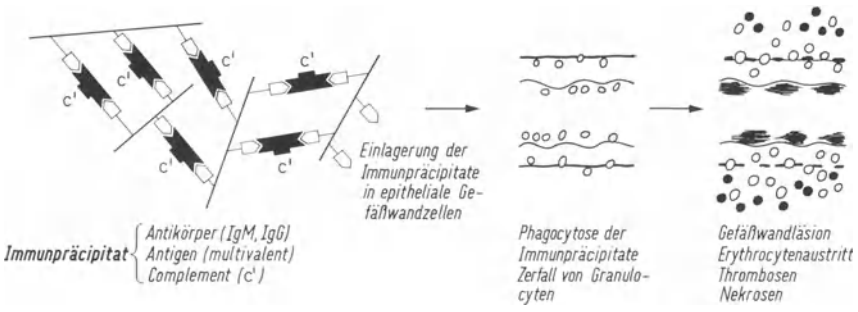


Abb. 16. Allergische Sofortreaktion vom Arthustyp (Typ III)

Das Antigen wird nach dem Serumtransfer lokal injiziert.

Die pathophysiologischen Vorgänge bei der *Serumkrankheit und dem Serumschock des Menschen* (s. S. 427f.) entsprechen einer Arthustyp-Reaktion (Typ III-Reaktion). Als Besonderheit wird bei der Serumkrankheit das Antigen (Heilserum) nur einmal zugeführt, es persistiert jedoch bis zum Auftreten der durch antigene Bestandteile des Fremdserums stimulierten Antikörper (IgM, IgG) im Kreislauf. Untersuchungen an Patienten mit Serumkrankheit und Tierexperimente haben gezeigt, daß die Symptome gleichzeitig mit dem Beginn der Antikörperproduktion gegen Proteine des Fremdserums auftreten. In der Initialphase der Antikörperbildung kommt es im Antigenüberschuß zur Bildung von löslichen zirkulierenden Antigen-Antikörper-Komplexen. Nach Erreichen eines Antikörperüberschusses (weitere Antikörperproduktion) sind die Bedingungen für die Bildung löslicher Antigen-Antikörper-Komplexe nicht mehr gegeben und die Symptome der Serumkrankheit klingen ab (vgl. Abb. 17). Im Antigenüberschuß gebildete Antigen-Antikörper-Komplexe sind für die verschiedenen Läsionen der Serumkrankheit verantwortlich: Sie besitzen die Fähigkeit, Mastzellen zu degranulieren und pharmakologisch wirksame Stoffe freizusetzen, Leukocyten und Plättchen zu agglutinieren, Gefäßendothelien zu schädigen und polynucleäre Zellen durch Chemotaxis anzuziehen.

Für die Klinik ist die Arthustyp-Reaktion insofern von Interesse, als immunologisch bedingte Gefäßerkrankungen z. T. auf gleiche Vorgänge zurückgeführt werden können. Dies trifft für die Arteriitis bei Serumkrankheit und seltenere Formen von Arzneimittelallergien zu.

Eine Übersicht über die allergischen Reaktionen vom Soforttyp (Typen I, II und III) gibt Tabelle 4.

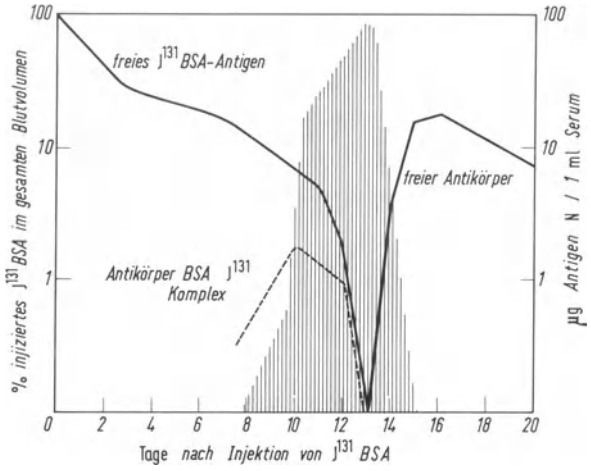


Abb. 17. Ablauf der experimentellen Serumkrankheit beim Kaninchen nach Injektion von 250 mg bovinen Serumalbumins. Die Elimination des mit ^{131}J-signierten Antigens (Abszisse links) ist ebenso wie das Auftreten des freien Antikörpers (Abszisse rechts) durch eine ausgezogene Linie markiert. Die Konzentration der zirkulierenden Antigen-Antikörper-Komplexe ist gestrichelt eingezeichnet. Schraffierte Fläche: Häufigkeit der Beteiligungen von Herz und Kreislauf, der Gelenke und der Nieren

2. Allergische Reaktionen vom Spättyp

Zur Bezeichnung Allergie vom Spättyp führte der typische Ablauf bei Testung mit dem spezifischen Antigen. Während der Hauttest bei allergischen Sofortreaktionen durch eine nach wenigen Minuten aufflammende und rasch wieder abklingende urticarielle Hautreaktion gekennzeichnet ist, kommt es bei allergischen Spätreaktionen erst 24—72 Std nach intradermaler Injektion des spezifischen Antigens zum Erythem mit Infiltration.

Wie bei der Allergie vom Soforttyp werden allergische Reaktionen vom Spättyp nur durch das spezifische Antigen, welches die Spätreaktion erstmals induzierte, ausgelöst. Dabei können

Tabelle 4. *Allergische Reaktionen vom Soforttyp*

	Reaktionen vom anaphylaktischen Typ (Typ I)	Reaktionen vom cytotoxischen Typ (Typ II)	Reaktionen vom Arthustyp (Typ III)
Klinische Bezeichnung	Allergosen, anaphylaktischer Schock	hämatologische Folgen von Arzneimittelreaktionen, fetale Erythroblasten	Serumkrankheit, lokales Arthusphänomen
Antigene	Proteine, an Proteine gekuppelte kleinmolekulare Stoffe	Gewebs- und Blutzellen sekundär an Zelloberflächen angelagerte Stoffe	Proteine, an Proteine gekuppelte kleinmolekulare Stoffe
Antikörper bzw. antikörperähnliche celluläre Strukturen	Reagine (IgE)	cytotoxische Antikörper (IgM, IgG)	zirkulierende, präcipitierende Antikörper (IgM, IgG)
Passive Übertragbarkeit	durch Patientenserum auslösbare Prausnitz-Küstner-Reaktion	durch Patientenserum auslösbare PCA Meerschweinchen	durch Patientenserum auslösbare PCA Meerschweinchen

verschiedene *Antigene* (Bakterien, Viren, Pilze, Proteine, konjugierte Proteine, kleinmolekulare Stoffe, Gewebsantigene) im Ablauf gleichartige allergische Reaktionen vom Spättyp auslösen. Aus experimentellen Untersuchungen hat sich ergeben (vgl. Abb. 2), daß bei Spätreaktionen der determinierende Bereich des Antigens größere Ausdehnung besitzen muß als determinante Gruppen, gegen die Antikörper der allergischen Sofortreaktionen gerichtet sind. Im Gegensatz zur allergischen Sofortreaktion besitzen zirkulierende Antikörper bei Spätreaktionen keine Bedeutung. In diesem Falle reagieren mononucleäre Zellen (Lymphocyten, Monocyten, Histiocyten) mit dem spezifischen Antigen. Die sog. *Immunzellen* tragen an ihrer Oberfläche antigendeterminierte, zur Zelle gehörige Strukturen, die den Bindungsstellen antigenspezifischer Immunglobuline entsprechen (Abb. 18). Zellgebundene Antikörper können aufgrund der bisher vorliegenden Ergebnisse nicht für die Allergie vom Spättyp verantwortlich gemacht werden.

genügt ein Zehntel der Leukocytenmenge. Die Intensität der allergischen Spätreaktion beim Empfänger der Zellen hängt vom Sensibilisierungsgrad des Spenders und von der übertragenen Leukocytenmenge ab. Die Funktion der übertragenen Zellen ist bisher nicht eindeutig geklärt. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, daß sich die übertragenen mononuclearen Zellen zusammen mit gleichartigen Zellen des Empfängers im Bereich der Antigeninjektion nachweisen lassen. Spätere Untersuchungen, die zeigten, daß beim Menschen die passive Übertragung einer allergischen Reaktion vom Spättyp auch mit Extrakten aus weißen Blutzellen gelingt, führten zur näheren Charakterisierung des für die Übertragung dieser spezifischen Information verantwortlichen *Transfer-Faktors*. Soviel man heute weiß, handelt es sich um niedermolekulare (MG 5000), chromatographisch bisher inhomogene Nucleinsäuren.

Die der Reaktion des spezifischen Antigens mit der Immunzelle folgenden autopharmakologischen Vorgänge sind bisher nicht vollständig

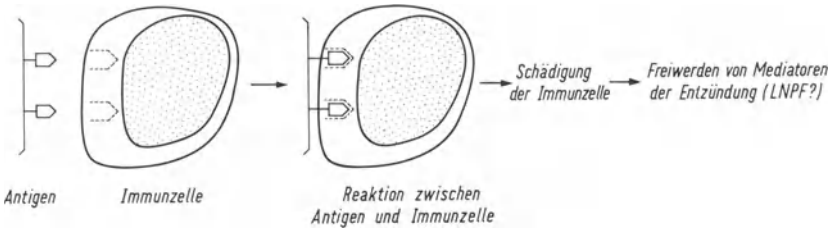


Abb. 18. Allergische Reaktion vom Spättyp. Reaktion zwischen Antigen und antigendeterminierter Immunzelle

Das wichtigste Kriterium zur Abgrenzung allergischer Reaktionen vom Spättyp von allergischen Sofortreaktionen ist die unterschiedliche *passive Übertragbarkeit*. Während allergische Reaktionen vom Soforttyp durch Serum auf normale Empfänger übertragen werden können (z. B. Prausnitz-Küstner-Reaktion s. S. 424), gelingt dies bei Spätreaktionen nicht. Dagegen konnte die Spätreaktion im Tierexperiment und beim Menschen durch lebende mononucleäre Zellen übertragen werden. Zur Übertragung einer Tuberkulinallergie oder zu einer Arzneimittelallergie vom Spättyp werden $2—20 \cdot 10^7$ Leukocyten aus dem peripheren Blut des sensibilisierten Spenders einem zuvor im Hauttest negativen Empfänger intradermal oder subcutan injiziert. Wenige Stunden später kann die allergische Reaktion vom Spättyp mit dem spezifischen Antigen entfernt vom Ort der Leukocyteneinlage an jeder beliebigen Hautstelle des Empfängers ausgelöst werden. Zum lokalen Transfer einer allergischen Spätreaktion, die am Ort der intradermalen Leukocyteneinlage ausgelöst wird, geklärt. In vitro-Versuche haben gezeigt, daß die Immunzelle durch das Zusammentreffen mit dem Antigen geschädigt wird. Manches spricht für die Annahme, daß infolge dieses Zellschadens ein in lymphocytären Zellen vorhandener großmolekularer Mediator der Entzündung (LNPF = lymphonodulärer Permeabilitätsfaktor) freigesetzt wird, der nach Extraktion und intradermaler Injektion im Experiment eine der Allergie vom Spättyp sehr ähnliche Hautreaktion hervorrufen kann. Die allergische Reaktion vom Spättyp besitzt große klinische Bedeutung. Zu ihr zählt das Phänomen der Infektionsallergie, die bei bakteriellen, virusbedingten, mykotischen Infektionen und parasitären Erkrankungen als Begleitreaktion auftritt, gegen Erregersubstanzen gerichtet ist und in vielen Fällen Grundlage des spezifischen Cutantests (z. B. Echinokokken, Lymphogranuloma inguinale, Brucellose, Psittakose) ist. Zu den klinisch wichtigen allergischen Reaktionen vom Spättyp gehören weiterhin die Kontaktallergie und die Transplantationsreaktion.

V. Diagnostik allergischer Reaktionen

Allergische und nichtallergische Krankheitsbilder sind weder aufgrund ihrer Symptomatik noch irgendwelcher morphologischer Veränderungen voneinander zu unterscheiden. Ein Asthma, eine Enteritis oder eine Urticaria sind nicht unbedingt allergiebedingt, sie können es nur sein.

Es sind einige allgemeine Allergiezeichen bekannt, die vor Anwendung einer speziellen Diagnostik den Verdacht erwecken können, daß ein Krankheitsbild allergiebedingt ist. Hierzu rechnet bei allergischen Reaktionen vom Soforttyp einmal das wiederholte anfallsartige Auftreten der Symptome, die anamnestisch zu ermittelnde Häufung allergischer Sofortreaktionen beim Patienten oder in seiner Familie und der Nachweis einer Bluteosinophilie, evtl. auch einer Eosinophilenvermehrung in den Sekreten (Conjunctival-, Nasen-, Bronchial-, Colonsekret).

Die wichtigste Stütze jeder Allergiediagnostik ist eine eingehende *Anamnese*. Man fragt den Patienten nach selbst beobachteten sicheren oder möglichen Unverträglichkeiten, wobei man die häufigsten Antigene, die erfahrungsgemäß für das vorliegende Krankheitsbild in Frage kommen, einzeln aufführen muß. Ganz besonders ist nach den Umständen zu forschen, unter denen die Symptome auftreten, alle beruflichen oder häuslichen Expositionsmöglichkeiten gegenüber Allergenen sind zu erörtern.

1. Diagnostik allergischer Reaktionen vom Soforttyp

a) Untersuchungen am Patienten

Richtet sich aufgrund der Vorgeschichte der Verdacht auf ein oder mehrere bestimmte Antigene, so setzt man zunächst die *direkten Haut- und Schleimhautteste* beim Kranken ein.

Das gelöste Allergen kann dabei im Cutantest nach Scarifizierung der Haut (Lanzette) aufgetragen werden. Ähnlich ist der sog. Pricktest, bei dem ein auf die Haut gebrachter Tropfen der Antigenlösung mit einer Nadel so durchstochen wird, daß es nicht zur Blutung kommt. Zur Intracutanprobe injiziert man mit Hilfe einer feinen kurzen Nadel 0,01—0,05 ml Allergenextrakt oder die gelöste zu testende Substanz. Bei positivem Ausfall entwickelt sich beim Cutan-, Prick- und Intracutantest nach 10—15 min an der Teststelle eine urticarielle Hautreaktion (Quaddel-Erythemreaktion), die in ihrem Aspekt von der Hautreaktion nach intracutaner Histamininjektion nicht zu unterscheiden ist.

Unter den direkten Haut- und Schleimhauttesten ist die empfindliche und heute kaum noch praktizierte Einbringung des Antigens in den Conjunctivalsack (Ophthalmoreaktion) zu erwähnen, welche bei positivem Ausfall nach 10—15 min zu einer heftigen Conjunctivitis mit Brennen und Jucken führt.

Eine größere Sicherheit in der Diagnostik allergischer Sofortreaktionen bieten die *indirekten Hautproben nach Übertragung der Antikörper*, bei denen antikörperhaltiges Patientenserum in die Haut eines normalen Empfängers übertragen wird. Bei späterer intracutaner Injektion des spezifischen Antigens an der Stelle der Serumeinlage läuft dort eine Antigen-Antikörper-Reaktion ab. Eine Indikation zur Durchführung indirekter Hautproben ist nur in Ausnahmefällen gegeben, da infolge der Serumübertragung stets die Gefahr einer Inoculationshepatitis droht.

Die praktische Durchführung der zum Reaginnachweis angewendeten *Prausnitz-Küstner-Reaktion* mit intracutaner Auslösung geht in folgender Weise vor sich: In die Haut einer gesunden Testperson wird intracutan in mehrere Hautstellen des Rückens oder Oberarmes je 0,1 ml des zu untersuchenden Patientenserums injiziert; 48 Std später (diese Zeit muß offenbar bis zur cellulären Fixation der Antikörper verstreichen) macht man bei der Testperson Intracutanproben mit dem Antigen, u. zw. um einen Vergleich zu haben, in vorbereitete und nicht vorbereitete Hautstellen. Bei positivem Reaginnachweis entsteht an der vorbehandelten Hautstelle nach 10—15 min eine Quaddel mit Erythem. Bei Arzneimittelallergien ist es bei der passiven Antikörperübertragung u. U. wichtig, das Antigen mit dem Eigenserum der Testperson vermischt zu injizieren. Bei der Fernauslösung der Prausnitz-Küstner-Reaktion gibt man das Antigen 48 Std nach intracutaner Einlage von Patientenserum oral oder durch Inhalation. Bei diesem Vorgang erscheint u. U. mehrere Stunden später (Resorption und Abbau des Antigens) die Lokalreaktion vom Soforttyp.

Die *direkten Haut- und Schleimhautteste* und die *indirekten Hautproben nach Übertragung der Antikörper* dienen dem Nachweis allergischer Sofortreaktionen vom anaphylaktischen Typ (Typ I-Reaktionen). Bei Vorhandensein eines zirkulierenden, präcipitierenden Antikörpers und Injektion einer ausreichenden Antigenmenge kann an der Teststelle eine Hautreaktion vom Arthustyp auftreten.

Die spezifischen Hautproben erlauben es zwar, eine Allergisierung gegenüber einem bestimmten Stoff nachzuweisen, sie klären aber nicht darüber auf, inwieweit dieser Stoff tatsächlich das die aktuellen Symptome auslösende AG ist. Hierüber läßt sich nur durch *Expositions- und Karenzproben* eine sichere Auskunft erhalten. Wenn nach Ausschaltung des verdächtigen AG aus der Nahrung bzw. Umgebung des Patienten (Antigenkarenz) die Symptome abklingen, so lassen sich gewisse AG als krankheitsauslösende Stoffe erkennen. Die Ausschaltungsprobe wird bei Nahrungsmittelantigenen mit Eliminationsdiät, bei Inhalations- und Kontaktantigenen durch Änderung der Umgebung des Kranken durchgeführt.

Bei der Antigenexposition wird der Patient vorsichtig gesteigerter AG-Einwirkung ausgesetzt. Von wesentlicher Bedeutung für die Diagnostik des Bronchialasthmas ist die dosierte Antigen-Zufuhr durch Inhalation bei gleichzeiti-

ger Pneumometrie (*inhalativer Antigen-Pneumometrietest* nach Gronemeyer u. Fuchs), die bei dem ersten Auftreten der Symptome abgebrochen werden kann.

Gemessen wird die Strömungsgeschwindigkeit der Ausatemluft bei maximaler Exspiration vor und nach Zufuhr des Antigens als Aerosol. Durch die Pneumometrie lassen sich bei Patienten mit inhalationsallergischem Asthma bereits durch Inhalation geringer Allergenmengen erzeugte subklinische Bronchospasmen erfassen. Kommt es zum Anfall, so ist dieser durch Inhalation eines Bronchospasmolyticums (Aludrin®, Alupent®) leicht zu beherrschen (Abb. 19).

Bei Nahrungsmittelallergien kann der *Expositionstest* mit dem verdächtigen Nahrungsmittelantigen durchgeführt werden. Treten danach Symptome auf und läßt sich dies mehrfach reproduzieren, so hat man das die Krankheitserscheinungen auslösende Antigen gefunden. Ein gewisses Hilfsmittel der Allergenprovokation am Magen-Darm-Trakt ist die Röntgenkontrastdarstellung gleichzeitig mit der Antigengabe, bei der Reliefveränderungen, Tonus- und Motilitätsänderungen unter Antigeneinwirkung registriert werden können.

Bei den *bronchialen und gastrointestinalen* Expositionstesten wird eine allergische Sofortreaktion vom anaphylaktischen Typ erfaßt.

Eine Reihe klinisch selten angewandter unspezifischer Teste sollen beim Patienten die Folgen von Antigen-Antikörper-Reaktionen erfassen. Ein solcher Test ist die Pulskontrolle nach Coca, die zur Erkennung von Nahrungsmittelallergien gelegentlich eingesetzt wird. Nach Aufnahme bestimmter Nahrungsmittel kommt es im Verlauf von $^1/_2$ bis $1^1/_2$ Std zu einer möglicherweise durch Histaminfreisetzung bedingten Pulsbeschleunigung um 10—30 Schläge pro Minute. Damit läßt sich ermitteln, ob in einer genossenen Mahlzeit das AG vorkam oder nicht. Die Untersuchung erfolgt durch viermalige Pulszählung: vor dem Essen, $^1/_2$, 1 und $1^1/_2$ Std nach dem Essen. Unzuverlässig ist auch der von Vaughan eingeführte Leukocytenindex (leukopenischer Index). Dabei soll die Einnahme des verdächtigen Nahrungsantigens, wenn eine Allergisierung vorliegt, zu einem Abfall der Leukocyten im peripheren Blut von etwa 1000 Leukocyten pro mm^3 führen.

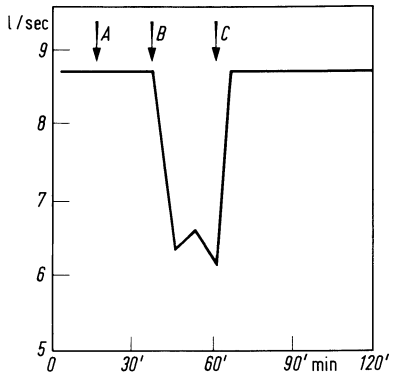


Abb. 19. Inhalativer Pneumometrietest nach Gronemeyer u. Fuchs. A: Inhalation von 0,9% NaCl; B: Inhalation der Antigenlösung; C: Isopropylarterenollösung 0,2%

b) In vitro-Untersuchungen

Der in vitro-Nachweis von Reaginen (allergische Sofortreaktionen vom anaphylaktischen Typ, Typ I) bereitet aufgrund der extrem niedrigen Serumkonzentrationen dieser Antikörper große Schwierigkeiten. Die klassischen serologischen Verfahren der Präcipitation und Komplementbindung versagen.

Eine sehr empfindliche in vitro-Technik zum Reaginnachweis ist die Messung der *Histaminabgabe aus Leukocyten* allergischer Patienten. Dabei wird aus den Leukocyten von Allergikern Histamin freigegeben, wenn das spezifische Antigen dem reaginhaltigen Vollblut zugesetzt wird.

Ein sehr empfindlicher serologischer Reaginnachweis wird durch die neuerdings beschrie-

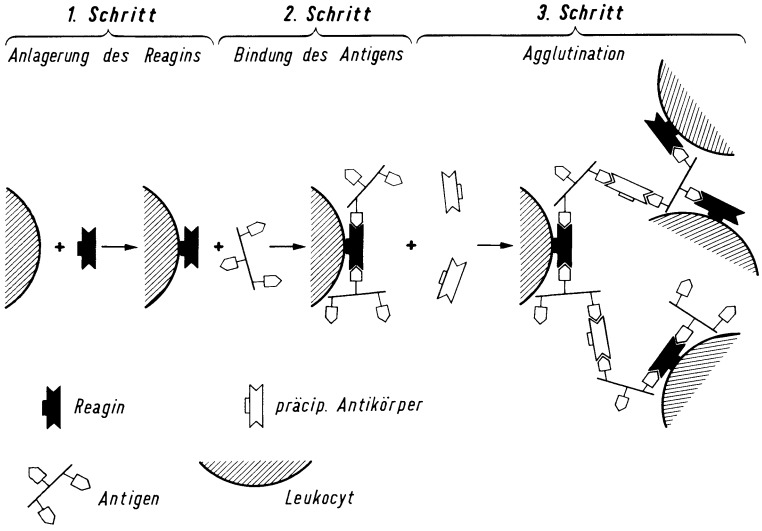


Abb. 20. Doppelschichtleukocytenagglutination n. Augustin. 1. Schritt: Anlagerung des Reagins an Leukocyten; 2. Schritt: Bindung des Antigens; 3. Schritt: Agglutination der Leukocyten durch antigenspezifische präcipitierende Antikörper

bene *Doppelschichtleukocytenagglutination* nach Augustin ermöglicht. Hierzu werden Reagine aus dem Serum von Allergikern an Leukocyten eines normalen Spenders angelagert. Die derart mit Reaginen passiv sensibilisierten Leukocyten werden mit dem fraglichen Antigen inkubiert, welches sich im zweiten Schritt an die leukocytär fixierten Reagine anlagert, ohne eine Agglutination herbeizuführen. Erst ein im Tierversuch gegen das betreffende Antigen erzeugtes Antiserum agglutiniert die beladenen Leukocyten (Leukocyt + Reagin + Antigen) im dritten Schritt (Abb. 20).

Ein ebenfalls zum Nachweis von Antikörpern bei allergischen Sofortreaktionen vom anaphylaktischen Typ angewendetes bisher umstrittenes Verfahren ist der Nachweis einer *Degranulierung basophiler Granulocyten durch Antigen-Antikörper-Reaktionen* nach Shelley. In der einfachsten Form dieses Testes wird das Antigen dem antikörperhaltigen Vollblut des Allergikers zugegeben. Zusatz des spezifischen Antigens führt in dieser Anordnung zu einem nach Anreicherung der Blutbasophilen nachweisbaren Verlust an basophilen Granula.

Serologische Techniken, die zum Antikörpernachweis bei allergischen Sofortreaktionen vom cytotoxischen Typ (Typ II-Reaktionen) und vom Arthustyp (Typ III-Reaktionen) Verwendung finden (Präcipitation, Agglutination, Coombs-Test und Varianten, Nachweis der Antikörperbindung an Zellen durch Immunfluorescenz und mit Hilfe von Ferritin-Antiglobulinseren), müssen speziellen Lehrbüchern der Immunologie entnommen werden.

2. Diagnostik allergischer Reaktionen vom Spättyp

a) Untersuchungen am Patienten

Die *Epicutanprobe* (Läppchenprobe, patch-Test) ist der klassische Test zum Nachweis allergischer Reaktionen vom Spättyp, soweit sie durch kleinmolekulare Antigene (Chemikalien, Arzneimittel) ausgelöst werden. Man bringt die Antigene entweder unmittelbar oder durch ein antigengetränktes Mulläppchen auf die Haut des Rükkens oder Unterarmes, wobei zuvor die verhornten Schichten der Epidermis (z. B. durch mehrfaches Abziehen eines Tesa-Filmes) entfernt werden. Da niedermolekulare Verbindungen häufig unspezifische Entzündungen auslösen, ist es wichtig, daß die Konzentration des Antigens im Epicutantest nicht höher liegt als $^1/_{10}$ der Konzentration, die bei gesunden Probanden noch eine unspezifische Entzündungsreaktion auslöst. Die Penetration einer kleinmolekularen Substanz kann durch Zusatz eines oberflächenaktiven Stoffes, wie z. B. 10% Tween 80, gefördert werden. Im allgemeinen reichen Testkonzentrationen von 0,01—0,1 Mol/l aus. Die Ablesung des Testes erfolgt nach 24—28 Std; bei positivem Ausfall der Epicutanprobe entwickelt sich an der Teststelle nach 24—72 Std ein Erythem mit Infiltrationen.

Der *Intracutantest* ist zum Nachweis allergischer Spätreaktionen, soweit diese durch kleinmolekulare Antigene verursacht werden, nicht geeignet (zu rasche Abdiffusion des Antigens). Bei größermolekularen Verbindungen (z. B. Tuberkulin, Insulin), die im Epicutantest infolge fehlender Penetration negativ bleiben, gelingt der Nachweis der allergischen Spätreaktion nach intracutaner Injektion des Antigens. In der Injektionsstelle entwickelt sich bei positivem Testausfall nach 48—72 Std ebenfalls ein Infiltrat mit Erythem.

Die *indirekte Hautprobe bei allergischen Reaktionen vom Spättyp* kann im Gegensatz zu den Sofortreaktionen nur nach Übertragung von peripheren Leukocyten des Patienten auf nichtreagierende Empfänger bei diesen entweder lokal (am Ort der Leukocyteneinlage) oder generalisiert (an der gesamten Körperoberfläche) ausgelöst werden (vgl. S. 422 f.).

Zur passiven Übertragung einer lokalen Reaktion genügt es, 0,2—2 · 10^7 Leukocyten aus dem Blut des allergisierten Spenders intradermal in die Haut des Empfängers zu injizieren. Wenige Stunden später kann am Ort der Leukocyteneinlage mit dem spezifischen Antigen eine allergische Reaktion vom Spättyp mit Erythem und Infiltration ausgelöst und nach Ablauf von 24—72 Std abgelesen werden. Zur passiven Übertragung einer generalisiert auslösbaren Reaktion müssen 2—20 · 10^7 Leukocyten aus dem Blut des Patienten mit Allergie vom Spättyp auf einen gesunden Empfänger übertragen werden. Einige Stunden nach dem Transfer kann durch Injektion des spezifischen Antigens an einer beliebigen Stelle der Körperoberfläche die Spätreaktion ausgelöst werden.

Indirekte Hautproben nach Leukocytentransfer zum Nachweis des für allergische Spätreaktionen beim Leukocytenspender verantwortlichen Antigens werden wegen der Gefahr einer Hepatitisübertragung nur in Einzelfällen unter sorgfältiger Indikationsstellung angewendet.

b) In vitro-Untersuchungen

Ein klinisch anwendbarer Test zum in vitro-Nachweis allergischer Reaktionen vom Spättyp steht bisher nicht zur Verfügung.

Für die Diagnostik von Arzneimittelallergien scheint der *Lymphocytentransformationstest* Bedeutung zu besitzen. Das Prinzip der Methode besteht in der Kultivierung von Blutlymphocyten allergischer Personen in Gegenwart des Antigens. Lymphocyten von sensibilisierten Spendern werden unter Einwirkung des spezifischen Antigens stimuliert, und es kommt zum Auftreten von Mitosen und blastenartigen Zellen. Es hat sich allerdings gezeigt, daß Lymphocyten der sensibilisierten Patienten sowohl bei Erscheinungen allergischer Reaktionen vom Soforttyp als auch bei Manifestationen von Allergien des Spättyps

in Gegenwart des auslösenden Antigens stimuliert werden.

Ein für den in vitro-Nachweis der Allergie vom Spättyp in spezialisierten Laboratorien anwendbarer Test scheint die *Hemmung der Lymphocyten-Migration* zu sein. Dabei wird die Auswanderung isolierter lymphocytärer Zellen aus Capillaren in Gegenwart bzw. Abwesenheit des zu testenden Antigens gemessen. Besteht beim Lymphocytenspender eine Allergie gegen z.B. Tuberkulin, so wird die Auswanderung der sensibilisierten Zellen durch Tuberkulin in Korrelation zum Sensibilisierungsgrad des Spenders gehemmt.

VI. Klinik der allergischen Reaktionen

1. Allergische Reaktionen vom Soforttyp

In diesem Kapitel werden klinische Manifestationen, denen überwiegend allergische Reaktionen vom Soforttyp zugrunde liegen, behandelt. Dabei muß in den Abschnitten der Arzneimittelallergien, Insektenallergien und bei der systematischen Abhandlung von Organmanifestationen der Allergie im Interesse des klinischen Zusammenhanges auf begleitende oder am gleichen Organsystem ablaufende allergische Reaktionen vom Spättyp eingegangen werden.

a) Anaphylaktischer Schock

Zwischen dem anaphylaktischen Schock beim Menschen und der Anaphylaxie im Tierexperiment besteht enge Übereinstimmung. Auch beim Menschen ist die Auslösung artefiziell durch diagnostische oder therapeutische Maßnahmen bedingt, wie z.B. Verabfolgung von Antigenen bei der Allergiediagnostik, Zufuhr von Antigenen bei der Desensibilisierung oder durch Arzneimittelantigene. Der anaphylaktische Schock entspricht einer generalisierten allergischen Sofortreaktion vom anaphylaktischen Typ (Typ I). Er wird ausgelöst, wenn einem Sensibilisierten, der cellulär fixierte Antikörper gebildet hat, das Antigen auf dem Blutweg zugeführt wird. Zum Reaktionsablauf kann auf S. 419f. [allergische Sofortreaktionen vom anaphylaktischen Typ (Typ I)] verwiesen werden.

Die **Symptomatik** entwickelt sich innerhalb weniger Minuten nach der auslösenden Antigeninjektion. Sie beginnt mit wachsender Unruhe, Hitzewellen, Hautjucken, Aufschießen eines urticariellen Exanthems, Gesichts-, Lid- und Glottisödemen, schwerster asthmatischer Dyspnoe, Cyanose, Erbrechen, Diarrhoe. Im Vordergrund des klinischen Bildes steht der Kreislaufkollaps mit starkem Abfall des Blutdruckes, kleinem frequenten Puls, Schweißausbruch.

Therapie. Der akute anaphylaktische Schock muß unter allen Umständen sofort beherrscht werden, u. zw. im Hinblick auf das dabei drohende tödliche Herz- und Kreislaufversagen und mit Rücksicht auf die bei einem protrahierten Schock zu erwartenden Spätschäden, besonders cerebrale und renale anoxämische Schädigungen. Erfolgte die Injektion des schockauslösenden Stoffes in eine der Extremitäten i.m., so kann man versuchen, durch schnelle Abschnürung die Allgemeinreaktion aufzuhalten. Auf jeden Fall injiziert man sofort 1 mg Adrenalin subcutan oder auch 0,1 mg Adrenalin i.v. Bei anhaltendem Kreislaufkollaps wird die Dauerinfusionsbehandlung mit Adrenalin mit der gleichzeitigen Gabe eines Plasmaexpanders kombiniert. Zur gleichen Zeit werden hochdosiert Nebennierenrindenhormone gegeben, wegen des unmittelbaren Wirkungseintrittes zweckmäßig in Form von 8—16 mg Dexamethasonphosphat (Fortecortin®) i.v. Bei ausgeprägtem Kreislaufkollaps, vor allem bei unzureichendem Ansprechen auf Adrenalin, empfiehlt es sich, die Glucocorticoide mit 0,5—1 mg Aldosteron i.v. (Aldocortin®) zu kombinieren.

Neben diesen lebensrettenden Sofortmaßnahmen lassen sich die Auswirkungen der Histaminfreisetzung durch i.v. injizierbare, schnell wirkende Antihistamine (z.B. Tavegil®) evtl. in Kombination mit Calcium beeinflussen. Besteht ein Glottisödem, so kann ein Versuch mit Isopropylarterenol-Aerosol (z.B. Aldurin-Dosier-Aerosol®) unternommen werden, bei Versagen muß tracheotomiert werden.

b) Serumallergie

Unter der Bezeichnung *Serumallergie* (Serumkrankheit) werden unterschiedliche Erscheinungen zusammengefaßt, die bei der Serumprophylaxe und Therapie zu beobachten sind:

1. Reaktionen, die bei bis dahin nicht mit Serum behandelten Normalpersonen nach einer normierten Latenzzeit auftreten;

2. symptomatisch ähnliche, aber im Verlauf heftigere Erscheinungen mit verkürzter Latenzzeit bei einer wiederholten Serumeinspritzung und

3. ein dem anaphylaktischen Schock ähnliches Bild, das bei Ersteinspritzung von Serum während der Injektion oder unmittelbar danach auftritt und als „primärer Serumschock" bezeichnet wird.

Die eigentliche *Serumkrankheit* (Reaktion bei erstmals mit Serum behandelten Personen) tritt bei der passiven Immunisierung mit meist von Pferden gewonnenen Immunseren auf, wie sie bei Tetanus, selten bei Diphtherie, Gasödem und Botulismus durchgeführt wird. Das Auftreten der Serumkrankheit ist in diesem Falle von der injizierten Serummenge abhängig. Bei kleinen Gaben (bis zu 10 ml) erkrankten weniger Personen (nur etwa 10%) als bei Serummengen von mehr als 100 ml, nach denen es bei etwa 60% der Behandelten zur Serumkrankheit nach Erst-

injektion kommt. 5—12 Tage nach der zuerst reaktionslos vertragenen parenteralen Seruminjektion entwickelt sich (bei i.m. Serumgabe) eine Lokalreaktion, der die Symptome der Serumkrankheit folgen. Der bei wiederholter Serumeinspritzung zu beobachtende *Serumschock* (beschleunigt auftretende Serumkrankheit) verläuft wesentlich heftiger als die Krankheitserscheinungen bei Ersteinspritzung. Zur Auslösung eines Serumschocks müssen mindestens 10—12 Tage nach der ersten Serumgabe vergangen sein. Aber auch noch Jahre später ist mit diesem Ereignis bei Serumreinjektion zu rechnen. Beim Serumschock werden beschleunigt Antikörper gebildet. In diesem Falle ist die Latenzzeit gegenüber der Erkrankung nach der ersten Serumgabe auf 1—5 Tage verkürzt.

Der Serumkrankheit und dem Serumschock liegt eine allergische Sofortreaktion vom Arthustyp (Typ III) zugrunde. Beide Syndrome treten in der Phase der beginnenden Antikörperbildung gegen Fremdserum auf, wenn es unter der Bedingung des Antigenüberschusses zur Bildung löslicher Antigen-Antikörper-Komplexe kommt. Die biologischen Eigenschaften der löslichen Antigen-Antikörper-Komplexe sind für die Symptome der Serumkrankheit und des Serumschocks verantwortlich. Die Lokalreaktion bei i.m. Seruminjektion entspricht einem milde verlaufenden Arthus-Phänomen (vgl. S. 421).

Einzelne Patienten, vielfach solche aus allergiebelasteten Familien, können ohne ihr Wissen eine hochgradige Allergie gegen Pferdeeiweiß erworben haben. Bei ihnen kann bereits eine intracutane, erst recht aber eine i.m. oder i.v. erstmalige Serumgabe einen sog. *primären Serumschock* auslösen, der meist noch während der Injektion auftritt oder wenige Minuten später. Man nimmt an, daß die Betroffenen etwa durch den Genuß von Pferdefleisch oder durch Inhalation von Pferdeschuppen oder Roßhaarstaub Reagine gegenüber einem Antigen gebildet haben, das auch in den Serumproteinen der Pferde vorkommt. Das gleiche gilt auch für andere Tierarten, z.B. Rinder und Hammel, die zur Herstellung von Immunseren verwendet werden. Der primäre Serumschock ist also nicht als besondere Verlaufsform der Serumkrankheit aufzufassen, da ein völlig anderer pathogenetischer Vorgang [allergische Sofortreaktion vom anaphylaktischen Typ (Typ I; vgl. S. 419)] zugrunde liegt.

Die **klinischen Symptome** der *Serumkrankheit* bei Erstinjektion von Serum sind außer einer Rötung und Infiltration an der Injektionsstelle meist ein urticarielles, später auch morbilliformes oder scarlatiniformes Exanthem, welches oft mit Fieber, seltener mit Lymphknotenschwellungen, Ödemen, Myalgien und Gelenkschmerzen einhergeht. Übelkeit, Erbrechen und Durchfälle sind weitere Symptome; Laboruntersuchungen zeigen eine Albuminurie, Verminderung des Prothombins und Senkungsbeschleunigung. Gelegentlich werden Neuritiden mit Polyradiculitis im Anschluß an eine Seruminjektion beobachtet. Meist bestehen die vielfältigen Symptome nur 3—5 Tage, manchmal verläuft die Erkrankung schubweise über längere Zeit. Viel bedrohlicher sind die klinischen Erscheinungen beim *Serumschock*. Neben den schon beschriebenen Symptomen kann es besonders bei i.v. Heilseruminjektionen zu schweren, u.U. tödlichen Schocksymptomen, wie Blutdruckabfall, Cyanose, Bewußtlosigkeit, kommen. Die klinische Symptomatik des *primären Serumschocks* stimmt mit der des anaphylaktischen Schocks (S. 427) überein.

Zur symptomatischen **Therapie** der Serumkrankheit beschränkt man sich auf die Behandlung des Juckreizes mit Antihistaminen, evtl. Phenothiazinen, und eine Lokalbehandlung des urticariellen Exanthems durch Betupfen der Quaddeln mit 1%igem Mentholspiritus oder Einreiben mit corticosteroidhaltigen Salben oder Lotionen. Der Serumschock und der primäre Serumschock erfordern die gleiche Behandlung wie der anaphylaktische Schock (s. S. 427).

Wesentlicher als die Behandlung ist die **Prophylaxe** der Serumreaktionen. Grundsätzlich soll man nur Fermoseren (= gereinigte γ-Globulinpräparate der Immunseren, aus denen nach Pepsinbehandlung die antigenbindenden Fab_2-Fragmente der Antikörper isoliert werden) verwenden und nach Möglichkeit jede i.v. Injektion vermeiden.

Vor jeder Serumgabe muß eine sorgfältige Anamnese bezüglich vorangegangener Serumbehandlungen und allergischer Reaktionen bei dem Patienten oder in seiner Familie erhoben werden. Sehr einprägsam ist das von Hansen gegebene Schema:

1. Keine Allergieanamnese Seruminjektion nicht vorausgegangen	Schockgefahr unwahrscheinlich
2. Allergieanamnese, Seruminjektion nicht vorausgegangen	Gefährdet!
3. Keine Allergieanamnese, Seruminjektion vorausgegangen	Gefährdet!
4. Allergieanamnese, Seruminjektion vorausgegangen	Sehr gefährdet!

Bei Patienten, die unter 2.—4. fallen, empfiehlt sich eine intracutane Vortestung mit 0,1 cm^3 des 1 : 10 verdünnten Serums. Bei positivem Ausfall verwendet man nach Möglichkeit Sera anderer Tierarten (Rinder-, Hammelseren). Ist dies nicht möglich, so empfiehlt sich das Vorgehen nach Stolte: Man injiziert 0,5 cm^3 Serum und 0,1 cm^3 $^1/_{1000}$ Suprareninlösung und verdoppelt die Serummenge alle 20 min bis auf etwa 1—5 cm^3 Serum. Bei Mengen von 5—10 cm^3 setzt man 0,2 cm^3, bei größeren Mengen 0,3 cm^3

Suprareninlösung $^1/_{1000}$ zu. Eventuell kann man vor der Serumgabe Antihistamine, ACTH, Nebennierenrindenpräparate verabfolgen.

c) Arzneimittelallergien

Die wachsende Produktion von Arzneimitteln und deren zunehmender Konsum führen zu einer ständigen Zunahme der Arzneimittelallergien.

Den Arzneimittelallergien liegt in jedem Falle eine Reaktion zwischen dem Arzneimittelantigen und spezifischen Antikörpern bzw. spezifischen Immunzellen zugrunde, deren Nachweis allerdings in den meisten Fällen nicht gelingt. Deshalb muß die klinische Diagnose einer Arzneimittelallergie häufig auf zwangsläufig subjektiven Beobachtungen oder auf vorsichtigen Reexpositionsversuchen beruhen.

Durch Arzneimittel hervorgerufene allergische Reaktionen lassen im Gegensatz zu Nebenwirkungen der Arzneimittelbehandlung in den meisten Fällen keine Abhängigkeit von der verabfolgten Dosis des Arzneimittels erkennen und stehen in keiner Beziehung zu den pharmakologischen Wirkungen des Medikamentes. Ihr Auftreten erfordert bei erstmaliger Verordnung des jeweiligen Präparates eine Latenzzeit von mehreren Tagen. Arzneimittelbedingte allergische Reaktionen treten nur bei wenigen behandelten Personen auf, die z.T. eine charakteristische Symptomatik wie den anaphylaktischen Schock, das Syndrom der Serumkrankheit, Urticaria, Quincke-Ödem, Asthma oder eine Kontaktdermatitis entwickeln. Allerdings können Symptome der Arzneimittelallergie auch auf einzelne Organe oder Organsysteme beschränkt bleiben und als hämatologische Erkrankungen, Leberschäden, Nierenerkrankungen, Vasculitiden, Fieberzustände ohne klassische Allergiezeichen eine Diagnosestellung sehr erschweren. Für klinische Belange ist es zweckmäßig, die Arzneimittelallergien nach den ihnen zugrunde liegenden Reaktionsmechanismen einzuteilen. Tabelle 5 beschränkt sich auf eine Zusammenstellung der häufigsten Syndrome, die durch Arzneimittelallergien verursacht werden können.

Zur Diagnostik der Arzneimittelallergien werden alle Möglichkeiten zum Nachweis allergischer Reaktionen (S. 424f.) eingesetzt, die jedoch häufig versagen. Die Gründe hierfür liegen in vielgestaltigen pathophysiologischen Vorgängen, welche den Arzneimittelallergien zugrunde liegen. Wesentlich ist dabei, daß eine Antikörperbildung oder die Bildung von Immunzellen nur

Tabelle 5. *Arzneimittelallergien*

Reaktionstyp der Allergie	Klinisches Syndrom	Arzneimittel
I. Allergische Reaktionen vom Soforttyp:		
a) Anaphylaktischer Typ (Typ I)	anaphylaktischer Schock	Penicilline, ACTH, Heparin
	urticarielles Exanthem, Quincke-Ödem	ACTH, Insulin, Sulfonamide, Heparin, Vitamin B_1, Lokalanaesthetica, Phenothiazine
	Asthma bronchiale	Aspirin, PAS, Salicylate, Penicillinaerosol
b) Cytotoxischer Typ (Typ II)	Agranulocytose	Pyramidon, Sulfonamide, Phenothiazine, Thioharnstoffderivate
	Thrombopenie und Purpura	Pyramidon, Barbiturate, Chinin, Chinidin, Sedativa der Carbamidreihe (Sedormid, Adalin, Bromural)
	hämolytische Anämie	Penicillin
c) Arthustyp-Reaktion (Typ III)	Serumkrankheit	Heilseren, Streptokinase
	Verlaufsform der Serumkrankheit	Penicilline, ACTH
	lokales Arthus-Phänomen	ACTH, Heilseren, Insulin
II. Allergische Reaktionen vom Spättyp	Kontaktdermatitis	Streptomycin, Neomycin, Sulfonamide, Lokalanaesthetica, Phenothiazine, Antihistamine
	generalisierte Exantheme verschiedener Typen (erythematopapulös, morbilliform, generalisiertes Ekzem)	Penicilline, Salicylate
	Infiltrationen an Injektionsstellen	Insulin, Depot-ACTH
III. Wahrscheinlich allergiebedingte Reaktionen, die aufgrund ihrer ungeklärten Pathogenese bisher nicht klassifizierbar sind	Erythrodermien, bullöse Exantheme (Typ Eryth. exsud. mult.), Fixe Exantheme, Erythema nodosum, vasculäre Entzündungen, Arthropathien, Arzneimittelfieber	Butazolidin, Barbiturate, Penicilline, Thioharnstoffderivate, Hydantoine
	Lupus erythematodes Syndrom	Hydantoine

induziert werden kann, wenn die meist kleinmolekularen Arzneimittelantigene (Haptene) durch Konjugatbildung mit körpereigenen Proteinen zu Vollantigenen komplettiert werden. Die Bildung des Vollantigens hängt von verschiedenen Faktoren ab, wie von der Reaktivität des Arzneimittelmoleküls mit Amino- oder SH-Gruppen der Proteine oder von der Entstehung reaktiver Metaboliten. Weiterhin spielt der Applikationsmodus (oral, parenteral, am Ort einer Entzündung) eine Rolle.

Um die Schwierigkeit bei der Aufklärung pathophysiologischer Vorgänge beim Zustandekommen von Arzneimittelallergien darzulegen, werden im folgenden die Penicillinallergie und die durch Antikörperbildung gegen Insulin verursachten Komplikationen der Insulinbehandlung, beide von wesentlicher Bedeutung für die innere Medizin, näher analysiert.

Penicillin und seine Derivate rufen bei 1—2% der behandelten Patienten allergische Reaktionen verschiedener Erscheinungsformen hervor.

Benzylpenicillin (Penicillin G) selbst ist nicht dazu in der Lage, durch Komplexbildungen mit Serumproteinen die Eigenschaften eines Vollantigens zu erlangen. Unter bestimmten Bedingungen bilden sich jedoch verschiedene reaktionsfähige Derivate. Eines der wichtigsten ist die Penicillensäure (Abb. 21), welche in wäßrigen Lösungen aus Penicillin G und aus den synthetischen Penicillinderivaten in unterschiedlichem Maße entsteht. Penicillensäure kuppelt sich mit hochmolekularen Proteinen überwiegend über die ε-Aminogruppe von Lysin, wobei nachgewiesen wurde, daß die dabei entstehende Penicilloylgruppe als hauptsächliche antigene Determinante des Konjugats wirkt und die Penicillinallergie induziert. Ein anderer Weg der Kuppelung geht über die Cystin-Disulfidbrücken des Trägerproteins (Abb. 21).

Die Penicillinmoleküle selbst müssen also als Vorläufer eines im intermediären Stoffwechsel entstehenden, kupplungsfähigen Metaboliten gelten, welcher durch konvalente Bindung an Trägerproteine zum Vollantigen wird.

Die **Symptome** allergischer Reaktionen des Menschen gegenüber Penicillin sind vielgestaltig und umfassen alle Reaktionstypen der Allergie. Am wichtigsten und verantwortlich für Todesfälle unter der Penicillinbehandlung sind *allergische Sofortreaktionen* vom anaphylaktischen Typ (Typ I-Reaktionen). Sie führen zum anaphylaktischen Schock, zur generalisierten Penicillinurticaria, zum Quincke-Ödem und zu Asthmaanfällen.

Penicillinbedingte allergische Sofortreaktionen vom cytotoxischen Typ (Typ II-Reaktionen) können in seltenen Fällen eine hämolytische Anämie auslösen. Dabei binden sich reaktionsfähige Penicillinmetaboliten an Erythrocytenmembranen. Falls der Patient IgM- oder IgG-Antikörper gegen Penicillin bildet, reagieren diese mit penicillinbeladenen Erythrocyten und bewirken unter Komplementbindung eine Hämolyse.

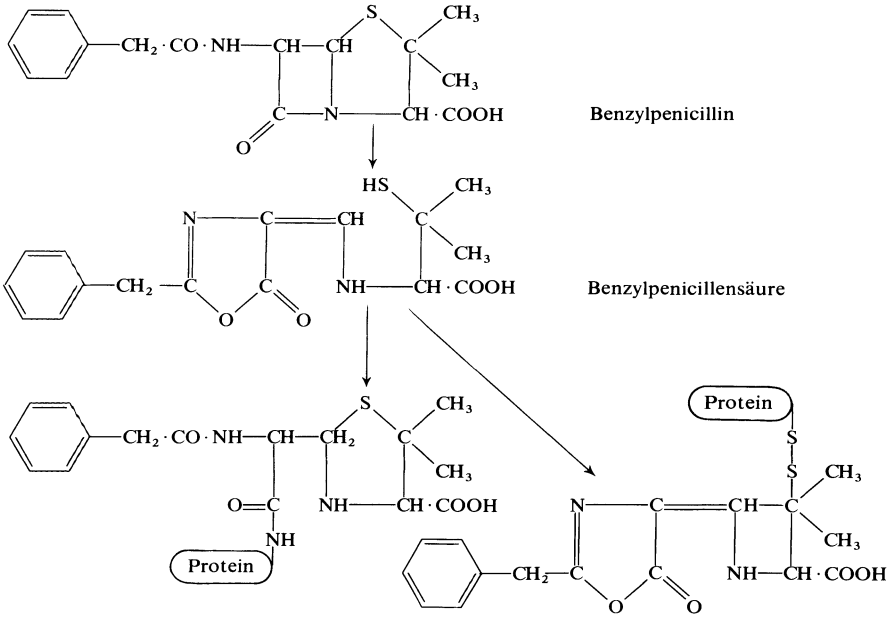


Abb. 21. Entstehung der sensibilisierenden Metaboliten aus Benzylpenicillin

Sofortreaktionen vom Arthustyp (Typ III-Reaktionen) werden ebenfalls durch Penicillin verursacht. Dabei kann es einerseits zur Entwicklung einer Reaktion vom Serumkrankheitstyp kommen, andererseits sind auch Lokalreaktionen in Form eines Arthus-Phänomens (Mischtyp: lokale Arthustypreaktion + allergische Reaktion vom Spättyp, s. a. S. 421) an den Penicillininjektionsstellen beobachtet worden. Serologische Untersuchungen an penicillinbehandelten Patienten haben weiterhin gezeigt, daß in vielen Fällen hämagglutinierende Penicillinantikörper (IgM, IgG) vorhanden sind, ohne daß Symptome einer allergischen Sofortreaktion auftreten. In diesen Fällen diskutiert man die Möglichkeit, daß im Überschuß vorhandenes freies Penicillin als Hapten wirkt und die Reaktion zwischen Penicilloyl-Proteinkonjugaten und spezifischen Antikörpern hemmt.

Allergische Reaktionen vom Spättyp gegen Penicillin treten überwiegend als Kontaktdermatitiden in Erscheinung, vor allem bei der heute nicht mehr zu verantwortenden Anwendung von Penicillin in Salben- oder Puderform, häufig auch als Berufserkrankungen von medizinischem Personal. Erwähnt werden müssen Krankheitsbilder bei Penicillinallergie, welche nebeneinander Reaktionsformen des Soforttyps und des Spättyps aufweisen.

Bei der **Therapie** penicillinbedingter allergischer Reaktionen ist zu beachten, daß Sofortreaktionen vom anaphylaktischen Typ stets Lebensgefahr bedeuten! Die Behandlung des anaphylaktischen Schocks (S. 427), evtl. in Verbindung mit Umspritzung der Injektionsstelle mit Adrenalin, muß sofort eingeleitet werden. Behandlungsversuche mit dem penicillinabbauenden Enzym Penicillinase haben enttäuscht.

Zur **Prophylaxe** der Penicillinallergie ist eine eingehende anamnestische Befragung der Patienten bezüglich allergischer Reaktionen bei früheren Penicillingaben unerläßlich. Bei fraglichen Penicillinallergien steht heute zur Diagnostik ein Hauttest zur Verfügung, welcher aus der Aufklärung antigener Determinanten bei der Penicillinallergie unmittelbar abgeleitet wurde. Als Reagens für die Hautprobe bewährte sich nämlich ein Penicilloyl-Polylysin-Präparat, welches die determinante Gruppe des Penicilloyl-Trägerprotein-Komplexes trägt und selbst, bedingt durch das lineare Polylysinpeptid, keine immunogenen Eigenschaften besitzt. Penicilloylpolylysin liefert bei 60—80% der Patienten mit Penicillinallergie einen positiven Intracutantest (Quaddel-Erythemreaktion 10 min nach Injektion von 0,02 ml Penicilloyl-Polylysin 10—500 mμM/ml), während nur 20—30% der Penicillinallergiker bei einem Hauttest mit Penicillin G (0,02 ml 50—20000 E/ml i.c.) positiv reagieren. Lediglich bei allergischen Reaktionen vom Spättyp, z.B. bei der Kontaktdermatitis, genügt ein epicutaner Läppchentest mit dem betreffenden Penicillinpräparat (1%ige Lösung in Phosphatpuffer, pH 7,4), der nach 24—72 Std abgelesen werden kann.

Grundsätzlich sollten Patienten mit klinischer Manifestation einer Penicillinallergie oder fraglichen Penicillinallergikern mit positivem Hauttest weder Penicillin G noch eines der halbsynthetischen Penicillinderivate gegeben werden.

Insulin führt bei jedem insulinbehandelten Patienten nach einigen Wochen zur Bildung zirkulierender (IgG) Antikörper. Insulinallergien treten dagegen nur bei etwa 5% der Insulinbehandelten auf. In jedem Falle wirkt das Insulinmolekül selbst als Vollantigen und besitzt, wie neuere Untersuchungen gezeigt haben, trotz des geringen Molekulargewichtes, mehrere determinante Gruppen.

Die **Symptome** antikörperbedingter Komplikationen der Insulinbehandlung sind vielgestaltig: Einerseits können sich infolge einer Bildung von Immunzellen bzw. Antikörpern (IgE, IgM, IgG) gegenüber exogen zugeführtem Insulin verschiedene Formen der Insulinallergie entwickeln, andererseits beeinflußt die Bildung insulinneutralisierender Antikörper (IgG) entscheidend den täglichen Insulinbedarf der Diabetiker und führt im Extremfall (hohe Antikörperkonzentrationen) zur Insulinresistenz.

Unter den *Insulinallergien vom Soforttyp* sind die Reaktionen des anaphylaktischen Typs (Typ I-Reaktionen) bei weitem am häufigsten. In solchen Fällen gelingt die Lokalisation der Insulinantikörper vom Reagintyp in der IgE-Klasse der Immunglobuline.

Hauttestungen liefern in solchen Fällen typische Quaddel-Erythem-Reaktionen mit einem Maximum nach 10 min, durch Serum der Patienten kann die allergische Reaktion vom Soforttyp passiv auf normale Personen übertragen werden (Prausnitz-Küstner-Versuch). Das klinische Bild der allergischen Reaktionen vom anaphylaktischen Typ umfaßt Lokalreaktionen unter dem Bild einer Riesenurticaria an den Injektionsstellen und generalisierte Reaktionen wie die Insulinurticaria oder ödematöse Schwellungen vom Typ des Quincke-Ödems. Auch über einen anaphylaktischen Schock nach Insulininjektion ist wiederholt berichtet worden.

Allergische Sofortreaktionen vom cytotoxischen Typ (Typ II-Reaktionen) scheinen äußerst selten insulinbedingte Thrombopenien zu verursachen, selten kommt es offenbar auch zu einem lokalen Arthus-Phänomen [Mischform: lokale Arthus-Reaktion (Typ III-Reaktion) + Insulin-

allergie vom Spättyp] mit Induration, Ödem und Nekrose an den Insulininjektionsstellen.

8—10 Tage nach Beginn einer Insulintherapie entwickeln sich bei manchen Patienten Rötungen und Infiltrationen im Bereich der Insulininjektionsstellen. In solchen Fällen gelingt mit verschiedenen in vitro-Techniken der Nachweis einer spezifischen Insulinbindung an Immunzellen, Hauttestungen liefern typische, einem positiven Tuberkulintest entsprechende Reaktionen und gestatten damit den Nachweis einer *Insulinallergie vom Spättyp*. Die klinische Bedeutung dieser Form der Insulinallergie liegt darin, daß bei den betroffenen Patienten durch Auftreten stark schmerzhafter, u. U. weit ausgedehnter Infiltrate an den Insulininjektionsstellen die Insulinbehandlung erschwert, wenn nicht unmöglich gemacht wird. Lipodystrophien im Bereich der Insulininjektionsstellen sind mit großer Wahrscheinlichkeit Folgen lokaler allergischer Reaktionen vom Spättyp.

Für die durch eine antikörperbedingte Insulinneutralisation hervorgerufene Steigerung des Insulinbedarfes und die in Einzelfällen auftretende *Insulinresistenz* sind Insulinantikörper der IgG-Klasse verantwortlich. Die Konzentration dieser insulinspezifischen Antikörper im Serum steht in Korrelation zum Tagesinsulinbedarf der Diabetiker. Sie erreicht im Extremfall der Insulinresistenz (exogener Insulinbedarf > 200 E/Tag) Höchstwerte. Zum Nachweis insulinneutralisierender Antikörper bedient man sich überwiegend solcher Techniken, die auf einer direkten Messung der Bindung von ^{131}J-signiertem Insulin durch Antikörperglobuline beruhen.

Die Aufeinanderfolge insulinbedingter Allergien verschiedener Reaktionstypen mit nachfolgender Insulinresistenz zeigt an einem klinischen Beispiel Abb. 22. Bei dieser Patientin zeigten sich am 9. Tag nach Beginn der Insulinbehandlung zunächst lokale Rötungen und Indurationen an den Insulininjektionsstellen als Zeichen der Insulinallergie vom Spättyp. Später entwickelte sich eine allergische Reaktion vom anaphylaktischen Typ, die zunächst auf eine urticarielle Reaktion an der Insulininjektionsstelle beschränkt blieb, später in eine generalisierte Insulinurticaria mit Arzneimittelfieber überging. Die Stoffwechselsituation blieb unter Fortführung der Insulinbehandlung zunächst noch ausgeglichen. Erst mit Abklingen der allergiebe-

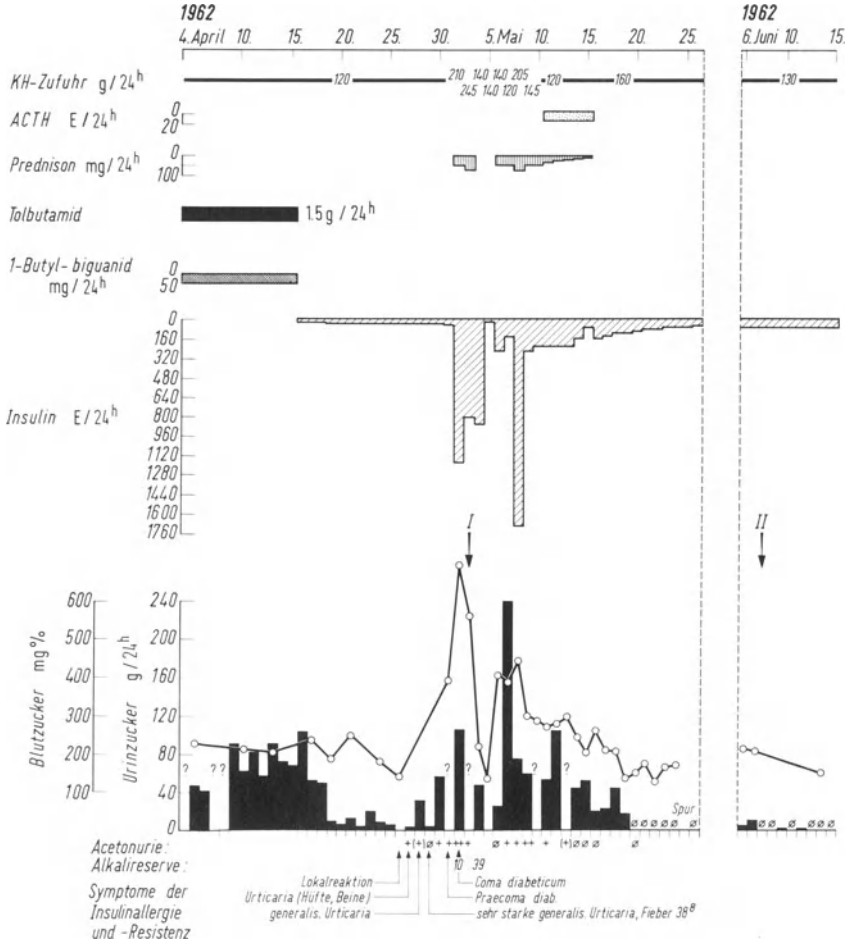


Abb. 22. Krankheitsverlauf bei Insulinallergie mit nachfolgender Insulinresistenz. Von oben nach unten: Therapie, Blutzuckerverhalten, Glucosurie, Acetonausscheidung, Symptome der Insulinallergie und -resistenz

dingten Symptome trat eine Insulinresistenz auf mit extrem hohen Konzentrationen insulinbindender Antikörper im Serum und Ketoacidose trotz Insulingaben von mehr als 1000 E/Tag.

Für die **Behandlung** der Insulinallergien ist es wichtig zu wissen, daß allergische Reaktionen vom verzögerten Typ häufig bei Weiterbehandlung spontan abklingen, bei fortbestehenden ausgedehnten Reaktionen kann auf Insulin einer anderen Tierspecies umgesetzt werden. Umsetzen auf ein anderes Insulin führt auch bei allergischen Reaktionen vom Soforttyp häufig zum Erfolg, daneben kann eine symptomatische Behandlung mit Antihistaminen oder Corticosteroiden durchgeführt werden. Der Versuch einer Desensibilisierung mit Insulin (vgl. S. 436) kann u. U. die Insulinallergie in eine Insulinresistenz überführen und sollte nur unter klinischer Kontrolle durchgeführt werden.

Bei der Insulinresistenz ist ein Versuch mit diätetischer Behandlung kombiniert mit der Gabe von Sulfonylharnstoffen zur Mobilisierung endogenen Insulins gerechtfertigt, evtl. können Biguanide zugelegt werden. Auch der Versuch auf Insulin einer anderen Tierspecies umzusetzen, erlaubt gelegentlich eine Verminderung der Insulindosis. Bisher am zuverlässigsten scheint die nur unter klinischer Beobachtung durchführbare Infusion hoher Altinsulinmengen zur Absättigung der insulinbindenden Antikörper zu sein.

d) Insektenstichallergien

Bei Stichen der „stechend-blutsaugenden" Insekten, zu denen Fliegen, Mücken, Flöhe und Wanzen zählen, treten meist nur sehr geringe lokale Symptome auf. Jedoch können bei einzelnen Betroffenen die bei wiederholten Bissen in die Haut gebrachten Sekrete Pruritus und urticarielle Quaddeln auslösen, die sich nach 48 Std in lokale, infiltrativ entzündliche Reaktionen der allergischen Reaktion vom Spättyp umwandeln können. Häufig kommt es auch nur zu solchen Spätreaktionen.

Lebensgefährliche allergische Reaktionen werden durch wiederholte Stiche von Insekten der Hymenopteragruppe (Wespen, Hornissen, Bienen) ausgelöst.

Die Mehrzahl solcher Stiche führt auch ohne Bestehen einer Allergie zu lokaler Rötung, Schwellung und Schmerz als Folge unmittelbarer pharmakologischer Wirkungen des Insektengiftes. Die auffallende Ähnlichkeit mit einer allergischen Reaktion beruht darauf, daß beim Stich dieser Insekten die gleichen Wirkstoffe injiziert werden, die auch infolge von Antigen-Antikörper-Reaktionen im Gewebe freigesetzt werden, nämlich Histamin, Serotonin und ein dem Bradykinin verwandtes Polypeptid. Hinzu kommt ein im Bienengift nachgewiesener Histaminliberator, der wahrscheinlich mit Phospholipase A identisch ist.

Wiederholte Stiche können einerseits infolge einer Antikörperbildung (gegenüber Phospholipase A?) zur Minderung der örtlichen Reaktion führen, andererseits aber auch, besonders bei Patienten mit allergischen Reaktionen in der Anamnese, schwerste allergische Sofortreaktionen vom anaphylaktischen Typ (Typ I-Reaktionen), unter Umständen den Tod im anaphylaktischen Schock, bewirken. Die Antikörper richten sich dabei gegen die im Bienengift nachgewiesenen Proteinkomponenten. Bei der seltener zu beobachtenden Insektengiftallergie vom Spättyp entwickeln sich nach 24—48 Std entzündliche Infiltrate in der Umgebung der Stichstelle.

Besteht eine Insektenstichallergie vom Soforttyp, so treten kurze Zeit nach dem Stich einzelne oder mehrere der folgenden **Symptome** auf: Angstgefühl, Hitzegefühl im ganzen Körper, Juckreiz, generalisierte Urticaria, Ödeme, Schnupfen, Dyspnoe, Leibschmerzen, Erbrechen, Benommenheit. Bei noch schwererem Verlauf kommt es zum Bild des anaphylaktischen Schocks mit Kollaps und Bewußtlosigkeit. Vielfach verstärken sich die Allgemeinsymptome bei aufeinanderfolgenden Stichen, häufig ist über Todesfälle berichtet worden.

Die wichtigste **therapeutische Maßnahme** bei den Insektenstichallergien (Bienen, Wespen, Hornissen) ist die Desensibilisierung nach Hauttestung. Eine Desensibilisierung ist ebenfalls bei schweren Reaktionen gegenüber stechend-blutsaugenden Insekten (Fliegen, Mücken, Flöhe, Wanzen) indiziert. Zur Hauttestung, die wegen der Gefahr von Zwischenfällen spezialisierten Kliniken oder Abteilungen vorbehalten bleiben sollte, stehen kommerziell hergestellte Einzelextrakte für Biene, Wespe, Hornisse sowie Fliege und Mücke zur Verfügung. Zunächst sollten Scarifikationsteste (Prick-Teste) vorgenommen werden. Tritt dabei keine Hautreaktion auf, so können intradermale Teste angeschlossen werden. Zu beachten ist, daß Hautproben nach einem Bienen-, Wespen- oder Hornissenstich, auch bei sicher bestehender Allergie, während eines Refraktärstadiums von 10—14 Tagen negativ ausfallen können!

Aufgrund der Testergebnisse werden durch verschiedene Hersteller von Testlösungen Desensibilisierungslösungen zusammengestellt, die in 1—7tägigen Intervallen injiziert werden und stufenweise gesteigert werden.

Allergische Allgemeinreaktionen nach Insektenstichen sind lebensbedrohend und erfordern gleiche therapeutische Maßnahmen wie der anaphylaktische Schock (vgl. S. 427).

Unabhängig von den ärztlichen Maßnahmen, nämlich Notfallbehandlung gleich nach dem Insektenstich und langfristige Desensibilisierungsbehandlung, sollte jeder gefährdete Patient mit einer Notfallapotheke ausgerüstet werden, die folgendes enthält:

1. Staubinde zum Abschnüren der Extremität proximal der Stichstelle.
2. Pinzette zum Herausziehen des zurückgelassenen Bienenstachels (Bienenstachel müssen möglichst rasch entfernt werden, um eine weitere Injektion des Giftes aus der sich kontrahierenden Giftblase zu vermeiden).
3. Dexamethasonphosphat in Tablettenform (0,5 mg). Der Patient wird angewiesen, sofort 5 Tbl. Dexamethason (z. B. Fortecortin®) einzunehmen, 1 Tbl. Isopropylarterenol unter der Zunge zergehen zu lassen, bei Auftreten von Symptomen weitere 5 Tbl. Dexamethason zu nehmen und bei Atemnot Isopropylarterenol-Aerosol zu inhalieren.
4. Isopropylarterenol (Aludrin®) zur sublingualen Anwendung (20 mg) und Isopropylarterenol-Aerosol (0,2%) zur Inhalation.

e) Organmanifestationen

α) Respirationstrakt (vgl. auch I, S. 573ff.)

Die Schleimhaut von Mund, Nase, Trachea, Bronchien und Bronchiolen kommt bei der Einatmung mit den **Inhalationsallergenen** in Berührung. Hier findet auch die AAR statt, die sich in Schnupfen, Tracheitis, Bronchitis und Bronchiolitis, Broncho- und Bronchiolospasmus, Schleimhautschwellungen, Bildung von zähem Schleim und der sich hieraus ergebenden Behinderung der Atmung äußert. Die Reaktion beschränkt sich auf die mit dem Antigen in Berührung kommenden Schleimhäute, andere Organe zeigen zunächst keine Reaktion (Kontaktregel n. Hansen).

Die wichtigsten *Inhalationsallergene* sind:

1. Pollenantigene,
2. Schimmelpilze,
3. tierische Antigene, Insektenstaub,
4. Hausstaub.

Die *Pollen* aller Pflanzen, vielleicht mit Ausnahme einiger Nadelhölzer, sind potentielle Antigene, wenn sie durch den Wind ausgestreut werden und in der Luft genügend hohe Konzentrationen erreichen.

Zwei Drittel aller Pollenallergien werden durch Gräserpollen ausgelöst. Eine Aufteilung ist dabei ohne praktisches Interesse, da fast alle Gräserpollen untereinander Kreuzreaktionen aufweisen. Hierdurch wird die Diagnostik und die Therapie der Gräserpollenallergien wesentlich vereinfacht. Die Saison der Gräserpollen reicht von Anfang Mai bis Ende Juli.

Eine Übersicht über die wichtigsten Pollenflugzeiten gibt Tabelle 6. Pollenallergien *vor* der Gräserblüte werden durch Blütenpollen von Haselnuß, Weide, Pappel oder Platane ausgelöst, die Blütezeit von Robinie, Linde, Ampfer und Wegerich fällt *mit* der Gräserblüte zusammen. Pollenallergien *nach* der Gräserblüte werden in Mitteleuropa gelegentlich durch Pollen verschiedener Korbblütler, außerdem durch Beifuß und Goldrute ausgelöst. In den USA kennt man nach der Baum- und Gräserpollensaison eine durch Ragweedpollen (Ambrosia trifida, Ambrosia artemisifolia) verursachte, besonders unangenehme dritte Pollensaison. Allergien durch Pollen dieses Unkrauts sind im Nordwesten der Vereinigten Staaten etwa 70mal häufiger als die durch alle anderen Pollenarten zusammen verursachten Allergien. Man erklärt dies durch die extrem hohen Konzentrationen der Ragweedpollen (maximal 1 500 Pollenkörner pro m^3) gegenüber anderen Pollenarten (maximal 40 Pollenkörner pro m^3). Über die chemische Natur der Pollenantigene (Proteine + Kohlenhydrate, Polypeptide) ist wenig bekannt.

Schimmelpilze sind ebenfalls ein weit verbreitetes Inhalationsallergen, dessen klinische Bedeutung allerdings in tropischen Ländern größer ist als in Mitteleuropa. Der Verdacht auf eine Schimmelpilzallergie stützt sich auf folgende Angaben bzw. Testergebnisse: 1. allergische Reaktionen am Respirationstrakt während des ganzen Jahres bei negativen Pollentesten; 2. Auftreten der Symptome nach Genuß schimmelpilzhaltiger Nahrungsmittel (Brot, Bier, Käse); 3. akutes Auftreten der Symptome beim Aufenthalt in feuchtem Milieu (Keller, Schuppen, Unterholz) oder während des Umschichtens von welken Blättern, Holz, Heu, Stroh oder Kompost.

Antigene tierischer Herkunft liefern die meisten Haustiere in Form von Haaren, Hautschuppen oder Federn. Sensibilisierungen gegen epidermale Produkte von Pferd, Hund, Katze, Rind und Kaninchen sind am häufigsten. Während bei Pferd, Rind und Hund die wirksamen Antigene überwiegend in den Hautschuppen enthalten sind, finden sie sich beim Kaninchen ausschließlich in den Haaren. Bei der Katze scheint das wichtigste Antigen im Speichel, mit dem das Tier sein Fell imprägniert, enthalten zu sein.

Körperfragmente von Insekten, die im schwebenden Staub der Atmosphäre enthalten sind, können vor allem in tropischen und subtropi-

Tabelle 6. *Pollenflugzeiten*

Monat	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
A: Haselnuß	+	+	+						
Weide		+	+						
Pappel		(+)	+	+					
B: Verschiedene Gräser			+	+	+	+	(+)		
Robinie				+	+	(+)			
Linde					+	+			
Ampfer				+	+	+	(+)		
Wegerich				+	+	+	+	(+)	
C: Beifuß								+	+
Goldrute							+	+	

A = vor der Gräserblüte; B = gleichzeitig mit der Gräserblüte; C = nach der Gräserblüte.

schen Regionen allergische Reaktionen am Respirationstrakt auslösen. Auch in Mitteleuropa haben Untersuchungen an Patienten mit allergischen Reaktionen im Bereich der oberen Luftwege ergeben, daß staubförmige Bestandteile toter Insekten zu jahreszeitabhängigen Allergien führen können. Der Beweis hierfür wurde vielfach durch positiven Prausnitz-Küstner-Versuch und Expositionsversuche und bei den betroffenen Patienten durch vorsichtige Inhalation von Flügelhaaren und Körperbestandteilen der Insekten geführt. Einzelbeobachtungen von Insektenallergien umfassen das gesamte Reich der Arthropoden.

Hausstaub ist zusammen mit den Pollen in Mitteleuropa das häufigste Pneumallergen. Die Zusammensetzung des Hausstaubs ist merkwürdigerweise in der ganzen Welt ähnlich. Extrakte aus europäischem Hausstaub erweisen sich am gleichen Patienten als ebenso wirksam wie Hausstaubextrakte aus amerikanischem Hausstaub. Die chemische Zusammensetzung der wirksamen antigenen Bestandteile im Hausstaub ist bisher unbekannt, selbst die „reinsten" Extrakte enthielten bisher immer noch mehrere allergene Komponenten. Neuere Untersuchungen scheinen zu zeigen, daß die Antigenwirkung des Hausstaubes vor allem auf verschiedenen Polysacchariden und Polypeptiden beruht. Eine regelrechte „Saison" der Hausstauballergien ist bekannt, sie reicht von Oktober bis April und erreicht ihren Höhepunkt im Oktober-November mit Beginn der Wohnraumbeheizung.

Der **Heuschnupfen** (Pollenallergie, Heufieber) ist eine sehr häufige allergische Erkrankung, 5—10% der städtischen Bevölkerung leiden unter Heuschnupfenanfällen unterschiedlicher Intensität. Als Antigene lassen sich meist Pollen von Gräsern, Sträuchern, Bäumen und Blumen nachweisen.

In bezug auf unterschiedliche Pflanzenfamilien besteht strenge Antigenspezifität; Menschen, die bei einer Exposition nur auf Lindenpollen reagieren, nicht auf Gräserpollen, zeigen auch nur auf Linden-, nicht auf andere Pollen Hautreaktionen. Bei Hochsensibilisierten genügen 2—4 Pollenkörner auf die Nasenschleimhaut gebracht zur Auslösung von Symptomen (1 g Roggenpollen enthält $2 \cdot 10^6$ Pollenkörner!).

Voraussetzung für eine Sensibilisierung gegenüber Pollen ist die ausreichende Exposition. In einigen Gegenden wechseln jährlich mehrere Heuschnupfenperioden miteinander ab; in Mitteleuropa kennen wir im wesentlichen nur eine Heuschnupfensaison, die von der ersten Hälfte Mai bis Mitte Juli dauert, und mit der Gräserblüte zusammenfällt. In Amerika sind drei Heufieberperioden bekannt: von März bis Juni verursacht durch die verschiedensten Baumpollen, von Mai bis Juli (wie bei uns) durch Gräser und von August bis September durch die Ragweedblüte (wilder Hanf).

Die **Symptome** beginnen alljährlich im gleichen Monat, oft auf den Tag genau, mit Abgeschlagenheit, gesteigerter Reizbarkeit und Kopfschmerzen im Bereich der Stirn und Nasenwurzel. Der Anfall kündigt sich häufig durch Brennen und Jucken an den Augen, in der Nase, an Rachen und Gaumen an. Quälendes Niesen, das anfallsweise auftritt und sich 40—60mal wiederholt, leitet den Heuschnupfen ein. Gleichzeitig oder im Anschluß an die Niesanfälle fließt ein seröses, dünnflüssiges Sekret aus der Nase, das je Anfall mehrere Taschentücher erfordert. Zwischen den Anfällen ist das Sekret eher zähflüssig, die Patienten klagen über eine verstopfte Nase beidseits, gelegentlich auch nur einseitig. Die Augen sind regelmäßig beteiligt. Sie jucken und brennen, Tränenfluß tritt auf. Licht verschlimmert die Augensymptome. Fieber tritt trotz der Bezeichnung „Heufieber" nur gelegentlich auf; die Temperatur kann in solchen Fällen, ohne Bestehen eines Infektes, auf 38—38,5° C ansteigen. Morgens sind die Symptome meist stärker ausgeprägt als am späteren Tag. Trockenes und windiges Wetter ist für die Patienten infolge des damit verbundenen Pollenflugs besonders unangenehm, während sie sich an einem Regentag während der Pollensaison wohlfühlen. Die Rhinoskopie zeigt während der Krise eine stark geschwollene und gerötete Nasenschleimhaut.

Vor allem nach mehrjährigem Bestehen eines Heuschnupfens können auch asthmatische Anfälle (Pollenasthma) auftreten, in Einzelfällen werden als Komplikationen der Pollenallergie auch lokalisierte oder generalisierte urticarielle Efflorescenzen beobachtet.

Zum **Nachweis der Pollenallergie** bedient man sich zunächst der Cutanproben (Scarifikationsprobe, Prick-Test s. S. 424) mit verdünnten Pollenmischextrakten, in denen jeweils die wichtigsten Pollenextrakte von Sträuchern, Gräsern, Bäumen, Frühlingsblumen, Vorsommer-, Hochsommer- und Spätsommerblühern zusammengefaßt sind (z. B. Testantigene der Firma Deutsche Beecham Ges.). Der Antigengehalt beträgt für den Scarifikations- und den Prick-Test 25000 E/ml, für den intradermalen Test 1000 E/ml (1 Einheit entspricht dem Extraktivstoff aus 1 µg des wasserfreien Antigens).

Zur **Therapie der Pollenallergie** hat sich, da eine Ausschaltung der ubiquitären Pollenantigene nicht möglich ist, die Desensibilisierungsbehandlung bewährt. Unter der allmählich gesteigerten subcutanen Zufuhr der jeweils spezifischen Pollenantigene (Desensibilisierung) bilden die behandelten Patienten Antikörper, die in der Lage sind, die haut- und schleimhautallergisierende Wirkung der Antikörper vom Reagintyp zu hemmen. Das Auftreten einer Prausnitz-

Küstner-Reaktion nach Übertragung von Serum eines Gräserpollenallergikers läßt sich blockieren, wenn dem Allergikerserum das Serum eines mit Gräserpollen desensibilisierten Patienten zugesetzt wird. Diese durch Desensibilisierung erzeugten „blockierenden" Antikörper besitzen wahrscheinlich eine stärkere Affinität zum Antigen als die Reagine und verhindern so die Reaktion der gewebsgebundenen Reagine mit dem Antigen und damit auch die autopharmakologischen Auswirkungen der Antigen-Antikörper-Reaktion. Blockierende Antikörper fixieren Komplement nicht, passieren die Placenta, verhalten sich thermostabil und gehören zur Klasse der IgG-Antikörper.

Zur praktischen Durchführung einer Desensibilisierung werden bisher vorwiegend wäßrige Pollenextrakte, die aufgrund der Hauttestungen individuell zusammengestellt werden, verwendet. Industriell hergestellte Desensibilisierungslösungen zur Behandlung von Pollenallergien (z. B. Deutsche Beecham Ges.) werden in drei Stärken geliefert und enthalten in der höchsten Konzentration 10000 E.

Die Injektionen werden anfangs intracutan gegeben (3—4 Injektionen) später subcutan an der Streckseite des Oberarmes. Von Injektion zu Injektion kann eine Dosissteigerung der Desensibilisierungslösung vorgenommen werden (s. Schema). Treten starke Lokalreaktionen an den Injektionsstellen auf oder Symptome der Pollenallergie, so sollte nicht gesteigert, sondern um 2—3 Dosisstufen vermindert werden. Das günstigste Injektionsintervall liegt bei 2—3 Tagen, bei unumgänglicher Verlängerung des Intervalls auf mehr als 7 Tage, muß die zuvor gegebene Dosis wiederholt werden. Die maximal erreichbare Enddosis ist verschieden. Sie liegt durchschnittlich 10^3—10^4mal höher als die Initialdosis. Die schließlich erreichte Enddosis (im allgemeinen 1 ml der Stärke 3) wird als Erhaltungsdosis anfangs in 14—21tägigen Abständen mehrmals wiederholt, später kann die Behandlung über 2—3 Jahre bei Injektionsintervallen von 1—2 Monaten fortgeführt werden. Bei jeder Desensibilisierungsbehandlung können anaphylaktische Allgemeinreaktionen auftreten, die um so bedrohlicher sind, je rascher sie nach Antigeninjektion einsetzen. Juckreiz, Niesanfälle, Husten, Erythem, Urticaria, Quincke-Ödem und asthmatische Dyspnoe gelten als Vorboten des anaphylaktischen Schocks, der sofortige Therapie erfordert: 1. Anlegen einer Staubinde proximal der Injektionsstelle; 2. Umspritzen der Antigeninjektionsstelle mit Adrenalin 1 mg/ml; 3. Anlegen einer i.v. Infusion (Plasmaexpander) und Pharmakotherapie des anaphylaktischen Schocks (s. S. 427). Zur symptomatischen Behandlung der Pollenallergie verwendet man schleimhautabschwellende Mittel (Ephedrin, Aludrin, Privin) und Calciumpräparate. Bei schweren Formen der Pollenallergie stehen Corticoide, vor allem Prednison, Triamcinolon und Dexamethason zur vorübergehenden Stoßbehandlung und lokalen Anwendung zur Verfügung. Vor allem ist es wichtig, daß die Patienten jede Berührung mit dem Pollenantigen möglichst meiden; Schlafen bei geschlossenem Fenster und Aufenthalt in geschlossenen Räumen bei windig trockenem Wetter ist während der Heuschnupfenzeit nicht zu umgehen. Das Aufsuchen allergenfreier Kammern oder Reisen in allergenarme Gebiete (Helgoland, Kreuzfahrten im Meer) läßt sich nur selten verwirklichen.

Schema für eine Desensibilisierung mit industriell hergestellten Pollenextrakten (Deutsche Beecham Ges.); die Injektionen werden 2—3mal wöchentlich s.c. verabfolgt bis zum Erreichen der Enddosis (1 ml Stärke 3)

Stärke 1 (100 E/ml)	Stärke 2 (1000 E/ml)		Stärke 3 (10000 E/ml)	
cm^3	cm^3	cm^3	cm^3	cm^3
0,05	0,05	0,50	0,05	0,50
0,10	0,10	0,60	0,10	0,60
0,15	0,15	0,70	0,15	0,70
0,20	0,20	0,80	0,20	0,80
0,30	0,30	0,90	0,30	0,90
0,50	0,40	1,00	0,40	1,00

In etwa 20—30% der Fälle ist die ganz unabhängig von der Heuschnupfensaison auftretende *Rhinitis vasomotorica* (fälschlich auch „perennial hayfever" genannt) allergiebedingt.

Als Allergene kommen Tierhaare, Tierschuppen, Hausstaub, kosmetische Puder, Schimmelpilze und Bakterien in Frage. Die Symptomatik gleicht dem Heuschnupfenanfall, tritt aber seltener und weniger heftig auf. Objektiv besteht eine starke Rötung und Schwellung der Nasenschleimhaut, im Nasenschleim finden sich reichlich eosinophile Zellen und Charcot-Leydensche Kristalle. Oft ist auch die Schleimhaut der Nasennebenhöhlen in Form einer allergischen Sinusitis mitbetroffen, die röntgenologisch durch wechselnde hyperplastische Schleimhautwucherungen in den Nasennebenhöhlen gekennzeichnet ist.

Unter den allergischen Erkrankungen des Respirationstraktes spielt das **Asthma bronchiale** eine Hauptrolle. Es handelt sich hierbei um eine Behinderung der Ausatmung, die durch Bronchio- und Bronchiolenspasmus, Schleimhautschwellungen und Sekretion zähen Schleimes ausgelöst wird (s. I, S. 573).

Die Unterteilung des allergiebedingten Asthmas in das inhalationsallergische und das infektallergische Asthma bronchiale ist klinisch im Hinblick auf Therapie und Prognose der Erkrankung wichtig.

Das *inhalationsallergische Asthma* wird vor allem durch Hausstaubantigene ausgelöst, danach folgen in etwa gleicher Wertigkeit Inhalationsallergene tierischer Herkunft wie Schuppen, Haare, Federn, daneben Pollenantigene und Schimmelpilzsporen, wesentlich seltener spielen Nahrungsmittelantigene eine Rolle. Dieser Form des Asthmas liegt eine allergische Sofortreaktion vom anaphylaktischen Typ (Typ I-Reaktion) zugrunde. Dementsprechend liefern Hautteste mit den spezifischen Inhalationsallergenen Quaddel-Erythem-Reaktionen; die Antikörper vom Reagintyp können im Prausnitz-Küstner-Versuch passiv übertragen werden.

Bei Patienten mit inhalationsallergischem Bronchialasthma findet sich in der Familienanamnese häufig ein Asthma oder eine andere Form der Allergosen. Der Beginn liegt meist vor dem 35. Lebensjahr, Heuschnupfen und ganzjährige Rhinitis bestehen vielfach gleichzeitig. Durch Antigenausschaltung oder durch spezifische Desensibilisierung ist das inhalationsallergische Asthma häufig gut zu beeinflussen, ebenso durch symptomatische Maßnahmen. Die Prognose ist günstig, wenn die Behandlung nicht später als 1—2 Jahre nach Auftreten des ersten Anfalls einsetzen kann.

Beim *infektionsallergischen Asthma* spielt die für das inhalationsallergische Asthma charakteristische erbliche Disposition nur eine geringe Rolle. Der Beginn des infektionsallergischen Asthmas liegt gewöhnlich nach dem 35. Lebensjahr, häufig kommt es im Laufe einer akuten Infektion der Atemwege, einer Grippe oder einer Pneumonie zum ersten Asthmaanfall. Auch nach Viruspneumonien werden erste Manifestationen des infektionsallergischen Asthmas beobachtet, die im allgemeinen erst mit Abklingen des Infektes in Erscheinung treten. Bei späteren Infektionen der oberen Luftwege wiederholen sich die asthmatischen Anfälle, schließlich entwickelt sich eine asthmatische Dauerdyspnoe mit rezidivierendem Status asthmaticus. In der Regel sind begleitende chronische Bronchitiden nachzuweisen, die bei längerem Bestehen zur Komplikation des chronischen Cor pulmonale führen.

Hauttestungen mit Inhalationsallergenen bleiben meist negativ. Dagegen finden sich bei den meisten Patienten positive Hautreaktionen (Quaddel-Erythem-Reaktion, Hautreaktion vom Spättyp), bei Testungen mit Extrakten solcher Bakterien, die bei Infektionen der oberen Luftwege beteiligt sind (Haemophilus influencae, Diplococcus pneumoniae, Streptokokken, Staphylokokken). Auch Testungen mit Extrakten nicht pathogener Bakterien, die normalerweise im Bereich der oberen Luftwege vorkommen, lösen Hautreaktionen aus. Da die Symptome des inhalationsallergischen und des infektionsallergischen Asthmas weitgehend übereinstimmen, ist es unwahrscheinlich, daß dem infektionsallergischen Asthma, im Gegensatz zu dem sicher durch eine allergische Sofortreaktion ausgelösten inhalationsallergischen Asthma, eine bakterielle Allergie vom Spättyp zugrunde liegt. Die Annahme, daß auch das inhalationsallergische Asthma durch eine allergische Sofortreaktion vom anaphylaktischen Typ (Typ I-Reaktion) ausgelöst wird, wobei Antikörper vom Reagintyp gegen Bestandteile von Bakterien oder gegen Viren gerichtet sind, liegt näher. Hierfür sprechen die durch Bakterienextrakte bewirkten Quaddel-Erythem-Reaktionen der Haut bei Patienten mit infektionsallergischem Asthma und die Provokation von Asthmaanfällen unmittelbar nach Inhalation bakterieller Substanzen oder abgetöteter Viren (Tabelle 7). Symptomatologie und Klinik des Bronchialasthmas werden im Kapitel Krankheiten der Atmungsorgane (s. I, S. 573) ausführlich behandelt.

Bei der **Therapie** beider Formen des Bronchialasthmas steht die *Ausschaltung der Allergeneinwirkung* im Vordergrund. Bei Inhalationsallergenen aus Betten- oder Matratzeninhaltstoffen führt häufig die Beschaffung von Schaumstoffmatratzen und -Kopfkissen sowie einer federfreien Kunstfaserdecke zum Erfolg. Einfach (in der Theorie) ist auch die Elimination von Tierhaaren und -schuppen, soweit sie von Haustieren stammen. Bei Hausstauballergien ist tagsüber eine fast vollständige Ausschaltung des Allergens kaum zu erreichen, für die Nacht läßt sich die Staubeinwirkung durch sorgfältige Sanierung des Schlafraumes weitgehend vermindern. Feuchte, dunkle Räume, in denen Schimmelpilze wachsen, müssen trocken gelegt und chemisch desinfiziert (Formaldehyddämpfe) werden.

Wenn ein Berufsallergen als anfallsauslösend erkannt wurde, ist ein Wechsel des Arbeitsplatzes, u.U. sogar die Aufgabe des Berufes (z.B. bei Tierpflegern, Landwirten, Laboranten, Polsterern u.a.) erforderlich. Bei einer nachgewiesenen Nahrungsmittelallergie muß das verantwortliche Nahrungsmittelallergen aus dem Speiseplan gestrichen werden. Bei bakteriellen Antigenen gelingt die Ausschaltung durch Fokalsanierung (chron. Tonsillitis, Sinusitis, Otitis, Zahncaries und -granulome) und vor allem durch konsequente antibiotische Therapie bei bestehenden Infektionen der oberen Luftwege. Außerdem wird eine antibiotische Dauertherapie zur Prophylaxe von Infektionen der Atemwege eingeleitet.

Zur *Desensibilisierung* werden Extrakte aus Inhalations- und (selten) Nahrungsmittelantigenen verwendet, die nach dem jeweiligen Ergebnis der Hauttestung individuell zusammengestellt werden. Wie zur Desensibilisierung bei Pollenallergie (s. S. 436) werden drei verschiedene Konzentrationen der Desensibilisierungslösung hergestellt, welche bei ansteigender Dosierung (Tabelle S. 436) 2—3mal wöchentlich subcutan injiziert werden. Trotz der geringeren Erfolgsaussicht wird man auch beim infektionsallergischen Asthma

Tabelle 7. *Gegenüberstellung: Inhalationsallergisches und infektionsallergisches Bronchialasthma*

	Inhalationsallergisches Bronchialasthma	Infektionsallergisches Bronchialasthma
Erhebliche Disposition	vorhanden	nicht vorhanden
Alter zu Beginn der Erkrankung	meist unter 35 Jahren	meist über 35 Jahren
Gleichzeitiges Bestehen von Heuschnupfen, ganzjähriger Rhinitis, Urticaria	häufig	selten
Hauttestungen	positiv bei Inhalationsallergenen	positiv bei bakteriellen Antigenen
Provokationstest	positiv bei Inhalationsallergenen	positiv bei bakteriellen Antigenen, Viren
Desensibilisierung	häufig erfolgreich	seltener erfolgreich
Infektionen der Atemwege	selten, sekundär	stets nachweisbar, primär
Therapieresistenz	selten	häufig
Tod im Status asthmaticus	selten	häufiger

nach Sanierung bestehender Infektionen einen Desensibilisierungsversuch mit Bakterienextrakten (z. B. Liofil Vaccuna®) unternehmen.

β) Verdauungstrakt (vgl. auch S. 1ff.)

Allergische Reaktionen, die überwiegend Sofortreaktionen vom anaphylaktischen Typ (Typ I) zuzuordnen sind, können sich am Verdauungstrakt auswirken. Für **gastrointestinale Allergien** typische klinische Bilder gibt es nicht, so daß stets Krankheitsbilder anderer Genese ausgeschlossen werden müssen. Häufig lenken begleitende allergische Reaktionen vom Soforttyp wie Urticaria, Quincke-Ödem, Bronchialasthma oder Migräne den Verdacht auf eine zugrunde liegende Allergisierung. Die allergiebedingten Störungen am Verdauungstrakt können unmittelbar nach der Antigenzufuhr mit stürmisch ablaufenden Funktionsstörungen (Brennen in Oesophagus und Magen, explosives Erbrechen, heftige Abdominalschmerzen, Meteorismus, Durchfälle) oder mehr protrahiert nach Stunden mit mehrtägiger Dauer unter dem Bilde chronisch entzündlicher Veränderungen (Stomatitis, Gastritis, Enterocolitis) ablaufen. Die Zahl der Antigene ist praktisch unbegrenzt, am häufigsten sind nach Hafter an der Auslösung gastrointestinaler Allergien beteiligt: Milch, Käse, Ei, Fisch, Crustaceen, Citrusfrüchte, Erdbeeren, Spinat, Getreidearten, außerdem die große Zahl von Konservierungsmitteln. Für die Beteiligung der Nahrungsmittelallergien an Erkrankungen des Verdauungstraktes werden von Hafter ca. 11%, von Werner ca. 20% angegeben.

Auch der gesamte Verdauungstrakt kann beim großen alimentären anaphylaktischen Schock (Hansen), von den französischen Klinikern als „grande anaphylaxie alimentaire" bezeichnet, betroffen sein. Dabei handelt es sich um die Symptomatik eines anaphylaktischen Schocks verbunden mit heftigen Koliken, unstillbarem Erbrechen und schweren, u. U. blutigen Diarrhoen. Bei Proktitis, Pruritus ani muß an eine allergische Pathogenese gedacht werden. Ingestionsallergene sind manchmal leicht zu diagnostizieren, z. B. wenn Migräne, Urticaria, gastrointestinale Symptome nach dem Genuß von Hummer oder Austern auftreten. In diesen Fällen stellt der Patient die Diagnose häufig selbst und schaltet die Antigene durch Verzicht auf diese Nahrungsmittel aus. Schwieriger und kostspieliger wird die Behandlung, wenn das AG ein Bestandteil der täglichen Nahrung ist. Man versucht in diesem Falle mit Hilfe einer von Rowe zusammengestellten Suchdiät, das antigene Nahrungsmittel zu finden. Die Ausschaltung wird schwierig, wenn eine Vielzahl von Nahrungsmittelantigenen (z. B. Fleisch, Fisch, Milch, Eier) nachgewiesen wird.

Die Erfahrung hat gezeigt, daß Nahrungsmittelallergien nicht selten spontan abklingen, so daß nach vorangegangener Elimination nach einigen Wochen wieder vorsichtig Belastungsproben mit kleinen Mengen durchgeführt werden können. Manchmal lassen sich Nahrungsmittelallergien durch veränderte Zubereitung, Vermeidung von irritierenden und resorptionsfördernden Stoffen wie z. B. Alkohol, Kaffee, Gewürz oder auch durch Substitution von Magensalzsäure bei Säuremangel oder Fermentsubstitution bei Verdauungsinsuffizienz günstig beeinflussen.

Die **Symptome** der gastrointestinalen Allergien sind häufig inkonstant, abhängig von der zugeführten Menge des Allergens oder auch von der körperlichen Verfassung des Patienten.

Die *Mundschleimhaut* kann in scharf begrenzten Arealen oder in diffuser Ausdehnung von allergischen Reaktionen betroffen sein. Allergische Reaktionen der Mundschleimhaut gegen Material von Zahnprothesen sind auf den Kontaktbereich begrenzt. Ein Quincke-Ödem im Bereich des Mundes betrifft vorwiegend Lippen, Zunge und den vorderen Rachenring. Es kann sich hierbei sowohl um hämatogen ausgelöste Fernreaktionen als auch um lokal ausgelöste Kontaktreaktionen handeln. Allergische Reaktionen der *Speiseröhre* sind selten. Röntgenologisch kann bei Antigenexposition eine Aufhebung der normalen Motilität durch spastische Dyskinesien nachweisbar sein. Subjektiv äußern sich diese Veränderungen durch Erschwerung des Schluckens und retrosternales Brennen.

Akute und ebenso mehr chronische Verlaufsformen der *Gastroduodenitis* können durch allergische Reaktionen des Magens ausgelöst oder unterhalten werden. Begünstigend wirkt sich neben Entleerungsbehinderung eine Minderung der Aciditätsleistung des Magens aus.

Die akuten Reaktionen beginnen kurz nach der Nahrungsaufnahme mit den üblichen Symptomen des sog. akuten Reizmagens, von Rowe als allergisch epigastrisches Syndrom bezeichnet: Völle- und Druckgefühl im Epigastrium mit Schmerz und Brennen, Aufstoßen, Übelkeit und Pylorospastik mit plötzlichem Erbrechen. Gastroskopisch sind diffus oder herdförmig Hyperämie und Ödem der Magenschleimhaut nachweisbar, gelegentlich bestehen oberflächliche Erosionen. Das Ödem der Magenschleimhaut kann bullös werden. Röntgenologisch kommen nach Zufuhr des Allergens für kurze Zeit breite Schleimhautfalten zur Darstellung. Kennzeich-

nend sind die folgenden Änderungen der Motilität:

1. Pylorospasmus mit Entleerungsverzögerung,
2. Atonie oder Hypotonie des Magens, häufig verbunden mit einer Atonie der prall gefüllten Gallenblase,
3. beschleunigte und tief einschnürende Peristaltik.

Chronische Formen der Gastroduodenitis nehmen gewöhnlich einen milderen Verlauf ohne Erbrechen. In diese Gruppe ist wahrscheinlich ein Teil der Fälle mit stenosierender Antrumgastritis (Chevallier), bei denen es nach langzeitiger Milchkarenz zur Ausheilung kommt, einzureihen.

Der Ablauf allergischer Reaktionen am *Dünndarm* bietet in der Regel das Bild einer akuten, oder seltener einer chronischen Gastroenteritis oder Enterocolitis. Bei den akuten Verlaufsformen stehen abdominelle Schmerzen mit auffallend periumbilicalem Sitz im Vordergrund, die subjektiv als Dauerschmerz oder mehr kolikartig empfunden werden.

Röntgenologisch finden sich etwa 15 min nach Einfüllung des Allergens in das Duodenum folgende Veränderungen (Werner):

Duodenum: starke Erweiterung und Verlangsamung der Passage;

Jejunum: Passagebeschleunigung, Unterbrechung des Kontrastmittelbandes, Darmlumen stellenweise verengt bzw. erweitert, plumpe und breite Falten.

Ileum: rosenkranzartige Abschnürungen und Streckenkontraktionen.

Die chronischen Verlaufsformen der Allergie des Dünndarms bieten wechselhafte Bilder mit Diarrhoe und/oder Obstipation, Meteorismus, Völlegefühl und Übelkeit sowie brennenden Oberbauchschmerzen. Eine Sonderstellung unter den gastrointestinalen Allergien nimmt die Schönlein-Henochsche *anaphylaktische Purpura* ein, welche mit Manifestationen im Bereiche der Haut (Purpuraefflorescenzen), der Dünndarm- und Dickdarmschleimhaut einhergeht. Es handelt sich um eine vasculäre Purpura infolge erhöhter Capillarfragilität, als deren Ursache allergische Reaktionen an den Endothelien der Endstrombahn anzunehmen sind. Klinisch finden sich in der Regel rheumatische Gelenkerscheinungen mit schubweisem Verlauf, begleitet vom Aufschießen der Purpuraefflorescenzen, krampf- oder kolikartigen Darmspasmen und blutigen Stühlen. Zusätzlich können Nieren und Harnwege beteiligt sein. Häufig ist die Purpura mit anderen allergischen Reaktionen vom Soforttyp vergesellschaftet, wie z. B. mit urticariellen Efflorescenzen und Quincke-Ödem. Auslösend sind in erster Linie Streptokokkeninfekte und Arzneimittelallergien.

An Kausalbeziehungen zwischen *Enteritis regionalis* und der Zufuhr von Milch lassen einzelne Therapieerfolge beim Entzug von Milch denken. Der Nachweis einer Milchallergie wurde jedoch in der Mehrzahl der Fälle nicht erbracht. Sehr häufig finden sich im Serum der Patienten präcipitierende Kuhmilchantikörper in direkter Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung. Mit größter Wahrscheinlichkeit handelt es sich hierbei jedoch um eine Sekundärerscheinung, die mit der Entstehung der Enteritis regionalis ursächlich nichts zu tun hat. Dieses ergibt sich aus folgenden Befunden:

1. Auch Gesunde können Träger von präcipitierenden und komplementbindenden Kuhmilchantikörpern sein;
2. Kuhmilchantikörper entstehen erst im Verlauf und nicht vor dem Auftreten einer Enteritis regionalis;
3. bei Gastroenteritiden (z. B. Säuglingsdysenterie, Enterocolitis) werden präcipitierende Kuhmilchantikörper gleichfalls in hohem Maße nachweisbar.

Allergische Reaktionen am *Colon* verlaufen ebenfalls unter dem klinischen Bild, welches Colonerkrankungen anderer Genese ebenso bieten. Akutere Formen führen wenige Stunden nach oraler Aufnahme des Allergens zum Symptomenkomplex des Colon irritabile mit Leibschmerzen und wechselnder Obstipation und Diarrhoe. Ein wesentlicher Anteil der Fälle von Colica mucosa ist wahrscheinlich allergischen Ursprungs. Die glasig schleimigen Stühle dieser Patienten enthalten reichlich Eosinophile. Das gleichzeitige Auftreten extraintestinaler Symptome der Allergie ist ein wesentlicher Hinweis auf die allergische Ursache. Von den chronischen Erkrankungen des Dickdarms wird eine allergische Genese für die Auslösung von Erstmanifestationen der Colitis ulcerosa diskutiert. Die vermuteten Zusammenhänge sind bisher jedoch sehr unsicher. Hinweise auf die Beteiligung von Autoimmunisierungsvorgängen an der Unterhaltung des chronisch gewordenen Prozesses mit Nachweis von Autoantikörpern gegen Colongewebe stellen Beziehungen zwischen dieser Erkrankung und Erkrankungen durch Autoimmunisation (vgl. S. 83ff.) her.

γ) Herz und Gefäßsystem

Erkrankungen des **Herzens** durch *allergische Reaktionen vom Soforttyp* sind vor allem im Ablauf der Serumkrankheit und bei Arzneimittelallergien vom Serumkrankheitstyp (Sofortreaktion vom Arthustyp, Typ III) bekannt geworden. Bei Patienten, die an den Folgen einer Serumkrankheit verstarben, fanden sich über-

einstimmend mit Befunden bei der experimentellen Serumkrankheit sowohl *Endokarditiden* (Ödem des Endokards und Zellproliferation), wie *Myokarditiden* vom Typ der interstitiellen Myokarditis und *Arteriitiden der Coronarien* mit Gefäßwandödem und fibrinoider Verquellung. Als Folge der Coronariitis können diffuse Nekrosen des Herzmuskels und *Myokardinfarkte* auftreten.

Einer weiteren Gruppe allergiebedingter Erkrankungen des Herzens liegen mit großer Wahrscheinlichkeit *allergische Reaktionen vom Spättyp* im Sinne der Infektionsallergie zugrunde. Myokarditiden dieses Typs (Bindegewebsproliferation und Granulombildung) werden nach Viruserkrankungen und bakteriellen Infektionen beobachtet, besonders häufig nach Brucellosen, Typhus und Paratyphus, Diphtherie, Tuberkulose und Infektionen mit β-hämolytischen A-Streptokokken.

Gefäßerkrankungen als Folge allergischer Reaktionen lassen sich z.T. ebenfalls unterschiedlichen Reaktionstypen der Allergie zuordnen (vgl. auch I, S. 269 ff.).

An allergischen *Sofortreaktionen vom anaphylaktischen Typ (Typ I)* ist das Gefäßsystem zwangsläufig beteiligt, da die im Laufe der Antigen-Antikörper-Reaktion freigesetzten Mediatorstoffe größtenteils vasomotorisch aktiv sind. *Exanthem*, *Urticaria* und *angioneurotisches Ödem* (Quincke-Ödem) sind Folgen der allergiebedingten Capillarerweiterung.

In der Pathogenese allergischer Gefäßerkrankungen besitzen allergische *Sofortreaktionen vom Arthustyp (Typ III)*, welche in erster Linie die Gefäßwand schädigen, eine größere Bedeutung als Sofortreaktionen vom anaphylaktischen Typ. Bei Patienten mit Serumkrankheit oder Arzneimittelallergien vom Serumkrankheitstyp fanden sich *Arteriitiden* (fibrinoide Verquellung der Gefäßwand, Thrombenbildung, Nekrose) an peripheren Arterien, Coronarien, Gefäßen der Leber und der Gelenke.

Für die Gefäßerkrankungen, welche der *Peri- oder Panarteriitis nodosa-Gruppe* (Periarteriitis nodosa, granulomatöse riesenzellige Arteriitis Wegener, allergische Vasculitis) zugerechnet werden, wird eine allergische Pathogenese (allergische Reaktion vom Spättyp evtl. zusätzlich allergische Sofortreaktion vom Arthustyp) angenommen. Gestützt wird diese Ansicht durch pathologisch histologische Befunde (granulomatöse Entzündung mit Infiltrationen von Lymphocyten, Plasmazellen, Granulocyten, fibrinoide Verquellung der Media). Bakterielle Antigene und Medikamente kommen als auslösende Stoffe in Betracht. Wahrscheinlich sind auch Fälle von *Thrombangitis obliterans* (Winni-Warter-Bürger) allergiebedingt. Dies zeigen die positiven Hautreaktionen auf Tabakextrakte, der passive Nachweis von Reaginen gegenüber Tabak im Prausnitz-Küstnerschen Versuch, die Besserung der Symptome bei Aufgabe des Rauchens und die Verschlechterung bei erneutem Griff nach der Zigarette. Die von diesem Leiden befallenen Patienten sind zu 99% starke Raucher, bei Untersuchungen von Harkavy zeigten 83% der Kranken typisch positive Hautreaktionen bei intracutaner Testung mit Tabakextrakten; mit den Seren von 70% der Erkrankten gelang der Reaginnachweis durch passive Übertragung. Außer dem Tabak spielen möglicherweise bakterielle Antigene eine Rolle.

δ) Blut

Allergiebedingte **Erkrankungen des Blutes** werden durch Antikörper hervorgerufen, die im Gegensatz zu den für Autoimmunerkrankungen des Blutes verantwortlichen Hämautoantikörpern (vgl. I, S. 366) nicht gegen zelleigene Antigene, sondern gegen cellulär gebundene Antigene (Haptene) gerichtet sind. Zugrunde liegt in beiden Fällen eine pathogene Sofortreaktion vom cytotoxischen Typ (Typ II).

Bei den allergischen Reaktionen des Blutes richten sich die Antikörper (IgG, IgM) gegen Arzneimittel oder andere chemische Substanzen, die durch Bindung an Erythrocyten, Leukocyten, Thrombocyten oder auch Serumproteine zu Vollantigenen vervollständigt werden. Die zellständig ablaufenden Antigen-Antikörper-Reaktionen führen unter Beteiligung von Komplement (vgl. S. 418) schließlich zur Cytolyse.

Wird die Oberfläche der *Leukocyten* in den Ablauf der Antigen-Antikörper einbezogen, so werden diese im peripheren Blut und im Knochenmark durch Agglutination und Cytolyse geschädigt. Als Antigene kommen vor allem Pyrazolabkömmlinge (Pyramidonagranulocytose), Sulfonamide, Barbiturate und Thiouracile in Betracht. Klinisch resultiert eine Leukopenie, die sich bis zur Agranulocytose steigern kann.

Für die allergische Pathogenese der Leukopenie bzw. Agranulocytose sprechen folgende Argumente:

1. Wiederholte Auslösung einer leukopenischen Reaktion durch wiederholte Gabe kleiner Dosen des Medikamentes.
2. In manchen Fällen positive Hautreaktionen (Soforttyp) bei der Testung.
3. In vitro-Nachweis eines in Gegenwart des Arzneimittels leukocytenagglutinierenden Antikörpers.

Häufig werden durch allergische Reaktionen vorwiegend die *Thrombocyten* betroffen. Das bei

der akuten Thrombocytopenie am häufigsten beteiligte Medikament war Sedormid®, das inzwischen aus dem Handel gezogen wurde. Von weiteren Medikamenten, die infolge Agglutination und Lyse der Blutplättchen zur thrombopenischen Purpura führen, seien Chinin und Chinidin, Schwermetallverbindungen, Sulfonamide, Hydantoine, Antibiotica und INH genannt. In selteneren Fällen wurde bei thrombopenischen Reaktionen die ursächliche Beteiligung von Nahrungsmittelantigenen oder von Antigenen, die durch Insektenstiche zugeführt werden, nachgewiesen. Auch in Fällen von allergiebedingten Thrombopenien gelang der Nachweis arzneimittelspezifischer Antikörper durch:

1. Expositionsversuche,
2. Hauttestungen und
3. durch in vitro-Versuche, die in Gegenwart von Patientenserum und spezifischem Antigen eine Agglutination und Lyse von patienteneigenen und fremden Thrombocyten ergaben.

Allergiebedingte Schädigungen der *Erythrocyten* (Agglutination und Hämolyse) ließen sich in einigen Fällen durch den Nachweis eines in Gegenwart des Medikamentes sowohl Patienten- als auch Fremderythrocyten agglutinierenden Antikörpers sichern. Allergiebedingte hämolytische Anämien wurden nach Chinidin, Chinin, Penicillin, Phenacetin und PAS beobachtet.

ε) Allergische Sofortreaktionen der Haut

Die häufigste allergische Hautreaktion ist die **Urticaria,** benannt nach ihrer Ähnlichkeit mit der bei Berührung einer Brennessel (urtica) verursachten Quaddel-Erythem-Reaktion. Zugrunde liegt eine allergische Sofortreaktion vom anaphylaktischen Typ (Typ I). Als auslösende Antigene kommen ihrer Häufigkeit nach

1. Arzneimittel und Cosmetica,
2. Nahrungsmittel,
3. Inhalationsallergene,
4. Parasiten und Insekten,
5. Kontaktstoffe und
6. Bakterien

in Frage. Unter diesen sind bei der Auslösung der akuten Urticaria (einmaliger Quaddelausbruch) vor allem Arzneimittel, Nahrungsmittel und seltener Inhalationsallergene beteiligt, bei der chronischen Urticaria (täglich rezidivierende Quaddelausbrüche über einen Zeitraum von mehreren Wochen) vor allem Nahrungsmittel, Arzneimittel, Parasiten, Bakterien, Schimmelpilze und Inhalationsallergene.

Grundvorgänge bei der Entstehung der urticariellen Papel, die einem positiven Hauttest bei allergischer Reaktion vom Soforttyp entspricht, sind Dilatation und vermehrte Permeabilität der Capillaren und daraus resultierendes Ödem. Histologisch findet sich im Bereich der Quaddel ein Ödem der oberen Coriumschichten (subepitheliales Ödem). Als Folge des Ödems kommt es zur Kompression der kleinen Blutgefäße im Zentrum und zur marginalen Dilatation. Hieraus resultiert die zentrale Papel und das umgebende Erythem.

Unter Hautjucken und Brennen schießen plötzlich linsen- bis handtellergroße, hellrosafarbene im Zentrum oft weißliche Papeln mit umgebendem Erythem auf, die später konfluieren oder selten auch durch Blasenbildung mit Blutungen (vesiculöse, bullöse und hämorrhagische Urticaria) kompliziert sein können. Die Herdbildungen klingen nach kurzem Bestand wieder ab, das Entstehen und Wiederverschwinden kann sich über Tage und Wochen (chronische Urticaria) hinziehen. Manchmal (charakteristisch für den anaphylaktischen Schock) tritt eine generalisierte, den ganzen Körper bedeckende Urticaria auf. Ausgedehnte Efflorescenzen werden von Allgemeinsymptomen wie Fieber, Arthralgien, Übelkeit, Kopfschmerzen, abdominellen Schmerzen und Blutdruckabfall begleitet. Für den Patienten am unangenehmsten ist der quälende Juckreiz.

Urticarielle Hauterscheinungen brauchen nicht Ausdruck einer allergischen Reaktion zu sein. Auf die Berührung von Brennesseln oder Feuerquallen antwortet jeder mit einer juckenden urticariellen Reaktion, die bekanntlich durch Eindringen von Reizstoffen (Histamin, Acetylcholin) in die Haut verursacht wird.

Auch durch physikalische Reize (Wärme, Kälte, Licht, Druck) werden bei bestimmten Patienten urticarielle Reaktionen hervorgerufen. Da die physikalischen Reize nicht als Antigene wirken können, werden bei der Entstehung der physikalischen Urticaria folgende patho-physiologischen Mechanismen erwogen:

1. Verstärkung der Auswirkungen klinisch inapparent verlaufender Antigen-Antikörper-Reaktionen durch den physikalischen Reiz;
2. unmittelbare Zerstörung besonders labiler histaminspeichernder Mastzellen durch den physikalischen Reiz und
3. allergische Reaktion gegen Bestandteile der Haut, die unter dem Einfluß eines physikalischen Reizes antigene Wirkung erlangen.

Eine weitere Manifestation allergischer Sofortreaktionen an der Haut (Reaktion vom anaphylaktischen Typ, Typ I) ist das **Quincke-Ödem** (angioneurotisches Ödem).

Auslösende Ursache ist beim Quincke-Ödem ebenso häufig wie bei der Urticaria eine Arzneimittel- oder Nahrungsmittelallergie, wobei etwa 40% der Fälle durch Arzneimittel und 30% durch Nahrungsmittel ausgelöst werden. An dritter Stelle stehen Infektionsallergene, weiterhin

kommen, wie bei der Urticaria, Inhalationsallergene, Parasiten und Insekten in Betracht. In 25—30% der Fälle kann eine allergiebedingte Auslösung nicht belegt werden.

Wie bei der Urticaria führen auch beim Quincke-Ödem Dilatation und vermehrte Permeabilität der Capillaren zum Ödem, allerdings sind in diesem Falle nicht die Hautgefäße, sondern subcutane bzw. submuköse Gefäße beteiligt.

Beim Quincke-Ödem treten umschriebene Schwellungen ganzer Haut- und Schleimhautbezirke auf, die hauptsächlich von Spannungsgefühl, weniger von Juckreiz, begleitet sind und vorwiegend die Lippen, Augenlider, das halbe Gesicht oder auch die Genitalien betreffen. Dabei weist jeder Patient mit Quincke-Ödem seine individuellen Lokalisationen auf, an denen es u. U. durch die rezidivierenden Ödeme zu chronischen Veränderungen (Verdickungen der Augenlider, Lippen) kommt. Die Schleimhautlokalisationen des Quincke-Ödems betreffen den Gastrointestinaltrakt sowie den Pharynx und Larynx. Ein Ödem im Rachen-Kehlkopf-Bereich ereignet sich in 20—25% aller Fälle mit Quincke-Ödem, jedoch in unterschiedlicher Intensität. Häufig kommt es zu vorübergehender Atemnot, gelegentlich auch zu dramatischer Atemnot mit Tod in der Asphyxie.

Im Vordergrund der **Therapie** steht bei der allergiebedingten Urticaria und beim Quincke-Ödem die Elimination des Antigens, dessen Ermittlung große Schwierigkeiten bereitet. Fast nur bei akuter Urticaria mit eindeutigem, anamnestischem Bezug zum Verzehr eines bestimmten Nahrungsmittels, zur Einnahme eines Medikamentes oder zur Exposition gegenüber charakteristischen Inhalationsallergenen (Tierhaaren, Mehlstaub) gelingt es, das ursächlich beteiligte Antigen nachzuweisen. Hauttestungen sind von geringem Wert, da sie bei Nahrungsmittel- und Arzneimittelallergien meist negativ bleiben. Lediglich bei Inhalationsallergenen liefert der Hauttest häufiger den richtigen Hinweis auf das in Frage kommende Antigen. Vor allem bei der chronischen Urticaria ist die langwierige Suche nach einem Nahrungsmittelantigen nicht zu umgehen, die sich vor allem empfiehlt, wenn es nach dreitägiger Teepause zu einer Rückbildung der Efflorescenzen kommt (vgl. S. 424). Findet sich nach gründlicher Suche kein Ansatz für eine kausale Behandlung, so bleiben nur symptomatische Maßnahmen. Unter diesen stehen Antihistamine an erster Stelle, Corticosteroide können bei der akuten Urticaria kurzfristig und bei chronischer Urticaria während eines beschränkten Zeitraumes eingesetzt werden. Als Lokalmaßnahmen kommen kühlende Puder, Lotionen, Schüttelmixturen oder auch Abtupfung mit Alkohol, dem juckreizstillende Mittel wie Phenol oder Menthol zugesetzt werden, in Betracht.

Die **Neurodermitis Brocq** (Prurigo Besnier, Ekzem des Erwachsenen) tritt sehr häufig vergesellschaftet oder alternierend mit allergischem Asthma und Heuschnupfen auf. Wie bei den allergischen Reaktionen des Respirationstraktes kommen als AG Hausstaub, Pollen, Bettenінhaltstoffe, Pilzsporen in Frage, zugrunde liegt ebenfalls eine allergische Sofortreaktion vom anaphylaktischen Typ (Typ I).

Hauptsymptom ist in jeder Phase der Erkrankung das Jucken, das sich bis zu regelrechten Juckanfällen steigern kann. Dem Juckreiz folgen meist winzige urticarielle Quaddeln und ekzemartige Veränderungen der Haut mit blassen, später gelblich-roten Knötchen, die bald zu einer licheninfizierten Fläche zusammenfließen. Charakteristisch ist die Lokalisation an Handgelenken, Ellenbogen, Kniebeugen, Innenseiten der Oberschenkel, Inguinalgegend und Hals. Bei der Suche nach dem auslösenden AG ist die Eliminationsprobe in Verbindung mit intracutanen Testen und Prausnitz-Küstnerschen Reaktionen zum Nachweis der Reagine von Wichtigkeit.

Das Säuglingsekzem ist die häufigste allergische Reaktion im ersten Lebensjahr. Bei 30—75% der erkrankten Kinder kommt es im späteren Leben zu Asthma, 15—20% erkranken an einer Neurodermitis. Einzelheiten zu den allergischen Sofortreaktionen der Haut müssen speziellen Lehrbüchern entnommen werden.

ζ) Nervensystem

Die nach Heilseruminjektion gelegentlich zu beobachtende **Neuritis, Polyneuritis oder Polyradiculitis** ist mit Sicherheit allergiebedingt. Die Serumneuritis betrifft aus ungeklärten Gründen vorwiegend den Plexus brachialis (besonders C5 und C6), also Schultergürtel und Oberarm, und führt zu schlaffen Lähmungen. Im allgemeinen beginnen die Beschwerden 5—12 Tage nach der Serumeinspritzung und werden von den Hautmanifestationen der Serumkrankheit (Exanthem, Urticaria, Quincke-Ödem) begleitet. Auch durch andere Antigene als Heilsera, z. B. bei schweren Pollenallergien, treten gelegentlich, im Wechsel mit Heufieber und Asthma, Polyneuritiden auf.

Auch die **Migräne** (von Hemicrania) oder besser Migräneanfälle, sind zu einem Teil allergiebedingt (Pasteur Vallery-Radot, Kämmerer). Als auslösende AG sind vor allem Nahrungsmittel zu nennen.

Als pathogenetische Grundlage der Migräne diskutiert man cerebrale Gefäßspasmen mit vorübergehender Ischämie, eine durch Permeabilitätsveränderungen der Gefäße bedingte Steigerung der Liquorproduktion oder ein umschriebenes Quincke-Ödem der Meningen.

Migräneanfälle treten periodisch auf; während eines schmerzfreien Vorstadiums bestehen meist subjektive Sehstörungen, vor allem in Form des Flimmerskotoms (Gesichtsfelddefekt mit darin auftretenden Lichterscheinungen) oder auch Hemianopsie oder sogar vorübergehende Amaurose. Daraufhin setzt der Kopfschmerz,

meist einer ganzen Schädelhälfte ein, begleitet von vegetativen Symptomen (Schwindel, Tachykardie), aber auch Durchfälle und Erbrechen treten auf; meist kommt es nach dem Anfall zur Harnflut.

Bei Migräneanfällen gelten folgende Punkte als Hinweis auf eine allergische Ätiologie:

1. das gleichzeitige Auftreten von Migräneanfällen mit anderen allergischen Reaktionen, insbesondere exsudativen Bildern wie Quincke-Ödem, Hydrops articulorum intermittens;
2. Eosinophilie;
3. Leukopenie und Blutdrucksenkung während der Anfälle;
4. gelegentlich auch positive Hautteste und Erfolge bei der Antigenkarenz und -exposition.

Wenn bei der Migräne eine AG-Ausschaltung nicht gelingt, behandelt man symptomatisch, vor allem mit Coffein-Ergotamin-Kombinationspräparaten. Auch Purinabkömmlinge wirken anfallösend.

Von der Migräne ist der sog. *Histaminkopfschmerz* zu trennen, der zuerst von Pasteur Vallery-Radot als „vasodilatation hémicéphalique" und später von Horton beschrieben wurde. Die Schmerzen im Bereich einer Arteria temporalis beginnen nachts, meist kurz nach dem Einschlafen. Charakteristisch ist außer dem halbseitigen Kopfschmerz die geschwollene und stark pulsierende Arteria temporalis der betroffenen Seite, Tränenfluß und Verstopfung der Nase. Die allergische Genese des Histaminkopfschmerzes ist nicht gesichert, aber andererseits naheliegend, weil durch i.v. Gabe von 0,1 mg Histamin, dem wichtigsten Mediatorstoff der AAR, die typischen Anfälle provoziert werden können.

Beim **Menière-Syndrom** (Schwindel, Ohrensausen, Schwerhörigkeit) denkt man an eine Auslösung durch allergische Reaktionen.

η) Nieren und ableitende Harnwege

Am häufigsten ist eine allergiebedingte Nierenschädigung in Form der prognostisch günstigen **Herdnephritis,** deren einziges Symptom die unmittelbar nach der Antigenexposition auftretende Mikro- oder Makrohämaturie ist.

Es kann auch zur **diffusen Glomerulonephritis** mit Blutdrucksteigerung, Hämaturie, Ödemen und Niereninsuffizienz kommen, selbst ein nephrotisches Bild kann Ausdruck der diffusen glomerulären Schädigung sein. Als auslösende Antigene wurden Arzneimittel und Nahrungsmittel erkannt, der Nachweis des Antigens gelingt im Karenz- bzw. Expositionsversuch, selten auch im Cutantest.

Vor allem unter der Behandlung mit verschiedenen Arzneimitteln (Sulfonamide, Pyrazolonkörper, Vaccine und Röntgenkontrastmittel) und Schwermetallverbindungen werden **tubuläre Schädigungen der Nieren** mit akuter Niereninsuffizienz, Oligurie und Anurie beobachtet. Für die Diagnosestellung ist es wichtig, an die Möglichkeit allergiebedingter Nierenschädigungen zu denken. Cutanreaktionen geben weitere Hinweise, beweisend für die Abhängigkeit ist der unter Kontrolle harnpflichtiger Substanzen im Serum mit geringsten Dosen des Antigens vorgenommene Expositionstest.

Gleichfalls durch Arzneimittelantigene, aber auch durch Nahrungsmittel und in seltenen Fällen durch Berufsantigene werden **allergische Reaktionen an den ableitenden Harnwegen** ausgelöst. Klinisch treten sie als kleinere Blutbeimengungen im Harn, Spasmen und Koliken, Tenesmen, Dysurie und Pollakisurie in Erscheinung. Die Diagnose kann in Einzelfällen durch Hauttestungen, Karenz- und Expositionsversuche gesichert werden.

ϑ) Gelenke

Die gelegentlich zu beobachtende **Serumarthritis** tritt in Verbindung mit anderen Symptomen der Serumkrankheit (Exanthem, Fieber) auf und befällt meist mehrere Gelenke, vor allem die der oberen Extremitäten. Es kommt dabei zu einer Exsudatbildung in der Gelenkhöhle oder -kapsel. Die Patienten klagen über Gelenkschmerzen und Steifheitsgefühl ohne wesentliche Bewegungseinschränkung, seltener entwickelt sich eine heftige, meist mit Rötung, Schwellung und deutlicher Bewegungseinschränkung einhergehende Arthritis.

Bei der ebenfalls allergiebedingten **Hydrarthrosis intermittens** ist im Gegensatz zur Serumarthritis nur ein Gelenk befallen. Als auslösende Stoffe kommen vor allem Nahrungsmittel- und Arzneimittelantigene in Betracht, wahrscheinlich spielen aber auch endogene Allergene aus einem Fokalinfekt oder veränderte Körperproteine, wie sie im Verlauf von Hämatomen, Exsudaten und Ödemen entstehen („arthropathie protéinique" im französischen Schrifttum), eine Rolle. Meist kommt es zu rezidivierenden blassen Schwellungen eines Kniegelenkes, gelegentlich ist auch ein Fußgelenk befallen. Man hat dieses Geschehen als ein intermittierendes Quincke-Ödem der Synovialis aufgefaßt, hierfür spricht auch das vielfach bei den gleichen Patienten auftretende angioneurotische Ödem der Haut. Bezüglich der rheumatischen Erkrankungen und ihren Beziehungen zur Allergie wird auf die zusammenfassende Darstellung (s. I, S. 251ff.) verwiesen.

2. Allergische Reaktionen vom Spättyp

Im Gegensatz zu den allergischen Reaktionen vom Soforttyp erfordert das Zustandekommen allergischer Reaktionen vom Spättyp die Gegenwart von Bakterien oder Viren *(Infektionsallergie)* oder einem längeren Kontakt der Haut mit dem betreffenden Antigen *(Kontaktallergie)*. Bei diesem Allergietyp, der durch die Reaktion antigendeterminierter Immunzellen mit dem spezifischen Antigen ausgelöst wird, besteht ein Intervall von vielen Stunden zwischen der erneuten epicutanen oder intracutanen Antigenzufuhr und den Zeichen einer infiltrativen Entzündung, welche ihren Höhepunkt nach 48—72 Std erreicht. Allergische Reaktionen vom verzögerten Typ gegenüber Bakterien, Viren und einzelnen Chemikalien können durch Leukocytenanreicherungen aus dem Blut der hiermit behafteten Patienten auf gesunde Personen übertragen werden (vgl. S. 422f.). Die hierdurch bei der Testperson hervorgerufene veränderte Reaktivität ist gegenüber dem Antigen streng spezifisch und bei der Übertragung ausreichender Zellzahlen an jeder Hautstelle des Empfängers nachweisbar.

Verschiedene maligne und benigne Erkrankungen des lymphatischen Systems (M. Hodgkin, Reticulumzellsarkom, Lymphoretikulose, Lymphosarkom, chronische lymphatische Leukämie und die Boecksche Sarkoidose) bewirken eine deutliche *Abschwächung typischer allergischer Reaktionen vom Spättyp*, die vor Beginn der Erkrankung bestanden. Ebenso ist die Fähigkeit gegenüber einem normalerweise sicher sensibilisierenden Antigen (z. B. 2,4, dinitro-1-fluorbenzol), eine allergische Reaktion vom Spättyp zu entwickeln, stark vermindert. Unter den aufgeführten Erkrankungen des lymphatischen Systems zeigt der Morbus Hodgkin die Hemmung einer bestehenden bzw. einer neu induzierten Allergie vom Spättyp am stärksten.

Auch die Boecksche Sarkoidose, als benigne Erkrankung des lymphatischen Systems, bewirkt eine Hemmung allergischer Reaktionen vom verzögerten Typ, die allgemein durch Nachweis einer negativen Tuberkulinreaktion differentialdiagnostisch verwendet wird. Allerdings zeigte sich, daß der Hemmung der Hautreaktion vom Spättyp beim M. Boeck ein anderer Mechanismus zugrunde liegen muß, als dem gleichen Phänomen beim M. Hodgkin. Während z. B. die Tuberkulinreaktion beim M. Boeck durch Injektion von Tuberkulin plus Cortison oder durch orale Cortisongabe wieder hergestellt werden kann, gelingt dies beim M. Hodgkin und anderen malignen Erkrankungen des lymphatischen Systems nicht. Eine Unterscheidung ergibt sich auch dadurch, daß die Allergie vom Spättyp gegenüber verschiedenen Antigenen durch isolierte Leukocyten passiv auf Patienten mit M. Boeck übertragen werden kann, während dies beim M. Hodgkin nicht möglich ist.

a) Infektionsallergie

Im Verlauf chronischer Infektionskrankheiten entwickeln sich allergische Reaktionen vom Spättyp, wobei die antigendeterminierten Immunzellen gegen Bestandteile der Erreger gerichtet sind. Prototyp der Infektionsallergien vom Spättyp ist die *Tuberkulinreaktion*. In diesem Falle richten sich die Immunzellen gegen Proteinbestandteile der Tuberkelbakterien.

Der in der Klinik verwendeten Tuberkulinreaktion liegt die Beobachtung zugrunde, daß man normalen Meerschweinchen beträchtliche Mengen Tuberkulin verabfolgen kann, ohne daß Symptome auftreten. Tuberkuloseinfizierte Tiere reagieren dagegen auf geringste Dosen am Ort der Tuberkulinreaktion mit Ödem, Induration und Nekrosebildung (Koch-Phänomen), die nach zwei Tagen ein Maximum erreichen. Neben der Lokalreaktion kommt es im Bereich der tuberkulösen Herde zu einem Aufflammen der Entzündung (Herdreaktion) mit deutlich beeinträchtigtem Allgemeinzustand, Fieberanstieg, Leukocytose und Lymphopenie (Allgemeinreaktion).

Zum Nachweis der Allergie bei Tuberkulose bedient man sich in der Klinik allgemein der Hautreaktion mit Alttuberkulin (= Filtrat eingedampfter Kulturen von Tuberkelbakterien) oder mit gereinigtem Tuberkulin (= durch Fällung gewonnenes Protein aus Kulturfiltraten). Dabei reagiert nicht nur der tuberkulosekranke Mensch, sondern jedes Individuum, welches eine Tbc-Infektion erlitten hat. Bei der intracutanen Tuberkulinprobe werden 0,10 ml des im Verhältnis 1:10000 bis 1:100 verdünnten Alttuberkulins intracutan injiziert (Mantoux-Probe). An der Teststelle entwickelt sich bei positiver Reaktion eine infiltrative Entzündung mit Rötung und Ödem, die ihr Maximum nach 48—72 Std erreicht und im Verlaufe einiger Tage abklingt. Bei besonders heftigen Reaktionen (hohe Antigendosis oder hoher Sensibilisierungsgrad) kann an der Teststelle eine Nekrose entstehen. Die vorwiegend bei Kindern angewendete epicutane Tuberkulinprobe (Moro-Probe) bewirkt eine lokale Hautreaktion vom Typ der Kontaktdermatitis. Neuerdings hat sich in der Klinik der sog. Tine-Test bewährt. Bei diesem sehr einfach anzuwendenden Verfahren werden mit Hilfe eines einmal verwendbaren Plastikstempels vier daran angebrachte, mit Alttuberkulin präparierte, Stahlzähne in die Epidermis gepreßt.

Eine positive Tuberkulinreaktion besagt, daß irgend ein Gewebe des Körpers mit Tuberkelbakterien infiziert ist. Die Infektion kann sich auf einen sehr kleinen Gewebsbereich beschränken und inzwischen inaktiv geworden sein. Ungefähr 90% der Erwachsenen besitzen solche ausgeheilten, inaktiven Infektionsherde, so daß eine positive Reaktion mit mäßiger Intensität, außer bei nicht BCG-geimpften Kindern, keine klinische Bedeutung besitzt. Für die Diagnosestellung wichtiger ist eine negative Reaktion, die das Nichtvorhandensein einer Tuberkulose kennzeichnet; hiervon ausgenommen sind ganz frisch Infizierte, die noch keine antigendeterminierten Immunzellen besitzen und die perakuten Verlaufsformen der Tuberkulose.

Die Bedeutung einer Allergie gegen Bestandteile der Tuberkelbakterien für die klinischen Manifestationen der Tuberkulose ist nicht vollständig geklärt. Sicher ist, daß ein Individuum große Mengen von Tuberkuloprotein toleriert,

wenn zuvor kein Kontakt mit Tuberkelbakterien bestanden hat. Eine primäre Toxicität für irgendeine Fraktion aus Tuberkelbakterien wurde bisher nicht nachgewiesen. Besteht dagegen eine Tuberkulinallergie, so verhalten sich Tuberkuloprotein und Tuberkelbakterien dem Organismus gegenüber so, als besäßen sie eine hohe Toxicität. Normalerweise harmlose Tuberkulinmengen führen beim sensibilisierten Organismus zur Entzündung und Nekrose.

Eine Allergie vom Spättyp gegen Erregersubstanzen findet sich bei zahlreichen Infektionen durch *Bakterien*, *Viren*, *Pilze* und *Parasiten*. Hautreaktionen vom Spättyp, die für bestimmte Infektionskrankheiten diagnostische Bedeutung erlangt haben, sind in der Tabelle 8 zusammengefaßt.

Tabelle 8. *Hautreaktionen vom Spättyp mit diagnostischer Bedeutung*

Pathogenes Agens	Krankheit	Testsubstanz
Bakterien	Tuberkulose	Alttuberkulin, gereinigtes Tuberkulin
	Lepra	Extrakt aus infizierter Haut
	Brucellosen	Brucellin = Filtrat einer Kultur von Br. melitensis oder Br. abortus. Brucellergen = Nucleoproteinextrakt aus Brucellen
Viren	Psittakose	hitzeinaktiviertes Virus
	Lymphogranuloma inguinale	Frei-Test mit hitzeinaktiviertem Buboneneiter;
	Viruskratzlymphadenitis	hitzeinaktivierter Extrakt aus Lymphknoten erkrankter Personen
Pilze	Coccidiomykose	Coccidoidin: Kulturfiltrat
	Histoplasmose	Histoplasmin: Kulturfiltrat
	Sporotrichose	Sporotrichin: Kulturfiltrat
	Dermatomykose	Trichophytin: Kulturfiltrat
Parasiten	Echinokokken	Flüssigkeit der Hydatidencysten. Casoni-Test = Sofortreaktion; Casoni-Reaktion = Hautreaktion vom Spättyp
	Schistosomaisis	Antigenextrakt aus S. Manzoni

b) Kontaktallergie

Viele Stoffe, die bei der ersten Hautberührung vollkommen harmlos sind, führen bei wiederholter Berührung zur **Kontaktdermatitis,** einer charakteristischen allergischen Reaktion der Haut vom Spättyp.

Die Anzahl der Stoffe, die Hautreaktionen dieses Typs auslösen können, ist unendlich groß. Die wichtigsten Kontaktantigene lassen sich in die Gruppen der „großen sechs" einordnen:

1. Metalle und Metallverbindungen,
2. Farbstoffe und Zwischenprodukte,
3. Gummi und Kunststoffe,
4. Cosmetica,
5. Arzneimittel und
6. Pflanzenbestandteile.

Sehr häufig wird die Kontaktdermatitis durch Stoffe bedingt, mit denen die Erkrankten in ihrem Beruf zusammen kommen. Betroffen sind vor allem die Berufe der Maler und Anstreicher, Maurer, Metallarbeiter, ferner Angehörige der chemischen Industrie, Friseure, Ärzte und Krankenpflegepersonal sowie Hausfrauen. Die häufigsten Berufsantigene sind Chrom, Nickel, Terpentin, Formalin, Harze, Kunststofflacke (Metallarbeiter, Maurer, Anstreichergewerbe), Haarfärbemittel, Gummi, Resorcin (Friseur- und Kosmetikgewerbe), Lokalanaesthetica, Hg-Verbindungen, Antibiotica, Formalin, Sulfonamide, Jod (Ärzte und Pflegepersonal), Seifen, Pflanzen, Konservierungsmittel, Chromspuren in Wasch- und Bleichmitteln (Hausfrauen). Die kleinmolekularen Haptene komplettieren sich durch Bindung an Proteine zu Vollantigenen, eine Bindung des Haptens an das Keratin der Hornschicht führt dagegen anscheinend nicht zur Allergisierung. Bei der Induktion einer Kontaktdermatitis spielen unterstützende Faktoren, wie Entzündung, Verbrennung oder Ekzematisierung eine Rolle.

Das histologische Bild der Kontaktdermatitis ist vor allem charakterisiert durch ein intra- und intercelluläres Ödem der Epidermis mit Vesikelbildung und durch mononucleäre perivasculäre Infiltrate in der Dermis. Nach eingehender Anamnese lenkt häufig die typische Lokalisation der Kontaktdermatitis den Verdacht auf ein bestimmtes Antigen. Die fraglichen Antigene werden im Epicutantest (Läppchenprobe) getestet. Bei positivem Test tritt im Bereich der Antigenexposition eine lokalisierte Kontaktdermatitis auf.

Die klinische **Symptomatik** einer allergischen Kontaktdermatitis entspricht einer positiven Tuberkulinreaktion im patch-Test und zeigt in Abhängigkeit vom Grad der Allergisierung und

von der Antigenexposition unterschiedliche Ausprägungen der gegen die umgebende Haut in der Regel scharf abgesetzten Efflorescenzen. Bei der akuten allergischen Kontaktdermatitis schwacher Ausprägung kommt es nur zu einer leichten Rötung mit kleinen epidermalen Bläschen und Krusten, die unter Schuppenbildung abheilen. Bei stärkeren Reaktionen besteht intensive Rötung mit Ödem, Papel- und Bläschenbildung mit Übergang in Nässen und Krustenbildung, gleichzeitig klagen die Patienten über heftigen Juckreiz. Die mehr chronische Verlaufsform einer allergischen Kontaktdermatitis führt zu derber Verdickung der Haut (Infiltration) mit sekundärer Lichenifikation bei quälendem Juckreiz. Die Inkubationsperiode einer Allergisierung vom Kontakttyp dauert wenigstens 5 Tage bis zu etwa 3 Wochen. Nach vorangegangener Allergisierung beträgt das Intervall zwischen dem Kontakt mit dem Antigen und dem Auftreten der Efflorescenzen 24—48 Std.

Zur Differentialdiagnose Kontaktdermatitis und Neurodermitis gibt Tabelle 9 eine Gegenüberstellung dieser beiden, durch unterschiedliche Reaktionsformen der Allergie verursachten Krankheitsbilder. Einzelheiten zur Diagnostik und Therapie der Kontaktdermatitis müssen speziellen Lehrbüchern entnommen werden.

Tabelle 9. *Gegenüberstellung: Neurodermitis und Kontaktekzem*

	Neurodermitis	Kontaktdermatitis
Anamnese		
Asthma, Heuschnupfen in EA oder FA	häufig (80%)	selten (10%)
Kinderekzem	häufig	selten
Beginn der Erkrankung	jedes Alter, besonders 1.—25. Jahr	jedes Alter, besonders 20.—50. Jahr
Lokalisation	überall, besonders Gesicht, Ellenbeugen, Kniebeugen	im Expositionsbereich
Morphologische Kriterien	Erythem, Lichenifikation	Erythem, papulovesiculäre Efflorescenz; Lichenifikation im Spätstadium
Hautteste		
epicutan	meist negativ	positiv nach 48 Std
intracutan	häufig positiv nach 15 min	gelegentlich positiv nach 48 Std
Passiver Transfer	durch Serum	durch Leukocyten
Reaktionstyp der Allergie	Allergie vom Soforttyp anaphylaktischer Reaktionstyp (Typ I)	Allergie vom Spättyp
Antigene	Nahrungsmittel, Inhalationsallergene, Schimmelpilze, Bakterien	kleinmolekulare chemische Verbindungen
Antikörper	Antikörper vom Reagintyp	Immunzellen

Immunopathologie

P. A. Miescher und
K. H. Meyer zum Büschenfelde

Mit 1 Abbildung

I. Einleitung

In den letzten Jahrzehnten entwickelte sich die Immunologie in rascher Folge von einer phänomenologischen, deskriptiven Disziplin zur heutigen Ära cellulärer und z.T. bereits molekulärer Analysen pathogenetischer Mechanismen. Das große Gebiet der Immunopathologie in dem hier zur Verfügung stehenden Raum auch nur annähernd vollständig zusammenfassen zu wollen, käme einer Vergewaltigung des Stoffes gleich und würde den Leser mehr irreführen, als ihm dieses Gebiet zum weiteren Studium eröffnen. Für eine ausgiebige Orientierung verweisen wir deshalb auf das „Textbook of Immunopathology". In diesem Kapitel sei vor allem versucht, den Leser mit den Grundphänomenen vertraut zu machen und ihm neue Wege der Behandlung zu zeigen. Zunächst seien einige Begriffe definiert, welche im Laufe der Zeit Wandlungen unterworfen waren.

Unter *Immunopathologie* verstehen wir die Lehre immunologischer Phänomene beim kranken Menschen. Dabei ist offen gelassen, ob die Phänomene pathogener oder physiogener Natur sind.

Als „allergisch" bezeichnen wir pathogene Immunreaktionen des Organismus gegenüber *heterologen* Antigenen oder Allergenen. Der Gebrauch des Wortes allergisch hat zu dieser Definition geführt, welche sich von der durch von Pirquet gegebenen Definition unterscheidet. Die Einschränkung auf pathogene Immunreaktionen gegenüber heterologen Antigenen ist aus klinischen Überlegungen heraus entstanden. Mit der Aufdeckung von Immunreaktionen gegen autologe antigene Determinanten (*„Autoimmunreaktionen"*) hat der Kliniker nur zu schnell den Begriff „autoallergisch" gebrauchen wollen und dann folgerichtig auch angenommen, daß es sich um ein pathogenes Geschehen handle. Autoimmunreaktionen können jedoch für den Organismus indifferent oder gar nützlich (physiogen) sein. Oft entgeht uns die Bedeutung. Nachdem das Prädikat „immuno" ohne biologische Wertmessung gebraucht wird (Immunologie umfaßt alle Immunphänomene, ob nützlich oder schädlich), ist es angezeigt, auch das Prädikat „autoimmuno" entsprechend zu gebrauchen. Im Falle einer autoimmunohämolytischen Anämie würde es sich z. B. um eine pathogene Autoimmunreaktion handeln, im Falle des Rheumafaktores um eine reaktive, indifferente Autoimmunoreaktion.

II. Entwicklung des lymphatischen Gewebes

Ein kurzer Überblick über die Differenzierung des lymphatischen Gewebes in der Ontogenese hilft dem Kliniker, eine Reihe immunopathologischer Vorgänge besser zu verstehen. Noch vor wenigen Jahren wußten wir wenig über die Funktion des lymphatischen Gewebes. Die erste bahnbrechende Beobachtung verdanken wir Glick u. Mitarb., welche feststellten, daß neonatale Bursektomie beim Huhn die Ausbildung des Antikörper produzierenden Gewebes verhindert. In den Jahren 1961/62 stellten in den USA Good u. Mitarb., in Australien Miller, fest, daß neonatale Thymektomie bei Nagern die Ausbildung der cellulären Immunität wesentlich hemmt. Diese Beobachtungen führten zur Zweikomponententheorie des Immunsystems, welche vor allem durch die Arbeiten von Cooper u. Mitarb. weiter erhärtet werden konnte. Auf Grund dieser und weiterer Arbeiten können wir heute die Entwicklung des lymphatischen Gewebes zum funktionstüchtigen Immunsystem folgendermaßen zusammenfassen: Primitive, multipotentielle Zellen des Knochenmarkes vermögen sich in Richtung Hämatopoese (Erythro-Granulo-Thrombopoese) oder Lymphopoese zu entwickeln. Letztere Entwicklung unterliegt zwei zentralen Organen des Immunsystems: dem Thymus und der Bursa Fabricii des Hühnchens bzw. dem „Bursaäquivalent" der Säugetiere (vermutlich darmnahes lymphoides Gewebe). Auf Grund zellkinetischer Studien wird angenommen, daß die Präkursor-Zellen einerseits die Thymusdrüse passieren müssen, um anschließend in der Peripherie das „pericorticale, thy-

musabhängige" lymphoide Gewebe zu bilden, andererseits die Bursa Fabricii, bzw. das Bursaäquivalent, durchwandern müssen, um in der Peripherie das lymphfolliculäre Gewebe zu bilden, in welchem Antikörper entstehen (bursaabhängige oder B-Lymphocyten). Das thymusabhängige pericorticale lymphoide Gewebe setzt sich vor allem aus kleinen Lymphocyten (thymusabhängige oder T-Lymphocyten) zusammen. Es handelt sich um „langlebige" Wanderlymphocyten, welche durch die Lymphgefäße ins Blut gelangen, und anschließend, nach Passage in den Saftlücken des Zwischengewebes, wieder in die Lymphknoten gelangen. Da es sich um ein „celluläres Rekognitionssystem" handelt, ist es verständlich, daß die die Rekognition übermittelnden Zellen ständig den Organismus durchkämmen müssen. Diese Lymphocyten machen den Großteil der peripheren Lymphocyten aus.

Das lymphfolliculäre Gewebe ist durch Bildung von Antikörpern für das humorale Rekognitionssystem verantwortlich. Es handelt sich um ein vorwiegend ortständiges Gewebe. Höchstens 10% der zirkulierenden Lymphocyten vermögen Antikörper zu bilden und gehören deshalb zu diesem lymphatischen Gewebe. Die primäre Antikörperbildung (19S-Globuline) wird durch große Lymphocyten übermittelt. Für die sekundäre Immunreaktion (anamnestische Reaktion) sind die Plasmocyten verantwortlich. Die Differenzierung in Plasmazellen geschieht wahrscheinlich auf der Stufe primitiver „Immunoblasten". Wenn diese Differenzierung einmal stattgefunden hat, stellt der entsprechende plasmacelluläre Klonus ein selbständiges, proliferierendes Zellsystem dar. Der plasmocelluläre Pool nimmt mit dem Grad der Immunisierung zu. Bei der primären Antikörperbildung in den lymphoiden Elementen werden nur γ-M(19S)-Immunglobuline gebildet. Das plasmacelluläre System vermag verschiedene Klassen von Immunglobulinen zu bilden. Unter anderem kann die anamnestische Reaktion auch durch in Plasmazellen gebildete γ-M-Globuline vermittelt werden. Das γ-A-Immunoglobuline bildende plasmacelluläre System nimmt eine Sonderstellung ein, indem es sich hier vor allem um ein „exkretorisches Abwehrsystem" handelt. γ-A-Globuline vermögen die Schleimhäute zu passieren, nachdem sie an eine Trägersubstanz gebunden worden sind. Die Bedeutung der γ-A-Globuline liegt in einem Schutz vor allem des Magendarmtractus (bei Fehlen dieser Immunoglobuline kann es zu sprueähnlichen Syndromen führen). γ-A-Globuline werden aber auch in der Tränenflüssigkeit und in Bronchialsekreten gefunden, sowie in der Milch. Eine weitere Sonderstellung nehmen die γ-E-bildenden Plasmazellen ein. γ-E-Antikörper konnten als Reagine erkannt werden, d.h. als Antikörper, welche für die urticarielle Reaktion verantwortlich sind. Lange suchte man eine nützliche Rolle für die Reagine. Diese scheint nun gefunden zu sein, indem gezeigt werden konnte, daß ein Fehlen der Reagine mit einer Infektanfälligkeit der Atemwege gekoppelt sein kann. Schließlich kennt man noch γ-D-bildende Plasmazellen. Die biologische Bedeutung dieser Antikörper ist noch unbekannt.

III. Mechanismus der Immunisierung

Unter Immunisierung eines Organismus verstehen wir die Induktion einer spezifischen Reaktionsfähigkeit gegenüber dem zur Immunisierung verwendeten Stoff (Antigen). Diese Reaktionsweise unterscheidet sich nicht nur quantitativ, sondern vor allem auch qualitativ von derjenigen des nicht immunisierten Organismus. Sie kann cellulär oder humoral bedingt sein. Folgender Mechanismus wird zur Zeit für den Vorgang der Immunisierung angenommen: Das Antigen wird durch Freßzellen mesodermalen Ursprungs (Makrophagen) phagocytiert. Durch den Abbau des Antigens entsteht ein Prinzip, welches seinerseits in lymphocytären Elementen eine spezifische gegen das Antigen gerichtete Reaktion auszulösen vermag. Es wird vermutet, daß das immunogene Prinzip (auch Superantigen genannt) aus der antigenen Determinanten und einem „Vermittler" (Nucleotid?) bestehe*. Es gibt aber auch Antigene, welche schon von vornherein als „Superantigen"wirksam sind, d.h. ohne vorgängige Phagocytose und Verarbeitung durch die Makrophagen auf das lymphatische System antigen wirken. Mittelgroße Lymphocyten des lymphfolliculären Gewebes bilden unter der Einwirkung des „Superantigens" Antikörper. Diese lymphoiden Elemente sind für die phylogenetisch ältere primäre Antikörperbildung verantwortlich (sog. γ-M-Antikörper). Das plasmocelluläre System ist für die phylogenetisch jüngere anamestische Reaktion verantwortlich. Ein analoger Mechanismus ist für die Ausbildung der cellulären Immunität anzunehmen. Die Spezifität der cellulären Immunreaktion ist in der Regel von derjenigen der humoralen Immunreaktion gegen das gleiche Antigen verschieden (die antigene Determinante schließt im Falle der cellulären Immunreaktion einen größeren Bereich des Moleküls ein).

Um die große Zahl immunologischer Spezifitäten zu erklären, standen sich zwei Theorien

* Nach neueren Arbeiten ist diese Theorie fragwürdig geworden. Die Rolle der Macrophagen wird heute in einer Art von „Zubringer-Dienst" gesehen mit der antigenen Determinanten an der Oberfläche der Zelle.

gegenüber: die Theorie der „informativen Antikörperbildung", und diejenige der „selektiven Antikörperbildung". Nach der ersten Theorie würden die antigenen Determinanten in die Immunoglobulinsynthese eingreifen und die tertiäre Struktur ihr wie einer Schablone anpassen. Mit anderen Worten würde es sich um die Bildung „neutraler" Immunoglobuline handeln, welche erst sekundär eine immunologische Spezifität annehmen. Diese Theorie konnte in den letzten Jahren widerlegt werden: Einerseits erwies sich die Aminosäurekomposition verschieden je nach Spezifität der Antikörper (sog. variabler Endteil der kombinierten H-L-Ketten); andererseits gelang es, Antikörper in die verschiedenen Ketten aufzuteilen und dieselben ohne Anwesenheit des Antigens wieder zu funktionstüchtigen Antikörpern zu rekonstituieren.— Entsprechend der Selektionstheorie ist die Antikörpersynthese genetisch vorbestimmt. Im Falle der Immunisierung würden diejenigen Zellen durch den Vorgang der „Derepression" zur Antikörperbildung angeregt, welche die für die antigenen Determinanten passenden Antikörper zu bilden imstande sind. Dabei ist im Moment die Frage noch offen gelassen, ob eine Zelle nur imstande ist, gegen eine einzige antigene Determinante Antikörper zu bilden. Wahrscheinlicher ist es, daß Immunocyten ein größeres Potential besitzen, jedoch nach immunogenem Stimulus nur gegen eine antigene Determinante gleichzeitig Antikörper bilden. — Zur Zeit wird der Selektionstheorie der Vorrang gegeben. Der genaue Mechanismus der Derepression ist noch ganz unbekannt. Ferner ist der Mechanismus der Immunisierung im Sinne der cellulären Immunität noch unbekannt. Lawrence u. Mitarb. konnten zeigen, daß dieser Immunisierungszustand beim Menschen durch ein relativ kleinmolekulares Extrakt aus Lymphocyten auf ein nicht immunisiertes Individuum übertragen werden kann. Die chemische Natur dieses „Transfer-Faktores" ist noch vollkommen unbekannt. Ferner ist der molekulare Rekognitionsmechanismus der cellulären Immunität ein offenes Problem. Einige Autoren nehmen „zellständige Antikörper" an, und gewisse Ergebnisse stützen auch diese Theorie. Jedoch fehlt noch der exakte Nachweis. Ferner steht fest, daß diese Lymphocyten nicht fähig sind „humorale" Antikörper zu sezernieren. Wir wissen heute mit Bestimmtheit, daß celluläre Immunität und humorale Immunität dissoziiert werden können, d.h. daß keine strenge Abhängigkeit der einen von der anderen besteht, wie das früher angenommen worden ist (z.B. celluläre Immunität als erster Schritt der Antikörperbildung). Wir wissen aber auch, daß das thymusabhängige Immunsystem einen Einfluß auf die Ausbildung der humoralen Immunität hat, indem die Antikörperbildung bei Störung der cellulären Immunität je nach Antigen, das zur Immunisierung verwendet wird, mehr oder weniger beeinträchtigt ist. Zur Diskussion steht die Frage, wie diese Beeinflussung zu verstehen ist.

Eine Diskussion über den Mechanismus der Immunisierung wäre mangelhaft ohne Berücksichtigung des Phänomens der *immunologischen Toleranz*. Als immunologische Toleranz wird ein erworbener Zustand immunologischer Reaktionslosigkeit gegenüber potentiellen Antigenen bezeichnet, und zwar ist die immunologische Toleranz ebenso spezifisch wie die Immunität gegenüber einem Antigen. In der Embryonalzeit und unmittelbar nach der Geburt ist der Organismus am empfänglichsten für die Ausbildung der Immuntoleranz; später im Leben ist es nicht mehr leicht, gegenüber einem Antigen eine Immuntoleranz zu erzeugen. Es wird heute vermutet, daß antigene Determinanten dann zum Phänomen der Immuntoleranz führen, wenn die Verarbeitung durch die Makrophagen vermieden wird, sei es durch deren Unreife (in der Embryonalzeit), sei es durch besondere Umstände im späteren Leben, wie z.B. Verabreichung von Antigen in einer nicht phagocytierbaren Form, in sehr großer oder im Gegenteil sehr kleiner Menge, oder durch die Wirkung von Immunsuppressiva im Moment der Immunisierung. Besondere Verabreichung des Antigens spielt ferner eine große Rolle (i.v. Verabreichung ist zur Ausbildung der Immunotoleranz am geeignetsten, subcutane am ungeeignetsten). Es sei noch erwähnt, daß nicht alle antigenen Substanzen gleich leicht zum Zustande der immunologischen Toleranz führen. Folgende Faktoren spielen dabei wahrscheinlich eine wichtige Rolle: 1. Phagocytierbarkeit, 2. Verwandtschaft mit autologen Antigenen. Je weniger das Antigen phagocytierbar ist, und je näher es mit einem autologen Antigen verwandt ist, desto leichter kann eine immunologische Toleranz erzeugt werden. Wie im Falle der Immunisierung spielen genetische Faktoren eine wichtige Rolle.

Unter gewissen Umständen führt die Verabreichung eines Antigens in der Embryonalzeit, bei der Geburt oder später im Leben nicht zum Vollbild der immunologischen Toleranz, sondern nur zur Unterdrückung eines oder mehrerer Immunphänomene. Dabei wird am leichtesten die celluläre Immunität, am schwierigsten die γ-M-Antikörperbildung gehemmt oder unterdrückt. Diese Tatsache zu kennen ist wichtig in Hinsicht auf die Transplantationsimmunität. (Die celluläre Immunität spielt die wesentliche Rolle bei der Verwerfung eines Organtransplantates.)

IV. Pathogene Immunreaktionen

Die hier folgende Einteilung haben wir aus didaktischen Gründen gewählt. Der Leser sei jedoch darauf aufmerksam gemacht, daß Mischformen vorkommen. Oft ist der genaue Mechanismus immunopathologischer Phänomene beim Menschen noch unbekannt.

1. Humorale Immunoreaktionen

a) Direkte cytotoxische und histotoxische Immunoreaktionen

Wir sprechen von einer humoralen cytotoxischen bzw. histotoxischen Immunreaktion, wenn ein Zell- bzw. Gewebsschaden auf eine Antikörpereinwirkung gegen zell- bzw. gewebseigene antigene Determinanten zurückzuführen ist. In der Klinik kommen Iso- und Autoantikörper für diese Schädigung in Frage.

Die verschiedenen Mechanismen einer antikörperbedingten Zellschädigung seien am Beispiel der Erythrocyten illustriert:

Komplementunabhängige Phagocytose. Das Fragment „Fc" der IgG-Globuline weist cytophile Eigenschaften auf, welche für die Haftung an Makrophagen verantwortlich sind. Polymorphkernige Leukocyten weisen keine Receptoren für dieses Fragment auf. Es handelt sich um eine „Opsonisierung" ohne Chemotaxis. Mit IgG beladene Erythrocyten werden von Makrophagen aufgenommen, wenn ein unmittelbarer Kontakt zwischen den Zellen hergestellt ist. In vitro kann der Kontakt z.B. durch Zentrifugation hergestellt werden, in vivo vor allem in der Milz, wo die Erythrocyten in konzentrierter Form verlangsamt durch die Maschen des reticuloendothelialen Systems geschleust werden.

Komplementbedingte Phagocytose. Auf Grund der heutigen Kenntnisse wird die Komplementkettenreaktion ausgelöst, wenn γ-G- oder γ-M-Globulin zur Aggregation kommt. Dabei erscheint die Anlagerung mindestens zweier Fc-Fragmente die entscheidende Rolle zu spielen. Für γ-G-Globulin bedeutet dies, daß zwei Antikörpermoleküle in unmittelbarer Nachbarschaft zur Wirkung kommen müssen. Zur Erfüllung dieser Bedingung an der Erythrocytenoberfläche ist eine große Zahl von γ-G-Molekülen notwendig (1000 oder mehr, je nach Verteilung der antigenen Determinanten). γ-M-Moleküle enthalten in sich 6 Fc-Fragmente. Ein einziges γ-M-Molekül, welches zur Reaktion mit antigenen Determinanten kommt, kann zu einer intermolekulären Aggregation von Fc-Fragmenten führen. Wahrscheinlich spielen Antigen-Antikörper-Bindungskräfte eine Rolle, sowie die Anordnung antigener Determinanten an der Erythrocytenoberfläche. Komplement wirkt über 2 Mechanismen opsonierend. Erstens werden Komplementspaltprodukte frei, welche auf phagocytäre Zellen einen chemotaktischen Reiz ausüben. Zweitens haben phagocytäre Zellen Receptorstellen für Komplementbestandteile (wahrscheinlich C'3). Es handelt sich hier um eine starke Opsonisierung, die auch in Regionen starker Blutströmung zum Erfolg führt. Derart opsonisierte Erythrocyten werden vornehmlich in der Leber aus dem strömenden Blut eliminiert. Die Leber hat gegenüber den anderen Geweben, welche reich an reticuloendothelialen Elementen sind, den Vorzug des weit größeren Minutendurchströmungsvolumens.

Komplementbedingte Zell-Lyse. Komplement wird unter gleichen Bedingungen fixiert, wie im vorhergehenden Paragraphen dargelegt. Die mit Komplement beladenen Erythrocyten sind auch opsoniert und werden phagocytiert, wenn genügend Zeit dafür vorhanden ist. Sonst spielt sich die Komplementkettenreaktion bis zu den terminalen Stufen (C'7, 8, 9) ab, welche die Zellmembran schädigen. Zuerst tritt Wasser in die geschädigten Erythrocyten ein (Schwellung im Sinne der Sphaerocytose), was zu einer Vergrößerung der entstandenen Löcher führt. Sind diese groß genug für den Durchtritt von Hämoglobinmolekülen, beginnt das Phänomen der Hämolyse.

Ein Sonderfall der cytotoxischen Immunreaktion liegt in Form der sog. *partiellen Autoimmunreaktion* vor. Hier wird angenommen, daß ein chemisch einfacher Körper durch Koppelung mit autologem Trägereiweiß zu einem neuen Antigen wird, das teils körperfremd, teils körpereigen ist (partielle Autoimmunreaktion). Ist der autologe Anteil des Antigens ein Bestandteil einer Zellmembran, können daraus die drei oben beschriebenen Konsequenzen für die Zelle im Falle einer Immunreaktion entstehen.

b) Indirekte cytotoxische und histotoxische Immunreaktion

Wir sprechen von einer indirekten Histotoxizität, wenn ein Gewebeschaden durch Antigen-Antikörper-Komplexe oder durch die im Gefolge einer Immunreaktion freigesetzten biogenen Amine zustandekommt.

Mit der Aufklärung der Pathogenese der experimentellen Serumkrankheit wurde erstmals erkannt, daß zirkulierende Antigen-Antikörper-Komplexe zu einer disseminierten Vasculitis

führen können. Seither hat es sich gezeigt, daß diese Art einer pathogenen Immunreaktion beim Menschen nicht selten vorkommt. Kurz zusammengefaßt liegt folgender Mechanismus vor: lösliche Antigen-Antikörper-Komplexe (kurz Immunkomplexe genannt), welche nicht durch das reticuloendotheliale System aufgefangen werden, lagern sich in kleineren Arterien, Arteriolen und in den Glomerulumschlingen subendothelial nieder. Die Lokalisation der Ablagerung wird wahrscheinlich durch zusätzliche Faktoren (z. B. entzündlicher Vorgang irgendwelcher Art) begünstigt. Am Ort der Ablagerung wirkt sich die Komplementfixation mit allen Folgen aus: die Freisetzung von Spaltprodukten löst einerseits direkt entzündliche Phänomene aus, andererseits werden durch den chemotaktischen Reiz polymorphkernige Leukocyten angezogen. Letztere phagocytieren die Immunkomplexe, gehen dabei z.T. örtlich zugrunde. Dadurch werden leukocytäre Stoffe frei, wohl in erster Linie lysosomaler Herkunft, welche ihrerseits chemotaktisch und phlogistisch wirken. Das Resultat ist eine mehr oder weniger akute Vasculitis. Diese Vasculitis hat besonders deletäre Folgen, wenn sie sich innerhalb der Nierenglomerula abspielt. Hier kommt es nämlich zur Destruktion des Filtrationsmechanismus. Ferner wirkt sich der Umstand ungünstig aus, daß polymorphkernige Leukocyten nur von einer Seite her Zugang haben. Wenn die Immunkomplexe die Basalmembran Richtung Epithelzellen überschritten haben, entsteht ein praktisch irreversibler Schaden.

Immunkomplexe können ferner durch Anlagerung an die Blutzellen, vornehmlich der Leukocyten und Thrombocyten, pathogen sein. Die Leuko- und Thrombopenie der Serumkrankheit sind dadurch erklärbar. Wahrscheinlich beruhen gewisse Formen medikamentöser Cytopenie ebenfalls auf diesem Mechanismus.

Die zweite Form der indirekten Histotoxicität ist am Beispiel der urticariellen Reaktion und am Beispiel des anaphylaktischen Schockes bekannt. In beiden Fällen ist der Schaden durch biogene Amine bedingt, bei der urticariellen Reaktion lokaler Natur, im anaphylaktischen Schock in generalisierter Form. Die urticarielle Reaktion beruht auf der Reaktion von γ-E-Antikörpern mit dem entsprechenden Antigen. γ-E-Antikörper scheinen eine besondere Affinität zu Gewebsbasophilen zu haben. Durch die Immunreaktion werden biogene Amine aus diesen Gewebsbasophilen freigesetzt. Der anaphylaktische Schock ist entweder eine generalisierte Form einer „urticariellen Reaktion", oder Folge einer massiven Komplementfixation. Im Verlaufe einer Komplementfixation wird nämlich ein Stoff frei, den man „Anaphylatoxin" nennt, und der i.v. verabreicht Symptome des anaphylaktischen Schockes auslöst.

c) Passive cytotoxische und histotoxische Immunreaktion

Ein Zell- bzw. Gewebsschaden kann auch dadurch zustande kommen, daß eine heterologe antigene Determinante sich direkt an die Zell- bzw. Gewebsstruktur anlagert, wobei im Falle einer Antikörperreaktion das Zell- bzw. Gewebesubstrat infolge der unmittelbaren Nachbarschaft in Mitleidenschaft gezogen wird. Prinzipiell kommen die oben beschriebenen drei Mechanismen auch für die passive Cytotoxicität in Frage. Hier sei nur das Beispiel der penicillinallergischen hämolytischen Anämie angegeben: Benzylpenicilloyl (BPO) lagert sich fest an die Oberfläche der Erythrocyten an. Wenn die Erythrocyten stark mit BPO behaftet sind und der Patient über einen hohen Titer von Anti-BPO-Antikörpern verfügt, kommt es zu einer immunohämolytischen Anämie. In diesem Falle erleiden die Erythrocyten „unschuldigerweise" die Konsequenzen einer an ihrer Oberfläche sich abspielenden Immunreaktion.

2. Celluläre Immunreaktionen

Bei den cellulären Immunreaktionen ist eine Ordnung des Stoffes in der Form, wie sie bei den humoralen Immunreaktionen vorgenommen wurde, nur bedingt möglich. Direkte, indirekte sowie passive Histo- und Cytotoxicität sind z.T. eng miteinander verknüpft. Es scheint daher notwendig zu sein, eine allgemeine Darstellung an den Anfang zu stellen und später für die verschiedenen Formen cellulärer Immunreaktionen typische Beispiele zu bringen.

Die cellulären Immunreaktionen, auch Spätreaktionen genannt, können heute als entwicklungsgeschichtlich frühe, thymusabhängige immunologische Reaktionen angesprochen werden, wobei die antigensensitiven Thymuszellen als Träger einer primären Erkennungsreaktion zu gelten haben. Völlig unklar ist allerdings, wie die Reaktion ihrer Receptoren mit dem kongruenten Antigen eine Proliferation und weiter eine Differenzierung in bestimmte Effektorzellen (spezifisch sensibilisierte Zellen) auslöst. Wir können bisher nur allgemein sagen, daß mehrere Faktoren dafür verantwortlich sind, wobei Art, Dosis und Applikationsweg des Antigens die größte Rolle zu spielen scheinen.

So darf das Überwiegen cellulärer Immunreaktionen bei der Transplantatabstoßung und auch bei den organlokalisierten Autoimmuner-

krankungen mit dem Einfluß schwacher Gewebsantigene in Zusammenhang gebracht werden. Die Abwehr gegen maligne entartetes Gewebe mag auf einem ähnlichen Prinzip beruhen.

Die Bedeutung der Antigendosis läßt sich an Hand vieler Beispiele belegen. Hier mag der Hinweis genügen, daß vor allem Virusinfektionen mit längerer Inkubationsdauer, und unter den bakteriellen Infektionen die chronisch fortschreitenden Erkrankungen (z.B. Tuberkulose) überwiegend mit der Bildung spezifisch sensibilisierter Zellen einhergehen. Die Bedeutung der Antigendosis geht ferner aus gut definierten Experimenten hervor. So starke Antigene wie Ovalbumin erzeugen beispielsweise im Meerschweinchen in Dosen von kleiner als 1 γ ausschließlich eine celluläre Immunreaktion. Eine spätere Dosiserhöhung wird zusätzlich mit einer Antikörperbildung beantwortet.

Zum Applikationsweg ist zu sagen, daß in der Reihenfolge subcutan, i.m., intraperitoneal und i.v. bei gleicher Antigendosis eine Steigerung der Antikörperbildung erkennbar ist. Entsprechend geringer ist die Chance einer cellulären Immunreaktion.

Weitere wesentliche Befunde zum Mechanismus und zum Auftreten von cellulären Immunreaktionen haben Versuche mit synthetisierten Antigenen und haptenisierten Proteinen erbracht. Die Koppelung von Dinitrophenol an Rinderserumalbumin (BSA) führt in der Regel zu einer Antikörperbildung. Um eine celluläre Immunreaktion auslösen zu können, ist es notwendig, den Haptenträger, d.h. in diesem Falle BSA, im Molekül zu verkleinern. Versuche mit synthetisierten Antigenen erlauben eine ungefähre Aussage über die Größe des Immungens für celluläre Immunreaktionen. Während ein Dinitrophenol-polylysin-butylamid von 4—6 Gliedern als Träger einer Determinante für eine Antikörperbindung ausreicht, ist mit diesem Komplex erst eine celluläre Immunreaktion auslösbar, wenn die Polylysinkette auf 8—9 Glieder erhöht wird. Aus diesen Versuchen geht die Bedeutung des Antigenträgers für celluläre Immunreaktionen hervor. Er allein kann das Fortschreiten einer cellulären Immunreaktion unterhalten, d.h. allein, oder sogar mit einem anderen Hapten versehen, zur Sensibilisierung eingesetzt werden. Die hieraus resultierenden Zellpopulationen sind zwar nicht einheitlich, erklären aber die Vielfalt und das große Spektrum cellulärer Immunreaktionen und Kreuzreaktionen, wie sie am Beispiel des Kontaktekzems in der Humanpathologie am besten bekannt sind. Eine ähnliche Erklärung cellulärer Immunreaktionen kann bei Virusinfektionen angenommen werden. Aus Arbeiten von Koprowski wissen wir, daß sich die Abwehr gegen intracelluläre Viren auch gegen die Wirtszelle selbst richten kann, die als Antigenträger fungiert. Auslösend für eine celluläre Immunreaktion können hierbei einerseits die intracellulären Viren oder virusbedingte neue Antigene und schließlich Proteinbruchstücke verantwortlich sein, die durch ihre Verwandtschaft mit normalen Zellproteinen die Basis für Autoimmunisierungen schaffen.

Untersuchungen über den Mechanismus der Tuberkulinreaktion haben zur Entdeckung von Substanzen geführt, die für das Zustandekommen einer cellulären Immunreaktion eine besondere Bedeutung haben. Einerseits wurde beim Menschen ein dialysierbarer Faktor aufgedeckt (Transferfaktor), welcher die celluläre Überempfindlichkeit auf einen nicht sensibilisierten Empfänger übertragen kann. Andererseits wurden eine Reihe von Effektorsubstanzen beschrieben. Einer der wichtigsten Stoffe ist der sog. Makrophageninhibitionsfaktor, welcher für das Anhalten zufällig zirkulierender Makrophagen verantwortlich ist. Der Faktor bildet auch die Grundlage eines in vitro-Tests zum Nachweis einer cellulären Immunreaktion. Der Faktor wird offensichtlich aus sensibilisierten Zellen in Gegenwart des Antigens freigesetzt. Die Wanderung der normalen Makrophagen in einem Medium mit tuberkulinsensibilisierten Zellen ohne Antigen bleibt erhalten, wird aber gehemmt nach Zugabe desselben. Bemerkenswerterweise genügen weniger als 5% sensibilisierte Lymphocyten, um über 90% normaler Makrophagen in ihrer Migration zu hemmen. Der Faktor wird zudem nur aus vitalen, zur Proteinsynthese fähigen Lymphocyten freigesetzt. Er ist hitzestabil, nicht dialysierbar und ein Protein mit einem Molekulargewicht vergleichbar dem Albumin. In 10facher Konzentration wird bei intracutaner Injektion am Meerschweinchen Rötung der Haut mit mononucleärer Infiltration erzeugt.

Über weitere Faktoren, vor allem einen Stoff, der auf polymorphkernige Leukocyten chemotaktisch wirkt, sind die Untersuchungen noch nicht abgeschlossen.

a) Direkte cytotoxische und histotoxische Immunreaktionen

Die Fähigkeit spezifisch sensibilisierter T-Lymphocyten, in der Gewebekultur Zellen zu zerstören, stellt die Grundlage unserer pathogenetischen Vorstellungen zum Wirkungsmechanismus einer direkten cellulären Cytotoxicität dar. Während die Analyse von Receptoren, die bei Antigen-Antikörper-Reaktionen von Bedeutung

sind, weitgehend abgeschlossen ist, kann über die Receptoren von spezifisch sensibilisierten Zellen noch nichts Endgültiges gesagt werden. Die Art der Reaktion und das breite Spektrum derselben lassen jedoch vermuten, daß der bloße Kontakt spezifisch sensibilisierter Zellen mit einem Antigenträger für den Ablauf der Reaktion ausreicht. Weniger scheint nach den bisherigen Kenntnissen die Festigkeit der Bindung zwischen den Receptoren von Bedeutung zu sein.

Direkte celluläre Cyto- und Histotoxicität spielt sehr wahrscheinlich bei der Verwerfung von Transplantaten die größte Rolle. Experimentelle Untersuchungen an transplantierten sowie auch autochthonen Tumoren lassen vermuten, daß die Abwehr gegen maligne entartetes Gewebe auch auf diesem Prinzip beruht. In der humanen Immunpathologie konnten Hinweise für direkte cytotoxische Immunreaktionen bei Neuroblastomen sowie Colontumoren gewonnen werden.

Wie im Falle humoraler Immunreaktionen muß in diesem Zusammenhang auch auf die *partielle Autoimmunreaktion* hingewiesen werden. Im Gegensatz zu den bereits erörterten humoralen partiellen Autoimmunreaktionen ist dieses Phänomen für die celluläre Immunologie am Beispiel des Kontaktekzems in der Humanpathologie allgemein bekannt. Eine chemisch einfache Substanz verbindet sich derart mit einem in der Epidermis gelegenen autologen Eiweißkörper, daß ein neues Antigen entsteht, gegen welches der Organismus sich sensibilisieren kann. Spezifisch gegen dieses aus einer heterologen und einer autologen antigenen Determinante bestehende Antigen gerichtete Thymuslymphocyten kommen zur Reaktion, was unter dem Bilde einer Spongiose der Epidermis klinisch in Erscheinung tritt.

b) Indirekte cyto- und histotoxische Immunreaktionen

Dieser Mechanismus ist in Form der Tuberkulinreaktion allgemein bekannt. Den Ablauf der Reaktion stellt man sich folgendermaßen vor: Im Gewebe liegendes Antigen reagiert mit sensibilisierten Thymuslymphocyten. Folge dieser Reaktion ist die Freisetzung verschiedener, biologisch aktiver Prinzipien:

1. des Makrophagen Inhibitionsfaktors, welcher für das Anhalten zufällig zirkulierender Makrophagen verantwortlich ist;
2. eines Stoffes, der auf polymorphkernige Leukocyten chemotaktisch wirkt.

Die Zerstörung des Gewebes kommt sekundär bzw. indirekt zustande.

c) Passive cytotoxische und histotoxische Immunreaktionen

Dieser Mechanismus muß aus theoretischen Überlegungen diskutiert werden. In Analogie zur humoralen, passiven Cytotoxicität würden hier Thymuslymphocyten mit einer der Zelle aufsitzenden, heterologen, antigenen Determinanten reagieren, wobei die Zellen unschuldigerweise mitgeschädigt würden. Bei Virusinfektionen ist ein solcher Mechanismus auf Grund unserer bisherigen Kenntnisse am ehesten denkmöglich, zumal die Abwehr gegen intracelluläre Viren gleichzeitig gegen den Antigenträger, d.h. die Wirtszelle gerichtet sein kann.

3. Therapie

Experimentelle Untersuchungen der letzten 10—15 Jahre haben wesentlich dazu beigetragen, die grundsätzlichen Möglichkeiten zur Unterdrückung von Immunoreaktionen aufzuklären. Danach lassen sich folgende Prinzipien zur Beeinflussung von Immunreaktionen unterscheiden:

1. Verhinderung einer Entwicklung von Stammzellen in immunkompetente Zellen (durch neonatale Thymektomie bzw. und/oder Bursektomie, bei Erwachsenen durch Thymektomie sowie Röntgenbestrahlung und Bursektomie).
2. Zerstörung oder Inaktivierung von immunokompetenten Zellen, so daß eine Interaktion mit dem Antigen unterbunden wird (Antilymphocytensera und Röntgenstrahlen).
3. Verhinderung eines Kontaktes zwischen Antigen und immunkompetenten Zellen (spezifische Beladung des Antigens, bzw. der antigenen Determinanten mit Antikörpern, möglicherweise auch mittels Röntgenstrahlen oder Steroidhormonen).
4. Beeinflussung der induktiven Phase der immunologischen Primärreaktion nach Antigenkontakt (Antimetabolite).
5. Verhinderung einer Vermehrung und Ausdifferenzierung von stimulierten Zellen (Röntgenstrahlen, radioaktiv markierte Agentien, Antimetabolite).
6. Hemmung der Protein-, d.h. der Immunglobulinsynthese (Aminosäurenanaloge, Puromycin).
7. Antigenbedingte Toleranzinduktion.

Die therapeutische Beeinflussung von Immunreaktionen hat im letzten Jahrzehnt für die Klinik eine zunehmende Bedeutung erlangt. Sie wird bei der Transplantatabstoßung, der Behandlung von Autoimmunerkrankungen, sowie proliferativen Erkrankungen des lymphoretikulären Systems eingesetzt. Die wichtigsten Be-

handlungsprinzipien sind: Bestrahlung, Hormontherapie, Chemotherapie und Antikörper gegen immunkompetente Zellen. Während die Anwendung von Strahlen zur Unterdrückung von Immunreaktionen in der Humanpathologie einen kleinen Raum einnimmt, verdienen die drei anderen Behandlungsprinzipien wegen ihrer breiten Anwendung und vieler ungelöster Probleme eine ausführlichere Besprechung.

a) Bestrahlung

Aus Tierexperimenten weiß man, daß die Strahlendosiswirkung auf Immunreaktionen von der Strahlendosis und der Art der Immunreaktion abhängig ist. Die Strahlenwirkung tritt am deutlichsten bei Primärreaktionen zu Tage, wenn Strahlendosis und Antigen gleichzeitig verabreicht werden. Zur Unterdrückung von Sekundärreaktionen sowie von cellulären Reaktionen sind in der Regel höhere Strahlendosen notwendig. Grundsätzlich darf man sagen, daß eine Bestrahlung dann am wirksamsten ist, wenn die induktive Phase der Immunantwort gestört wird. Bereits sensibilisierte Zellen werden erst durch Strahlendosen geschädigt, die in der Regel mit dem Leben des Individuums nicht mehr vereinbar sind. Aus Experimenten weiß man, daß Strahlendosen, welche in der Lage sind, alle Immunreaktionen zu unterdrücken, innerhalb weniger Wochen durch nicht beherrschbare Infektionen zum Tode führen.

Während Ganzkörperbestrahlungen, die alle Immunreaktionen unterdrücken, nicht mit dem Leben vereinbar sind, haben Ganzkörperbestrahlungen in kleinen Dosierungen nach einer kurzen Hemmphase einen aktivierenden Einfluß auf das Immunsystem. Ähnliches kann man auch bei intensiver Lokalbestrahlung beobachten. Offensichtlich werden aus dem strahlengeschädigten Gewebe Substanzen freigesetzt, die eine Aktivierung des funktionstüchtigen Immunsystems bewirken und somit sekundär einen aktiven Immunvorgang in Gang setzen bzw. unterhalten. Lokale Bestrahlungen werden heute zur Unterdrückung von Transplantatabstoßungen eingesetzt. In Verbindung mit einer immunosuppressiven Chemotherapie hat sich diese Art der Strahlenbehandlung als nützlich erwiesen. Die zum Teil große Bedeutung einer Strahlentherapie bei gewissen lymphoproliferativen Erkrankungen soll hier nicht besprochen werden.

b) Hormontherapie

Vor der Entdeckung des Cortisons als Therapeuticum wurden zur Unterdrückung von Immunreaktionen fiebersenkende, analgetisch wirksame, entzündungshemmende und membranabdichtende Medikamente eingesetzt. Als wichtigste Stoffgruppen sind in diesem Zusammenhang Salicylate, Pyrazolone und Antihistaminica zu nennen.

Seit 20 Jahren, ausgehend von Beobachtungen an der Mayoklinik, haben Corticosteroide einen besonderen Platz in der Therapie. Sie konnten die eben genannten Stoffgruppen, von bestimmten Indikationen abgesehen (gewisse Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises) in der Therapie von Immunopathien z. T. verdrängen bzw. wesentlich ergänzen.

Die therapeutischen Wirkungen des Cortisons sind vielfältig. Auf Grund hinreichender experimenteller und klinischer Erfahrungen sind eine entzündungshemmende, membranabdichtende, antitoxische und Antischockwirkung gut definiert. Zur immunosuppressiven Wirkung des Cortisons ist eine endgültige Stellungnahme z. Z. noch nicht möglich. Einerseits ist unbewiesen, inwieweit Cortison unmittelbar auf die Interaktion zwischen Antigen und Antikörper einen Einfluß hat, andererseits lassen experimentelle Untersuchungen daran denken, daß durch Cortison die induktive Phase der Immunantwort verhindert oder beeinflußt werden kann, nicht hingegen die bereits in Gang gesetzte Immunantwort. Interessanterweise muß Cortison zu diesem Zweck bereits mehrere Tage vor Beginn der Immunisierung gegeben werden. Die schnelle Wirkung der Corticosteroide bei allen allergischen Reaktionen sehr unterschiedlicher Genese (von Insektenantigenen bis zu Arzneimitteln) dürfte in erster Linie auf antientzündlichen, antitoxischen, sowie membranabdichtenden Eigenschaften beruhen.

c) Chemotherapie

Bei einer Anzahl von Autoimmunopathien (immunhämolytische Anämie, chronisch idiopathische thrombopenische Purpura, Lupus erythematodes visceralis [LEV] wird auch heute noch die Therapie anfänglich auf Corticoide beschränkt). Die Erfahrungen der letzten 10 Jahre haben aber gezeigt, daß die Unterdrückung von Immunreaktionen ausschließlich mit Corticosteroiden in wirksamen Dosen von 60—120 mg Cortison pro Tag, bzw. 15—30 mg Prednison pro Tag mit einer erheblichen Quote von Nebenwirkungen belastet ist. Aus diesem Grund sucht man vermehrt nach Medikamenten, welche auch bei langdauernder Verabreichung ohne wesentliche Nebenwirkungen vertragen werden. Zur Zeit hat sich uns folgendes Schema für langfristige Behandlungen bewährt:

1. Verwendung von Steroiden als bestbewährtes antiinflammatorisches Agens, je nach Bedarf mit initialer hoher Dosierung.

2. Verwendung von Immunsuppressiva in denjenigen Fällen, in welchen die alleinige Verabreichung von Steroiden nach 6—8 Wochen mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden wäre. In besonders schweren Fällen erscheint uns schon heute eine sofortige Kombinationstherapie angezeigt (LEV mit Nierenbeteiligung, chronisch aktive Hepatitis).

Bei der Erforschung neuer Möglichkeiten zur Unterdrückung immunologischer Reaktionen gingen die Interessen der Forschergruppen z.T. sehr auseinander. Einige Untersucher konzentrierten sich auf die Behandlung immunologisch bedingter Erkrankungen des Menschen. Andere Gruppen richteten ihre Aufmerksamkeit lediglich auf das Transplantationsproblem. Schließlich waren weitere Gruppen mit alleinigen Fragen des Stoffwechsels sowie des sog. Turnover von Zellen befaßt, die charakteristisch für blutbildende und maligne entartete Gewebe sind.

Wegen des weiten Spektrums der Interessen und der in den letzten 10 Jahren angestellten Untersuchungen verschiedener Forschergruppen ist es schwer geworden, die Bedeutung ihrer Untersuchungen im einzelnen voll einzuschätzen. Wir haben deshalb in dem einleitenden Kapitel ausführlich auf die Kinetik der Immunbeantwortung hingewiesen. Hier wird vor allem deutlich, wie sehr Immunreaktionen der Variation mehrerer, von einander unabhängiger Faktoren unterworfen sind (Antigendosis und Stimulus, Zahl der antigenstimulierten, immunkompetenten Zellen, Zahl und Effektivität der funktionellen antikörperbildenden Zellen, regulierende Faktoren, die für den Austritt von immunkompetenten Zellen verantwortlich sind, bzw. die Antikörperbildung steuern). Die genannten Tatsachen zeigen, wie sehr das Problem der immunosuppressiven Behandlung zur Zeit noch ein Problem der Grundlagenforschung ist, und daß zum Verständnis auf die Darstellung experimenteller Ergebnisse in diesem Zusammenhang nicht verzichtet werden kann. Es ist allerdings nicht möglich, hier eine vollständige Beschreibung vorzunehmen. Zu diesem Zweck sei auf die Übersicht von T. Makinodan u. Mitarb. hingewiesen. Die dort zusammengefaßten experimentellen Erfahrungen zeigen deutlich, wie heterogen die Ergebnisse einer Beeinflussung immunologischer Reaktionen bei ein und derselben Species mit ein und demselben Medikament sein können. Die großen Unterschiede können eigentlich nur mit einer großen Variabilität der Versuchsbedingungen erklärt werden. Diese Tatsache wird am besten verständlich, wenn man sich vor Augen führt, welchen Einfluß allein die Wahl des antigenen Stimulus auf die Beeinflussung von Immunreaktionen mit verschiedenen Substanzen hat.

Zum Verständnis der heute vornehmlich eingesetzten immunosuppressiven Therapie sollen kurz einige wichtige Befunde von Sterzl erwähnt werden. Der Autor wählte als Versuchstiere neugeborene Kaninchen, die Milzzellen von erwachsenen, mit Brucella suis-Antigen immunisierten Kaninchen transferiert bekamen. Die Untersuchungen zeigen (Tabelle 1 und Abb. 1), daß die ruhende immunkompetente Zelle (X-Zelle) nach dem Kontakt mit den Antigenen in eine Zelle mit proliferativer Aktivität (Y-Zelle) übergeht und erst bei Fortdauer des Antigenkontaktes eine Ausdifferenzierung in eine antikörperbildende Zelle (Z-Zelle) erfährt. In der Phase des Übergangs von der Y- zur Z-Zelle werden spezifische Ribonukleinsäuren gebildet. Diese Phase ist 6-Merkaptopurin-sensibel. Während hohe Antigendosen spontan zu einer Entwicklung antikörperbildender Zellen (zunächst vom 19S-Typ) führen, erreichen kleine Dosen lediglich eine Proliferation bis zur Y-Zelle. Es wird also verständlich, daß sowohl der antigene Stimulus als auch externe Inhibitoren (vor allem 6-Mercaptopurin) die Proliferation zur antikörpersynthetisierenden Zelle limitieren. Wie das Schema von Sterzl zeigt (Abb. 1), ist die induktive Phase (Kontakt des Antigens mit Makrophagen und/oder immunokompetenten Zellen) strahlensensibel. Wieweit Steroidhormone oder Antilymphocytensera diese induktive Phase beeinflussen können, ist noch nicht hinreichend erforscht. Die Ergebnisse von Sterzl zeigen weiterhin, daß, wenn die proliferative Phase von aktivierten Zellen unbeeinflußt fortdauert, offensichtlich eine Regulation eingetreten ist, die die γ-Globulinsynthese kontrolliert.

Diese Phase einer Fortdauer der Proliferation aktivierter Zellen haben wir bei allen Autoimmunerkrankungen des Menschen zu berücksichtigen. Wir können also lediglich die Phase der heranreifenden Y- bis Z-Zellen mit den Agentien treffen, wobei die Kurzlebigkeit der antikörpersynthetisierenden Zellen von 2—3 Tagen unsere Therapiemöglichkeiten begünstigt. Wir dürfen somit beim Menschen nicht von einer kausalen sondern lediglich symptomatischen Therapie eines Autoimmunprozesses sprechen.

In Tabelle 1 sind einige wichtige Stoffgruppen mit immunosuppressiver Wirkung zusammengefaßt. Es handelt sich dabei zweifelsohne nur um die Auswahl der wichtigsten Substanzen. Über den Wirkungsmechanismus derselben ist unser Wissen im einzelnen noch lückenhaft. So ist von den alkylierenden Substanzen mit ihrem Angriffspunkt am Zellkern eine Veränderung an den Nucleinsäureketten und den Chromosomen nachgewiesen. Die Antimetabolite sind

Tabelle 1. (Šterzl, 1969)

Typ der Inhibitoren	Substanz	Dosis (mgm/100 gm) Körpergewicht	Inhibition der Antikörperbildung	Toxicität
Pyrimidin	5-Fluorouracil	2,0	0	+
		1,0	0	0
	5-Bromouracil	5,0	0	0
		2,0	0	0
	6-Azauracil	1,0	0	0
		0,5	0	0
	6-Azauridin	50,0	0	+
		5,0	0	0
	6-Azathymin	2,0	0	0
		1,0	0	0
Purin	6-Mercaptopurin	1,0	+	+
		0,5	+	0
		0,05	±	0
	Buthiopurin	8,0	+	+
		4,0	+	0
		2,0	±	0
		1,0	±	0
	6-Thioguanin	0,1	+	+
		0,05	+	0
		0,02	+	0
		0,01	0	0
	6-Thioguanosin	0,5	+	+
		0,1	+	0
Folsäure	Aminopterin	0,15	0	+
		0,05	0	0
		0,025	0	0
		0,01	0	0
Mitosehemmer	Colchicin	0,2	0	+
		0,05	0	0
	Actinomycin C	0,002	0	+
		0,001	0	0
Alkylierende Substanzen	TS-160 (Trichlorethylamin)	0,5	—	+
		0,2	0	0
		0,1	0	0
	Cyklophosphamid (Endoxan, Cytoxan)	5,0	0	+
		2,5	0	+
		2,0	0	+

als falsche Bausteine anzusehen. Sie greifen auf diese Weise in den Zellstoffwechsel ein. Die Alkaloide und Methylhydrazinderivate sind Mitosehemmer. Die Antibiotica hemmen die DNS-Synthese (Mitomycin) oder RNS-Synthese (Aktinomycin). Ferner ist Chloramphenicol ein kompetitiver Hemmer der M-RNS, Streptomycin verfälscht die Übertragung des genetischen Codes von der M-RNS auf die Polyribosomen. Puromycin stört die Verknüpfung von Polypeptidketten als Antagonist der Transfer-RNS.

Eine vollständige Darstellung der experimentell und klinisch beobachteten *Nebenwirkungen* der erwähnten Chemotherapeutica ist in diesem Kapitel nicht möglich. Wir beschränken uns deshalb auf kurze Hinweise über mögliche cytotoxische, cancerogene und teratogene Effekte.

Die cytotoxische Wirkung kommt am deutlichsten in einer Schädigung hämatopoetischer Organe zum Ausdruck (Agranulocytosen, Thrombocytopenien, Anämien, sowie totaler Markaplasien). Das Auftreten von Centrosphären mag ebenfalls toxischer Genese sein. Gastrointestinale Beschwerden, Leberschädigungen, hämorrhagische Cystitiden und Haarausfall als wesentliche Komplikationen können als lokale cytotoxische Wirkungen gedeutet werden. Die genannten Nebenwirkungen sind stark dosis- und speciesabhängig und für die einzelnen Medikamente z.T. gut definiert. Sie können bei entsprechend vorsichtiger Therapie vermieden werden.

Zu den radiomimetischen Wirkungen immunosuppressiver Substanzen gehört die In-

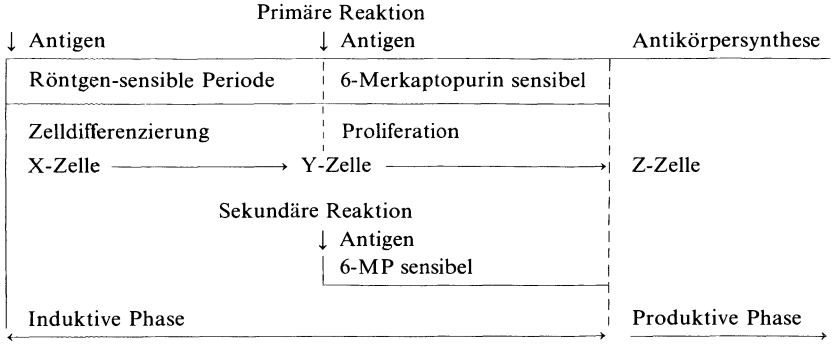


Abb.1 (Šterzl, 1967)

duktion maligner Tumoren und Leukosen (Hunstein, Schmähl, Doak u. Mitarb.).

Teratogene Wirkungen, gemessen an Chromosomenschädigungen und -aberrationen sind ebenso wie die zuvor beschriebenen Nebenwirkungen stark dosis-, species- und medikamentabhängig. Unterschiede in den klinischen und experimentellen Ergebnissen, wie sie Arbeiten von Kroh, Jensen, Søborg, Githens, Schmid, Bauchinger und Perings erkennen lassen, weisen auf die Notwendigkeit entsprechender Untersuchungen bei jeder Langzeittherapie in der Humanpathologie hin.

d) Antikörpertherapie

Das Wissen über die Wirkungsweise von Antikörpern gegen immunkompetente Zellen (Antilymphocytensera) ist noch lückenhaft. Bisher ist die Annahme berechtigt, daß ALS vorwiegend die cellulären Immunreaktionen beeinflußt. Die Lymphocyten werden wahrscheinlich mit einem Film von Antilymphocyten-Antikörpern besetzt, so daß jeder Kontakt mit dem Antigen unterbunden wird. Dieser Wirkungsmechanismus, der vorwiegend die induktive Phase einer Immunreaktion betrifft, ist durch Erfahrungen zur Unterdrückung von Abstoßungskrisen in der Transplantationsimmunologie am besten belegt. Ein weiterer Hinweis dafür, daß in erster Linie die induktive Phase durch ALS beeinflußt wird, ergibt sich aus Experimenten, die erkennen lassen, daß es mit Hilfe von ALS möglich ist, eine spezifische immunologische Toleranz gegen Transplantationsantigene zu erzielen. Über das Schicksal der antigensensitiven Zelle nach dem Kontakt mit dem Antiserum liegen noch keine endgültigen Ergebnisse vor. So kann zur Zeit noch nicht entschieden werden, ob der funktionellen Beeinträchtigung die anschließende Zerstörung der Zelle folgt.

Ein weiterer möglicher Angriffspunkt von Antilymphocytenserum wird von Guttmann postuliert. Danach können Antilymphocytensera durch Kreuzreaktion mit Transplantationsantigenen eine Maskierung und damit Abschwächung der Antigenizität des Transplantates bewirken.

Die im Experiment nachgewiesene immunosuppressive Wirkung von Antilymphocytenserum veranlaßte zu einer relativ frühen Anwendung dieses Behandlungsprinzips in der Humanpathologie. Die zunächst guten Erfahrungen bei der Verhinderung von Transplantatabstoßungen wurden durch gehäuft auftretende Nebenwirkungen, erhöhte Bereitschaft zu schwer beherrschbaren Infekten erheblich gedämpft. Ungelöst ist außerdem die Frage, ob eine vermehrte Entwicklung maligner Tumoren mit der Anwendung von Antilymphocytenserum in Zusammenhang steht.

Es müssen also vorläufig noch weitere Ergebnisse der experimentellen Immunpathologie abgewartet werden, bevor Antilymphocytenglobuline als neues Behandlungsprinzip auf breiterer Basis eingesetzt werden können.

e) Klinische Beispiele

An zwei Beispielen von Autoimmunerkrankungen des Menschen soll die Bedeutung einer immunosuppressiven Therapie erläutert werden. Als Erkrankungen wurden der Lupus erythematodes visceralis (LEV) und die aktive, chronische Hepatitis gewählt. Während beim LEV schon langjährige Erfahrungen vorliegen und klare Richtlinien erarbeitet werden konnten, werden bei der aktiven, chronischen Hepatitis erst seit wenigen Jahren Immunosuppressiva eingesetzt. Die Beispiele sind geeignet, Wirkung und Problematik dieser Therapie kurz aufzuzeigen.

α) Behandlung von Patienten mit Immunovasculitis. Zu dieser Gruppe zählen wir vor allem den Lupus erythematodes visceralis (LEV), ver-

schiedene Formen cutaner Vasculitis und die Polyarteriitis nodosa. Andere Vasculitiden müssen pathogenetisch noch besser erforscht werden, bevor wir sie zu dieser Gruppe zählen können. Am besten definiert ist die Vasculitis des LEV (Autoimmunkomplex Vasculitis). Die Vasculitis des Schönlein-Henochschen Symptomenkomplexes konnte in einigen Fällen als zur cellulären Immunreaktion gehörende Vasculitis definiert werden. In anderen Fällen mögen Immunkomplexe zusätzlich verantwortlich sein. Die Polyarteriitis nodosa stellt wahrscheinlich kein einheitliches Krankheitsbild dar; ein Teil der Fälle dürfte auf der Einwirkung von Immunkomplexen beruhen.

Die längste Erfahrung haben wir mit der Behandlung des LEV. Zunächst brauchten wir 6-Mercaptopurin (6-MP) in einer Dosierung von 50 mg täglich (Patienten mit LEV vertragen Cytostatica weniger gut als z. B. Patienten mit immunohämolytischer Anämie). Nach Einführung des Azathioprin gingen wir auf dieses Medikament über, das als Immunosuppressivum eine bessere therapeutische Breite aufzuweisen scheint. Während wir zur Vermeidung einer metabolischen Gewöhnung Azathioprin mit Methotrexat oder Cyklophosphamid abwechseln, verwenden viele Autoren Azathioprin allein, auch bei lang dauernder Behandlung.

Unserem Behandlungsschema liegen folgende Richtlinien zugrunde:

1. Limitierung der Steroidmedikation auf eine Dosierung, die auch bei längerdauernder Therapie unangenehme Nebenwirkungen vermeiden läßt.

2. Limitierung der Dosierung immunosuppressiver Medikamente auf eine Dosierung, die weder die allgemeinen Abwehrreaktionen unterdrückt, noch das Knochenmark schädigt, noch zu unangenehmen gastro-intestinalen Nebenwirkungen führt.

3. Vermeidung des Auftretens metabolischer Gewöhnung (s. oben).

Auf Grund dieser Forderungen hat sich folgendes Dosierungsschema für Erwachsene ergeben:

Prednison. Limitierung der Dosierung auf 10 mg täglich für Erwachsene bei langfristiger Verabreichung. Im Falle akuter Zustände verwenden wir kurzfristig eine größere Dosierung.

Azathioprin. Limitierung der Dosierung für langfristige Behandlung auf 100 mg täglich. Weniger, wenn es die Krankheitsaktivität erlaubt. Wie bereits erwähnt, wechseln wir Azathioprin mit anderen Immunosuppressiva in monatlichen Abständen ab. Bei den meisten Patienten verwenden wir als 2. Immunsuppressivum Methotrexat. Dabei ist zu berücksichtigen, daß dieses Medikament nur Patienten mit normaler Nieren- und Leberfunktion gegeben werden sollte.

Methotrexat. Die ohne Nebenwirkung vertragene orale Wochendosis liegt zwischen 10 und 15 mg, wenn das Medikament an 3 nicht aufeinanderfolgenden Tagen der Woche verabreicht wird. Eine raschere Wirkung kann durch i.v. Verabreichung erzielt werden. Die Dosierung liegt zwischen 25 und 50 mg, wobei darauf geachtet werden muß, daß die Diurese während der schnell verabreichten Injektion in vollem Gange ist (z. B. Verabreichung von 2 Tassen Tee 15 min vor der Injektion). Methotrexat hat noch den Vorteil, daß es in gewissen Fällen lokal verabreicht werden kann (intraartikulär oder intrathekal).

Cyklophosphamid verwenden wir in einer täglichen Dosierung von 100—150 mg.

In Tabelle 2 haben wir das Behandlungsergebnis von 27 Patienten mit einer mittleren Therapiedauer von 2,9 Jahren (1—8 Jahren) zusammengefaßt. Es handelt sich dabei um Patienten, die mit Steroiden allein nicht erfolgreich behandelt werden konnten.

Tabelle 2

	Anzahl Patienten
Klinisch symptomfrei:	
z. Z. ohne Medikamente	3
unter Medikamenten	9
Klinische Symptome:	
zeitweise leicht	10
zeitweise mäßig (Hospitalisation 1—2 Wochen jährlich)	2
schwer	1
Gestorben	2

In Tabelle 3 haben wir 12 Fälle mit Nierenbeteiligung angeführt. Aus dieser Tabelle geht hervor, daß der Behandlungserfolg um so günstiger ist, je früher mit der Behandlung eingesetzt werden kann.

β) Aktive, chronische Hepatitis. Für die aktive, chronische Hepatitis sind die Kriterien einer Autoimmunerkrankung erst seit kurzem erfüllt. Diese Krankheit verläuft langsam progredient, wobei Schübe mit mehr oder weniger langen Remissionen abwechseln. Dabei ist für die Zukunft maßgebend eine langsam eintretende Fibrosierung (cirrhotische Umwandlung der Leber). Die Patienten fühlen sich lange erstaunlich gut. Ein eigentlicher Knick im Krankheitsverlauf tritt dann in Erscheinung, wenn sich eine merkliche portale Hypertension mit Ascitesbildung eingestellt hat. Von diesem Moment an

Tabelle 3

Patient		Behandlungsdauer	Normalisierung der Nierenfunktion (Harnstoff-N, Proteinurie
G.E.	a	0,75	0,5
K.S.	a	0,75	0,75
B.C.	a	1	0,75
G.S.	a	1	1,25
S.H.	ab	1	1
O.Y.	a	1,25	1,25
Sp.D.	b	3	4
A.P.	b	6	12
E.C.		6	8
W.E.	ab	6	2 (unvollständig, Exitus 2 Jahre später)
P.D.	ab	12	24
S.S.	ab	30	Exitus 3 Wochen nach Behandlungsbeginn

a = Blutharnstoff-N ≧ 24 mg-%;
b = Proteinurie ≧ 5 g/24 Std.

ist der Verlauf beschleunigt mit tödlichem Ausgang innerhalb Monaten bis wenigen Jahren. Den anfänglich klinisch mit wenig Symptomen einhergehenden Verlauf, welcher mehrere Jahre dauern kann, bezeichnen wir als Phase I, den infausten Verlauf mit Ascitesbildung als Phase II, wobei erinnert sei, daß nicht alle Patienten ohne Behandlung in die 2. Phase treten. Für die Behandlung hat sich herausgestellt, daß die 1. Phase gut, die 2. schlecht auf die Verabreichung von Immunsuppressiva anspricht. Ferner hat sich ergeben, daß Patienten mit einer Bilirubinämie von über 3 mg-% die immunsuppressive Therapie schlecht vertragen. Entsprechend verabreichen wir diesen Patienten zuerst alleinig Prednison, bis die Bilirubinämie 3 mg-% erreicht hat.

Als sinnvoll hat sich heute eine Kombinationstherapie von 6-Mercaptopurin und kleinen Corticoidmengen erwiesen. Über die Mindestdauer der Behandlung kann noch kein abschließendes Urteil gefällt werden. Der Erfolg der Behandlung läßt sich an der Normalisierung erhöhter Transaminase, erhöhter γ-Globuline, sowie einer Besserung oder Normalisierung einer gestörten Proteinsynthese der Leber ablesen. Eine Rückläufigkeit lymphoplasmacellulärer Infiltrate verbunden mit dem Verschwinden immunologischer Phänomene wird frühestens nach 6—12 Monaten erreicht.

Die Problematik einer immunosuppressiven Therapie der aktiven, chronischen Hepatitis liegt z. Z. noch in der Auswahl des Krankengutes. Von gewissen diagnostischen Schwierigkeiten bei typischen Verläufen mit Hepatosplenomegalie, anhaltend erhöhten Serumtransaminasen, Entwicklung oder Vorhandensein einer Hyper-γ-Globulinämie, sowie Proteinsynthesestörungen der Leber abgesehen ist es wichtig, klinisch eine sichere Abgrenzung und Bewertung der chronisch persistierenden Hepatitis vorzunehmen und weiterhin einen noch wirksamen immunopathologischen Mechanismus im Stadium der beginnenden, bzw. voll ausgebildeten Lebercirrhose zu erkennen. Für die aufgezeigten differentialdiagnostischen Schwierigkeiten haben folgende immunologische Untersuchungen eine Bedeutung erlangt:

1. Nachweis organspezifischer zirkulierender Autoantikörper gegen Leberproteine.
2. Nachweis von Anti-γ-Globulinfaktoren.
3. Quantitative Immunglobulinbestimmung.
4. Immunfluorescenzhistologische Untersuchungen zum Nachweis spezifisch sensibilisierter Zellen, sowie von Autoantikörperbindungen an cytoplasmatische Strukturen geschädigter Leberepithelien der Läppchenperipherie unter Verwendung von FITC-markierten, löslichen Leberproteinen, bzw. Antihuman-γ-Globuline.

Von besonderer Bedeutung ist der Nachweis der sog. „piece-meal"-Nekrose, von vielen Autoren als „conditio sine qua non" für die eindeutige Diagnosestellung betrachtet.

Da die immunosuppressive Therapie der aktiven, chronischen Hepatitis z. Z. noch eine nicht abschätzbare Langzeittherapie bedeutet, wird die Entscheidung zur Therapie durch das Auftreten der Erkrankung im jugendlichen Alter, sowie bei mehr als 50% der Patienten unterhalb vom 40. Lebensjahr zu einem besonderen Problem. Die Notwendigkeit einer ausreichenden Vorbeobachtung in der Frühphase der Erkrankung von möglicherweise 6—24 Monaten, je nach Progredienz des Leidens, muß deshalb bei allen diesen Fällen gefordert werden. Da anderseits trotz positiver, immunologischer Befunde im Stadium der beginnenden Cirrhose die Erfolgsaussichten der Therapie erheblich eingeschränkt werden, sind kurzfristige Kontrollen mit wiederholten Biopsien unerläßlich.

Durch physikalische Einwirkung bedingte Störungen und innere Erkrankungen

HORST H. RENEMANN

Mit 8 Abbildungen

I. Schädigungen und Erkrankungen durch Störungen des Wärmehaushaltes sowie durch lokale Kälte- und Wärmeeinwirkung

1. Unterkühlung

Das Krehl-Isenschmidtsche Zentrum im hinteren Hypothalamus ist das Temperatur-Regelzentrum, das Kältereize der Haut über vegetative Efferenzen beantwortet, indem es durch Stimulation der Schilddrüse und gegebenenfalls durch Auslösen von Muskelzittern eine Mehrproduktion von Stoffwechselwärme bewirkt.

Dieses sog. hintere Temperatur-Regelzentrum ist eine temperaturblinde Schaltstelle, die nur auf cutane Kaltimpulse eine Erhöhung des Stoffwechselumsatzes auslöst, wenn gleichzeitig das vordere Temperatur-Regelzentrum (Benzinger, 1959) im Hypothalamus ein Absinken der arteriellen Bluttemperatur registriert. Eine derartige proportionale Kontrolle des vorderen Temperaturzentrums verhindert eine Überwärmung des Organismus infolge einer durch cutane Kaltreize ausgelösten Stoffwechselumsatzerhöhung.

Wenn cutane Kaltreize unter Alkoholintoxikation, Narkose, Schock und auch unter starker psychophysischer Ermattung (z. B. bei erschöpften Bergsteigern) das hintere Temperaturzentrum nicht anregen, fällt die Körpertemperatur ab. Unter klinisch angewandter Hypothermie wird die Körpertemperatur bis auf 29° C gesenkt.

Unterkühlung droht bei ungenügender Wärmeisolierung

1. wenn die Temperaturdifferenz zur Außenwelt zu groß ist, insbesondere bei relativ großer Körperoberfläche (Säuglinge),

2. bei Blockierung der Regulationszentren (Intoxikation) oder bei ihrer Fehlregulierung durch andere Ursachen.

Bei unterkühlten Patienten tritt nach dem Muskelzittern schließlich mimische Starre und eine Störung der Atmung auf. Am Herzen wird Neigung zu heterotoper Reizbildung beobachtet. Unterhalb der Temperatur von 28° C besteht Neigung zu Kammerflimmern. Bei Rectaltemperaturen zwischen 28° C und 18° C tritt der Kältetod ein. Dem Kreislauf- und Atemstillstand unter Hypothermie bei Operationen am offenen Herzen wird durch Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine begegnet. Schiffbrüchige mit Schwimmwesten ohne wasserisolierende Kleidung sterben im Wasser von 5—10° C innerhalb der ersten 2 Std den Kältetod. Bis dicht unterhalb der Temperatur von 20° C besteht die Gefahr, daß durch die Hypothermie je nach Konstitution (Fettgewebe) und nach dem Grad der Erschöpfung der Tod schon nach wenigen Stunden auftritt. Kleidung, selbst wenn sie wasserdurchlässig ist, verzögert bei im Wasser Treibenden die Abkühlung. Naßtauchanzüge aus Neoprene verzögern die Zeit bis zur Unterkühlung bei gleicher Wassertemperatur bis zum Zehnfachen.

Behandlung der Unterkühlung. Rasche Aufwärmung durch heiße Bäder von 40° (bis 42°) C. Einem evtl. lebensgefährdenden Wiedererwärmungskollaps durch Erweiterung der peripheren Gefäße kann durch Übergießen des Kopfes und Oberkörpers mit Eiswasser während des heißen Bades und durch Infusion von Plasmaexpandern begegnet werden.

Bei der früher empfohlenen langsamen Wiedererwärmung z. B. in einem geheizten Raum tritt zunächst ein lebensgefährdendes weiteres Absinken der zentralen Körpertemperatur ein.

2. Örtliche Kälteschäden (Kongelationen)

sind in den meisten Fällen keine unmittelbare Folge des Wärmeverlustes, sondern sie sind verursacht durch den mit der Abkühlung einsetzenden lokalen Durchblutungsmangel und die resultierenden lokalen Gewebsstoffwechselstörungen. Örtliche Kälteschäden werden vor allem an Zehen, Füßen, Ohren, Nasenspitze, Fingern und Händen an trockener oder feuchter Luft (Hochgebirge, Küstenklima) und bei stundenlangem Stehen im Wasser („immersion foot" bei Überschwemmungskatastrophen oder im Stellungskrieg) beobachtet.

Hierbei genügen bei genügend langer Expositionszeit geringe Lufttemperaturen bereits oberhalb des Nullpunktes oder Wassertemperaturen von 15° C abwärts. Die Temperatur des Gesamtorganismus bleibt in der Mehrzahl der Fälle normal. Verstärkt wird die lokale Unterkühlung durch Feuchtigkeit und durch Druck der Bekleidungsstücke.

Erfrierung 1. Grades. Hautblässe durch Verengung der Capillaren und Drosselung der arteriellen Blutzufuhr, verbunden mit unangenehmem Kältegefühl, Paraesthesien und Taubheitsgefühl. Schließlich kann nach heftigen stechenden Schmerzen der Übergang der Hautblässe in ein blaurotes Erythem (peristatische Hyperämie) erfolgen unter Schwinden der Schmerzen. Als Dauerschaden kann die Neigung zu Störungen der lokalen Durchblutung zurückbleiben.

Erfrierung 2. Grades. Eine ödematöse Schwellung oder Bläschenbildung tritt vasomotorisch bedingt bei weiterer Kälteeinwirkung und auch als Wiederaufwärmungsschaden bei unvorsichtiger Wiedererwärmung auf. Die Neigung zu lokalen vasomotorischen Durchblutungsstörungen kann als Dauerschaden zurückbleiben.

Erfrierung 3. Grades. Gewebstod mit irreparablem Substanzverlust (Gangrän) tritt auf bei sehr langer und starker Unterkühlung, evtl. auch bei sehr rascher Wiedererwärmung stärker geschädigter Gewebe. Im späteren Verlauf kann das klinische Bild durch Infektion kompliziert werden. Regelrechte Vereisungen von Körperteilen sind sehr selten.

Behandlung der örtlichen Kälteschäden. Sehr vorsichtige und ganz allmähliche fraktionierte lokale Wiedererwärmung. Eine gute Tiefenwirkung wird erreicht durch Kurz- oder Dezimeterwellentherapie. Im Anschluß daran ist bei Erfrierungen 3. Grades chirurgische Versorgung notwendig.

Pernionen („Frostbeulen") sind vasomotorisch bedingte Dermatosen durch lokale Hypothermie vor allem der Acren aufgrund konstitutioneller Veranlagung. Am häufigsten treten sie bei Jugendlichen, Frauen, vegetativ und endokrin Gestörten auf. Pernionen finden wir vorwiegend an den Zehen, Fersen, Unterschenkeln (Vorstufe: Erythrocyanosis crurum besonders bei adipösen Frauen), Außenrändern der Fußsohlen und Hände, am 2.—4. Finger, am Ohrmuschelrand, an der Nase und selten an den Wangen. Enges Schuhzeug, dünne Strümpfe und enge Handschuhe begünstigen vor allem in den naßkalten Übergangszeiten des Jahres ihr Auftreten.

Pernionen erscheinen als düsterrote Flecken oder als mehr umschriebene teigig-weiche ödematöse Bezirke (Frostbeulen) mit hellrotem Rand und bläulichroter Mitte. Blutaustritte, Blasenbildungen und Ulcerationen wie Ulcus cruris können sich entwickeln.

Therapeutisch wird bei geschlossenen Pernionen die langsame Erwärmung empfohlen. Sie wird erzielt durch anfangs schwach dosierte Kurz- und Dezimeterwellenbestrahlung (im Beginn mehrmals 10 min) oder Wechselbäder (½ min warm, ½ min kalt). Lokal wird mit Tanninglycerin oder Campherspiritus u. dgl. eingerieben. Gleichzeitig ist bei Erwachsenen ggf. eine vegetative bzw. endokrine Störung oder eine Anämie zu behandeln.

3. Überwärmung (Hitzschlag, Hyperpyrexie, exogene Hyperthermie)

Das vordere Temperatur-Regelzentrum im Hypothalamus reguliert — unabhängig von Hautreizen — Temperaturänderungen des arteriellen Blutes. Im Gegensatz zum temperaturblinden hinteren Temperatur-Regelzentrum (Krehl-Isenschmidt) ist es ein Organ mit absolutem Temperatursinn. Es hat daher die Funktion eines präzisen Thermostaten, dessen „Einstellpunkt" lediglich geringen biologischen Schwankungen (Tagesrhythmus, Basaltemperatur) unterliegt. Eine Störung der Temperaturregulation mit Abweichung um mehrere Grade kommt jedoch nur bei fieberhaften Erkrankungen, bei thyreotoxischer Krise und bei dem im folgenden beschriebenen Hitzschlag infolge Wärmestau vor.

Die Wärmeabgabe ist geringer als die Wärmeproduktion, wenn unter ungünstigen äußeren Umständen ein Versagen der Schweißsekretion und der Hautgefäßregulation eintritt. Die Prognose des Hitzschlages ist immer ernst. Die Letalität liegt zwischen 10 und 20%. Der Wärmestau wird durch isolierende Kleidung und stärkere körperliche Belastung bei schwüler Hitze sowie bei Arbeit in überhitzten feuchten Räumen (Dampfkesselräumen, Wäschereien) begünstigt. Ein sicheres Zeichen des Wärmestaues ist die deutliche Erhöhung der Körpertemperatur über 41° C (oral oder rectal gemessen). Der Patient klagt über Benommenheit, Kopfschmerzen, Schwindel, unsicheren Gang, Schwäche, Ohnmachtsgefühl und bisweilen über Leibschmerzen. Oft aber tritt Bewußtlosigkeit ein, ohne daß vorher das Befinden wesentlich gestört war. Alarmierend sind die Zeichen des „roten Frühstadiums" kurz nach Versiegen der Schweißsekretion: rote heiße, trockene Haut; die Kleider können noch Spuren vorangegangenen Schwitzens zeigen. Der Kranke im „roten Frühstadium" ist apathisch, seine Atmung ist beschleunigt, sein Puls frequent und noch gut gefüllt, sein Blutdruck erhöht. Oft besteht Harndrang. Psychisch sind die Kranken nicht selten erregt.

Der Übergang in das „graue Spätstadium" des Hitzschlages erfolgt plötzlich. Dieses Stadium ist gekennzeichnet durch blaßgraue heiße, trockene Haut, durch Bewußtseinsstörungen, durch kleinen, frequenten, weichen Puls, durch unregelmäßige und mitunter röchelnde Atmung, durch Abfall des Blutdrucks, durch eher enge Pupillen und durch Hyperreflexie. Delirium oder Krampfanfälle bei Bewußtlosigkeit können auftreten. Im „grauen Spätstadium" droht Übergang in tiefes Koma und Tod durch Atemstillstand.

Eine Anfälligkeit für Hitzeschäden kann nach Hyperpyrexie bestehen bleiben. Zusätzlich besteht oft über längere Zeit noch eine Neigung zu Kopfschmerzen, Vergeßlichkeit, leichter Ermüdbarkeit und gesteigerter Reizbarkeit. Endotoxische Organschäden z. B. der Leber sind nach starker exogener Hyperthermie bei Überlebenden nachgewiesen.

Behandlung des Hitzschlages. Verbringen in kühle Umgebung, am besten Kaltwasservollbad (evtl. mit Eiszusatz, Eisbeutel auf Kopf und Nacken). Rasche Auskühlung, bis die oral gemessene Temperatur auf etwa 38,5°C abgesunken ist. Anschließend weitere Temperaturkontrollen. Bekämpfung einer evtl. Kollaps- bzw. Schockneigung durch Infusion von Plasmaexpandern. Evtl. Fortsetzung der Auskühlung. Sind Kaltwasservollbäder nicht möglich, ist zunächst der

Wärmeentzug durch Auflegen nasser Tücher auf die gesamte entblößte Körperoberfläche und evtl. durch Abreiben mit Eisstücken unter gleichzeitiger zusätzlicher Abkühlung durch künstlichen Luftzug zu bewirken.

4. Hitzeerschöpfung („Sonnenstich" oder Hitzekollaps)

Differentialdiagnostisch ist vom echten Hitzschlag (Hyperpyrexie) durch Wärmestau der viel häufiger anzutreffende Hitzekollaps zu unterscheiden. Die Haut ist eher kühl und feucht. Vorboten sind Schwäche, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Flimmerskotom und Ohrensausen. Man tastet einen schlecht gefüllten frequenten Puls, klebrig feuchte Haut und kalte Extremitäten. Die Pupillen sind relativ weit, Erbrechen kann auftreten. Der Hitzekollaps wird zentralnervös ausgelöst. Offenbar erhöht starke Insolation der Hautsegmente des Nackens und des entblößten Kopfes reflektorisch die Kollapsbereitschaft wesentlich. Schwere Kollapszustände gehen bisweilen in das Krankheitsbild des Schocks, evtl. mit Hirnödem über und können zur tödlich verlaufenden Verbrauchscoagulopathie mit Purpura cerebri führen. Nach Behandlung des Kollaps bestehen häufig Kopfschmerzen, selten Zeichen einer meningealen Reizung mit einer Erhöhung des Liquordruckes. Nach stärkerer körperlicher Anstrengung kann die Hitzeerschöpfung von schmerzhaften Muskelkrämpfen („Hitzekrämpfen") begleitet sein. Tritt durch Tragen von beengender Kleidung unter stärkerer körperlicher Belastung ein Hitzestau auf, besteht die Gefahr eines Übergangs in den Hitzschlag.

Behandlung der Hitzeerschöpfung („Sonnenstich"). Flache Lagerung in möglichst kühler Umgebung. Öffnen beengender Kleidungsstücke, künstlicher Luftzug und Extremitätenmassage. Vorsicht jedoch vor zu starker Auskühlung, der Patient ist evtl. in trockene Wolldecken zu hüllen. Während der Erholung sind heiße Getränke, zusätzlich evtl. physiologische Kochsalzlösung zu trinken zu geben (in schweren Fällen Infusion). Nach der Erholung sind bis zu 2 Tagen Bettruhe ratsam.

5. Hitzekrämpfe (schmerzhafte Muskelkrämpfe)

Personen, die bei schwerer körperlicher Arbeit in trockener Hitze sehr stark schwitzen und hierdurch einen erheblichen NaCl-Verlust erleiden, können von schmerzhaften Krämpfen der Waden und anderer Muskelgruppen befallen werden. Hitzekrämpfe treten nach starker Hitzeeinwirkung auch ohne Dekompensation des Wärmehaushalts auf. Die Körpertemperatur ist im allgemeinen nicht erhöht. Vorboten der schmerzhaften Muskelkrämpfe können allgemeine Mattigkeit, Kopfschmerzen, Brechneigung, Durchfall, Rückgang der Harnabsonderung und Muskelfibrillieren sein. Differentialdiagnostisch ist bei Muskelkrämpfen unter starker Hitze außer dem Kochsalzmangel eine Tetanie durch Zusammenwirken von Hypocalcämie und respiratorischer Alkalose in Betracht zu ziehen.

Behandlung der Hitzekrämpfe. Flache Lagerung in kühler Umgebung und ausgiebige Kochsalzzufuhr durch Einnahme von Salztabletten mit Flüssigkeit oder von 10 g Kochsalz auf 1 Liter Wasser per os oder durch Infusion von 1000 ml physiologischer Kochsalzlösung. Wird vor Beendigung der Therapie die körperliche Ruhe nicht lange genug eingehalten, treten nicht selten erneut schmerzhafte Muskelkrämpfe auf.

II. Durch elektromagnetische Felder und durch energiereiche Strahlen verursachte Störungen, Schäden und innere Erkrankungen

1. Kurzwellen

Die Eindringtiefe der Hochfrequenzenergie von sog. Kurzwellen-Therapiegeräten (Wellenlänge ca. 11 m) ist geringer als die der Dezimeterwellen-Geräte. Bei intakten Hautreceptoren sind schädliche Nebenwirkungen auf gesunde Gewebe vor Eintreten eines cutanen Schmerzreizes bei normaler Anwendungsdauer nicht zu erwarten. Bei Kurzwellenhyperthermie in sog. Fieberkabinen, die den Rumpf umschließen, ist Überwärmung bis zum Hitzschlag (S. 462) möglich.

Im unmittelbaren Umkreis von starken Kurzwellensendern (20—500 kW) werden bei einzelnen Personen zentral bedingte Temperaturerhöhungen und vor allem neurasthenische Symptome wie Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Unruhe, Angstgefühl, Schlaflosigkeit beobachtet.

2. Ultrahochfrequenz-Dezimeterwellen

Die Tiefenwirkung sog. Dezimeterwellen-Therapiegeräte (Wellenlänge 69 cm) ist bei geringerer Hauterwärmung stärker als durch Kurzwellengeräte. Über schädliche Nebenwirkungen der UHF-Dezimeterwellen ist bisher nicht berichtet worden.

3. Mikro-Dezimeterwellen (Radarwellen)

Die in einem Magnetron erzeugten Hochfrequenzströme der sog. Mikrowellen-Therapiegeräte (12 cm Wellenlänge) werden ähnlich wie Ultrahochfrequenz-Dezimeterwellen über einen Dipol abgestrahlt. Ihre Eindringtiefe ist geringer als die der UHF-Dezimeterwellen. Innerhalb oberflächlich gelegener praktisch homogener

Gewebsbezirke, z. B. im Augapfel, sind beträchtliche Temperaturerhöhungen durch „stehende Wellen" möglich, da im Körpergewebe infolge der hier wesentlich höheren Dielektrizitätskonstanten die Wellenlänge sich von 12 cm auf wenige Zentimeter verkürzt.

Um thermische Gewebsschädigungen zu vermeiden, wird Radartechnikern das Arbeiten im gebündelten Richtstrahl verboten. Aus ähnlichem Grunde ist bei medizinischer Anwendung von Mikro-Dezimeterwellen im Kopfbereich besondere Vorsicht geboten. In der Technik ist im Gefahrenbereich eines starken Radargerätes während kurzer Zeit höchstens eine Belastung von 3 W pro cm^2 zulässig. Während eines achtstündigen Arbeitstages soll die Belastung höchstens 0,01 W pro cm^2 betragen.

4. Wärmestrahlen

Infrarotstrahlen (Wellenlänge 700—1300 mμ) dringen wesentlich tiefer als Lichtstrahlen durch die Haut in das subcutane Gewebe ein. Während und nach stärkerer Insolation entsteht vorwiegend durch das Infrarotspektrum ein lokales Wärmeerythem.

Die häufige starke Einwirkung von Infrarotstrahlen über etwa 2 Jahrzehnte auf die Augen verursacht bei 3—4% der Glasbläser und vereinzelt bei Schmieden und anderen Feuerarbeitern eine Katarakt mit Ablösung der Vorderkapsellamelle, den Infrarot-Star.

5. Lichtstrahlen (400—780 mμ)

Lichtschäden der Haut werden nach äußerlicher Applikation von photosensibilisierenden Steinkohlenteer- und Mineralölderivaten, von Bergamotteöl und von Cosmetica gefunden, die fluorescierende Farben (z. B. Eosin) enthalten. An den bestrahlten Hautbezirken werden Überempfindlichkeitsreaktionen bis zu schweren ekzematösen Veränderungen beobachtet. Eine Photosensibilisierung der Haut ist auch nach innerlicher Verabfolgung von Sulfonamiden, Dimethylchlor-Tetracyclin und einer Reihe anderer Pharmaka bekannt.

Wenn bei *Güntherscher Krankheit* (Porphyria congenita, I, S. 369) in der Haut photosensibilisierendes Uroporphyrin I abgelagert wird, tritt schon nach kurzer lokaler Bestrahlung Erythembildung, dunkelfleckige Pigmentierung, Bildung von Blasen (Hidroa vacciniformia bzw. aestivalia), Krustenbildung und schließlich Hautnekrosenbildung mit Mutilation des Gesichtes (Werwolfgesicht) und der übrigen exponierten Teile auf. In leichterer Form treten derartige Lichtdermatosen bei erythropoetischer Kopro- und Protoporphyrinämie und bei hepatischen Formen der Porphyrie auf.

Chronische Lichtexposition auf ungeschützte Haut verursacht z. B. bei Seeleuten und Landarbeitern eine chronische Elastose der Haut mit einer rautenförmigen tiefen Hautfurchung vor allem im Nackenbereich.

Laserstrahlen bestehen aus hochgradig monochromatischem kohärentem Licht. Argon-Laser (grünes Licht) und Kohlendioxyd-Laser (ultrarotes Licht) können so fokussiert werden, daß sie Gewebe schneiden und gleichzeitig Blut eröffneter Gefäße zur Coagulation bringen. Die laserinduzierte Nekrose hat außerordentlich scharfe Ränder. Fein fokussierter Rubin-Laser (694,3 mμ) coaguliert nach 1 msec Dauer Retina und Chorioidea an der Stelle des Auftreffens (therapeutische Anwendung anstelle der Xenonlampe bei Ablatio retinae).

6. Ultraviolett-Strahlen

Die kurzwellige UV C-Strahlung (kürzer als 280 mμ) und UV B-Strahlung (280—320 mμ) wird im wesentlichen schon im Stratum corneum absorbiert. Das hier reichlich vorhandene Histidin wird in Histamin umgewandelt. Insbesondere die UV B-Strahlung wirkt durch Histaminbildung erythem- und entzündungserregend auf die Haut. UV C-Strahlen und ein Teil der UV B-Strahlen des Sonnenspektrums werden von der Ozonschicht in der Mesosphäre absorbiert; die kürzeste Wellenlänge des Spektrums beträgt auf der Erdoberfläche etwa 290 mμ. Quecksilberdampf-Quarzlampen erzeugen jedoch u. a. UV C-Strahlen. Die UV A-Strahlen (länger als 280 mμ) sind an der photochemischen Histaminbildung nicht beteiligt. Sie können in tieferen Hautschichten bei intensiver Einwirkung katabiotische Zellveränderungen auslösen.

UV-Strahlen werden vom Schnee zu etwa 80% reflektiert und verursachen auf hochgelegenen Schneefeldern und Gletschern bei fehlendem Lichtschutz in kurzer Zeit eine vesicobullöse Cheilitis actinica. Auch echter Herpes simplex der Lippen mit regionären Lymphknotenschwellungen wird durch Gletscherbrand ausgelöst. An den Augen treten bei Gletscherbrand Conjunctivitis, Lidkrampf und schließlich leichte Cornealerosionen auf.

Die Strahlendermatitis setzt nach einer Latenzzeit von 2—7 Std mit Erythem, Hautödem und Brennen ein. Sie kann bis zur ausgedehnten exsudativen Reaktion führen. Bei intensiver Ultraviolettstrahlen-Exposition größerer Körperpartien treten vorwiegend infolge Resorption von Histamin aus der entzündeten Haut Allgemeinsymptome wie Unruhe, Schlaflosigkeit und Mattigkeit sowie nicht selten Fieber, Durchfälle und Magenbeschwerden infolge von Aciditätsstörungen auf.

Prophylaxe. Lichtschutzsalbe Diwag®, Labiosan®. Therapie: Im akuten Stadium Delmeson®-Schaum und corticosteroidhaltige Cremen bzw. Salben. Evtl. Gabe von Antihistaminica und symptomatische Behandlung von Allgemein- und Magenstörungen.

7. Energiereiche Strahlen (Röntgen- und γ-Strahlen)

a) Physikalische und biologische Strahlenmeßgrößen

Die Durchdringungsfähigkeit der Röntgen- und γ-Strahlen hängt ab von ihrer Energie. In der Röntgendiagnostik werden

für Aufnahmen Spannungen bis etwa 120 kV ... 150 kV bei relativ geringem Stromfluß (mA) verwendet. Bei konventioneller Röntgentherapie werden Spannungen bis etwa 300 kV zwischen Kathode und Antikathode gelegt. Die Strahlenbelastung eines in bestimmter Tiefe gelegenen Gewebes (Tumorgewebe oder Nachbargewebe) wird als R HD (Herdosis in R) errechnet.

R (Röntgen): Einheit der Röntgen- oder γ-Strahlenexposition, definiert durch die Ionisation der Luft. Die Strahlendosis beträgt 1 R, wenn sie pro cm^3 Luft ca. 2 Mrd. Ionenpaare erzeugt (760 mm Hg, 0°C). Die Menge der erzeugten Ionen ist ablesbar aus der Strommenge, die bei Sättigungsstrom durch eine luftgefüllte Ionisationskammer fließt: 1 elektrostatische Einheit entspricht ca. 2 Mrd. Ionenpaaren. 1 mR ist der tausendste Teil der Einheit der Strahlendosis.

rad (radiation absorbed dose): Einheit der in Materie absorbierten Energiemenge. Sie entspricht als physikalische Meßeinheit der Strahlenabsorption von 0,01 mW/sec/g Wasser = 100 erg/g Wasser bzw. Gewebe. Um 1 g Wasser um 1°C zu erwärmen, müßte die Dosis von 50000 rad absorbiert werden. Die absorbierte Dosis wird zumeist nicht direkt gemessen, sondern aus der mittels Ionisationskammer ermittelten Strahlendosis errechnet: 1 R entspricht annähernd 100 erg/g Muskelgewebe. Die Einheiten rad und R können in der Praxis einander etwa gleichgesetzt werden.

rem (roentgen equivalent man): Einheit des Dosisäquivalents. Produkt aus absorbierter Energiemenge (rad) und einem Faktor QF (quality factor), der die Wirkung der auftretenden Strahlenart auf das Gewebe erfaßt:

$$1\ \text{rem} = 1\ \text{rad} \cdot \text{QF}.$$

QF entspricht annähernd dem früher zugrunde gelegten Begriff der relativen biologischen Wirksamkeit RBW. Die RBW drückte das Verhältnis der biologischen Wirkung einer bestimmten Strahlenart zur biologischen Wirkung derselben rad-Dosis harter Röntgenstrahlen (250 kV) aus.

Harte Röntgenstrahlen (250 kV) haben einen QF von 1,0; 1 rad = 1 rem. Telekobaltstrahlen (1,17—1,33 MeV) haben einen QF von 0,75—0,84. Die Elektronenstrahlung der Betatrons (15—35 MeV) hat einen QF von 0,6—0,8. Neutronenstrahlung schädigt Dünndarmzotten mit einem QF um 6,0, die umliegenden Gewebe wesentlich geringer.

b) Natürliche Strahlenbelastung und Strahlenschutzvorschriften

Die natürliche Ganzkörperbelastung des Menschen beträgt im Jahr etwa 0,10—0,15 rem. Sie setzt sich zusammen aus einer Belastung durch die Erdstrahlung mit etwa 50 mrem/Jahr, durch kosmische Strahlung mit durchschnittlich 30 mrem/Jahr und einer Belastung durch inkorporierte natürlich vorkommende Radionuklide (^{40}K, ^{14}C u. a.) mit einer Gonadenbelastung von etwa 23 mrem/Jahr. An Orten mit vermehrtem natürlichen Vorkommen von Radionukliden kann die Erdstrahlung weit mehr als 100 mrem/Jahr betragen.

Bis zum Alter von 40 Jahren beträgt somit die *natürliche* Ganzkörper- und Gonadendosis 4—6 rem. Hinzu kommt die Strahlenbelastung durch Röntgenstrahlen oder künstlich gewonnene bzw. erzeugte Radionuklide.

Die zusätzliche radiologisch bzw. technisch bedingte Lebensalterdosis *beruflich Strahlenexponierter* wird nach der Ersten Strahlenschutzverordnung in der Fassung vom 15.10.1965 soweit begrenzt, daß die bis zu einem bestimmten Lebensalter tatsächlich aufgenommene Dosis höchstens 5 rem, vervielfacht mit der um 18 verminderten Zahl der Lebensjahre N, betragen darf:

$$D\ [\text{rem}] = 5\,(N - 18)$$

(D = höchstzulässige Ganzkörper-Lebensalterdosis [rem]; N = Lebensalter [Jahre]).

Bis zum Alter von 40 Jahren beträgt somit die höchstzulässige zusätzliche Ganzkörper- und Gonadenbelastung $D = 5 \cdot 22 = 110$ rem (Lebensalterdosis). Bis zum Alter von 60 Jahren darf sie bei beruflich Strahlenexponierten etwa 200 rem betragen.

Nach dem Überschreiten des Alters von 18 Jahren darf die Ganzkörper- und Gonadenbelastung beruflich Exponierter jährlich maximal 5 rem betragen. Die obere Grenze einer monatlichen Ganzkörperbelastung liegt nach der Ersten Strahlenschutzverordnung bei 400 mrem/Monat. Bei zeitweise stärkerer Ganzkörperbelastung darf innerhalb von 3 Monaten die Ganzkörperdosis von 3000 mrem/13 Wochen nicht überschritten werden. Nur einmal im Leben und bei zwingender Notwendigkeit ist eine höhere Ganzkörper-Einzeldosis von 3 rem bis zu 12,5 rem zulässig.

Nach der Strahlenschutzverordnung wird bei *beruflich nicht Strahlenexponierten* die höchste zulässige zivilisatorisch bedingte Ganzkörper-Strahlenbelastung und Gonadenbelastung auf 10 rem in 30 Jahren begrenzt.

Das populationsgenetische Risiko bei diesen Strahlendosen läßt sich z. Z. nicht abschätzen. Selbst die Strahlendosis, die beim Menschen die sog. natürliche Spontanmutationsrate verdoppelt, ist mangels Basisinformation nicht bekannt.

Bei einer Thoraxaufnahme (120 kV) beträgt die Teilkörperbelastung auf der Rückenhaut des Patienten etwa 0,2 rem und die Gonadenbelastung bei guter Einblendung etwa 0,1—1,0 mrem, bei schlechter Einblendung etwa 50—100 mrem.

Bei beruflich Strahlenexponierten, z. B. Ärzten und Personal in der Röntgendiagnostik, darf die Strahlenbelastung der von der Bleischürze nicht abgedeckten Extremitäten (Teilkörperbelastung) jährlich bis zu 60 rem betragen, wenn die Belastung des übrigen Organismus im Jahr nicht mehr als 5 rem beträgt.

c) Akute Strahlenkrankheit durch einmalige Ganzkörperbestrahlung

Unter Strahlenkrankheit versteht man ein Syndrom, das nach Einwirkung ionisierender Strahlen auftritt.

α) Symptomatik nach Ganzkörper-Einfalldosen von 300—600 rad

Nach einmaliger Ganzkörperbestrahlung mit einer Einfalldosis von 300—600 rad ist mit einer allgemeinen schweren Strahlenkrankheit zu rechnen. Die mittlere letale Dosis (DL_{50}) nach einer Ganzkörper-Exposition wird beim Menschen in der Größenordnung von 400—500 R angenommen. Die Gewebe des Organismus werden bei Bestrahlung nur einer Körperseite (z. B. bei

bestimmten Reaktorunfällen) quantitativ unterschiedlich belastet. In der Körpermitte beträgt die DL_{50} etwa die Hälfte der Oberflächendosis von 400—500 R.

Das ärztliche Wissen um die akute Strahlenkrankheit des Menschen nach einmaliger Strahlenexposition ist verhältnismäßig gering. Als ausreichend gesichert gilt nach Oberflächendosen von 300—600 R die Einteilung der Strahlenkrankheit in 3 Phasen:

1. *Akute Frühphase.* Im Beginn nach etwa 1—2 Std Auftreten von Übelkeit und Erbrechen.

2. *Latenzzeit.* In den folgenden Tagen bestehen u. U. keine Beschwerden. Leichte bis mittelschwere Durchfälle sind infolge Schädigung des Dünndarmepithels möglich.

3. *Schwere Erkrankungsphase.* Etwa 1—3 Wochen nach der Strahlenexposition tritt eine schwere klinische Symptomatik auf. Etwa vom 4.—8. Tage fallen — evtl. nach kurzdauerndem vorherigen Anstieg — die Gesamtleukocyten ab. Im Differentialblutbild tritt eine ausgesprochene Lymphopenie in den ersten Stunden und Tagen auf, die nach starkem initialen Abfall 2—3 Tage nach der Strahlenexposition die niedrigsten Werte erreicht (individuelle Schwankungen kommen vor). Die Lymphopenie dauert Wochen bis Monate. Die Folge vor allem der Granulocytopenie ist eine von den Verdauungs- und Atemwegen ausgehende Bakteriämie (Escherichia coli, Staphylokokken u. dgl.) im Gefolge von Stomatitiden, ulcerösen Colitiden und anderen Schleimhautläsionen. Eine starke Infektanfälligkeit, Neigung zu Absceßbildung und zum Auftreten von Empyemen besteht bis zu 6 Wochen nach der Strahlenexposition.

Nach 4 Wochen ist die Thrombocytopenie am stärksten ausgeprägt. In der Folgezeit setzt — individuell unterschiedlich — der Wiederanstieg der Thrombocytenwerte ein. Verhältnismäßig früh treten petechiale Blutungen an Druck- und Verletzungsstellen der Haut auf. Unter der Thrombocytopenie können Blutungen aus den Körperöffnungen oder in die Körperhöhlen auftreten. Eine aplastische Anämie beginnt erst 2—6 Wochen nach Strahlenexposition mit der Mauserung der (strahlenresistenten) Erythrocyten in Erscheinung zu treten. Im Blutserum wird während der schweren Erkrankungsphase eine Hypalbuminämie und Hypo-γ-Globulinämie, ein Natriumverlust und relativer Kaliumanstieg beobachtet.

Temporärer Haarausfall wird nach Ablauf der Latenzzeit in unterschiedlicher Stärke je nach der akuten Hautschädigung beobachtet.

Bei überlebenden Strahlenkranken wurde nach einmaliger Ganzkörperbestrahlung eine Strahlenkastration bisher nicht beobachtet. Die Azoospermie dauerte bei den exponierten Fischern des japanischen Fischdampfers „Fukuryu Maru" (1954) bis zu 2 Jahren. Die Strahlenamenorrhoe in Hiroshima (1945) dauerte etwa 6 Monate. Nach dem Überleben der 8. Woche sind nach einmaliger Strahlenexposition einer DL_{50} die Heilungsaussichten günstig. Chronische Nachleiden wie Anämie oder Colitis sind möglich. Die Neigung zu malignen Erkrankungen ist empirisch bestätigt.

Im folgenden wird die Symptomatik nach letalen Ganzkörper-Einfalldosen von mehr als 800 rad kurz umrissen. Der letale Ausgang tritt bereits in der 2. bzw. 1. Phase der Erkrankung ein.

β) Symptomatik nach Ganzkörper-Einfalldosen von 800—3000 rad

1. *Akute Frühphase:* Erbrechen, erhebliche vegetative Störungen.

2. *Schwere Dünndarmsymptomatik* mit starken Durchfällen infolge Abstoßens der strahlensensiblen Dünndarmzottenepithelien. Die starken Elektrolyt- und Wasserverluste führen zu einem choleraähnlichen Bild der Darmkrankheit. Innerhalb von 4—8 Tagen tritt bei massiver Denudierung der Dünndarmzotten der gastrointestinale Tod ein. Die Therapie ist palliativ. Vor allem ist zu versuchen, den Elektrolythaushalt auszugleichen. Die Prognose ist infaust.

γ) Symptomatik nach Ganzkörper-Einfalldosen über 3000 rad

Krämpfe, Erbrechen und zentralnervöser Krampftod treten nach einer derart hohen Ganzkörperdosis nach 1 Std bis zu 2 Tagen auf. Die Therapie dieser infausten Schädigung ist palliativ (Sedativa).

d) Behandlung der akuten Strahlenkrankheit

Strenge Bettruhe, sorgfältige Körperpflege und Asepsis, Vollbluttransfusionen, keine älteren Blutkonserven. Wenn möglich, Granulocyten- und Thrombocyteninfusionen, Kontrolle des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes. An erster Stelle der medikamentösen Behandlung im Katastrophenfalle stehen Gaben von Antibiotica. Sie sollten jedoch nach Möglichkeit erst in der schweren Erkrankungsphase beim Einsetzen von Fieber gegeben werden. Therapeutische Gaben von Knochenmark nach hohen Strahlendosen sind in ihrer Effektivität umstritten.

e) Strahlenschädigung nach Teilkörperbestrahlung

α) Hautschädigung durch energiereiche Strahlen

Je energiereicher die γ-Strahlung ist, desto weniger wird sie von den obersten Gewebsabschnitten absorbiert. Konventionelle (harte) Röntgenstrahlen erzeugen bereits in den oberen Hautschichten eine maximale Gewebsbelastung (Nachteil der konventionellen Röntgentiefenbestrahlung). Bei Telecaesiumstrahlung (0,66 MeV) liegt die maximale Gewebsbelastung 1,5 mm unter der Hautoberfläche. Bei Telekobaltstrahlung (1,17—1,33 MeV) wird die stärkste Gewebsbelastung erst in 5 mm Tiefe erreicht: Mit zunehmender Härte der Strahlung erfolgt im Gewebe die Ionisation mehr in Richtung der Primärstrahlung. Die akute Strahlenschädigung der Haut ist daher unter therapeutischer Telekobaltbestrahlung verhältnismäßig gering. Bei percutaner Betatronbestrahlung (15—42 MeV) mit ultraharten Röntgenstrahlen liegt die maximale Strahlenbelastung des Gewebes sogar in 30—50 mm Tiefe.

1. *Trockene Hautreaktion* (Dermatitis erythematosa). Sie entwickelt sich einige Wochen nach Erreichen der Strahlendosis (Abb. 1) unter Rötung, Ödem, unangenehmem Hitze- und Spannungsgefühl, Jucken, Brennen und geringer Schmerzhaftigkeit der Haut. Der Haarausfall ist temporär. Meist wird die Epidermis nach Abschuppung der oberflächlichen Hautschichten völlig wiederhergestellt. Die Pigmentierung der Bestrahlungsfelder ist vorübergehend und individuell unterschiedlich stark.

2. *Feuchte Hautreaktion* (Dermatitis bullosa). Bei ausschließlicher Puderbehandlung kann die Haut im wesentlichen trocken gehalten werden. Die oberflächlichen Epidermisschichten werden wie nach Verbrennungen 2. Grades abgestoßen. Mehrere Tage lang besteht stärkere Schmerzhaftigkeit. Haarpapillen, Schweiß- und Talgdrüsen sind partiell zerstört. Die Abheilung erfolgt unter der Bildung einer trockenen haararmen (evtl. haarlosen) und etwas unelastischen Haut.

3. *Hautnekrosen* (Dermatitis gangraenosa). Dieses Stadium der Strahlenreaktion (Abb. 1) ähnelt in akutem Stadium einer thermischen Verbrennung 3. Grades, Strahlenulcera sind jedoch scharfrandig begrenzt. Sie heilen langsam und werden von einer papierdünnen pigmentlosen Haut überzogen. Die Ränder der abgeheilten Strahlennekrosen sind gekennzeichnet durch Teleangiektasien und fleckige Pigmentierungen bzw. Pigmentverschiebungen. Verhornende Plattenepithelcarcinome der Haut können als Spätschäden je nach Alter, Hautzustand und Dosierung etwa 2—3 Jahrzehnte nach einer therapeutischen Bestrahlung auftreten.

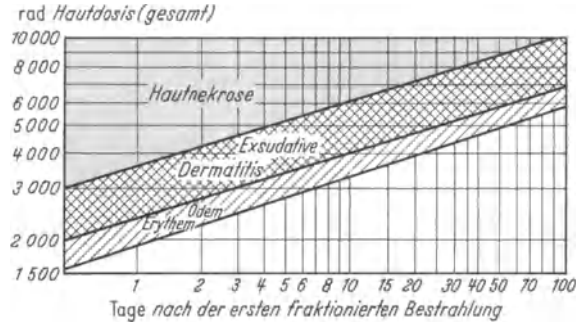


Abb. 1. Hautreaktionen und -schäden bei fraktionierter Bestrahlung mit energiereichen Strahlen. (Nach Strandquist)

β) Strahlenschäden des Knochenmarks nach örtlicher Bestrahlung

Die ersten cytologisch gesicherten reversiblen Veränderungen treten bereits 12—44 Std nach 50—100 rem auf. Die Regenerationsfähigkeit des roten Knochenmarks ist im allgemeinen selbst nach fraktionierter örtlicher Bestrahlung mit einer Herddosis von 4000 rem ausreichend. Die lokalisierte Knochenmarkfibrose wird stets nach Herddosen von mehr als 6000 rem beobachtet.

Als Folge chronischer Strahlenwirkungen auf das Knochenmark kann eine aplastische Anämie als Spätschaden auftreten. Die leukämieerzeugende Wirkung ionisierender Strahlen ist aufgrund zahlreicher statistischer Erhebungen gesichert.

γ) Strahlenschäden der Lungen nach örtlicher Bestrahlung

Nach hochdosierter Bestrahlung der Lungen mit 4000 R Herddosis oder mehr werden in den Bestrahlungsfeldern 6—10—12 Wochen nach Erreichung der Dosis individuell unterschiedlich pneumonieähnliche Verschattungen („Strahlenpneumonitis") beobachtet. Klinisch werden Reizhusten, verkürzter Klopfschall, verschärftes Atemgeräusch und bisweilen klingende feinblasige Rasselgeräusche festgestellt. Strahlenfibrose mit bisweilen stärker eingeschränkter Vitalkapazität ist oft die Spätfolge. Schwielenbildungen der Pleura und des Perikards infolge Fibrinablagerung werden in einer Reihe von Fällen zusätzlich beobachtet.

δ) Strahlenschäden der Augen

Durchschnittlich 2—4 Jahre nach Röntgen- oder γ-Strahlenexposition im Kopfbereich kann eine Rindentrübung am hinteren Pol der Linse auftreten, wenn die Streustrahlung mindestens im Bereich der Größenordnung von 200 rad liegt.

ε) Allgemeinreaktion nach hochdosierter örtlicher Bestrahlung mit ionisierenden Strahlen

Die stark abgemilderte Form der Strahlenkrankheit nach Teilkörperbestrahlung ist in der Klinik unter dem Namen „Strahlenkater" bekannt. Bei empfindlichen Patienten können vegetative Beschwerden wie Übelkeitsgefühl (nauseaähnliches Zustandsbild) auftreten. Sie sind bedingt durch toxische Stoffwechselprodukte des Eiweißabbaus. Die Allgemeinbeschwerden dauern individuell sehr unterschiedlich zwischen Stunden und Tagen. Im allgemeinen klingen die Beschwerden spontan noch im Verlauf der Bestrahlungsserie ab.

Behandelt wird die Allgemeinreaktion unter Strahlentherapie bei reichlichen Flüssigkeitsgaben und bei Vermeidung körperlicher Anstrengungen medikamentös je nach dem individuellen Ansprechen der Patienten mit Decortin® oder Prednison, mit Hexobion®, Bonamine®, Vomex A® und anderen auch bei Nausea bewährten Präparaten.

III. Störungen und innere Erkrankungen durch elektrischen Strom

1. Starkstromunfälle

Jährlich ereignen sich in der Bundesrepublik 3000—4000 Elektrounfälle, von denen etwa jeder zehnte tödlich ist. Etwa ein Viertel der

Niederspannungsunfälle (42 bis max. 1000 V) ereignen sich im Haushalt, z. B. an schadhaften elektrischen Geräten, bei unterbrochener oder fehlender Erdung, bei Berühren einer unter Putz verlegten Stromphase z. B. mittels Dübel, beim Einführen von Metallgegenständen in Steckdosen durch spielende Kinder. Stärke und Umfang der Schädigung hängen ab von Einwirkungsdauer (Sekundenbruchteile bis Sekunden), der Spannung, dem Übergangswiderstand der Haut, der Erdung, der Stromstärke bzw. der Stromdichte, der Stromart (Wechselstrom bestimmter Frequenzen, Einphasenstrom $16^2/_3$ Hz, Gleichstrom) und dem anatomischen Stromweg.

Wesentlich ist, ob der Herzmuskel im Stromweg liegt bzw. wie weit er sich in einer Stromschleife befindet. Der Unfall kann erfolgen durch Stromfluß zwischen berührendem Körperteil und den geerdeten Füßen, durch Berührung zweier Leiter oder durch Kontakt des geerdeten Körpers mit einem Lichtbogen der Hochspannungsleitung.

Der Überleitungswiderstand von trockener schwieliger Haut beträgt einige zehntausend Ω. Bei dünner feuchter Haut beträgt der Übergangswiderstand nur noch einige hundert Ω und bei Hautdurchschlag sinkt er praktisch auf Null ab.

Der Körperwiderstand entspricht im wesentlichen dem Widerstand der Muskulatur und liegt in der Größenordnung von etwa 1 k Ω. Der Übergangswiderstand zur Erde hängt ab von der Leitfähigkeit der Kleidung, der Unterlage, des Bodens u. dgl.

Die Stromstärke während des Unfalls kann nach dem Ohmschen Gesetz errechnet werden. Sie beträgt z. B. bei feuchter Haut und geringem Übergangswiderstand zur Erde an einer 220 V-Phase

$$I = U : R = 220\,V : 1\,k\Omega = 220\,mA.$$

Bei Kindern oder bei Bestehen großer Kontaktflächen können Körper- und Hautwiderstand zusammen nur in der Größenordnung um 0,5 k Ω liegen. In der Technik werden Spannungen über 42 V als gefährlich angesehen, da bei geringem Übergangs- und Hautwiderstand die Stromstärke über 25 mA beträgt.

a) Niederspannungsunfälle (Wechselströme bis 1000 V), Letalität 3%

Ungefährlich, keine objektivierbaren Folgen, jedoch ab 15 ... 19 mA wird beim Umfassen eines Leiters die Beugemuskulatur der Finger so stark kontrahiert, daß der Kontakt nicht mehr losgelassen werden kann.

Unter 25 mA

Subjektiv noch ertragbar. Im allgemeinen keine Bewußtlosigkeit, jedoch kann bei längerdauerndem Stromfluß Bewußtlosigkeit durch Kammerflimmern (nach mehr als 30 sek) oder durch periphere Atemlähmung (nach mehr als 5 min) bei anhaltender tetanischer Kontraktion der Atemmuskulatur eintreten. Wesentlich häufiger treten leichtere Störungen der Reizleitung und Reizbildung des Herzens auf, u. a. Vorhofflimmern. Die Patienten klagen bei derartigen Störungen höchstens über Herzbeklemmung oder Luftnot bei körperlicher Belastung.

80 mA ... 3 A

Nach etwa 0,2 sek dauerndem Stromfluß setzt fast immer sofort Kammerflimmern ein. Vor allem bei Versäumen einer sofortigen Herz-Lungen-Wiederbelebung und einer Defibrillation endet es letal.

b) Hochspannungsunfälle (Wechselströme über 1000 V), Letalität 20%

3 A ... 8 A und mehr

Herzstillstand in Systole. Nach sehr kurzer Stromeinwirkung (der Patient wird oft infolge der plötzlichen allgemeinen Kontraktion der Skeletmuskulatur weggeschleudert) setzt nach kurzer Zeit der Sinusrhythmus oft spontan wieder ein. Kammerflimmern tritt nur sehr selten, und zwar beim Einfall des Stromstoßes in die vulnerable Phase der Herzaktion (Abb. 2) auf. Nach kurzzeitiger spontaner Beendigung des Herzstillstandes bzw. Kammerflimmerns kann ein primärer Atemstillstand durch zentralnervöse Lähmung fortbestehen. Besteht kein primärer Atemstillstand, tritt bei Fortdauer des Herzstillstandes (oder Kammerflimmerns) der sekundäre Atemstillstand auf.

Zusätzlich entstehen lokale Schäden, da der Strom durch Gewebswiderstände in Joulesche Wärme ($P = I^2 \cdot R$) verwandelt wird, die etwa ab 80°C Verkochungen oder Verbrennungen verursacht. Muskelverkochungen finden sich nach Hochspannungsverletzungen oft unter intakter Haut. Äußerlich sichtbar sind an der Haut nur die sog. Strommarken. Die bisweilen erheblichen lokalen Verbrennungen sind schmerzlos. Spättodesfälle erfolgen nach starken Verbrennungen, Verkochungen oder intravasaler Hämolyse durch Urämie infolge Crush-Niere und durch Sepsis.

2. Blitzschlagverletzungen

Sie verursachen sehr unterschiedliche Schäden. An der Haut treten peitschenhiebartige, reiß- oder quetschwundenähnliche Keraunographien (Blitzfiguren) häufiger auf; sie sind an den Ein- und Austrittstellen ausgeprägt und stärker verzweigt und heilen ohne Narbenbildung ab.

Metallische Gegenstände jedoch in der Nähe der Blitzfigur glühen trotz des ultrakurzen Stromdurchganges nicht selten auf und verursachen Hautverbrennungen. Sengverbrennungen von durch Blitz in Brand geratenen Kleidungsstücken sind ebenfalls nicht selten. Die Letalität der Blitzschlagverletzungen ist mit 30% höher als die der Hochspannungsunfälle. Bei Atemlähmung und Schock entspricht die Sofortbehandlung der ersten Hilfe nach Starkstromunfällen (s. u.). Bei Überlebenden werden — im Gegensatz zu technischen Hochspannungsunfällen — Myokardschäden und innere Verbrennungen sowie Muskelverkochungen nicht beobachtet, andere Dauerschäden wie z. B. lokale vasomotorische Störungen sehr selten.

3. Erste Hilfe bei Starkstromunfällen

Bei Starkstromunfällen ist ggf. zuerst die Stromabschaltung oder Trennung des Verletzten von

der Stromquelle ohne leitende Berührung des Verunglückten notwendig. Bei Bewußtlosigkeit und Kreislaufstillstand ist die Zeit bis zur Behandlung des Herzstillstandes oder des Kammerflimmerns durch externe Herzmassage und künstliche Beatmung (Atemwege frei) zu überbrücken.

Ist bei sofortiger ärztlicher Hilfe eine differentialdiagnostische Unterscheidung von Herzstillstand oder -flimmern nicht möglich, wird zunächst die Behandlung wie bei Herzstillstand empfohlen: 1—2 ml Injektionslösung des Betarezeptoren-Sympathicomimeticums Alupent® (0,5—1,0 mg) intrakardial und Fortsetzen der Herz-Lungen-Wiederbelebung. Bleibt die Behandlung ohne Erfolg, ist — falls auch jetzt noch eine elektrische Defibrillation technisch nicht möglich ist — eine medikamentöse Defibrillation der Ventrikel einige Minuten nach der Alupent®-Injektion mittels einer intrakardialen KCl-Injektion von 20 ml Kaliumchlorid Salvia® 7,45% zu versuchen.

Zur Behandlung eines Schocks durch Elektrotrauma sind Plasmaexpander notwendig. Zusätzlich wird bei Gefahr von Crush-Niere und Hyperkaliämie als Erstbehandlung 30—50 ml Natriumbicarbonat (8,4%) und 10—30 ml NaCl-Lösung (10%) zu den Infusionen empfohlen, insbesondere bei bräunlicher bis tiefschwarzer Farbe des Urins als Folge der Myolyse. Wenn der Harn nach 1—2 Std wieder hell oder farblos wird und trotz Flüssigkeitszufuhr und Schockbehandlung Oligurie eintritt, besteht verstärkte Urämiegefahr. Wie nach schweren Verbrennungen ist die Möglichkeit einer extrakorporalen oder peritonealen Dialyse im Therapieplan zu berücksichtigen.

Bei der Nachbehandlung auch nach leichten Elektrounfällen ist die EKG-Kontrolle zum Ausschluß eines persistierenden Vorhofflimmerns nicht zu vergessen.

4. Störungen bei elektrischer Defibrillation

Elektrische Defibrillation der Herzkammern. Bei der Kammerdefibrillation wird eine kurzdauernde Depolarisierung aller Myokardfasern erreicht. Hierbei werden ektopische Reizbildungszentren unterdrückt, die Reizbildung wird dem Sinusknoten wieder überlassen.

Bei der Impulsdefibrillation erfolgt der Gleichstromimpuls durch Entladung eines auf etwa 5000 V aufgeladenen Kondensators über eine Induktionsspule mit einer Impulszeit von mindestens 2,5 msec, die Impulsstärke beträgt 200—400 Wsec.

Elektrische Defibrillation der Vorhöfe. Eine auch als Kardioversion oder Elektroreduktion bezeichnete Rückführung auf den Sinusrhythmus bei Flimmern oder Flattern der Vorhöfe oder bei Vorhofrhythmus gelingt mittels Gleichstromstoß in einer Reihe von medikamentös therapieresistenten Fällen. Zur Vermeidung eines Kammerflimmerns ist bei der Vorhofdefibrillation der Gleichstromstoß etwa mit der S-Zacke des QRS-Komplexes (etwa 0,02 sec nach der R-Zacke) zu synchronisieren. Erfolgt dagegen bei der elektrischen Vorhofentflimmerung der Gleichstromstoß innerhalb der vulnerablen ersten Hälfte der T-Welle (Abb. 2), ist mit großer Wahrscheinlichkeit Kammerflimmern die Folge.

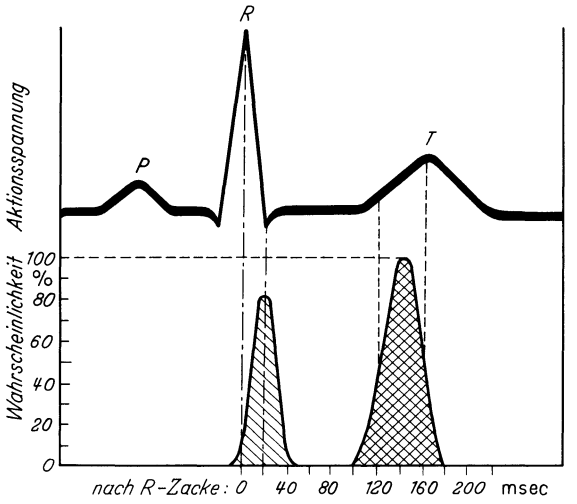


Abb. 2. Die bei elektrischer Reizung vulnerable Kammerzone im EKG (rechts). Wird das Herz während der Phase der ansteigenden T-Welle gereizt, ist Flimmern, Flattern oder Stillstand der Kammern mit der angegebenen Wahrscheinlichkeit die Folge. Flimmernde oder flatternde Vorhöfe werden durch einen gesteuerten Gleichstrom-Impuls am günstigsten während eines Zeitintervalls im Bereich der S-Zacke defibrilliert. (Nach Lown)

5. Störungen bei Verwendung elektrischer Schrittmacher

Elektrische Herzschrittmacher dienen in erster Linie der Beseitigung bradykardiebedingter Leistungsminderung des Herzens im Gefolge sinuatrialer und atrioventrikulärer Überleitungsstörungen. Wenn die Batteriespannung infolge normalen Energieverbrauches eine bestimmte Reizschwelle unterschreitet, wird die Stimulation unzuverlässig und ungleichmäßig. Kontaktunterbrechungen an den Reizelektroden oder ihren Zuleitungskabeln führen zum Ausbleiben der Stimulation. Elektronische Störungen des Schrittmacher-Impulsgebers und starke elektromagnetische Felder in der Nähe von Hochfrequenzgeneratoren (z. B. Kurzwellen-Therapiegeräte) können Beschleunigungen der Impulsgabe bis zum Schrittmacherjagen mit einer Frequenz von 200 und mehr pro Minute zur Folge haben.

Bei teilweise erhaltener oder (zeitweise) wiederhergestellter av-Überleitung tritt eine Schrittmacherparasystolie mit unkoordiniertem Wechsel von Sinusrhythmus und starrer Schrittmacherfrequenz auf. Die Unabhängigkeit der beiden Zentren beruht darauf, daß der Schrittmacher getrennt vom Sinusrhythmus seine Impulse abgibt. Die Reizbildung des Sinusknoten wird nicht gelöscht, weil eine retrograde av-Leitung in der Regel ausbleibt.

Bei jungen Patienten und Patienten mit ungestörter Vorhoftätigkeit sind vorhofgesteuerte (P Wellen-gesteuerte) Schrittmacher anwendbar. Die Steuerung des Schrittmachers erfolgt über eine Detektorelektrode in der Wand des rechten Vorhofes. Bei Tachykardie mit einer Vorhoffrequenz von z.B. mehr als 120/min tritt eine schützende Schrittmacher-Refraktärität in Funktion zum Schutz gegenüber heterotopen Vorhoftachykardien, indem von einer bestimmten Frequenzhöhe an nur noch jede zweite P-Welle den Schrittmacher-Impuls auslöst. Die plötzliche Verlangsamung der Herzfrequenz auf die Hälfte verursacht während und nach der Belastung unangenehme Empfindungen; in der Erholungsphase tritt bei einer Sinusfrequenz von weniger als 120 die schnelle Aktion wieder ein. Bei derartigen frequenzvariablen Schrittmachern tritt ein Ausfall der P Wellen-Steuerung bei Nachlassen der Batterieleistung auf. Von diesem Zeitpunkt an arbeitet der Impulsgeber frequenzstarr, die Herzaktion läuft nicht mehr belastungsabhängig ab.

Bei den kammergesteuerten (R-gesteuerten, demand- oder stand-by-)Schrittmachern fällt der Schrittmacher-Impuls aus oder wird innerhalb der Refraktärzeit des Ventrikels (kurz hinter der R-Zacke) ausgelöst, solange die über eine Ventrikelelektrode registrierte Eigenfrequenz des Herzens (R-Zacke) einen einstellbaren Wert nicht unterschreitet.

Schrittmacherparasystolie tritt bei Vorhof- oder Kammersteuerung der Impulsgeber nicht auf.

Schrittmacherjagen als Ursache der Tachykardie wird im EKG aus der Anzahl der Schrittmacher-Spikes erkannt. Bei Kontaktstörungen implantierter Schrittmacher wird Adam-Stokesschen Anfällen durch vorübergehendes Anlegen eines externen Schrittmachers vorgebeugt.

6. Schäden bei cerebraler Elektroschockbehandlung

Bei psychiatrischen Indikationen wird über zwei anschmiegbare Elektroden von Schläfe zu Schläfe eine Wechselstromspannung (80—100 V, 50 Hz) für die Dauer von etwa 0,7 sec (oder kürzer) angelegt. Eine Strommenge von 180 mAs ist üblich, das entspricht einer Stromstärke von etwa 250 mA. Wird der Elektroschock ohne die gleichzeitige Verabfolgung von Muskelrelaxantien durchgeführt, treten als Komplikation der sehr starken kurzzeitigen epileptiformen Konvulsion nicht selten Muskelrisse, Frakturen oder Wirbelsäulenverletzungen auf. Ein Gummikeil schützt bei mangelhafter Relaxation die Zähne. Zum therapeutischen Effekt der Besserung eines katatonen bzw. depressiven Zustandsbildes tritt als Begleitsymptom eine rückbildungsfähige retrograde Amnesie auf — ähnlich wie nach Blitzschlagverletzungen, Commotio oder Contusio cerebri.

IV. Abriß der Tauchmedizin: Störungen und Schäden bei Sport- und Berufstauchern sowie Druckluftarbeitern

Seitdem der Tauchsport zahlreiche Anhänger gefunden hat, Druckluftarbeiten außer bei Brükkenpfeilergründungen auch in speziellen Tunnelbauverfahren mit Schildvortrieb durchgeführt werden und eine Reihe von Kliniken sowie Instituten über Überdruckkammern verfügen, muß durch sportärztliche bzw. arbeitsmedizinische Präventivmaßnahmen wie Unterrichtung und Betreuung der Taucher das Vorkommen von Schädigungen und Störungen in erträglichen Grenzen gehalten werden. Eingetretene Schäden sollten durch Auswahl der richtigen Behandlungsmethoden möglichst gering gehalten werden.

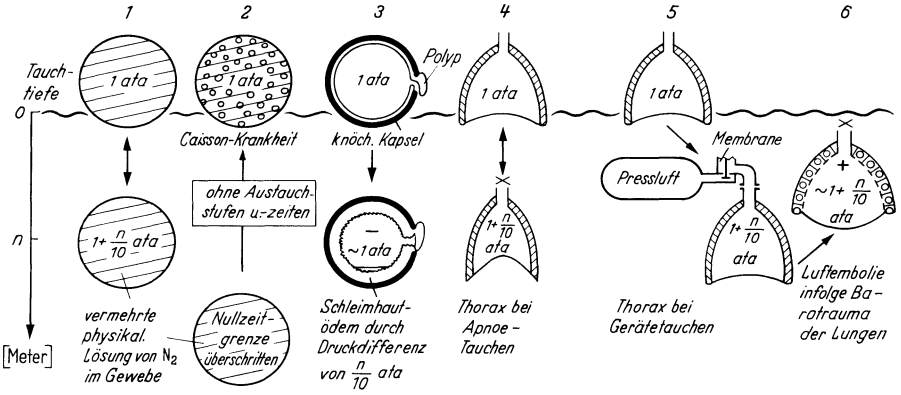


Abb. 3. Schematische Darstellung der Wirkung des Überdrucks. *1* Gewebe und intercellulare Flüssigkeit unterliegen unter erhöhtem Druck keiner Veränderung, da sie inkompressibel sind. Entsprechend wird auch in großen Tiefen bei der allseitig gleichmäßigen Druckbelastung der nervalen Receptoren der erhöhte Umgebungsdruck nicht empfunden. *2* Nach Überschreiten der sog. Nullzeit (Abb. 4) besteht bei Nichteinhaltung der Dekompressionszeiten und -tiefen die Gefahr der Caissonkrankheit. *3* Die Schleimhäute der Nasennebenhöhlen werden unter Druckerhöhung barotraumatisch geschädigt, wenn ein mechanischer Verschluß den Druckausgleich verhindert und einen relativen Unterdruck verursacht. *4* Der Thorax wird beim Apnoe-Tieftauchen komprimiert, Außendruck und intrapulmonaler Druck halten sich die Waage. *5* Bei Tauchen mit Tauchgeräten wird der Thorax nicht komprimiert, da der inspiratorische Preßluft- bzw. Gasdruck dem Umgebungsdruck entspricht. *6* Wird bei Geräteversagen (oder z.B. nach Ablegen des Gerätes) ohne gleichzeitige Exspiration aufgetaucht, bewirkt der entstehende intrapulmonale relative Überdruck bereits nach einer Druckdifferenz von wenigen Metern die Ruptur von Alveolarwänden. Die Folge ist häufig eine cerebrale Luftembolie als zweithäufigste tödliche Unfallursache bei Gerätetauchern

1. Störungen und Schäden durch Erhöhung des Umgebungsdruckes

Grundsätzlich ist die Erhöhung des Umgebungsdruckes nicht schädlich, wenn 1. in den luftgefüllten Körperhöhlen der Luftdruck ebenso ansteigt wie der Luftdruck bzw. Wasserdruck auf der Körperoberfläche, 2. die Atemwiderstände bei Ventilation komprimierter Luft (bzw. komprimierter Atemgase) den Atemgrenzwert nicht zu stark erniedrigen und 3. die Partialdrucke der eingeatmeten Luft bzw. der Atemgase Grenzen der Toxicität nicht überschreiten (Gefahr des Tiefenrausches bzw. der Inertgasnarkose sowie der Oxydose).

a) Wirkung des Druckanstieges auf den Gesamtorganismus

Da die Zellen des Organismus vorwiegend aus Wasser bestehen und somit wie Wasser inkompressibel sind, ist die Erhöhung des Umgebungsdruckes im Prinzip unschädlich. Bei einem ungedeckten knöchernen Defekt der Schädelkalotte z. B. tritt bei Druckänderung keine Hirndrucksymptomatik auf. Ein um mehrere ata erhöhter Außendruck (Wasser oder Luft) wird subjektiv als verstärkter Druck nicht wahrgenommen, obgleich die Körperoberfläche pro Atmosphäre mit mehr als 1,5 t belastet wird. Druckänderung wird nur empfunden, wenn ein umschriebener Bereich des Organismus verstärktem Druck bzw. relativem Unterdruck ausgesetzt ist. Experimentell wurden erst bei Drucken von mehreren hundert Atmosphären bei einer Reihe von tierischen Organismen offenbar durch Druck (nicht toxisch) bedingte Veränderungen der Gelstruktur des Protoplasmas gefunden.

Die Herzfrequenz nimmt beim Atmen unter erhöhtem Umgebungsdruck ab, unter Dekompression steigt sie wieder an. Die Erniedrigung der Herzfrequenz ist auf eine stärkere Sauerstoffsättigung des Blutes bei Atmen von komprimierter Luft zurückzuführen.

b) Störungen und Schäden durch relativen Unterdruck auf Teile des Organismus (Unterdruck-Barotrauma)

Entsteht bei Abschluß einer luftgefüllten starrwandigen Körperhöhle durch Anstieg des Umgebungsdruckes ein relativer Unterdruck, ist ein sog. Unterdruck-Barotrauma die Folge.

α) Unterdruck-Barotrauma der Lungen

Sporttaucher mit Preßluftgerät sind hierdurch nicht gefährdet, da sie aus dem Lungenautomaten Luft unter einem Druck atmen, der etwa dem umgebenden Wasserdruck entspricht.

Helmtaucher erleiden dagegen ein Unterdruck-Barotrauma der Lungen, wenn sie im Wasser „abstürzen" (s. „Blaukommen" bei Helmtauchern S. 472).

Bei Unterwasseratmung durch verlängerten Schnorchel besteht eine Druckdifferenz zwischen intrapulmonalem und Umgebungsdruck, die bei aufrechter Stellung des Brustkorbs verstärkt wird. Befindet sich z. B. der Thorax 60 cm unter Wasser, besteht durch den Schnorchel normaler atmosphärischer Druck in den Lungen. Der übrige Organismus steht unter einem erhöhten Umgebungsdruck. Diese Druckdifferenz verursacht eine Anschoppung von Blutplasma in den Alveolen, zusätzlich werden durch den relativen Unterdruck im Thorax die Lungengefäße erweitert. Beträgt die Druckdifferenz 60 cm Wassersäule, kann bereits nach 2 min infolge der verstärkten Rechtsherzbelastung eine akute Rechtsdilatation eintreten.

Bei einem Tieftauchversuch ohne Tauchgerät ist ein Unterdruck-Barotrauma der Lungen ebenfalls möglich. Solange unter ansteigendem Wasserdruck die — halbelastische — Thoraxwand komprimiert wird und das Zwerchfell durch Druck auf die Baucheingeweide höher tritt, entspricht der Lungeninnendruck dem Umgebungsdruck. Wenn jedoch die untere Starrheitsgrenze des Thorax überschritten und eine weitere Kompression der Lungen über die Bauchdecken und das Zwerchfell nicht mehr möglich ist, beginnt beim Apnoe-Tauchen ein Unterdruck-Barotrauma der Lungen. Bei gesunden Menschen mit normal elastischem Thorax und normaler Vitalkapazität ist bei Abtauchübungen auf 20 m Tiefe ein Unterdruck-Barotrauma der Lungen nicht zu befürchten, wenn sie vor dem Abtauchen genügend inspiriert haben. Weltrekorde im Tieftauchen ohne Gerät (Apnoe-Tauchen) über 70 m Tiefe wurden von einzelnen Tauchern mit sehr großer Vitalkapazität mehrfach unter Gefahr eines schweren Unterdruck-Barotraumas der Lungen erreicht.

Symptome des Unterdruck-Barotraumas der Lungen sind rasselnde Atmung (Lungenödem), Blutdruckabfall im großen Kreislauf, Cyanose, Schock und Zeichen einer Rechtsherzschädigung, die zu letalem Rechtsherzversagen führen kann.

β) Unterdruck-Barotrauma des Mittelohres

Die häufigsten Beschwerden bei Apnoe- und Gerätetauchern sind Druckausgleichsbeschwerden der Ohren. Beim Tauchen werden Anforderungen an die Durchgängigkeit der Ohrtuben gestellt, die im gewöhnlichen Leben nicht vorkommen. Die Ohrtube ist in dem von Knorpel umgebenen Teil, der physiologischen Enge, normalerweise zu einem Spalt verschlossen, der sich bei Schluckbewegungen kurz öffnet. Beschwerden beim Abtauchen treten auf:

1. wenn der Taucher den Druckausgleich durch Betätigung der am Schluckakt beteiligten Muskulatur (M. tensor und levator veli palatini) nicht beherrscht und hierdurch zwischen Nasenhöhle und Paukenhöhle die Druckdifferenz bestehen bleibt;
2. bei Ödem der Tubenschleimhaut und bzw. oder des Tubenostiums, z. B. bereits im Gefolge eines leichten Rachenkatarrhs, bei Schleimhautschwellung durch Allergie oder durch stärkeren Kältereiz beim Tauchen;
3. durch Tubenblock, d. h. Kompression des lippenartigen Tubenostiums infolge Luftdruckanstieg im Nasen-Rachen-Raum. Der ventilartige Tubenverschluß löst sich durch geringe Dekompression um etwa 0,4 ata, d. h. kurzzeitiges Höhertauchen um wenige Meter;
4. bei zu engem knöchernen Isthmus der Tube.

Da bei kräftiger Exspiration durch den Mund ein ventilartiger Verschluß zwischen Mesopharynx und Epipharynx durch weichen Gaumen und Passavantschen Wulst besteht, entsteht beim Abtauchen unter Preßluftgeräteatmung ein relativer Unterdruck in den Nasennebenhöhlen, den Tuben und Paukenhöhlen, wenn das Gaumensegel nicht in kurzen Abständen zum Druckausgleich geöffnet wird.

Bereits durch angedeutete Gähnbewegungen ist Druckausgleich möglich. Bei ausgebliebenem Druckausgleich ist in 1—2 m Wassertiefe der Druck auf das Trommelfell gering, in 4 m Tiefe jedoch bereits sehr stark. In dieser Tiefe droht vor allem bei vernarbten Trommelfellen eine Ruptur. Calorischer Nystagmus mit Drehschwindel und Orientierungsverlust unter Wasser können die Folge sein. Spätfolge nach wiederholten Mittelohr-Barotraumen ist eine Schalleitungsschwerhörigkeit durch Fibrinauflagerungen auf Trommelfell und Gelenken der Gehörknöchelchen.

γ) Unterdruck-Barotrauma der Nasennebenhöhlen

Verschluß eines Ductus nasofrontalis oder eines Hiatus semilunaris durch Schleimhautschwellung infolge Kältereiz, durch eine (bakteriell verursachte) Badesinusitis, durch zähe Schleimhautpfropfen oder durch ventilartig verschließende Schleimhautwucherungen führt bereits ab 2,5 m Tiefe zu stechenden Stirnhöhlenschmerzen bzw. Schmerzen im Bereich der Kieferhöhlen. Bei Blockierung der vorderen Siebbeinzellen sind die Beschwerden ähnlich wie bei Stirnhöhlenkopfschmerzen. Bei Blockierung der hinteren Siebbeinzellengruppen oder der Keilbeinhöhle werden die Schmerzen mehr in den Hinterkopf lokalisiert. „Vakuum"-Kopfschmerzen bei Nebenhöhlen-Barotrauma werden von Hyperämie und Ödem der Nebenhöhlenschleimhaut, nicht selten von Blutungen in die Sinus begleitet.

δ) Unterdruck-Barotrauma des Gesichtes und „Blaukommen" bei Helmtauchern

Bei Tragen von Taucherbrillen, welche die Nase nicht mit einschließen, treten bereits in wenigen Metern Tiefe durch relativen Unterdruck subkonjunktivale Blutungen, Bindehaut- und Lidödeme auf.

Auch beim Tragen der üblichen Tauchmasken, welche Augen und Nase umschließen, erfolgen derartige barotraumatische Augenschäden und Suggillationen der Gesichtshaut, wenn beim Tiefertauchen die untere Maskenmanschette die Nasenöffnungen verschließt und dabei nicht durch die Nase kompensatorisch kleinere Luftmengen in die halbstarre Gesichtsmaske ausgestoßen werden.

Wenn bleibeschwerte Helmtaucher unter Wasser unvorhergesehen „abstürzen", indem sie z. B. von einem Wrack mehrere Meter tief abgleiten, kann der rasche Anstieg des Außendruckes u. U. nicht schnell genug durch Erhöhung des Luftdrucks im Helm kompensiert werden. Die Folge ist ein relativer Unterdruck im Taucherhelm mit einer sog. „Schröpfkopfwirkung" (squeeze) auf die Oberfläche des Kopfes, des Halses und des Respirationstraktes. Zusätzlich entsteht dadurch ein Unterdruck-Barotrauma der Lungen (s. o.). Darüber hinaus komprimiert bei Unterdruck im Helm der Tauchanzug am Helmansatz zusätzlich den Hals und staut die Halsvenen.

Symptome des „Blaukommens": ödematöse Schwellungen und Suggillationen an Kopf, Hals, oberem Thorax und den Schleimhäuten des Kopfes mit Petechien und bisweilen ausgedehnten Suffusionen, Protrusio der Bulbi, Blutaustritt aus Mund, Nase, Ohren und infolge eines Unterdruck-Barotraumas der Lungen Dyspnoe, Cyanose und schaumiges (hämorrhagisches) Sputum als Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz, Schockneigung und evtl. Tod durch Rechtsherzversagen.

ε) Weitere Störungen und Schäden durch Unterdruck-Barotrauma bei Sport- und Berufstauchern

Normale Trockentauchanzüge bilden im Gegensatz zu Naßtauchanzügen und Konstantvolumen-Tauchanzügen beim Abtauchen Falten, die auf der Haut bei Erhöhung des Außendrucks (mit zunehmender Tauchtiefe) starre Räume bilden, in denen die eingeschlossene Luft nicht weiter verdichtet werden kann. Die Folge des relativen Unterdrucks über Hautpartien ist die Entstehung von streifenförmigen Suggillationen unter den Falten. Ein derartiges Barotrauma der Haut ist differentialdiagnostisch streng zu unterscheiden von ähnlichen Hautveränderungen durch Caissonkrankheit (s. u.).

An cariösen Zähnen treten beim Abtauchen heftige Schmerzen auf, wenn die Caries mit der vitalen Pulpa eine capillare Verbindung hat.

Ein Verschluß des äußeren Ohres durch Ohrstöpsel, Wattepfropfen, schlecht sitzende Neoprenehauben oder Badekappen führt beim Abtauchen zu einem relativen Unterdruck innerhalb des äußeren Gehörganges. Dabei entstehen bullöse Hämatome unter der Gehörgangshaut. Eine Trommelfellruptur tritt bei größerer Druckdifferenz auf.

c) Toxisch bedingte Störungen und Schäden durch erhöhten Umgebungsdruck

Gerätetaucher mit Preßluftgeräten haben bis zu einer Tiefe von 30—40 m toxisch bedingte Störungen praktisch nicht zu erwarten. Ab 40 m Tiefe kann der Tiefenrausch auftreten. Bei Verwendung von Sauerstoffgeräten mit geschlossenem Kreislauf besteht schon in verhältnismäßig geringen Tiefen die Gefahr einer akuten Oxydose.

α) Oxydose (Sauerstoffvergiftung)

Subakute Oxydose. Unter normalem atmosphärischen Druck ertragen Gesunde die reine Sauerstoffatmung eine Reihe

von Stunden. Nach mehr als 12 Std tritt an den Atemwegen der *Lorrain-Smith-Effekt* auf, beginnend mit trockenem Husten, Druckgefühl unter dem Brustbein und ähnlichen Mißempfindungen. Ausgeprägte Symptome der subakuten Oxydose sind Trockenheitsgefühl, Hustenreiz, Druckgefühl auf der Brust und schließlich schwere Dyspnoe. Bei Frühgeborenen äußert sich die Cytotoxicität des reinen O_2 in pulmonaler hyaliner Membranbildung und einer Augenschädigung durch retrolentale Fibroplasie sowie fibroplastische Retinaproliferation.

Akute Oxydose. Überschreitet der Sauerstoffpartialdruck das Achtfache der Norm, besteht — verstärkt noch bei Arbeitsbelastung — die Gefahr einer *akuten Sauerstoffvergiftung*. Die als *Paul-Bert-Effekt* bezeichneten neurologischen Störungen beginnen mit Lippenzittern und Gesichtsblässe. Warnzeichen sind leichter Schwindel, Blickfeldeinengung (Röhrenskotom), Oberbauchdruck, Paraesthesien, leichte Übelkeit, Gleichgültigkeit, Enthemmung und Müdigkeit. Charakteristische Symptome der Sauerstoffvergiftung sind Muskelzuckungen im Bereich des Mundes, der Lider und der Augenwinkel sowie eine schnelle oberflächliche Atmung (Dyspnoe). Subjektiv können dabei Beklemmungen und Erstickungsgefühl auftreten. Den Gesichtszuckungen folgen starke Zuckungen zunächst der Hände, dann der Arme und Beine. Schließlich tritt ein generalisierter epileptiformer Intoxikationskrampf auf. Das Bewußtsein erlischt bereits kurz vor dem Konvulsivstadium. Bei einem Sauerstoffpartialdruck von 2 ata tritt bei Gesunden — abhängig von einer individuellen Oxydose-Toleranz — in 20% bereits im Verlauf der ersten Viertelstunde die akute Oxydose auf. Bei körperlicher Arbeit erniedrigt sich die Toleranzgrenze.

Für das Konvulsivstadium bleibt eine Erinnerungslücke. Während des Intoxikationskrampfes können Zungenbisse, Harn- und Stuhlinkontinenz auftreten. Wirkt der erhöhte Sauerstoffpartialdruck weiter ein, setzen nach einem Intervall von einigen Minuten erneute Intoxikationskrämpfe ein, die häufig tödlich enden. Bei Schwimmtauchern besteht im Beginn des Konvulsivstadiums die Gefahr des Ertrinkens.

Bei akuter Oxydose ist im arteriellen Blut soviel Sauerstoff physikalisch gelöst (vgl. hyperbare Therapie), daß die Zellen ihren Sauerstoffbedarf ohne das Transportmittel des Hämoglobins decken können. Die Überladung mit Sauerstoff führt infolge Mangels an reduziertem Hb zu einem Aciditätsanstieg des Blutes. In den Geweben wird physikalisch gelöstes Kohlendioxyd retiniert.

Bei akuter Oxydose ist der Taucher nach seiner Bergung aus dem Wasser in Seitenlage zu lagern. Atmet er Frischluft, bleibt ein Intoxikationskrampf aus; Bewußtlosigkeit, Unruhe und Verwirrtheit klingen ab.

β) Tiefenrausch (Stickstoffnarkose)

In Tiefen unterhalb von 30—40 m tritt der Tiefenrausch auf. Stärkere körperliche Arbeit beschleunigt sein Auftreten. In welcher Tiefe, nach welcher Zeit und mit welcher Auswirkung er auftritt, unterliegt individuellen Einflüssen.

Tiefenrausch äußert sich in einer Reihe von Fällen ähnlich wie das durch Barbituratgaben vermeidbare euphorische Stadium der N_2O_2-Narkose in einem Gefühl gesteigerter Leistungsfähigkeit und vermehrter Selbstsicherheit bei gleichzeitigen Störungen des Denk- und Konzentrationsvermögens. In einer Reihe von Fällen, insbesondere bei ungeübten Tauchern sowie unter verstärkter physikalischer Arbeit, tritt im Tiefenrausch Depression, Angstgefühl und schließlich panisches Verhalten unter Wasser auf. Unter euphorischer oder ängstlicher Verstimmung verlieren Taucher den Realitätsbezug und die Orientierung. Im Tiefenrausch werden nicht selten Handlungen ausgeführt, die zum Tode durch Ertrinken führen. Länger bestehender Tiefenrausch führt zu Bewußtlosigkeit.

Nach heutiger Kenntnis handelt es sich beim Tiefenrausch um eine narkoseartige Inertgaswirkung. Unter erhöhtem Druck wird der inerte Stickstoff pharmakologisch different. Über die Ätiologie des Tiefenrausches besteht z. Z. jedoch noch keine einheitliche Auffassung. Untersuchungsbefunde sprechen dafür, daß unter erhöhter CO_2-Retention — infolge starker Muskelarbeit unter herabgesetztem Atemgrenzwert sowie unter erhöhtem Sauerstoffteildruck — eine stärkere Wirkung eintritt. Inertgase (z. B. Stickoxydul, Stickstoff, Wasserstoff und die Edelgase) haben nach der Theorie von Meyer und Overton eine um so stärkere zentralnervöse Wirkung, je höher ihr Löslichkeitskoeffizient in Lipoiden und je geringer er in Wasser ist. Die Fettlöslichkeit des Stickstoffs verhält sich zu der des Heliums wie 6,7 : 1,5 (gemessen in ml Gas bei 38°C in 100 ml Olivenöl). Unter den Inertgasen hat Helium den geringsten narkotischen Effekt; es wird beim Tieftauchen in Atemgasgemischen verwendet. Zu erwähnen ist die praktische Erfahrung, daß psychische Labilität und Klaustrophobieneigung den Eintritt des Tiefenrausches beschleunigen.

Behandlung. Tiefenrausch ist rasch beendet, wenn der Taucher um 10—20 m (etwa 1—2 ata) im Wasser aufsteigt. Bei abklingendem Tiefenrausch kann der Tauchgang ohne physiologische Gefährdung fortgesetzt werden. Schädliche Nachwirkungen nach Tiefenrausch treten nicht auf.

γ) Hyperkapnie (Kohlendioxydvergiftung)

CO_2 ist normalerweise in der atmosphärischen Luft mit einer Konzentration von 0,03% (und in den Alveolen bei Körperruhe mit einer Konzentration von etwa 5—6%) enthalten. Eine Erhöhung des CO_2-Gehaltes in der Inspirationsluft auf 3% hat das Auftreten einer Hyperventilation zur Folge. Erhöhung auf 7—8% CO_2 führt zu Kopfschmerzen, Übelkeit, Schweißausbrüchen, erhöhter Erregbarkeit, Ohrensausen und Benommenheit unter Dyspnoe. Bei 10% CO_2 in der Inspirationsluft wird das Atemminutenvolumen in Ruhe zunächst um das 7—8fache gesteigert; die Erregbarkeit des Atemzentrums wird durch weiteren Anstieg der CO_2-Konzentration im Blut zunehmend gelähmt. Erreicht der CO_2-Gehalt der Inspirationsluft Kon-

zentrationen zwischen 20—40% CO_2 tritt nach epileptiformen Intoxikationskrämpfen der Tod rasch ein.

Vorkommen der CO_2-Vergiftung. Bei Tauchern, die aus Sauerstoffgeräten mit geschlossenem Kreislauf atmen, nachdem der CO_2-Absorber (Kalkpatrone) verbraucht ist.

Therapie. Atemspende, Sauerstoffatmung.

2. Störungen und innere Erkrankungen durch Druckfall

a) Bewußtlosigkeit beim Auftauchen von Apnoe-Tauchern

Apnoe-Tieftaucher sind in der letzten Phase des Auftauchens am stärksten gefährdet, da der unter Apnoe und Muskelarbeit in der Tiefe bereits ständig absinkende alveoläre O_2-Partialdruck sich beim Auftauchen proportional zum Umgebungsdruck weiter vermindert. Allein zwischen 10 m Tiefe und der Wasseroberfläche sinkt er um 50% (z. B. von 50 mm Hg auf 25 mm Hg). Die Folge ist Bewußtlosigkeit mit Gefahr des Ertrinkens.

Das Ertrinken von Apnoe-Tauchern im flachen Schwimmbecken ist im allgemeinen auf stärkere Hyperventilation vor dem Tauchen zurückzuführen: Infolge Hypokapnie wird das Atemzentrum nicht genügend stimuliert, die zunehmende Hypoxydose daher subjektiv nicht empfunden (swimmingpool blackout).

b) Caissonkrankheit

α) Ätiologie der Caissonkrankheit

Erstmals wurde bei Arbeitern die Caissonkrankheit im letzten Jahrhundert nach Arbeiten in druckluftgefüllten Senkkästen (Caissons, Taucherglocken) beobachtet, wenn die Dekompression relativ rasch erfolgt war. Im angloamerikanischen Schrifttum wird sie wegen des häufigsten Symptoms der Gelenkschmerzen und der Beuge- bzw. Schonstellung der Gelenke als „bends" bezeichnet. Im deutschen Sprachgebrauch sind folgende Begriffe gleichwertig: Druckfallkrankheit, Dekompressionskrankheit, Drucklufterkrankung, Taucherkrankheit. Die Caissonkrankheit ist ätiologisch streng von barotraumatischen Erkrankungen zu trennen.

Im Organismus eines durchschnittlich schweren Menschen ist unter atmosphärischem Normaldruck insgesamt etwa über 1 Liter Stickstoff gelöst. Die physikalische Lösungs- oder Sättigungsfähigkeit des Stickstoffs in Nerven- und Fettgewebe übersteigt die des Wassers um das 5—7fache. Bei Körpertemperatur (38°C) sind unter normalem atmosphärischen Luftdruck in 100 ml Wasser 1,3 ml Stickstoff und in 100 ml Olivenöl 6,7 ml Stickstoff gelöst.

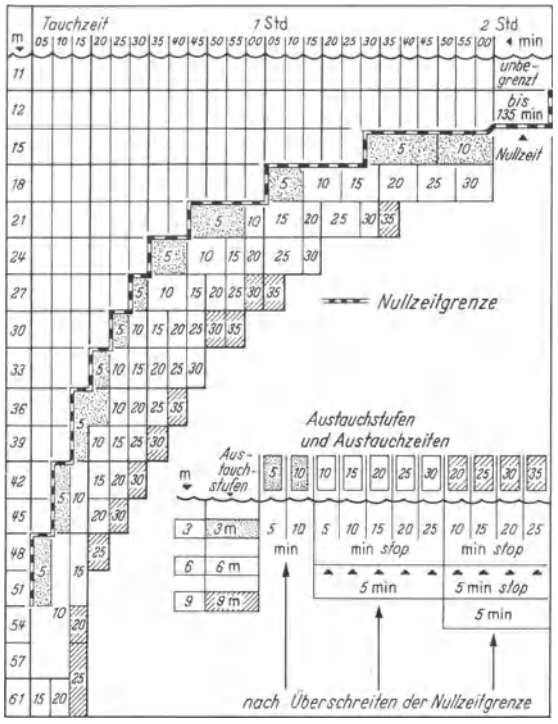


Abb. 4. Austauchtabelle (Dekompressionstabelle) für Sporttaucher zur Prophylaxe der Caissonkrankheit mit Sicherheitsfaktor (Beginn der Nullzeitgrenze bei 12 m und 135 min) bis 61 m Tiefe. Die Tauchzeit beginnt mit dem Abtauchen. Die Felder in den Schnittpunkten geben an, ob der erste Halt beim Auftauchen in 3 m, 6 m oder in 9 m Tiefe beginnt. Die Zahlen in diesen Feldern geben die Gesamtaustauchzeit in Minuten an. In dem Schlüssel rechts unten sind die Gesamtaustauchzeiten aufgegliedert in die Austauchzeiten pro Austauchstufe. (Werte nach Crocker modifiziert)

In einer Tauchtiefe von 13 m (2,3 ata) ist bei Tauchern, die Preßluft atmen, nach etwa 2½ Std entsprechend dem Gesamtdruck eine Stickstoffmenge im Blut und Gewebe physikalisch gelöst, die bei rascher Dekompression ohne Blasenbildung bis zum Ausgangswert entsättigt. Bei Überschreitung der Tauchtiefe von 13 m (in der Abb. 4 wird aus Sicherheitsgründen die Tiefe von 12 m angegeben) können Stickstoffbläschen in den Geweben und in den Blutgefäßen entstehen, wenn ohne Verzögerung bzw. Einhaltung von Austauch- oder Dekompressionsstufen aufgetaucht wird. Die kritische Stickstoffsättigungszeit oder *Nullzeit*, die auf Tauchtiefen unterhalb von 13 m ohne Einhaltung anschließender Auftauchstufen zugebracht werden darf, läßt sich in der Praxis nach folgender Faustregel ungefähr umreißen:

$$t_o = 90 - 2\,d$$

(t = Tauchzeit in Minuten; d = Tauchtiefe in Metern). Ergänzend ist zu erwähnen, daß aus Gründen der Sicherheit empfohlen werden muß, zwischen 20 und 40 m Tauchtiefe die 2fache Tiefe (in Metern) von 80 zu subtrahieren.

Zur Ätiologie der Caissonkrankheit: Bei experimentellen Untersuchungen werden extravasale (autochthone) und intravasale Stickstoffblasen (Abb. 6) beobachtet. Intravasale Blasen können wegen ihrer Oberflächenspannung kleine arterielle Gefäße oder gar Capillaren nicht passieren. Aufgrund vereinzelter histopathologischer Befunde wird die zusätzliche Entstehung von Mikrothromben im Bereich der Stickstoffblasen und die Mobilisierung von kleinen Fettemboli aus Knochenmark und Fettgewebe diskutiert.

β) Symptomatik der Caissonkrankheit

Am häufigsten treten rheumaähnliche Gelenkschmerzen in einem großen Gelenk (oder in mehreren) oder neuralgiforme Gliederschmerzen auf. Sie entstehen mitunter erst mehrere Stunden nach dem Dekomprimieren. In einzelnen Fällen beträgt die Latenzzeit 12 Std und mehr. Der Druckfallkranke hält das befallene Gelenk gebeugt in Schonstellung.

Am meisten gefürchtet als Caissonkrankheit ist die Paraplegie (Taucherschlag). Sie wird vor allem beobachtet, wenn aus Tiefen von etwa 40 m oder mehr nach Überschreitung der Nullzeit ohne Einhaltung der Dekompressionszeiten (Abb. 4) aufgetaucht wird. Als leichtere neurologische Formen kommen peripher oder zentral ausgelöste Paresen und sensible oder sensorische Störungen aller Art vor. Plötzliche Todesfälle treten bei Stickstoffbläschen-Embolien im Gefäßversorgungsbereich lebenswichtiger Zentren auf.

Stickstoffembolien in die Lungengefäße verursachen Hustenreiz, Druck, Beklemmungsgefühl, in schweren Fällen brennendes Gefühl retrosternal, Dyspnoe mit Erstickungsgefühl (choke) und Erstickungsanfällen, in ungünstigen Fällen Tod durch Rechtsherzversagen. Stickstoffbläschenbildung in einem Labyrinth verursacht differentialdiagnostisch abzuklärenden Schwindel.

Hautbefall bei Caissonkrankheit äußert sich als Pruritus oder als Prurigo mit flohstichartigen Efflorescenzen, als flächenartige leichte Rötung, als Hautmarmorierung oder als tiefdunkelrote bis bläuliche scharf abgegrenzte Sprenkelung auf abgeblaßter Haut. Letztere ähnelt einem Barotrauma der Haut, das beim Tragen von Trockentauchanzügen auftreten kann (S. 472).

Herzinfarkte durch Stickstoffembolie sind bei Caissonkrankheit außerordentlich selten.

Nach Caissonkrankheit sind Knocheninfarkte relativ häufig nachzuweisen. Gelenknaher Befall führt in einer Reihe von Fällen zu irreparablen Gelenkschäden.

γ) Prophylaxe der Caissonkrankheit

Bei Aufsuchen von Tauchtiefen unterhalb von 13 m ist mittels Uhr und Tiefenmesser darauf zu achten, daß die sog. Nullzeit nicht überschritten wird, bzw. daß nach ihrem Überschreiten richtig dekomprimiert wird (Abb. 4). Wichtig ist, daß die Werte der Dekompressionstabelle zu gering sind, wenn im Anschluß an das Tauchen im Laufe der nächsten 12 Std eine weitere Dekompression z. B. auf einer Flugreise erfolgt. Wenn in Bergseen getaucht wird, ist in der Dekompressionstabelle anstelle der wahren Tauchtiefe eine größere fiktive Tiefe zugrunde zu legen, die sich aus der Division der wahren Tauchtiefe durch den Luftdruckwert (Atm) an der Wasseroberfläche errechnet.

δ) Therapie der Caissonkrankheit

Schnellstmöglicher Transport (PKW oder möglichst niedrig fliegender Hubschrauber) zur nächsten Überdruckkammer zwecks therapeutischer Rekompression. Selbst nach mehrstündigen Transporten wurden Paraplegien und Paraparesen geheilt oder gebessert. Da eine übliche therapeutische Re- und Dekompression mindestens 6 Std dauert (Tabelle 1), ist dringend vom Versuch einer „nassen Rekompression" durch Wiederabtauchen abzuraten. Die einzige Störung, welche keine hyperbare Therapie erfordert, ist der alleinige Hautbefall. Medikamentös werden zusätzlich Plasma- oder Dextraninfusionen empfohlen, da durch sie die Denitrogenisierung der Gewebe beschleunigt wird.

Tabelle 1. *Therapeutische Rekompressionstabelle (Auszug) zur Behandlung Caissonkranker in der Überdruckkammer*

	Rekompressionstiefe (-druck)	Rekompressionsdauer
Spalte 1: Gelenkschmerzen, die in 20 m Tiefe nicht mehr bestehen	30 m (4 ata)	6 Std
Spalte 2: Gelenkschmerzen, die in 20 m Tiefe z. T. persistieren	50 m (6 ata)	11 Std
Spalte 3: Störungen des Zentralnervensystems oder der Atmung, die in 50 m Tiefe nach $^1/_2$ Std völlig beseitigt sind	50 m (6 ata)	19 Std
Spalte 4: Störungen des Zentralnervensystems oder der Atmung, die in 50 m Tiefe nach $^1/_2$ Std z. T. persistieren	50 m (6 ata)	38 Std

Bei Sauerstoffatmung im Überdruck ab 18 m (2,8 ata) verkürzt sich die Dekompressionsdauer in *Spalte 1* auf 2 Std und in *Spalte 2* auf 4 Std.

c) Störungen und Schäden durch relativen Überdruck innerhalb des Organismus (Überdruck-Barotrauma)

α) Überdruck-Barotrauma der Lungen

Wenn ein Gerätetaucher mit angehaltenem Atem auftaucht, tritt infolge der Dekompression eine Expansion des intrapulmonalen Luftvolumens auf. Sie führt bei Inspirationsstellung des Thorax bereits nach wenigen Metern Aufstieg ohne begleitende Schmerzsensation zu einer Ruptur der Alveolen, die häufig eine Luftembolie in dem Lungenkreislauf zur Folge hat. Der aufrecht

Emportauchende erleidet hierbei zwangsläufig eine cerebrale Luftembolie. Ferner kann nach einer Lungenruptur auf interstitiellem Wege Luft über die Lungenwurzel in das Mediastinum gelangen und ein Mediastinalemphysem sowie ein Hautemphysem im Bereich des Halses und Schultergürtels verursachen. Selten tritt bei intrapulmonalem Überdruck infolge Ruptur auch der visceralen Pleura ein Spannungspneumothorax auf.

Therapie des Überdruck-Barotraumas der Lungen. Kopf-Tieflagerung in linker Seitenlage, sofortiger Transport in die nächste Überdruckkammer und Rekompression auf etwa 6 ata (vgl. Therapie der Caissonkrankheit Tabelle 1). Das Mediastinalemphysem bzw. der Pneumothorax werden innerhalb weniger Tage resorbiert. Auch die Alveolarruptur verheilt spontan innerhalb weniger Tage.

β) Dekompressions-Barotrauma im Kopfbereich

Aus den Paukenhöhlen entweicht beim Auftauchen die komprimierte Luft normalerweise leicht, da die Tube in Richtung Nasenhöhle wie ein Überschlagventil durchgängig ist. Schleimhautschwellung, die während des Tauchens auftritt, kann Tuben und Nebenhöhlenausgänge weitgehend verschließen.

Der relative Überdruck in der abgeschlossenen Paukenbzw. Nasennebenhöhle äußert sich beim Aufstieg durch erhebliche Schmerzen. Schleimhautpolypen können den Ausgang eines Sinus beim Dekomprimieren ventilartig verschließen. In der Kieferhöhle pflegt nicht selten nach Ruptur der Schleimhaut infolge Barotrauma durch relativen Überdruck eine Ausbreitung der komprimierten Luft im Knochenkanal des N.alv.max.ant. des 2. Trigeminusastes zu erfolgen. Hierdurch entsteht ein typisches Taubheitsgefühl des 1.—4. Zahnes der entsprechenden Oberkieferseite. Differentialdiagnostisch ist diese ohne Behandlung nach kurzer Zeit abklingende Störung von einer hyperbar zu behandelnden Hyp- oder Anaesthesie durch Caissonkrankheit zu unterscheiden.

In cariösen Zähnen mit nur capillarartigem Zugang zur vitalen Pulpa tritt bei rascher Dekompression ein schmerzhafter Überdruck auf.

3. Wiederbelebung Ertrinkender und Bewußtloser bei Atemstillstand

Die Wiederbelebungsmethode der Wahl ist im Notfall die Lufteinblasung durch Mund oder Nase bei gleichzeitiger starker Rückwärtsbeugung des Kopfes in Rückenlage. Da bei Ertrinkenden die Chance der erfolgreichen Wiederbelebung vor allem in den ersten Minuten günstig ist, hat der sofortige Beginn der Beatmung mitunter Vorrang vor einer Säuberung der Atemwege (bei Atemwiderstand sofort Revision!). Die früher gelehrte Methode der Entleerung der Atemwege von eingedrungenem Wasser muß als überholt angesehen werden, da die Bemühung praktisch frustran ist. Nicht selten wird durch Druck auf den Magen oder durch fehlerhaftes Lufteinblasen in den Oesophagus eine größere Menge von Wasser entleert, das beim ‚Ertrinken' geschluckt worden ist. — Bei Bewußtlosigkeit ohne Atemlähmung läßt sich eine Verlegung der Atemwege durch die zurückfallende Zunge mittels Hyperextension des Kopfes und evtl. zusätzliches Vorziehen des Unterkiefers vermeiden. In stabiler Seitenlage wird bei spontan atmenden Bewußtlosen eine Sekretüberflutung des Rachens und die Aspiration von Mageninhalt vermieden. Die Kontrolle auf das Vorliegen einer lockeren Zahnprothese oder von Speiseresten erfolgt durch Austasten des Rachens.

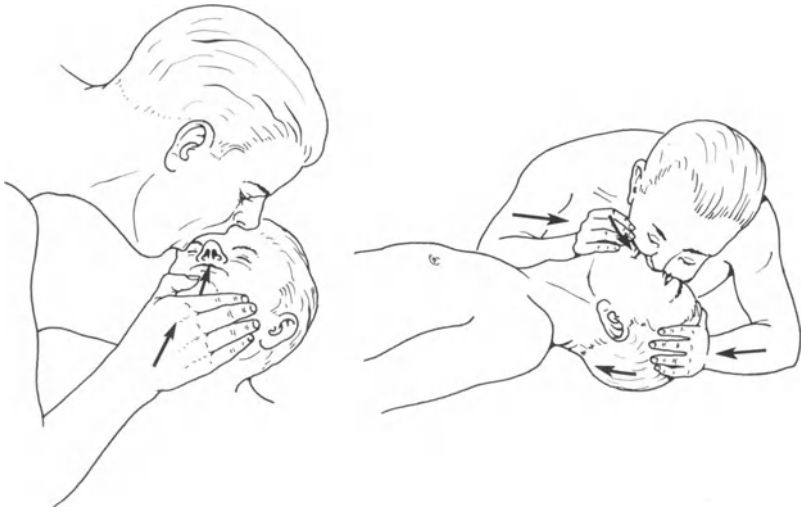


Abb. 5. Wiederbelebung durch Beatmung Mund-zu-Nase unter Hyperextension des Kopfes. Die eine Hand faßt den Kopf an der Stirn-Haar-Grenze, die andere am Kinn (s. Text)

a) Mund-zu-Nase-Beatmung

Der Bewußtlose liegt flach auf dem Boden. Der Retter kniet seitlich vom Kopf und überstreckt den Kopf. Die eine Hand drückt etwa auf die Stirn-Haar-Grenze. Die andere Hand am Kinn kontrolliert gleichzeitig den Mundschluß. Beide Hände halten den Kopf ständig in Hyperextensionsstellung. Nach dem Einatmen wird mit dem weit geöffneten Mund die Nase des Patienten umschlossen. In normalem Atemrhythmus wird beatmet. Beim Luftholen wird beobachtet, ob die Thoraxwand sich senkt.

b) Mund-zu-Mund-Beatmung

Die eine Hand verschließt die Nase des flach liegenden Bewußtlosen, durch Druck auf die Stirn beugt sie den Kopf weit zurück. Die andere Hand wird entweder aufrecht auf die Handkante gestellt unter den Hals geschoben, oder sie unterstützt die Hyperextension durch Vorziehen des Kinns nach ventrocranial bei geöffnet gehaltenem Mund. Die Beatmung erfolgt etwa 14mal pro Minute etwa in normalem Atemrhythmus.

c) Externe Herzmassage

Die Beatmung durch Nase oder Mund wird bei gleichzeitiger externer Herzmassage (ca. 70mal pro Minute) durch einen Helfer durchgeführt. Der Bewußtlose muß dabei flach auf einer festen Unterlage liegen. Der Thorax des Erwachsenen soll um 3—4 cm eingedrückt werden. Hierbei liegt die Handwurzel der einen Hand dem unteren Sternum auf, während die Faust der anderen Hand dorsal der Handwurzel aufliegt und in rascher Folge mit jedem Stoß die Last des kräftig sich aufstützenden Retters auf die vordere Thoraxwand überträgt. Durch die rasch erfolgenden Kompressionen des Herzens wird im arteriellen System ein ausreichender Blutdruck hergestellt.

d) Wiederbelebung bei Kindern

Der Mund des Retters umschließt bei Kindern nach Zurückbeugen des Kopfes Nase *und* Mund. Bei der Herzmassage wird nur mit einer Hand auf das untere Sternum mit entsprechender Frequenz gedrückt. Die andere Hand drückt jeweils vom Rücken dagegen. In gleicher Weise, jedoch nur mit dem Druck zweier Finger auf das Sternum, wird die Herzmassage bei Säuglingen durchgeführt.

4. Hyperbare Therapie

Unter normalem Luftdruck werden bei 16 g% Hämoglobin im Blut etwa 19,5 Vol.-% Sauerstoff durch chemische Bindung als Oxyhämoglobin transportiert, unter erhöhtem Luftdruck bis 21 Vol.-%. Der *physikalisch* im Blutplasma gelöste Sauerstoffanteil ist mit etwa 0,24 Vol.-% vergleichsweise gering. Bei Anstieg des Umgebungsdruckes werden beim Atmen von Luft pro ata (kp/cm^2) weitere 0,24 Vol.-% Sauerstoff im Blutplasma *physikalisch* gelöst.

Hyperbare Therapie unter zusätzlicher Atmung von reinem Sauerstoff hat die Wirkung, daß die *physikalische* Sauerstoffbindung des Blutplasmas bei einer Druckerhöhung auf 3 ata (2 atü) etwa auf das Fünfzehnfache des Ausgangsvolumens auf über 3,5 Vol.-% ansteigt. Von entscheidender Wichtigkeit ist, daß physikalisch im Blutplasma gebundener Sauerstoff aus den Capillaren wesentlich leichter in die Gewebe diffundiert. Daher ist bei Erhöhung des physikalisch gelösten Sauerstoffanteils im Blut die Diffusion ins Gewebe wesentlich stärker als bei einer Erhöhung der an die Erythrocyten gebundenen Sauerstofftransportkapazität um den gleichen Betrag. Nach arteriosklerotischen Verschlüssen z. B. wird die Diffusionsstrecke des Sauerstoffs von Kollateralen in hypoxydotische Zellverbände um das Vierfache erhöht, wenn reiner Sauerstoff hyperbar unter 2,8 Atm (1,8 atü) geatmet wird.

Indikation der hyperbaren Therapie: Caissonkrankheit (Tabelle 1). Lungenüberdruckunfall (S. 475), hypämische Hypoxydose (S. 479) durch CO-Vergiftung (S. 505) oder anders verursachte Herabsetzung der Sauerstofftransportfähigkeit des Blutes. Unter zusätzlicher Zuführung von reinem Sauerstoff im Überdruck ist die hyperbare Sauerstoffbehandlung indiziert bei der Behandlung von Infektionen mit anaeroben Gasbrand-Clostridien, bei arteriellen Verschlüssen und bei der vorübergehenden Unterbindung von Arterien in der Herz- und Gefäßchirurgie. An einzelnen Zentren wird eine Intensivpflege von Herzinfarktpatienten mit fraktionierter OHP (oxygen under high pressure)-Behandlung in speziellen Druckkammern durchgeführt.

Die fraktionierte OHP-Behandlung dauert jeweils etwa 90 min unter 3 ata (2 atü). Dieser Zeit sind noch etwa 30 min für die Kompression und Dekompression zuzuschlagen. Innerhalb von 3 Tagen werden bei Gasbrand im allgemeinen etwa 7 fraktionierte Behandlungen mit 6stündigen Intervallen durchgeführt.

Stets ist bei der OHP-Behandlung auf die Frühsymptome einer akuten Oxydose (S. 473) zu achten.

Da die Strahlensensibilität mancher maligner Tumoren unter erhöhtem Sauerstoffpartialdruck wesentlich größer ist, wird an einigen Zentren eine kombinierte Telegammastrahlen- und OHP-Therapie durchgeführt.

V. Abriß der Flugmedizin: Störungen und innere Erkrankungen bei Luftfahrtpersonal und Flugpassagieren

1. Störungen und Schäden durch Erniedrigung des atmosphärischen Drucks

a) Physikalisch bedingte Schäden durch Druckerniedrigung

α) Schäden des Gesamtorganismus durch Druckfall

Die z. Z. konventionellen Verkehrsflugzeuge sind ausgelegt für Höhen von maximal etwa 12 km, Überschallverkehrsflugzeuge für Höhen über 18 km. Eine Druckerniedrigung infolge Undichtigkeit der Druckkabine hat oberhalb von 8000 m Höhe in etwa 5—50% klinische Zeichen der Druckfallkrankheit durch extra- und intravasale Gasblasenbildung

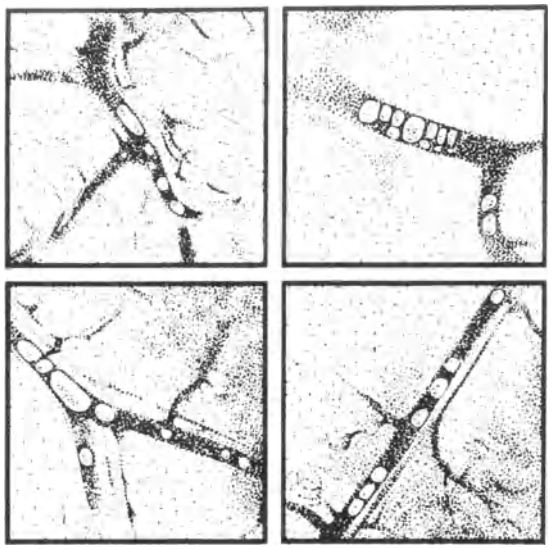


Abb. 6. Embolie von Stickstoffbläschen nach rapider Dekompression in großer Höhe. Verschluß von Capillargebieten. (Nach H. G. Armstrong)

entsprechend der Caissonkrankheit zur Folge (Abb. 6). Eine Kabinendekompression in Höhen von 22 km läßt nach Ablauf einer Latenzzeit zusätzlich zur Druckfallkrankheit Ebullismus (Entstehung von Wasserdampf intercellulär und im Blut) erwarten, weil oberhalb von 19 km Höhe der Umgebungsluftdruck die Wasserdampfspannung bei Körpertemperatur (47 mm Hg) unterschreitet. Die Raumfahrtmedizin begegnet diesen Gefahren durch spezielle Druckanzüge.

Der Gefahr einer akuten Hypoxydose (s. u.) bei Abfall des Kabinendrucks auf die wahre Druckhöhe wird in modernen Verkehrsflugzeugen Rechnung getragen durch Installation von Notsauerstoffmasken in Reichweite der Passagiersitze.

Aufstiege in Flugzeugen ohne Druckkabinen oder in Unterdruckkammern auf Höhen bis 8000 m lösen bei geringer Körperbewegung im allgemeinen keine Druckfallkrankheit (Caissonkrankheit, S. 474) aus. Durch Maskenatmung von 100% Sauerstoff vor größeren Unterdruckkammer-Höhenaufstiegen auf z. B. 12000 m werden die Gewebe ausreichend denitrogenisiert. Die Druckfallkrankheit wird hierdurch vermieden.

β) Störungen und Schäden durch Barotrauma beim Aufstieg (Mittelohr, Nasennebenhöhlen, Zähne und Magen-Darm-Trakt)

Beim raschen Aufstieg tritt zeitweise eine leichte Taubheit auf, bis sich der Druckausgleich über die Tube vollzogen hat. Verschlüsse der Nasennebenhöhlenausgänge verursachen beim Aufstieg Schmerzen durch relativen Überdruck in den Sinus. Aerodontalgie tritt bisweilen bei der Ausdehnung von kleinen Gasvolumina in Zahnfleischtaschen oder bei Caries unter schadhaften Zahnfüllungen auf.

Bei Flügen ohne Druckkabine und Aufstiegen ohne Druckanzüge in Unterdruckkammern auf große Höhen (bis etwa 12000 m) treten Flatulescenz und Eructationen auf. Der Meteorismus vermindert das Atemvolumen. Die Gasvolumina im Magen-Darm-Trakt dehnen sich bei Drucken entsprechend 8500 m auf das Dreifache, bei Druckhöhen von 11500 m auf das Fünffache aus. Stenokardische Beschwerden sind hierbei möglich.

b) Störungen und Schäden durch akut erniedrigten Sauerstoffpartialdruck

α) Hypoxie

Der Sauerstoffpartialdruck beträgt in trockener Luft bis in große Höhen 20,9% des jeweiligen Umgebungsdrucks (P_B). In der Trachea wird die Inspirationsluft mit Wasserdampf unter Körpertemperatur vollständig abgesättigt. Der inspiratorische Sauerstoffpartialdruck in der Trachea beträgt nach Abzug der Wasserdampfspannung von 47 mm Hg (bei 37°C) 20,9% von (P_B — 47) mm Hg. (P_B = absoluter Barometerdruck in mm Hg.)

In Meereshöhe (P_B = 760 mm Hg) beträgt der Sauerstoffpartialdruck der Luft (trocken) etwa 160 mm Hg, in der Trachea (feucht 37°C) 20,9% von (760 — 47) = 148 mm Hg und in den Alveolen je nach Ventilation durch unterschiedlichen Anteil von Reserve- und Residualluft 80 ... 110 mm Hg. Dieser alveoläre pO_2-Wert variiert intraindividuell mit dem Lebensalter (Grad der Thoraxstarre, Altersemphysem) sowie der Relation von Körpergewicht und Körpergröße erheblich. In 3000 m Höhe (P_B = 526 mm Hg) beträgt der inspiratorische pO_2 (Trachea) 100 mm Hg, der alveoläre pO_2 um 60 mm Hg, die arterielle Sauerstoffspannung im Mittel um 56 mm Hg.

In 7500 m Höhe (P_B = 287 mm Hg) beträgt der inspiratorische pO_2 (Trachea) 50 mm Hg, die alveoläre Sauerstoffspannung im Mittel etwas unter 30 mm Hg.

β) Hypoxämie

Bei einer alveolären Sauerstoffspannung von z. B. 30 mg Hg beträgt bei etwa dem gleichen arteriellen pO_2-Wert um 30 mg Hg die O_2-Sättigung des arteriellen Blutes entsprechend dem starken Abfall der Sättigungskurve in 7500 m nur noch 55%. In Höhen um 3000 m liegen die Prozentwerte der O_2-Sättigung des Blutes aufgrund des Verlaufes der Sauerstoffdissoziationskurve bei Gesunden im Bereich von etwa 90% HbO_2. Bei Anämie ist die O_2-Kapazität (art. Norm um 20 Vol.-%) vermindert. Durch Ventilations- und Diffusionsstörungen wird die arterielle O_2-Spannung und hierdurch auch die O_2-Sättigung bereits in geringen Höhen erheblich eingeschränkt. Das unter Hypoxie verstärkte Herzminutenvolumen und die verstärkte Ventilation kompensieren die mangelhafte Sauerstoffbeladung des Blutes entsprechend der Herzleistungsfähigkeit bis zur inter- und intraindividuell variierenden kritischen Schwelle (Abb. 7).

Hypoxie bezeichnet generell den Zustand eines erniedrigten Sauerstoffpartialdrucks der Alveolarluft, Hypoxämie die herabgesetzte arterielle Sauerstoffspannung (und -sättigung) des Blutes.

γ) Hypoxydose

Hypoxie führt zu einer herabgesetzten Sauerstoffspannung des Blutes (Hypoxämie). Die Folge ist eine Herabsetzung der oxydativen Leistung der Gewebe (Hypoxydose). Die Hypoxydose kann auch durch Ischämie oder eine Blutverteilungsstörung, durch herabgesetzte Sauer-

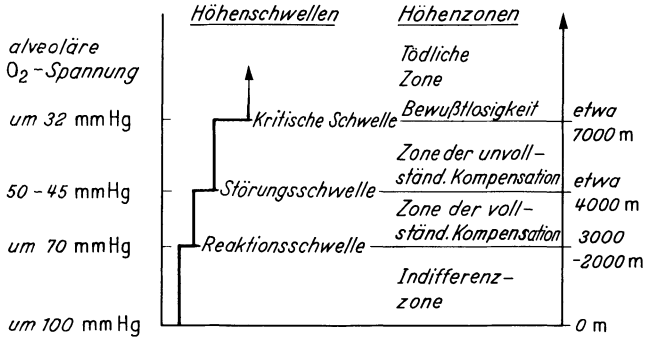


Abb. 7. Höhenzonen und Höhenwirkungsschwellen nach Strughold und Ruff (modifiziert)

stoffbindungsfähigkeit des Blutes und durch eine Fermentblockade auf dem Zellniveau (histotoxisch) bedingt sein.

1. *Höhenhypoxydose und andere Hypoxydosen infolge Hypoxämie* des vom linken Ventrikel ausgeworfenen Blutes: Aerogen durch herabgesetzten inspiratorischen Sauerstoffpartialdruck, durch respiratorische Insuffizienz bei Ventilations-, Verteilungs- und Diffusionsstörungen der Lungen oder infolge eines Rechts-Links-Shunts.

2. *Zirkulatorische (ischämische oder Stagnations-) Hypoxydose* tritt — evtl. zusätzlich zu einer Höhenhypoxydose — bei cerebraler Ischämie infolge starker Hyperventilation, bei einer postprandialen cerebralen Minderdurchblutung und unter stärkerer Beschleunigungseinwirkung (S. 483) auf.

Bei ungenügendem Herzminutenvolumen u. a. im Schock sowie auch lokalisiert in der Peripherie bei arteriellen oder vasomotorisch bedingten Durchblutungsstörungen besteht eine zirkulatorische Hypoxydose.

3. *Hypämische Hypoxydose.* Im Rahmen der Luftfahrtpathophysiologie werden Zwischenfälle durch herabgesetzte O_2-Transportkapazität des Blutes infolge Blutungsanämie (z. B. akute Blutung des Magen-Darm-Trakts) und durch Einbuße der Sauerstoffbindungsfähigkeit des Hb z. B. durch CO (Flugmotorenabgase) beschrieben. Bei gleichzeitiger Höhenhypoxydose (s. o.) tritt die Hypoxämie stärker in Erscheinung. Experimentell wurde gezeigt, daß nach starkem Rauchen bis 10% des Hämoglobins mit CO abgesättigt sind und daß hierdurch die Sauerstoffmangelsymptome z. B. in 3800 m Höhe bereits einen Grad erreichen, der normalerweise in 5200 m Höhe beobachtet wird.

Hypämische Hypoxydose besteht bei allen Anämieformen und sonstigen Störungen der Sauerstoffbindungsfähigkeit des Blutes.

4. *Histotoxische Hypoxydose.* Dem Hirngewebe wird zwar genügend Sauerstoff angeboten, es kann ihn jedoch nicht optimal utilisieren infolge einer toxisch verursachten Zellfermentstörung bzw. Stoffwechselbeeinflussung. Bei gleichzeitiger Höhenhypoxydose verschlechtert eine geringe histotoxische Störung die oxydative Leistung des Hirngewebes und somit die psychomotorische Leistungsfähigkeit des Flugzeugführers wesentlich.

Herabgesetzte Sauerstoffutilisation im Sinne einer histotoxischen Hypoxydose (funktionelle Fermentblockade auf dem Zellniveau) besteht z. B. bei der Blausäurevergiftung: Fe^{++} wird in der Atmungsfermentkette durch HCN blockiert.

5. *Alimentäre Hypoxydose.* Die Zellatmung ist trotz ausreichenden O_2-Angebotes bei Hypoglykämie herabgesetzt.

δ) Symptome der akuten Hypoxydose

Abweichend von den Symptomen der relativ langsam einsetzenden Bergkrankheit (S. 481) beginnt akute Hypoxydose unter ungenügender Sauerstoffzufuhr bei Höhenflügen mit individuell sehr unterschiedlichen Mißempfindungen, wie diskreter Wärme- oder Hitzeempfindung in Kopf, Rumpf oder Gliedern, leichten Paraesthesien der oberen oder unteren Extremitäten, Müdigkeit, leichtem Schwindel, leichtem Kopfdruck, geringer Sehfeldeinengung im Sinne eines Röhrenskotoms oder einer selten bewußt werdenden Empfindung der Helligkeitsabnahme des Lichtes. Die objektiv zu beobachtenden Symptome sind: motorische Verlangsamung, schlaffe Haltung, zunehmende Cyanose der Lippen und Fingernägel, Ermüdung, gleichzeitig euphorische Stimmungslage, Tremor der Hände und Knie, Koordinationsstörungen, Störungen in der Erfassung optischer Zusammenhänge, Beurteilungsfehler, Zunahme der Herzfrequenz (ausnahmsweise bei einzelnen Personen Herzfrequenzabfall bis zum sog. Frühkollaps), Anstieg und Unregelmäßigwerden der Atemfrequenz, Zunahme der Atemtiefe, kalter Schweiß, subjektiv nicht empfundene Somnolenz und schließlich Bewußtlosigkeit. Die möglichst frühzeitige Erkennung der subjektiven Symptome ist Ziel der höhenphysiologischen Einweisung von Flugzeugführern durch Unterdruckkammerversuche.

Zur Kontrolle des Grades der Hypoxydose werden in der Flugmedizin die sensomotorischen Koordinationsstörungen auf einer Druckhöhe von 7500 m quantitativ gemessen. Beim Kugeltest (nach Brüner) sind verschieden große Kugeln in verschieden große Löcher mit einer bestimmten Geschwindigkeit einzulegen. Der individuell unterschiedliche Abfall der Leistung auf 50% des Ausgangswertes (Abb. 8) als meßbare Störung der sensomotorischen Störung der Koordination beträgt im Durchschnitt 4—5 min, wenn keine Höhenanpassung besteht. Die durch Hypoxydose verursachten Koordinationsstörungen werden mittels des Schreibtests nach Lottig durch fortlaufendes Zahlenschreiben von 999 rückwärts ohne exakte Meßbarkeit erfaßt.

Nach Strughold wird unterschieden: eine Reaktionsschwelle zwischen 2000 und 3000 m Höhe, eine Störungsschwelle bei etwa 4000 m Höhe und eine kritische Schwelle zwischen 6000—8000 m Höhe (Abb. 7).

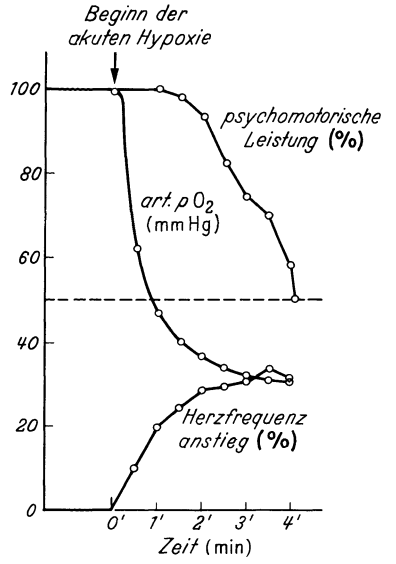


Abb. 8. Höhenlageversuch in der Unterdruckkammer: Leistungsmessung der psychomotorischen Leistung (in %), Absinken des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes (in mm Hg) und Anstieg der Herzfrequenz (in %) unter akuter Hypoxie in 7500 m Höhe. (Nach Renemann u. Mitarb.)

In der sog. Indifferenzzone unter der Reaktionsschwelle werden keine Hypoxydosesymptome festgestellt.

In der Zone der vollständigen Kompensation zwischen Reaktions- und Störungsschwelle wird etwa ab 2000 m die Dunkelanpassung (Stäbchensehen) meßbar beeinträchtigt.

In der Zone der vollständigen Kompensation tritt eine Beeinträchtigung weiterer Funktionen des ZNS auf. Trotz einer Steigerung des Atemminutenvolumens und einer Mehrleistung des Kreislaufs wird die Hypoxydose oberhalb der Reaktionsschwelle wegen der psychischen Beeinträchtigung für Flugzeugführer gefährlich, wenn sie die subjektiven Symptome nicht erkennen und sich weiter der Hypoxie aussetzen.

In der Zone oberhalb der kritischen Schwelle treten ausgeprägte Hypoxydosesymptome unter gleichzeitiger Euphorie und Trübung des Bewußtseins auf. Der Zustand führt bis zur Bewußtlosigkeit. Wird die Hypoxie fortgesetzt, treten stärkere Muskelzuckungen und epileptiforme Krämpfe (Höhenkrämpfe) auf. Nach einer Regulationsstörung der Atmung tritt Atemstillstand ein. Der Tod erfolgt unter den Zeichen des Herz- und Kreislaufversagens. Der erste tödliche Hypoxieunfall in der Luftfahrt hat sich 1875 bei Ballonfahrern ereignet.

Die kritische Schwelle wird durch Höhenanpassung (rotes Blutbild, Ventilationswerte, Kreislaufleistung, Änderungen der Enzymaktivität auf dem Zellniveau und des Säure-Basen-Gleichgewichts) während eines mehrwöchigen Aufenthaltes im Hochgebirge (S. 482) heraufgesetzt.

2. Rekompressions-Barotrauma im Flugzeug

Rekompression in der Flugzeugkabine löst bei Tubenunwegsamkeit z. B. durch Infektion der oberen Atemwege oder Allergie häufiger und stärker als beim Steigflug Ohrenschmerzen aus. Ein Barotrauma (sog. Aero-Otitis) infolge relativen Unterdrucks in der Paukenhöhle ist die Folge. Erschwerter Druckausgleich durch die Tube wird beim raschen Sinkflug (Kabinenrekompression) durch Gähn- und Schluckbewegungen bzw. durch den Valsalva-Versuch erleichtert. Schlafende Passagiere können hierbei wegen seltener Schluckbewegungen einen temporären Tubenverschluß bekommen. Sie sollten beim Verlassen der Flughöhe geweckt werden. Kinder werden z. B. durch Bonbonlutschen zu häufigem Schlucken veranlaßt.

Nebenhöhlen- und Zahnschmerzen durch relativen Unterdruck bei Sinkflug entsprechen im Prinzip den im Tauchmedizin-Kapitel als Unterdruck-Barotrauma der Nasennebenhöhlen (S. 472) und der Zähne (S. 472) beschriebenen Störungen.

3. Kranke Flugpassagiere – Reisefähigkeit

In modernen Verkehrsmaschinen mit Druckkabinen wird aus konstruktiven Gründen der Kabinendruck beim Aufstieg auf größere Flughöhen erniedrigt. In einer Flughöhe von z. B. 12200 m (0,18 Atm) beträgt der Kabinendruck etwa das Vierfache (0,72 Atm), das entspricht der in Verkehrsflugzeugen durchaus zulässigen Druckhöhe von 2450 m (8000 ft). Häufig hat der Kabinendruck auf Mittel- und Langstreckenflügen einen barometrischen Wert um 590 mm Hg entsprechend einer Druckhöhe von etwa 2100 m (7000 ft). In dieser Höhe beträgt der pO_2 der Alveolarluft im Mittel 74 mm Hg. Die arterielle Sauerstoffspannung beträgt in dieser Druckhöhe in Körperruhe bei Gesunden etwa um 70 mm Hg. Bei Patienten mit Störungen der Ventilation (z. B. Emphysem, starke Pleuraschwielen), der Verteilung oder der Perfusion von den Alveolen in die Lungencapillaren beträgt die arterielle Sauerstoffspannung in dieser Höhe weniger als 60 mm Hg. Bei arteriellen Sauerstoffspannungen unter 70 mm Hg tritt nur bei sehr schwerer Coronarsklerose Angina pectoris auf. Bei Werten unter 60 mm Hg droht sie schon bei weniger ausgeprägten Stenosierungen der Coronararterien. Unter den alten und kranken Flugpassagieren sind Patienten mit Coronarerkrankungen stärker gefährdet, wenn sie zusätzlich an einer Störung der Atemfunktion leiden bzw. wenn ihnen erfahrungsgemäß Mittelgebirgslagen nicht mehr zuträglich sind. Patienten, die auch ohne Höhenexposition zu echten Angina pectoris-Anfällen neigen, sind nicht reisefähig. Bei Patienten mit Coronarerkrankungen ist bei ärztlicher Begleitung mit Zustimmung der Luftfahrtgesellschaft eine Ausnahme möglich, wenn der Patient aus einem mitgeführten Gerät im Notfall reinen Sauerstoff atmen kann. Patienten mit klinisch ausgeheiltem Herzinfarkt können nach Ablauf von 6 Monaten

als reisefähig beurteilt werden, wenn sie unter leichter körperlicher Belastung frei von stenokardischen Beschwerden sind.

Die Transportfähigkeit in Passagierflugzeugen wird verneint bei Patienten mit dekompensierten Vitien, mit Cor pulmonale und mit hämodynamisch wirksamen Rhythmusstörungen. Zu den letzteren gehört die Neigung zu paroxysmaler Tachykardie, die schnelle Form der absoluten Arrhythmie, der komplette Linksschenkelblock und der komplette av-Block mit Neigung zu Adam-Stokes-Anfällen. Bei schneller Form der absoluten Arrhythmie sowie bei komplettem Linksschenkelblock besteht bei Flugreisen die Gefahr einer Summation der zirkulatorischen und Höhenhypoxydose (S. 479). Patienten mit angeborenen Herzfehlern dagegen sind verhältnismäßig resistent gegen Höhenhypoxydose. Bei Cyanose beträgt das reduzierte Hb durchschnittlich 5 g/100 ml im arteriellen Blut.

Eine nur geringe kardiale Dyspnoe stellt im allgemeinen keine Gegenindikation dar, wenn nicht am Flugziel voraussichtlich mit einer wesentlich stärkeren Kreislaufbelastung infolge eines ungewohnten subtropisch-feuchten Klimas zu rechnen ist.

Patienten mit deutlicheren Zeichen einer Linksinsuffizienz dagegen sind während des Fluges gefährdet. Aus diesem Grunde ist der klinische Befund bei einer Hypertonie oft entscheidender als ein bestimmter Blutdruck-Grenzwert wie z. B. 200/110 mm Hg. Unter Höhenhypoxydose sinkt nämlich der systolische Blutdruck bei Hypertonikern, der diastolische steigt. Patienten mit Erfordernishochdruck sind daher bei Hypoxie und Luftkrankheit (S. 483) infolge weiteren Absinkens des Blutdrucks sehr stark gefährdet. Gefährlich ist aus diesem Grunde auch die medikamentöse Senkung des Blutdrucks während einer Flugreise.

Bei Patienten, die eine Apoplexie überstanden haben, wird die Reisefähigkeit — ähnlich wie im Spätstadium nach Herzinfarkt — nach der Schwere des Krankheitsgeschehens beurteilt. Zum Zeitpunkt der Luftreise sollte der apoplektische Insult kein subakutes Bild mehr bieten. Da unter Hypoxie und bei Nausea der Blutdruck ohnehin absinkt, ist bei Apoplektikern mit Bluthochdruck die medikamentöse Blutdrucksenkung vor einer Flugreise besonders gefährlich. Anticoagulantien können weiter gegeben werden, Antiemetica sollten prophylaktisch gegeben werden. Die durch Kinetose zusätzlich gefährdeten Patienten sollten — falls sie nicht liegend befördert werden können — laut Betreuungshinweis des behandelnden Arztes nahe der Querachse, das ist in der Kabine zwischen den Tragflächen, untergebracht werden. Hier sind bei Turbulenz die Beschleunigungseinwirkungen und Vibrationen am geringsten.

Bei Bestehen einer schweren Anämie (Hb unter 9,0 g%) sollte von längeren Flügen in Verkehrsflugzeugen abgeraten werden. Bei Sichelzell-Anlage (HbS), die am häufigsten bei Angehörigen der schwarzen Rasse gefunden wird (etwa 10% des farbigen Bevölkerungsanteils der USA sind Sichelzellträger), besteht beim Fliegen folgendes Risiko: Unter verminderter Sauerstoffspannung besteht die Gefahr der Ausfällung des anormalen Hämoglobins. Die deformierten Erythrocyten lösen bisweilen Infarzierungen in den Lungen und im Gehirn aus.

Asthma-Patienten dürfen fliegen, wenn sie allgemein reisefähig sind und wenn die Anfälle medikamentös beherrscht werden. Ein therapeutischer Pneumothorax muß vor der Flugreise um etwa $^1/_4$ seines Volumens aufgelassen werden, falls eine Volumenzunahme zu Beschwerden führen würde. Bei offener Tbc dagegen und bei akut infektiösen Krankheiten wird allein schon aus Rücksicht auf die Mitreisenden die Transportfähigkeit verneint: Patienten mit akuten Infektionskrankheiten sind wegen Kollapsgefahr und wegen einer möglichen Infektion der Passagiere vom Transport auszuschließen.

Bei Epileptikern ist die Stellungnahme des behandelnden Arztes erforderlich. Trotz der Antiepileptica können durch verstärkte Ventilation und evtl. emotionell bedingt bei einzelnen Patienten Anfälle ausgelöst werden. Patienten mit abklingenden Psychosen können die Erlaubnis zu einer Flugreise erhalten, wenn sie von einem Arzt begleitet werden, der sie aus ärztlicher Betreuung kennt.

Bei normal verlaufender Schwangerschaft ist in den letzten 4 Wochen vor dem voraussichtlichen Niederkunfttermin von einer Flugreise dringend abzuraten, um eine geburtshilfliche Situation an Bord zu vermeiden. Patienten, die im Sitzen zu venösen Stauungen der unteren Extremitäten neigen, wird bei Langstreckenflügen ein Platz neben dem Gang empfohlen, damit sie die Immobilisierung durch häufiges Aufstehen unterbrechen können. Zwerchfellhernien bereiten beim Kabinenaufstieg (Dekompression) nicht selten Beschwerden.

Die Reisefähigkeit Kranker ist strenger zu beurteilen, wenn zusätzlich eine stärkere vegetative Labilität besteht oder wenn ein Transatlantikflug über 5 oder mehr Zeitzonen führt. Bei derartigen Flügen kann die Störung des zirkadianen Rhythmus so stark sein, daß selbst organisch und vegetativ Gesunde nach ihrer Ankunft 4 Tage und mehr zur Anpassung benötigen. Bei Neigung zu Hypotonie wirkt sich die Immobilisierung im Passagiersitz über 7—8 Std und mehr ungünstig aus.

Vegetativ labile Patienten sollten möglichst Langstreckenflüge buchen, deren Ankunftstermin unabhängig von der Zeitverschiebung in der bisher gewohnten Abendzeit liegt. Nach einem leichten Essen und nach Einnahme eines möglichst nachwirkungsfreien Ein- und Durchschlafmittels sollten sie sich ohne Rücksicht auf die Ortszeit zur Ruhe begeben.

VI. Bergkrankheit und Höhenanpassung im Gebirge

Oberhalb der Störungsschwelle um 4000 m (Abb. 7) tritt bei fehlender Höhenanpassung akute und subakute Bergkrankheit auf. Im Hochgebirge wird durch schwere Arbeit und Kälteeinwirkung der Sauerstoffbedarf erhöht und die Höhentoleranz erniedrigt. Patienten mit respiratorischer Insuffizienz und ausgeprägter Arteriosklerose vertragen bereits Höhen um 1500 m nicht mehr. Leichte Muskelarbeit fördert die Höhenadaptation.

1. Akute Bergkrankheit

Bei unakklimatisierten Gesunden tritt bereits bei geringer körperlicher Belastung in Höhen um 2000 m Tachykardie und Tachypnoe stärker als in Meereshöhe auf. Die akute Bergkrankheit als Syndrom von Störungen der Respiration, der vegetativen Regulation und der Funktionen des ZNS tritt unter Ruhe und Belastung bei nicht höhenangepaßten Gesunden auf alpinen Höhen um 4000 m (Störungsschwelle) auf. In Einzelfällen wird sie in 3500 m beobachtet. Erstmals ist die Bergkrankheit durch den Spanier d'Acosta 1590 in den Anden beschrieben worden. Die Symptomatik der akuten Bergkrankheit wird in der Literatur bisweilen als d'Acosta-Syndrom bezeichnet.

a) Störungen der Respiration bei akuter Bergkrankheit

Die höhenbedingte Hyperventilation äußert sich bei Körperruhe durch vertiefte Ventilation, im Schlaf als Cheyne-Stokesscher Atemtyp. Bei körperlicher Arbeit tritt Tachypnoe auf. Die Hyperventilation bzw. Tachypnoe erhöht die alveoläre Sauerstoffspannung und vermindert hierdurch die Höhenhypoxämie. Wenn das Atemminutenvolumen in Meereshöhe in Ruhe durchschnittlich 7,5 Liter beträgt, werden in 2000 m Höhe etwa 8,5 Liter gemessen und in 5000 m Höhe durchschnittlich 12 Liter in Körperruhe.

Trotz vermehrter CO_2-Abatmung wird bei Höhenhypoxämie über die Chemoreceptoren des Glomus caroticum eine Tachypnoe ausgelöst. Die hyperventilatorische Alkalose bei einem Abfall des alveolären pCO_2 von 40 auf 30 mm Hg ergibt nach der Henderson-Hasselbalchschen Gleichung eine Alkalisierung des Blut-pH von etwa 7,4 auf etwa 7,5. Im Verlauf der Höhenanpassung (s. u.) vermindert sich die Alkalisierung des Blut-pH weitgehend. Selbst in großen Berghöhen um 6000 m wurden bei sukzessiv durch kleinere Aufstiegsetappen angepaßten Bergsteigern keine Blutwerte über pH 7,49 gemessen.

Der Anstieg des Blut-pH bei akuter Bergkrankheit ist neben der Hypoxydose eine wesentliche Mitursache der im folgenden aufgezählten vegetativen Regulationsstörungen.

b) Störungen der vegetativen Regulation bei akuter Bergkrankheit

Neigung zu z.T. erheblichen vasomotorischen Kopfschmerzen und zu Appetitlosigkeit, Auftreten von Hautblässe (zusätzlich zur hypoxiebedingten Cyanose), kalten Schweißausbrüchen, zeitweisem Schwindelgefühl, Schlafstörungen, Neigung zu Brechreiz und Erbrechen und Kollapsbereitschaft mit Schockgefahr bei zusätzlichen Noxen (Infekt, Trauma) sind die häufigsten vegetativen Regulationsstörungen. Im Schock kann bei Nichtadaptierten eine Höhenpolyglobulie durch hohe Erythrocyten- und Hb-Werte (Pseudopolyglobulie — Hämatokrit!) vorgetäuscht werden. In ihrer Symptomatik erinnern die meisten der oben angeführten vegetativen Regulationsstörungen wegen des Parasympathicotonus an Nausea.

c) Störungen des ZNS bei akuter Bergkrankheit

Die Hypoxydose hat eine mangelhafte Dunkeladaptation, eine leichte Innenohrschwerhörigkeit, Koordinationsstörungen und Tremorneigung zur Folge. Die Reflexe, insbesondere der PSR, sind bei akuter Exposition auf Höhen zwischen 3000 m und etwa 4000 m zunächst abgeschwächt, oberhalb 5—6000 m sind sie gesteigert. Nach Stunden oder Tagen steigert sich die Reflexerregbarkeit bei anhaltender Hypoxie auch in Höhen unter etwa 4000 m. Zentralnervöse Störungen infolge Hirn- (und Retina-)blutungen nach einem längeren schweren Schock im Hochgebirge lassen sich auf eine schockbedingte Verbrauchscoagulopathie zurückführen. Längerer Bewußtseinsverlust kommt bei schockbedingten cerebralen Schäden vor.

Psychisch wird bei der akuten Bergkrankheit je nach individueller Veranlagung eine labile Stimmungslage mit Euphorie, eine Dysphorie oder erhebliche Depression und eine starke Müdigkeit beobachtet.

d) Gefahr der Exacerbation von Erkrankungen im Hochgebirge

Bei Patienten mit Coronarsklerose besteht vor allem unter zusätzlicher Hypoxydose des Herzmuskels infolge körperlicher Arbeit die Gefahr von Angina pectoris-Anfällen und Herzinfarktgefahr. Auch ist die Neigung zur Exacerbation von fokalen Infekten (Zahngranulomen, Sinusitiden, Tonsillitiden), von Bronchitiden, von Lungentuberkulose und von Thrombophlebitis bekannt.

e) Akutes Höhen-Lungenödem

Bei Bewohnern größerer Höhenlagen werden im EKG häufiger Hinweise auf eine Rechtsherzbelastung beobachtet. Nach Aufstieg oder nach Verbringen auf Höhen oberhalb von 2500—3000 m wird bei Menschen mittleren und höheren Alters in den Anden, im Himalaja und auch in den Gipfellagen der Alpen bisweilen das Auftreten eines akuten Lungenödems innerhalb von Stunden bis zu 3 Tagen beobachtet.

Selbst jüngere Menschen laufen im Hochgebirge Gefahr, bei Pneumonien trotz ärztlicher Versorgung eine hypoxiebedingte pulmonale Hypertonie und ein Lungenödem zu bekommen. Nach v. Euler und Liljestrand hat Hypoxie eine pulmonale Hypertonie zur Folge. Sie wird vasomotorisch durch Widerstandserhöhung der Arteriolen im kleinen Kreislauf ausgelöst. Bei Reduktion des Sauerstoffpartialdrucks in den Alveolen auf die Hälfte des Normalwertes in Meereshöhe wird beim Menschen in der A. pulmonalis ein Blutdruckanstieg von etwa 30 mm Hg auf etwa 60 mm Hg gemessen.

Das akute Höhen-Lungenödem äußert sich in Ruhedyspnoe, Druckgefühl auf der Brust und trockenem Husten, schließlich tritt schaumiger (hämorrhagischer) Auswurf auf. Unter Sauerstoffbehandlung bessert sich das durch Höheneinwirkung hervorgerufene Lungenödem innerhalb von Stunden. Schnellstmöglicher Abtransport in tiefere Zonen kann bei fehlender Möglichkeit einer Sauerstoffbehandlung lebensrettend sein. Bei *zusätzlicher* Bronchopneumonie hat sich als Antibioticum Reverin®, täglich 1 Ampulle über 5 Tage bewährt.

2. Subakute Bergkrankheit

Bei Unakklimatisierten besteht in mittleren und größeren Höhen über unterschiedlich lange Zeit zumindest ein Teil der nachfolgend aufgezählten Störungen: Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Leistungsschwäche, Durstgefühl, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust. Ursache ist die zunächst nur teilweise kompensierte Störung der vegetativen Regulation.

3. Behandlung der Bergkrankheit

Bei starken Kopfschmerzen sind Analgetica mit Zusatz des Parasympathicoplegicums l-Hyoscyamin 0,1 mg indiziert. Nicht nur die Gabe von reinem Sauerstoff bessert die akute Bergkrankheit, sondern auch die Zugabe von CO_2 zur Atemluft. Hierdurch wird der durch respiratorische Alkalose erhöhte pH-Wert des Blutes weitgehend normalisiert. Auf gute Wärmeisolierung ist zu achten. Bei auftretender Pneumonie hat sich als Antibioticum Reverin®, täglich 1 Ampulle (275 mg i.v.) über 5 Tage am besten bewährt. Im übrigen ist bei Komplikationen durch Infektionskrankheiten der Abtransport in tiefere Lagen anzustreben.

4. Höhenanpassung im Gebirge

Unter mehrwöchigem Höhenaufenthalt erfolgt durch Steigerung der Ventilationsgrößen ein

verhältnismäßig konstanter Abfall der alveolären CO_2-Spannung von 40 mm Hg auf z. B. 32 mm Hg und entsprechend ein Anstieg des alveolären Sauerstoffpartialdruckes um den gleichen Betrag (z. B. 8 mm Hg) mit dem Resultat einer wirksamen Verminderung der Hypoxämie. Die respiratorische Alkalose, die durch Herabsetzung des arteriellen pCO_2 verursacht wird, vermindert sich im Laufe der Akklimatisation durch Senkung des Bicarbonatspiegels im Blutplasma. Diese Anpassungsleistung wird in erster Linie durch Abnahme der tubulären Rückresorption von Bicarbonat und durch Zunahme der Rückresorption von Chlorionen vollbracht. Im Verlaufe einer derartigen Höhenumstellung von mehreren Wochen wird zunächst ein vorübergehender körperlicher Leistungsabfall beobachtet. Gleichzeitig nehmen die Reticulocyten im Blut zu. Schließlich ist eine Zunahme der Hämoglobinbildung und Polyglobulie festzustellen.

Nach vollzogener Höhenanpassung besteht eine sekundäre Vagotonie, die im Gegensatz zur primären Vagotonie der akuten Bergkrankheit beschwerdelos vertragen wird. Sie beruht auf einer verbesserten Kreislauf- und Stoffwechselreserve.

Höhenpolyglobulie (in Extremfällen 8—11 Mill. Erythrocyten und 21,5—22,5 g-% Hb) mit Hyperbilirubinämie, Leukopenie und relativer Lymphocytose von 60—80% sowie geringer Milztumor als Folge der Höhenanpassung im Gebirge werden gelegentlich Symptome einer „chronischen Bergkrankheit" genannt.

VII. Kinetosen und Störungen durch stärkere Beschleunigung

1. Kinetosen

Durch Labyrinthreize, auch durch optokinetische Reize (schwankender Horizont oder Bewegungsillusion), evtl. zusätzlich durch unangenehme olfactorische Reize in Verkehrsmitteln werden vegetative Störungen hervorgerufen, die sich in Übelkeit, verstärkter Salivation, Eructationen, Erbrechen, Schwindelgefühl, Blutdruckabfall, kleinem Puls, Bradykardieneigung, Wachsblässe des Gesichts und Kopfschmerzen sowie psychisch in Interesselosigkeit, Apathie und Elendsgefühl äußern. Dieses Zustandsbild kennen wir unter dem Begriff der Nausea, Bewegungskrankheit, Reisekrankheit, Flug- und Seekrankheit.

Über Querverbindungen zwischen vestibulären und vegetativen Zentren kann bereits bei horizontalen und vertikalen linearen Beschleunigungen (z. B. Abwärtsbewegung) infolge Erregung der für die Orientierung im Schwerefeld der Erde zuständigen Sinnesreceptoren des Sacculus die Nausea ausgelöst werden. Stärker wirkt durch zusätzliche Reize des Bogengangapparates die Kombination von linearen und von Winkelbeschleunigungen in verschiedenen Ebenen, z. B. bei Schlingerbewegungen. Starke Beschleunigungsänderungen führen häufiger zu Nausea als schwache. Die Dauer der Beschleunigungen, die individuelle Ansprechbarkeit und situative Einflüsse sind weitere Faktoren. Sehr stark und rasch wird Nausea durch den sog. Coriolis-Effekt ausgelöst, wenn während einer Winkelgeschwindigkeit die Kopfhaltung geändert wird und hierdurch in den verschiedenen Abschnitten des Bogengangapparates unterschiedlich starke Beschleunigungen der Endolymphe entstehen. Die resultierenden Bogengangreize verursachen Nystagmus und Drehschwindel bei Kopfbewegungen während des Fahrens durch enge Kurven oder während Trudelbewegungen in Sportflugzeugen. Im letzteren Fall hat der Coriolis-Effekt räumliche Desorientierung und falsche Steuerbewegungen zur Folge.

Bei Nausea oder unter akut auftretendem Coriolis-Effekt tritt infolge Absinkens des Blutdrucks zusätzlich eine verminderte Toleranz gegenüber g-Belastungen auf. Bei Nausea hindern die vestibulären Störungen die Patienten, aufrecht zu gehen.

2. Behandlung der Nausea

Zur Prophylaxe und Therapie der Kinetosen verwendet man Meclizin (Bonamine®), Dimenhydrinat (Vomex A®), Vitamin B_6 (Hexobion®) und durch vegetative Dämpfung wirkende Kombinationspräparate, die z. B. l-Hyoscinamin enthalten. Mit keinem der zahlreichen Präparate können Kinetosen sicher verhindert werden. In der Praxis kann jedoch bei dem weitaus größeren Teil der Passagiere bei Durchfliegen turbulenter Wetterzonen mit derartigen Präparaten das Auftreten von Nausea verhindert werden. Fixieren des Horizontes oder — vor allem in geschlossenen Räumen — horizontale Lage des Kopfes im Sitzen oder Liegen vermindert die Störbarkeit. Ausgeprägte Nausea ist therapeutisch schlecht beeinflußbar. Bei lange anhaltendem unstillbarem Erbrechen sind Natriumchlorid Salvia® 5,85%-Injektionen (1 Amp. zu 20 ml, verdünnt auf 125 ml) zum Ausgleich des Chlorionenverlustes indiziert.

3. Störungen durch stärkere Beschleunigungen

Man unterscheidet lineare Beschleunigungen (z. B. Auffahrunfall, Schleudersitz), radiale Beschleunigungen (Rotationszentrum außerhalb des Körpers, z. B. Karussell, Fahren durch enge Kurven) und angulare Beschleunigungen (Rotationszentrum innerhalb des Körpers, z. B. Drehstuhl, Pirouette, Salto). Lineare Beschleunigungen sind transversal, vertikal oder lateral.

a) Transversalbeschleunigungen

Von den Bahnbeschleunigungen (linearen Beschleunigungen) werden positive Transversalbeschleunigungen (Anpreßdruck dorsal) am besten vertragen. Erst ab 17 g werden unter länger dauernder Transversalbeschleunigung die Atemexkursionen wesentlich beeinträchtigt. Länger dauernde negative Transversalbeschleunigungen (Anpreßdruck ventral) sind bis —10 g tolerierbar. Bei Verkehrsunfällen können — falls der Fahrer durch Gurte gut an den Sitz fixiert ist — wesentlich höhere kurzzeitige negative Transversalbeschleunigungen (Impaktbeschleunigungen) ohne ernstliche Schä-

den vertragen werden. Etwa 15% der tödlichen Impakt-Schleuderverletzungen durch Verkehrsunfälle weisen traumatische Aortenaneurysmen oder -rupturen auf.

b) Vertikalbeschleunigungen

Positive und negative vertikale Beschleunigungen (Anpreßdruck caudal bzw. entgegengesetzt) sind geläufig aus linearen Bewegungen (z. B. Böenbeschleunigungen in Verkehrsflugzeugen, Schleudersitz +14 g bis +20 g in Sekundenbruchteilen) und aus radialen Bahnbewegungen (Rotationszentrum außerhalb des Körpers wie bei Steilkurven und Loopings). Dauert eine positive Vertikalbeschleunigung mehrere Sekunden, setzt Grauschleiersehen bei +3 g bis +4,5 g ein, peripherer Gesichtsfeldausfall bei 3,5 g bis 5 g, „blackout" bei 4,5 g bis 5 g nach 5—10 sec, Bewußtlosigkeit bei 4,5 g bis 6 g nach etwa 10 sec. Ursache ist eine zirkulatorische Hypoxydose infolge Blutdruckabfalls unter 80 mm Hg in der A. carotis (Sehstörungen mangels Netzhautversorgung). Die sog. Blackout-Schwelle ist dem Herz-Augen-Abstand und dem Ruheblutdruck im Liegen proportional. Darüber hinaus ist die g-Belastbarkeit trainierbar.

Gegenüber negativen Vertikalbeschleunigungen ist die Toleranz geringer. Kopfstand entspricht −1 g und führt ohne entsprechendes Training nach individuell unterschiedlicher Zeit zu einer Stagnationshypoxydose. Eine radiale Bahnbeschleunigung im Sinne eines „Looping vorwärts" führt bei −3 g durch Verschiebung des Blutvolumens in Richtung Hals und Kopf hier zu einem Druckgefühl und reflektorisch über die Pressosensoren der Carotis zu allgemeiner Vasodilatation und Bradykardie mit Abnahme der cerebralen Blutzirkulation. Die Folge der zirkulatorischen Hypoxydose ist ebenfalls eine temporäre Amblyopie, bei der das Gesichtsfeld mitunter rötlich erscheint („redout"). Eine negative radiale Beschleunigung von −4 g führt nach mehreren Sekunden bereits zu Bewußtlosigkeit.

c) Lateralbeschleunigungen

Laterale Beschleunigungen (Anpreßdruck seitlich) beeinträchtigen bei längerer Einwirkung die Atemexkursionen stärker als gleichstarke transversale und vertikale Progressiv- und Radialbeschleunigungen.

d) Angulare Beschleunigungen

Bei angularen Beschleunigungen (Rotationszentrum innerhalb des Körpers) wird die Blutverteilungsstörung durch Tachykardie zunächst kompensiert, Bewußtlosigkeit tritt bei 2,6 Rotationen pro Sekunde frühestens nach 3 min im Drehstuhl auf. Bei Bewegungen des Kopfes während der Rotation tritt rascher Blutdruckabfall infolge Coriolis-Effektes (S. 483) auf.

VIII. Katastrophenmedizinische Aspekte: Schäden durch Schlagwetterexplosion, starke Detonation und durch explosives Freiwerden von Kernenergie

1. Schäden durch Schlagwetterexplosion

Schlagwetterexplosionen in Bergwerken entstehen durch Zündung von Grubengas. 4,5—9% CH_4 entzünden sich bei einer Temperatur von 650° C. Die kurzzeitige starke Erhöhung der Lufttemperatur am Explosionsort und die resultierende Luftexpansion wird als „schlagendes Wetter" bezeichnet. Die unmittelbar nachfolgende Wiederabkühlung führt zu einer Rekompression des Luftvolumens, die als Rückschlag registriert wird. Die Dauer der Flammeneinwirkung ist außerordentlich kurz, falls nicht gleichzeitig durch Kohlenstaubzündung ein Brand entsteht. Die kurzzeitige Flammeneinwirkung der Explosion verursacht vor allem an den unbedeckten Körperpartien Hautverbrennungen und mitunter auch im Bereich der Luftwege Epithelschäden.

Die stoßartige Luftexpansion erzeugt mechanische Verletzungen durch Schleudertrauma. Verschüttung und stärkere Verstopfung der Luftwege durch Kohlenstaub hat Erstickung bzw. Staubtod zur Folge. Bei zusätzlicher Kohlenstaubexplosion sind Druckstoßverletzungen der Lungen möglich (S. 485). Mehr Opfer als die eigentliche Explosion haben die CO und CO_2 enthaltenden sauerstoffarmen Nachschwaden zur Folge.

2. Schäden durch starke Detonationen

a) Reine Druckstoßschädigung

In der Nähe einer starken Detonation tritt eine kurzzeitige erhebliche Druckbelastung des Organismus auf. Bei Luftdetonationen liegt die sog. tödliche Grenze durch reine Druckstoßschädigung bei einer 30 kg- sowie einer 4 kt-Sprengladung auf einem 15 m bzw. 40 m entfernten Umkreis um den Explosionsort. Bei Unterwasserdetonationen reicht die tödliche Grenze etwa 3mal weiter. Flach an der Wasseroberfläche Schwimmende werden geringer belastet als unter Wasser Tauchende.

Bei Luftdetonationen folgt der Kompressionswelle, die während weniger Millisekunden auf mehrere (in unmittelbarer Nähe des Explosionsortes bis auf mehrere hundert) atü kurzzeitig ansteigt, eine negative Druckschwankung um weniger als eine Atmosphäre. Sie wird als Unterdruck-Phase oder „Sogwelle" bezeichnet.

Der Mensch kann explosive Druckstöße von 3 atü überleben. Trommelfellverletzungen entstehen schon bei explosiven Druckstößen um 1 atü.

Abgesehen von der reinen Druckstoßbeschädigung des Organismus wird durch die Kompressionswelle und Unterdruck-Phase vor allem bei frei Stehenden ein Schleudertrauma verursacht. Weitere sekundäre Verletzungen erfolgen durch druckstoßgeschleuderte Gegenstände. Häuser stürzen bei Druckstößen von etwa 1,5 atü ein.

Die Druckstoßverletzungen der Organe selbst werden durch erhebliche extra- und intrakorporale Druckunterschiede beim Passieren der steilen Kompressionswellenfront verursacht. Am häufigsten geschädigt werden die *Lungen*. Durch Expansion der Alveolarluft entstehen Alveolarrupturen und ein Dehnungsemphysem. Luftembolien erfolgen über die Lungencapillaren und -venen vor allem ins Gehirn wie beim Überdruck-Barotrauma der Lungen (S. 475). Als Komplikation tritt ein Mediastinalemphysem infolge parenchymatöser Ausbreitung der Luft über die Lungenwurzeln auf. Auch der Ventilpneumothorax infolge zusätzlicher Einrisse der visceralen Pleura ist eine Folge der primären Druckstoßschädigung.

Symptome eines Druckstoßtraumas der Lungen sind Hämoptoe, hellroter Blutschaum aus Mund und Nase oder keilförmige Abblassungen am Zungengrund als Zeichen einer Luftembolie und retrosternaler Dauerschmerz sowie evtl. eine stärkere Inspirationsstellung des Thorax durch Dehnungsemphysem. Auskultatorisch besteht nach Druckstoßverletzungen der Lungen grobes Rasseln. Sekundäres Lungenödem infolge starker Rechtsherzbelastung wird durch eine hypoxiebedingte reflektorische Vasoconstriction der präcapillaren Lungengefäße verursacht. Luftembolien in die Coronargefäße führen zur Symptomatik des Herzinfarktes, Luftembolien in die Mesenterialarterien zu kolikartigen Schmerzen im Abdominalbereich. Häufig werden durch Luftembolien zentrale cerebrale Herdsymptome verursacht mit apoplektiformen Bildern, Somnolenz, Schock oder Koma.

Dauerschäden nach inneren (primären) Druckstoßverletzungen sind chronisches Lungenemphysem, evtl. mit Emphysembronchitis, Rechtherzschäden und Residuen zentralnervöser Ausfälle.

b) Behandlung der Druckstoßschädigung

Allgemein gilt, daß die bedrohlichste Phase nach innerer Druckstoßverletzung die erste Stunde nach dem Ereignis ist. Lebensrettend ist oft die rechtzeitige Schockbehandlung. Zusätzliche Sauerstoffatmung ist indiziert und — nach Wiedererlangung des Bewußtseins — wegen des atembehindernden Retrosternalschmerzes Dolantin „spezial"®. Bei Schockbehandlung einer reinen Druckstoßschädigung ohne zusätzliche Sauerstoffatmung besteht die Gefahr eines akuten Cor pulmonale.

3. Schäden durch explosives Freiwerden von Kernenergie

Bei der Luftexplosion von nuclearem Sprengmaterial laufen unter extrem hohen Temperaturen (bis zu mehreren Millionen Grad) Kernumwandlungsprozesse ab. Der primär entstehende Feuerball hat bei einem Sprengkörper von 15—20 kt (Hiroshima) den Durchmesser von etwa 100 m, der eines Sprengkörpers von 1 Mt hat einen Durchmesser von etwa 1,8 km. Die thermisch bedingte Luftexpansion breitet sich mit Überschallgeschwindigkeit aus, sie verursacht primäre und sekundäre Druckstoßverletzungen. Die Wärme- und Lichtstrahlung des Feuerballs erfolgt gleichzeitig mit einer starken primären Neutronen- und γ-Strahlung. Sekundär erfolgt im Umkreis des sog. Epizentrums eine neutroneninduzierte γ-Strahlung des Bodens, der Gebäude und sonstiger exponierter Gegenstände. Je nach Wetterlage werden weite Landstriche durch den staubförmigen oder an Regen gebundenen Niederschlag bedroht.

Bei Luftexplosionen besteht der „fallout" aus radioaktiven Spaltprodukten der Transurane bzw. Produkten einer Kernfusion.

Wenn zusätzlich die Detonation an der Erd- bzw. Wasseroberfläche in Form einer Staubwolke erfolgt, tritt etwas später ein lokaler Niederschlag der durch Neutroneninduktion entstandenen Radionuklide auf. Er kann mehrere Stunden dauern und als „Bodenwalze" unter bestimmten meteorologischen Bedingungen auch für mehrere hundert Kilometer entfernte Gebiete eine besondere radioaktive Gefahrenquelle bilden.

a) Druckstoßschädigung durch nucleare Sprengkörper

Etwa 50% der Kernenergie werden in Druck und Stoß verwandelt. Die Detonationswelle breitet sich mit sehr hoher Amplitude aus. Bei Luftdetonationen folgt der Wellenfront eine vom Erdboden reflektierte zweite Luftdruckwelle (sog. Mach-Effekt). Die Luftdruckwelle trifft mit Überschallgeschwindigkeit 5 km vom Epizentrum etwa 10 sec nach Beginn des Atomblitzes ein, bei 10 km Abstand nach etwa 20 sec, bei 30 km Abstand nach etwa 80 sec und (bei Sprengkörpern über 10 Mt) bei 50 km Abstand nach etwa 136 sec. Nach einer Detonation von 20 kt nuclearem Sprengstoff erfolgt z. B. eine 9 sec lange Luftschleuderung von Gegenständen: nach einer 3 sec dauernden Druckwelle folgt die 6 sec dauernde Sogwelle.

Die Grenze der sekundären Druckstoßschädigungen durch Schleuderung oder durch luftgeschleuderte Gegenstände (z. B. geschoßartig herumfliegende Trümmer, Glassplitter, Zweige) und Hauseinstürze liegt bei Sprengkörpern von 15 kt bzw. 15 Mt in 2 km bzw. 30 km Abstand vom Nullpunkt. Die mechanischen Verletzungen belasten bei gleichzeitiger Kombination mit einem Strahlenschaden die Prognose sehr (Kombinationsschäden S. 487).

b) Thermische Schäden durch Explosion von nuclearem Sprengmaterial

Etwa 35% der Kernenergie kommen als Wärmestrahlung zur Wirkung. Infrarotstrahlung und sichtbares Licht durchdringen wie Sonnenlicht die Atmosphäre am weitesten. Bei einem 15—20 kt-Sprengkörper (Hiroshima) wurden in

Tabelle 2. *Entfernungsbereiche (in km) der Primärstrahlung für letale Strahlendosen (1000 rem), für Strahlendosen DL_{50} (500 rem) und für nicht letale Dosen (100 rem) sowie für Atomblitzverbrennungen (2. Grades) bei Luftexplosionen nuclearer Sprengkörper (1 kt bis 10 Mt, keine Angaben bis 25 Mt)*

	Detonationswert [kt bzw. Mt] und Entfernungsbereiche [km]				
	1 kt	10 kt	100 kt	1 Mt	10 Mt
γ- und Neutronendosis					
1000 rem	0,8 km	1,1 km	1,6 km	2,3 km	3,2 km
500 rem	1,0 km	1,3 km	1,8 km	2,4 km	3,2 km
100 rem	1,1 km	1,6 km	2,1 km	2,9 km	3,9 km
Atomblitzverbrennungen (2. Grades)	0,8 km	2,4 km	6,4 km	17,7 km	35,4 km

3 km Nullpunkt-Abstand noch mittelschwere Verbrennungen durch eine Hitzestrahlung von etwa 3,5 cal/cm^2 verursacht (Hautverbrennungen 2. Grades; dunkle Wollstoffe werden angesengt). Bei 15 Mt-Sprengkörpern sind primäre Verbrennungen durch den Atomblitz noch in einer Entfernung von mehr als 40 km zu erwarten.

Typisch sind die sog. Atomblitzverbrennungen unbedeckter Haut durch die nur wenige Sekunden einwirkende thermische Strahlung. Die verbrannte Haut ist gegen die im Strahlenschatten gelegenen Partien scharf abgesetzt (Profilverbrennungen). Die Atomblitzverbrennungen sind bei Sprengkörpern mit großem Detonationswert auf relativ große Entfernungen noch möglich (Tabelle 2). Die Blendwirkung durch den Feuerball reicht noch weiter. Sie übertrifft bei einer explosiven 20 kt-Kernreaktion noch auf 100 km Entfernung die des Sonnenlichts um das Sechsfache. Die Blendwirkung ist nachts bei Dunkeladaptation und direkter Blickrichtung auf den Feuerball besonders stark. Sie hält Stunden, bisweilen länger als einen Tag an. In ungünstigen Fällen tritt eine Netzhautverbrennung auf. Wohl infolge des reflektorischen Lidschlusses standen bei den Opfern in Japan 1945 Lidverbrennungen und Conjunctivalödeme unter den Augenverletzungen zahlenmäßig im Vordergrund.

Zu unterscheiden sind von den Atomblitzverbrennungen die Sengverbrennungen z. B. durch entflammte Stoffteile und sekundäre Verbrennungen durch Hausbrände bzw. durch die in Großstädten zu erwartenden Flächenbrände (Hiroshima). Differentialdiagnostisch sind bei Spätschäden an unbedeckten Körperteilen Verbrennungsschäden von Bestrahlungsschäden aus abgesetztem Fallout zu unterscheiden.

c) Strahlenmedizinische Aspekte im Wirkungsbereich von nuclearem Sprengmaterial

α) Gefahren durch ionisierende Anfangsstrahlung, neutroneninduzierte Strahlung und radioaktiven Niederschlag

Bei der Explosion eines nuclearen Sprengkörpers sind Strahlenschäden möglich durch 1. ionisierende Anfangsstrahlung, 2. neutroneninduzierte Strahlung und 3. radioaktiven Niederschlag. Etwa 5% der Kernenergie werden frei in Form einer vom sog. Feuerball ausgesandten ionisierenden Sofortstrahlung; sie ist z. B. bei einem 15 kt-Sprengkörper zu etwa 85% nach 15 sek ausgestrahlt. Nachdem die Licht- und Wärmestrahlung des Feuerballs abgeklungen ist, besteht seine primäre γ-Strahlung noch mehrere Sekunden fort. Die ionisierende Anfangsstrahlung besteht aus γ- und Neutronenstrahlung. Bei größeren nuclearen Sprengkörpern nimmt die Reichweite der ionisierenden Anfangsstrahlung geringer zu als die thermische Strahlung und die Druckstoßwirkung (Tabelle 2). Diese Verhältnisse gelten nicht für atomare Kleinstwaffen, sog. „Neutronen-Bomben", die relativ geringe Detonationswerte bis zu 0,001 kt aufweisen. Bei ihrer Kernfusion überwiegt die Kernstrahlung prozentual die Druck- und Hitzewirkung.

Das Auftreten von Fallout ist nach Luftdetonationen geringer als nach Bodendetonationen, die eine Staubwolke (Atompilz) am Boden erzeugen. Je nach Wind- und Wetterverhältnissen besteht für den Menschen die Gefahr der Kontamination mit Erdpartikeln, die durch Neutroneninduktion radionuklidhaltig sind, bis in größere Entfernungen vom Explosionsherd. Der japanische Fischdampfer Fukuryu Maru befand sich 1954 während der Bodendetonation einer 15 Mt-Bombe im Bikini-Atoll 350 km vom Explosionsort entfernt; 3—8 Std nach der Explosion fiel auf ihn ein radioaktiver Niederschlag. Die Strahlendosis des am stärksten betroffenen Besatzungsmitgliedes wird auf etwa 500 R geschätzt.

Unterwasserdetonationen erzeugen ähnlich den Untererddetonationen in geringen Tiefen einen breiten Atompilz. Er besteht vorwiegend aus Wasserdampf und -staub, die entstehenden Nebelschwaden enthalten das γ- und β-strahlende Radionuklid ^{24}Na (physikalische HWZ 15 Std, durch Neutroneninduktion aus dem ^{23}Na des Meersalzes gebildet).

Nach Beendigung eines radioaktiven Niederschlages von Luft- und Bodendetonationen läßt sich nach folgender Faustregel („Siebener-Regel") die durchschnittliche Abnahme der Dosisleistung der Fallout-Strahlung abschätzen: Jeweils mit der 7fachen Zunahme der Zeit nach der Detonation reduziert sich die Fallout-Dosisleistung von n R/h auf $^{n}/_{10}$ R/h. Wenn 2 Std nach der Detonation die Dosisleistung z. B. 20 R/h beträgt, wird sie nach 14 Std auf 2 R/h, nach 4 Tagen auf etwa 0,2 R/h und nach 28 Tagen auf etwa 0,02 R/h abgesunken sein.

Sieht man von der nicht abzuschätzenden genetischen Schädigungsmöglichkeit ab, ist für Erwachsene beim Aufenthalt im Freien innerhalb eines Gebietes mit radioaktivem Niederschlag die Gefahr der Strahlenkrankheit durch — percutane — γ-Strahlung nach Stunden bis Tagen vorüber. Die Gefährdung durch Inkorporation kontaminierter Nahrungsmittel besteht dagegen noch nach längerer Zeit. Grundwasser und Wasser aus überdachten Brunnen ist wenig kontaminationsgefährdet. Kontaminiertes Trinkwasser kann vom Erwachsenen im Notfall nach 10 Tagen ohne die Gefahr einer Spätschädigung getrunken werden, wenn einen Tag nach der Atomexplosion über der Mitte des Wasserspiegels eines 13 Liter-Eimers mit einem γ-Strahlendosimeter eine Dosisleistung von weniger als 12 mR/h gemessen worden ist. Einen Tag nach Entstehung des radioaktiven Niederschlages bestehen nämlich die „frischen" Spaltprodukte in

einem hohen Prozentsatz aus Radionukliden mit kurzer effektiver Halbwertzeit. 10 Tage später ist bei Messung einer gleich hohen γ-Dosisleistung unter den Radionukliden der Anteil vor allem an ^{90}Sr mit langer effektiver Halbwertzeit schon etwa viermal größer. Nur die effektive Halbwertzeit ist relevant für die Strahlenbelastung, sie resultiert aus physikalischer und biologischer Halbwertzeit.

Vorbeugende Maßnahmen gegen Strahlenkrankheit bestehen nach Kontamination der Haut mit radioaktivem Niederschlag durch Abwaschen (Brausen) mit Wasser und Seife. Wunden sind wegen der Gefahr der Inkorporierung γ- und β-strahlender Radionuklide vor dem Waschen sorgfältig abzudecken. Kontaminierte Kleidung ist zu wechseln. Unterkünfte sind vor eindringendem Staub sorgfältig frei zu halten. Bei Auftreten von radioaktivem Staub werden die Atemwege durch einfache Staubmasken oder Tücher geschützt.

β) Kombinationsschäden nach Strahlenexposition

Unter Kombinationsschäden versteht man die Folge eines Zusammenwirkens von Ganzkörperbestrahlung und sehr vielfältigen anderen Traumen sowie Noxen. Hierzu gehören Schockzustände, schwere mechanische oder thermische Verletzungen, toxisch-pharmakologische Einwirkungen einschließlich Narkosemittel, Infektionen, sonstige innere Erkrankungen, Kälteschäden, Durst, Hunger und dgl.

Die Prognose der Strahlenkrankheit (S. 465) wird durch derartige zusätzliche Traumen und Noxen u. U. wesentlich verschlechtert. Ein nach Strahlenexposition evtl. notwendig werdender chirurgischer Eingriff ist möglichst innerhalb der ersten Stunden bis Tage nach der Ganzkörperbestrahlung durchzuführen. Hinsichtlich Umfang und Dauer ist er auf ein Minimum zu beschränken. Frühestens nach Abklingen des Strahlensyndroms, 6—8 Wochen nach der Exposition, ist ein weiterer operativer Eingriff ohne die Gefahr eines Kombinationsschadens möglich.

IX. Störungen und Schäden durch Lärm, Schall und Vibration

1. Physikalische Meßgröße des Lärms

1 Phon ist die Lautstärke, bei der ein normal Hörender den Ton 1000 Hz gerade noch wahrnehmen kann. Die Lautstärke wächst im mittleren Schallbereich mit dem logarithmischen Anstieg des Schalldrucks. Jeweils der zehnfache Schalldruck erzeugt eine um 20 Phon höhere Lautstärke.

Gleicher Schalldruck erzeugt nicht notwendig die gleiche Lautstärke, da die Gehörempfindlichkeit frequenzabhängig ist. Im mittleren Frequenzbereich des Gehörs und bei Lärmmessungen sind Phon (physikalisches Lautstärkemaß) und Dezibel (dB_A = relatives logarithmisches Maß des Schalldrucks) praktisch gleichzusetzen.

In absolut schalltoten Räumen äußert sich Geräuschlosigkeit subjektiv in einem scheinbaren Druck auf die Trommelfelle und objektiv nach relativ kurzer Zeit in vegetativen Regulationsstörungen wie z. B. Hyperhidrose.

0 dB_A	Schwellenlautstärke
10 dB_A	leises Flüstern, Taschenuhrticken.
40 dB_A	gewöhnliche Unterhaltungssprache
50 dB_A	Lautsprecher auf Zimmerlautstärke
80 dB_B	stärkster Straßenlärm, mittl. Lärmpegel, Großflugplätze
100 dB_B	PKW-Horn in unmittelbarer Nähe, starke Preßluft- und Niethämmer, Lärmspitzen auf Vorfeldern von Großflugplätzen.

2. Störungen und Schäden durch Lärm, Schall und Ultraschall

Häufige Belastung mit einem Lärmpegel von mehr als 65 Phon hat vegetative Störungen wie Blutdruckanstieg durch reaktive Kontraktion der Arteriolen, Kopfschmerzen und verstärkte Reizbarkeit je nach Disposition sowie bei alten und vegetativ labilen Menschen Schlafstörungen zur Folge. Patienten mit funktionellen Magenstörungen sind bei chronischer Lärmeinwirkung zu Duodenalulcera disponiert. Die für die Berufsberatung wichtige Frage der Anfälligkeit bestimmter Konstitutionstypen für Lärm ist dahingehend zu beantworten, daß Astheniker für Lärmberufe im Allgemeinen weniger tauglich sind. Bei akuter Belastung mit einem Lärmpegel über 80 Phon läßt die Hörempfindlichkeit besonders in den hohen Frequenzen für einige Minuten, bei sehr hohem Lärmpegel oder zu langer Belastung für Stunden oder Tage nach. Häufige Belastung mit einem Lärmpegel über 85 Phon hat außer den vegetativen Störungen Lärmschwerhörigkeit, eine ätiologisch gesicherte Form der Innenohrschwerhörigkeit, zur Folge.

Ultraschallfrequenzen über 16000 Hz, denen z. B. Personal auf Prüfständen von Strahltriebwerken ausgesetzt ist, verursachen wie Lärm vegetative Störungen. Hyper- und Hypotonie, Tachykardieneigung, Gleichgewichtsstörungen, feinschlägiger Tremor und Neigung zu nervösen Angstzuständen als Zeichen der sog. Ultraschallkrankheit werden oft bereits nach 1—2 Berufsjahren beobachtet.

3. Lärmschutz

Empfohlene Geräuschgrenzbereiche für Innenräume von Krankenhäusern sind 20—30 Phon.

Geschlossene, einfach verglaste Fenster dämpfen den Schall um 22 Phon, Doppelfenster mit Dichtfalz um 32 Phon, Glasziegel im massiven Mauerwerk um 40 Phon. Lärmarbeiter mindern durch spezielle Ohrstöpsel und Schutzmuscheln die Belastung des Gehörs um etwa 20 Phon.

4. Störungen und Schäden durch lokale Ultraschalleinwirkung

Ultraschall wird zu diagnostischen, therapeutischen und industriellen Zwecken verwendet. Seine Wirkung auf lebende Gewebe läßt sich in 3 Stärkebereiche gliedern:

1. Leichte Erwärmung des Gewebes und sekundär Hyperämie.
2. Teilweise irrevesible Zellveränderung infolge des starken mechanischen bzw. calorischen Reizes. Sekundär tritt eine angiospastisch bedingte Ischämie ein. Durchblutungsmangel infolge funktioneller Gefäßverengung.
3. Nekrosen durch irreversible Zellplasmaveränderungen infolge Überhitzung der Gewebe. Sekundär können die Angiospasmen zu ischämischen Nekrosen führen.

Kontraindiziert ist die Applikation auch geringer Intensitäten im Bereiche der Gonaden, des graviden Uterus und des Zentralnervensystems (ausgenommen Hirntumordiagnostik).

5. Störungen durch starke Vibration

Verschiedene Vibrationsfrequenzen können bei ausreichender Intensität nauseaähnliche Störungen erzeugen. Der Wahrnehmungsschwelle folgen die Unbehagensschwelle und die Unverträglichkeitsschwelle. Bei sehr starken Vibrationen von 4—7 Hz treten infolge der Resonanz von Brust- und Bauchorganen Schmerzen auf.

Vibration des Rumpfes von 17—25 Hz wird infolge Schwingung der Halswirbelsäule besonders stark auf den Kopf übertragen. Unterhalb der Frequenz von 100 Hz tritt durch zusätzliche Eigenvibration der Bulbi eine Sehunschärfe auf. Unbehagen und Unverträglichkeitserscheinungen im Sinne einer Kinetose treten bei entsprechender Intensität in allen Frequenzbereichen auf. Schwächere Vibrationen über längere Zeit beschleunigen den Eintritt einer allgemeinen Ermüdung.

6. Störungen und Erkrankungen durch lokale Vibrationseinwirkung (Preßluftwerkzeuge)

Anfallsweise auftretende Ischämie der Finger, die das Gerät halten, wird bei Arbeitern an Preßlufthämmern nach 2—3 Jahren in einem größeren Prozentsatz beobachtet. In seltenen Einzelfällen entstehen trophische Störungen entsprechend der Raynaudschen Symptomatik.

Die Betroffenen klagen nach der Arbeit zunächst über Schwäche in den Armen und Schmerzen in der Hand. Nach jahrelanger Tätigkeit treten vor allem in den durch die Vibration am stärksten belasteten Ellenbogengelenken deformierende arthrotische Gelenkleiden auf, bei denen Neubildungs- und Anbauprozesse stärker ausgeprägt sind als Abbauprozesse. Freie Gelenkkörper treten in einem Teil der Fälle auf. An der Handwurzel werden Lunatumnekrosen beobachtet.

Akute Vergiftungen

HANS J. DENGLER

Mit 3 Abbildungen

Die Statistiken zahlreicher europäischer Länder zeigen, daß 4—8 % aller Krankenhausaufnahmen zumindest in städtischen Gebieten auf akute Vergiftungen entfallen. Mehr als 80 % von ihnen sind auf Suicidversuche zurückzuführen, der Rest auf akzidentelle oder gewerbliche Intoxikationen. Diese Zahlen gelten nur für Erwachsene, bei Kindern tritt die unbeabsichtigte Vergiftung durch Medikamente oder Haushaltsmittel in den Vordergrund. Demnach haben wir es in der Klinik bei unseren Vergifteten in der Regel mit Patienten zu tun, die sich in suicidaler Absicht vergifteten, eine Feststellung, die für die Auffindung, die Art des verwendeten Giftes, die Umstände der Vergiftung und vor allem die Nachsorge von großer Bedeutung ist. Die Art der in suicidaler Absicht verwendeten Stoffe ist örtlich und zeitlich verschieden. In allen Aufstellungen nehmen jedoch Schlafmittel, Sedativa und Psychopharmaka die erste Stelle ein. An zweiter Stelle stehen meist die Vergiftungen durch Kohlenmonoxyd, unter denen jedoch stets auch zahlreiche unbeabsichtigte Fälle sind. In den letzten Jahren wurden zunehmend Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel sowie Haushaltsprodukte (Wasch- und Putzmittel, Fleckenentferner u.ä.) herangezogen. Ein erheblicher Teil der Suicidversuche stellt kombinierte Vergiftungen dar, teils durch Mischpräparate, teils durch Einnahme mehrerer Medikamente, evtl. noch in Kombination mit Alkohol.

Es ist bei dieser Sachlage verständlich, daß jeder Auswahl der zu besprechenden Gifte ein willkürliches Moment anhaftet. Es wird versucht, die häufigeren Intoxikationen darzustellen sowie jene, bei denen spezielle therapeutische Möglichkeiten existieren (z.B. Morphin). Die klassischen gewerblichen Vergiftungen (z.B. Blei, Quecksilber, Benzol) sind in dieser Zusammenstellung nicht berücksichtigt.

Das allgemeine Vorgehen bei Vergiftungen ist schematisch in einem Blockdiagramm (Abb. 1) aufgezeichnet. Diese Art der Darstellung wurde gewählt, um sowohl das zeitliche Hinter- und Nebeneinander als auch die enge Verzahnung diagnostischer und therapeutischer Schritte deutlich zu machen. Dabei sind die unter den jeweiligen Stichworten aufgeführten diagnostischen und therapeutischen Praktiken (Beatmung, Schockbehandlung, Herzmassage u.a.) hier nicht im einzelnen geschildert, da dies an anderen Stellen des Buches bereits geschehen ist. Einige der zu treffenden Maßnahmen sind im Abschnitt „Schlafmittelvergiftung (s. S. 494) zusammengestellt.

Wenn ein Vergifteter aufgefunden wird, dann wird in der Regel ein Arzt oder der Krankentransport benachrichtigt, falls er nicht unmittelbar von den Angehörigen bzw. den ihn auffindenden Personen in eine Klinik gebracht wird. Es ist wichtig, daß diese sich zur Verfügung halten, da nur sie bei Bewußtlosen die so dringend benötigten Angaben machen können. (Wann zum letzten Mal bei Bewußtsein gesehen? Sind Tablettenreste oder Packungen gefunden worden? Hat der Patient unter medikamentöser Therapie gestanden? Hinweise auf Selbstmordabsichten?)

Der meist telefonisch benachrichtigte Arzt soll, noch bevor er zum Vergifteten eilt, zu erfragen suchen, welche Vergiftung vorliegt. Er kann dann auch bereits Anweisungen geben, die von Laien durchgeführt werden können (z.B. Anregen von Erbrechen, falls indiziert). In Städten mit gut organisiertem Rettungsdienst ist es in der Regel vorzuziehen, den Vergifteten auf schnellstem Wege in eine Klinik bringen zu lassen. Hier kann im Krankenwagen Notfalltherapie betrieben werden. Wenn irgend möglich, sollen schwere Vergiftungsfälle der Klinik telefonisch avisiert werden.

Im Krankenhaus beginnen sofort diagnostische und therapeutische Maßnahmen und zwar *nebeneinander*. Letztere bestehen vor allem in der Sorge um ausreichende Ventilation, Aufrechterhaltung der Zirkulation und gegebenenfalls Behandlung von Krämpfen. Daneben laufen die diagnostischen Bemühungen (Befragen der Angehörigen, vollständige Untersuchung des entkleideten Patienten, erste Labordaten, vor allem zum Ausschluß internistischer oder neurologischer Comata, Gasspürröhrchen, Schnellteste), aus denen schließlich eine vorläufige Diagnose resultiert.

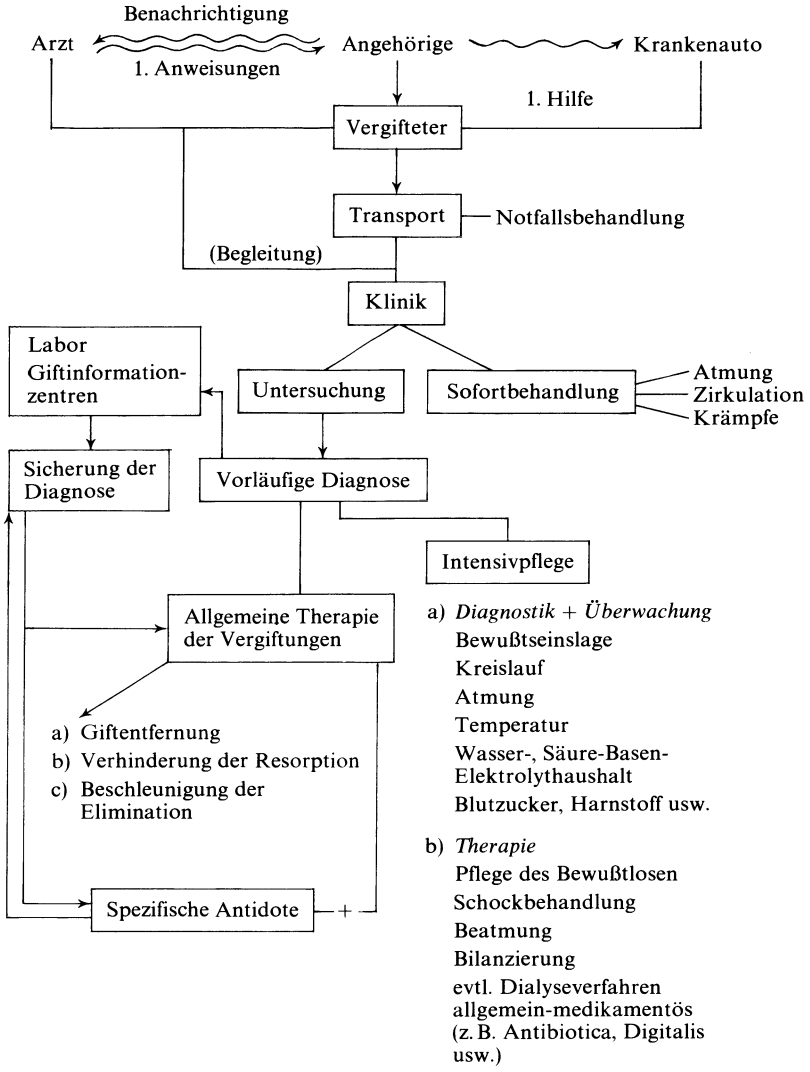


Abb. 1.

Ihr folgt ein therapeutisches Vorgehen, das sich in zwei großen Linien bewegt. Ein Teil der zu ergreifenden Maßnahmen richtet sich gegen die Vergiftung als solche und hat zum Ziel, die Pharmakokinetik des Giftes in der Weise zu verändern, daß nur über möglichst *kurze Zeit* ein *möglichst niedriger Blutspiegel* bestehen bleibt. Dazu dient: 1. die Entfernung noch nicht resorbierter Giftanteile, 2. die Verhinderung der Resorption nicht entfernbarer Substanz und 3. die Beschleunigung der Elimination. Diese Verfahren können bei bestimmten Giften durch die Anwendung spezifischer Antidote wirkungsvoll ergänzt werden. Auch sie zielen teilweise auf die Kinetik des Giftes (z. B. Metallsalzantidote) und sind seltener Antagonisten auf Receptorebene (z. B. Levallorphan). Neben dieser allgemeinen Therapie der Vergiftung sind zumindest bei schwereren Intoxikationen die im einzelnen an anderer Stelle des Buches besprochenen Maßnahmen der Intensivpflege einzusetzen (s. rechte Kolonne).

Inzwischen werden die diagnostischen Verfahren, die im günstigen Fall die Diagnose sichern, weitergeführt (Anfragen bei Entgiftungszentralen, toxikologische Analysen von Arzneimittelresten und Magenspülflüssigkeit, polizeiliche Ermittlungen u. a.). Ihre Ergebnisse modifizieren die bislang laufende Therapie, deren Erfolg oder Mißerfolg ebenfalls diagnostische Schlüsse zuläßt.

Von großer Bedeutung ist bei Suicidpatienten die Nachsorge, die unter Einschaltung psychiatrischer, psychosomatischer und fürsorgerischer Institutionen erfolgt.

1. Allgemeine Therapie der Vergiftungen

a) Entfernung noch nicht resorbierter Giftanteile

1. Entleerung des Magens durch Auslösen von Erbrechen: vorausgesetzt, daß die Patienten bei Bewußtsein und die Reflexe erhalten sind, kann der Magen durch Erbrechen entleert werden, das bei vielen Vergiftungen bereits spontan auftritt. Dazu sind folgende Methoden geeignet:

a) Man läßt ein Glas warmen Wassers, dem drei Teelöffel Kochsalz zugesetzt sind, trinken. Falls kein Erbrechen erfolgt, wird durch Reizung des Rachens mit dem Finger nachgeholfen.

b) Injektion von 0,01 g Apomorphin und 0,01 g oder 10 mg Norphenefrin (Novadral). Die geringe atemdepressorische Wirkung des ersteren kann nach erfolgter Entleerung durch i.v. Injektion von 1 mg Laevallorphan aufgehoben werden.

Die Kontraindikationen entsprechen denen der Magenspülung.

2. Magenspülung: Da alle oral zugeführten Materialien mehr oder weniger lang im Magen verweilen, ist der Gedanke naheliegend, noch nicht resorbierte Giftreste durch Magenspülung zu entfernen. Während lange Zeit hindurch die Magenspülung unwidersprochen praktiziert wurde, hatten sich vor etwa 10 Jahren Stimmen erhoben, die sowohl ihre Effektivität in Zweifel zogen als auch die durch sie bedingten Komplikationen herausstellten.

Unter letzteren steht die Aspiration des neben dem Magenschlauch hochgewürgten Mageninhaltes mit den nachfolgenden pulmonalen Komplikationen im Vordergrund. Dazu kamen ältere Befunde, die zeigten, daß Kohlepartikel, wie sie in Form der Carbo medicinalis meist nach Spülung im Magen belassen wurden, bei Aspiration zu Lungeninfiltraten führen. Diesen Gefahren stünden, zumindest im Falle der Schlafmittelvergiftung, nur geringe Vorteile gegenüber, da die in der ausgeheberten Spülflüssigkeit wiedergewonnenen Substanzmengen gering seien. Dies sei darauf zurückzuführen, daß infolge des bei Barbituratintoxikationen offenstehenden Pylorus die Spülflüssigkeit noch im Magen befindliche Giftreste sofort in den Darm weiterspüle.

Diese Diskussionen, die zeitweilig durch unangebrachte Verallgemeinerungen die Magenspülung zu sehr in Mißkredit gebracht haben, lassen nunmehr ihre Indikation, Technik und Kontraindikationen klarer erkennen und folgende Regeln aufstellen:

1. Die Magenspülung ist ein therapeutischer Eingriff, dessen Indikation der Arzt stellt und deren Ausführung er zu überwachen hat.

2. Beim bewußtlosen Patienten muß durch entsprechende Maßnahmen eine Aspiration von Mageninhalt und Spülflüssigkeit vermieden werden. Deshalb Intubation mit Aufblasen der Abdichtmanschette oder Spülung in Beckenhoch- und Kopftieflagerung.

3. Bevor man die erste Spülflüssigkeit einlaufen läßt, muß sichergestellt sein, daß sich erstens der Schlauch im Magen befindet und zweitens der Mageninhalt abgesaugt wurde.

4. Die handwarme Spülflüssigkeit (beim Erwachsenen Leitungswasser) läßt man in Portionen von 200—400 ml unter dem kleinstmöglichen Druck einlaufen und setzt die Spülung fort, bis die Spülflüssigkeit fast klar zurückkommt.

5. Eine starre Grenze, bis zu welcher Zeit nach der Giftaufnahme die Spülung sinnvoll ist, läßt sich nicht angeben, da bei gewissen Pharmaka (z.B. viele Psychopharmaka), nach Aufnahme von Giftpilzen, bei sehr großen Giftmengen u.a. selbst nach vielen Stunden noch beträchtliche Reste im Magen verbleiben.

6. Im Anschluß an die Spülung kann durch die Sonde eine Aufschlämmung von Kohle (30 Kompretten Carbo medicinalis Merck) in wenig Wasser, evtl. unter Zusatz von 20—30 g Natriumsulfat eingegeben werden. Nach Abklemmen des oralen Endes wird die Sonde entfernt und der Patient noch für einige Zeit in Kopftieflage belassen.

7. Da nach der Einführung der Sonde gelegentlich Apnoe bzw. Laryngospasmus auftreten, muß die Möglichkeit der Intubation, Relaxation und Beatmung gegeben sein.

8. Die Magenspülung ist kontraindiziert bei Vergiftungen mit starken Säuren und Laugen, Benzin, Petroleum und Wasch- und Netzmitteln. Bei organischen Phosphorsäureestern wird sie als erste Maßnahme nicht uneingeschränkt befürwortet.

3. Bei percutaner Giftaufnahme (z.B. organische Phosphorsäureester, Phenol, Anilin): Entfernung kontaminierter Bekleidung, Waschen der Haut mit reichlich Wasser und Seife. Zum Selbstschutz Gummihandschuhe anziehen. Wenn Giftspritzer ins Auge gelangen, ebenfalls mit reichlich Wasser spülen und augenärztlich nachuntersuchen lassen.

b) Verhinderung der Resorption nicht entfernbarer Giftmengen

Bei oraler Giftaufnahme soll versucht werden, die Resorption des nach den verschiedenen Methoden der Entleerung des Magens verbleibenden Giftanteiles zu hemmen oder zu verhindern. Dies ist in verschiedenem Ausmaß möglich durch:

1. Adsorption des Giftes im Darmlumen. Das Mittel der Wahl ist Carbo medicinalis, die

als Aufschlämmung entweder direkt oder im Anschluß an die Magenspülung eingebracht wird (s. S. 491). Diese ist dem fälschlich sog. Antidotum universale, einer Mischung aus Kohle, Tannin und Magnesiumoxyd, eindeutig überlegen.

2. Ausnützung des Verteilungsverhaltens. Die Resorption stark lipophiler (fettlöslicher) Substanzen läßt sich durch die Einnahme von 200 ml Paraffinum liquidum DAB hemmen. Dieser Effekt beruht darauf, daß sich die Substanz nach Maßgabe des Verteilungskoeffizienten in dem mit dem Darminhalt nicht mischbaren Paraffin anreichert. Dadurch wird die das Ausmaß der Resorption bestimmende Konzentration des freien Giftes in der wäßrigen Phase des Darminhaltes klein gehalten. Indiziert z.B. bei Vergiftungen mit Kohlenwasserstoffen, chlorierten Kohlenwasserstoffen u.a.

3. Gelegentlich kann ein oral aufgenommenes Gift in ein schwer lösliches und damit kaum resorbierbares Derivat überführt werden, z.B. $Thallium^+ \rightarrow$ Thalliumjodid, Oxalsäure $\rightarrow$ Calciumoxalat.

c) Beschleunigung der Elimination

Die Elimination von Fremdstoffen erfolgt in den meisten Fällen durch metabolischen Abbau und renale Ausscheidung. Dazu kommen häufig als zusätzliche Ausscheidungswege der Intestinaltrakt und die Lunge. Da eine Erhöhung der Metabolisierungsrate in der Leber als therapeutische Maßnahme heute nicht möglich ist, konzentrieren sich unsere Bemühungen auf eine Beschleunigung der Ausscheidung über die Niere (wenn man von den Maßnahmen zur beschleunigten Abatmung von Gasen, z.B. CO durch Steigerung des Atemminutenvolumens absieht). Aus diesem Grunde ist es wichtig, ein genügend großes Harnzeitvolumen aufrechtzuerhalten. Über die Möglichkeit einer Steigerung desselben bis auf viele Liter pro Tag („Forcierte Diurese") ist im Abschnitt „Schlafmittelvergiftung (s. S. 495) berichtet.

Wie körpereigene Substanzen werden Fremdstoffe glomerulär filtriert und tubulär sezerniert. Zu diesen Ausscheidungsvorgängen kommt die hier sehr bedeutsame passive Rückdiffusion lipophiler Substanzen. Da nur die entladene Molekülspecies, also die nicht dissoziierte Säure und Base, genügend lipophil ist, kann nur sie aus dem Tubuluslumen ins Blut zurückdiffundieren. Die Größe des ionisierten Anteiles hängt vom Verhältnis des Urin-pH zum pK-Wert der Substanz ab. Die Ionisation von Basen nimmt zu, wenn der Urin sauer ist, die der Säuren in alkalischem Urin. Da viele Medikamente schwache lipophile Säuren oder Basen sind, läßt sich über die Veränderung des Urin-pH die Ausscheidung beschleunigen. So kann die renale Elimination der Base Amphetamin durch Ansäuern des Urins nach Verabreichung von Ammoniumchlorid stark beschleunigt werden, während umgekehrt die Ausscheidung der Barbiturate, Salicylate und anderer Säuren bei alkalischem pH des Urins zunimmt.

Eine schnellere Elimination von Giften läßt sich auch durch eine beschleunigte Darmpassage und Durchfälle erreichen. Dadurch wird einerseits die Verweilzeit der noch nicht resorbierten Substanz im Darmtrakt verkürzt, wobei es besonders darauf ankommt, die Passage durch das Resorptionsorgan Dünndarm zu beschleunigen. Zum anderen werden auch Substanzanteile, die durch die Galle in den Darm ausgeschieden und dort evtl. nach Spaltung von Conjugaten wieder resorbiert werden, rascher in aborale Darmabschnitte gebracht.

Besonders geeignet für die oben skizzierten Zwecke sind salinische Abführmittel, die noch dazu durch den höheren Flüssigkeitsgehalt im Darmlumen die zu resorbierenden Gifte verdünnen. Wir bevorzugen Natriumsulfat (Glaubersalz), da bei Anwendung von Magnesiumsulfat erhebliche Magnesiummengen resorbiert werden, deren sedative Wirkung bei den so häufigen Vergiftungen mit Schlafmitteln und ähnlichen Substanzen nicht erwünscht ist. Die Dosis von 20—30 g, in 100—200 ml Wasser gelöst, wird meist im Anschluß an die Magenspülung eingegeben. Zusätzlich kann man Bisacodyl (Dulcolax) als Suppositorien geben. Fettige Abführmittel (z.B. Ricinusöl) können die Resorption vieler fettlöslicher Substanzen (z.B. Chlorkohlenwasserstoffe) fördern und sind deshalb kontraindiziert.

d) Apparative Methoden zur Elimination von Giften

Die renale Ausscheidung von Giften kann durch Peritoneal- und Hämodialyse ergänzt werden. Der Einsatz dieser Verfahren ist in der Regel nur bei schweren Vergiftungen gerechtfertigt, wird aber selbst von großen Entgiftungszentren nicht einheitlich gehandhabt. Sie sind am ehesten indiziert bei Vergiftungen mit langwirkenden Barbituraten, Gluthetimid (Doriden) und besonders mit Knollenblätterpilzen. Selbstverständlich wird man die Dialysemethoden dann einsetzen, wenn es unter oder durch die Vergiftung zu einem akuten Nierenversagen gekommen ist.

2. Spezielle Vergiftungslehre

a) Schlafmittel

Nach übereinstimmenden Statistiken zahlreicher Länder stehen unter den in die Klinik gelangenden Vergiftungsfällen solche durch Schlafmittel und Sedativa an der Spitze und machen etwa 80% der gesamten Vergiftungsfälle aus. Die meisten dieser Patienten haben die Schlafmittel in suicidaler Absicht eingenommen. Vor allem bei älteren Menschen muß in selteneren Fällen auch an den „Arzneimittelautomatismus" gedacht werden, der darin besteht, daß die Betroffenen nach der ersten Einnahme des Schlafmittels nicht schlafen, aber dennoch so beeinträchtigt sind, daß sie unkontrolliert weitere zur Vergiftung führende Dosen zu sich nehmen.

Die Auswahl der zum Suicidversuch verwendeten Schlafmittel ist zeitlichen und örtlichen Schwankungen unterworfen und spiegelt meist die spezielle Situation des Schlafmittelmarktes wider (Bevorzugung rezeptfreier Schlafmittel, lokal bedeutsamer Apothekenpräparate, marktbeherrschender Hypnotica usw.). Kleinere Tablettenmengen werden meist einzeln geschluckt, größere mit Getränken zu einer Suspension angerührt und getrunken.

Die Berechtigung, Vergiftungen durch Schlafmittel verschiedener chemischer Gruppen zusammen zu besprechen, ergibt sich daraus, daß Klinik und Therapie dieser Intoxikationen viel mehr gemeinsame Gesichtspunkte als substanzspezifische Unterschiede aufweisen. Die einzigen wirklich ins Gewicht fallenden Differenzen betreffen die einverleibten Dosen und die speziellen pharmakokinetischen Eigenschaften der jeweiligen Hypnotica, die bestimmt sind durch Lipophilie, Proteinbindung, pK-Werte, renale Clearance und metabolischen Umbau in der Leber (Tabelle 1). Da für jedes Barbiturat der Plasmaspiegel, bei dem ein nicht an das Medikament gewöhnter Vergifteter wieder erweckbar wird, relativ konstant ist (beim Phenobarbital z. B. 5 mg-%), ist es verständlich, daß eine höhere Barbituratdosis eine längere Vergiftungsdauer bedingt. Die letalen Plasmaspiegel liegen bei kurzwirkenden Barbituraten um 3,0 mg-%, bei langwirkenden um 10 mg-%. Daneben existieren selbstverständlich auch pharmakodynamische Besonderheiten, die das Vergiftungsbild mitbestimmen: Glutethimid (Doriden): lokalisierte oder generalisierte Krampfanfälle, frühzeitige Blutdrucksenkung, plötzliche Atemlähmung, entrundete weite Pupillen. Methaqualon (Revonal): Krampfneigung. Bromisovalerianylharnstoff (Bromural): Störung der Blutgerinnung, Purpura, Magenblutung.

Tabelle 1

		Halbwertzeit im Plasma $t_{0,5}$ in Stunden
Langwirkende Schlafmittel		
Phenobarbital	Luminal	
Barbital	Veronal	115
Mittellangwirkende		
Cyclobarbital	Phanodorm	
Pentobarbital	Nembutal	42
Glutethimid	Doriden	10
Heptabarbital	Medomin	
Kurzwirkende		
Methaqualon	Revonal Noludar	
Hexobarbital	Evipan	
Pentothal	Thiopental	

Die Festlegung sog. letaler Dosen ist im klinischen Bereich problematisch, da zahlreiche Faktoren außer der eingenommenen Dosis den Ausgang einer Schlafmittelintoxikation mitbestimmen (Alter, Nierenfunktion, Außentemperatur, Zustand der Atmungs- und Kreislauforgane, Erbrechen, gleichzeitiger Genuß von Alkohol, Zeitpunkt des Auffindens usw). Bei vielen Barbituraten liegt die minimale letale Dosis beim 10fachen, eine mittlere letale Dosis beim 15—20fachen der hypnotischen Einzeldosis. Ähnliche Werte gelten auch für Schlafmittel aus anderen chemischen Gruppen.

Klinik. Der Ablauf der Schlafmittelvergiftung ist durch eine zunehmende Beeinträchtigung zentralnervöser Funktionen charakterisiert. Die Schwere der Vergiftung kann man nach Reed in 4 Stadien einteilen. Diese Einteilung gibt gleichzeitig die zeitliche Aufeinanderfolge der einzelnen Symptome gut wieder.

0 = Patient schläft, ist erweckbar und kann zum Sprechen angeregt werden.

1 = Bewußtlosigkeit, Reaktion auf Schmerzreiz erhalten, intakte Reflexe.

2 = Keine Reaktion auf Schmerzreize, Reflexe noch auslösbar.

3 = Reflexverlust (Eigenreflexe, Cornealreflex erloschen), Atmung und Kreislauf intakt.

4 = Zusätzliche Ateminsuffizienz und Kreislaufschock.

Eine sehr wertvolle zusätzliche Information über die Tiefe des Komas läßt sich aus dem EEG erhalten.

Alle Stadien werden nur bei schwersten Intoxikationen, die ohne Behandlung meist tödlich verlaufen, durchschritten. Die Mehrzahl der in die Klinik aufgenommenen Patienten befindet sich in den Stadien 0 bis 2—3.

Zu Beginn der Schlafmittelvergiftung und noch häufiger in der Aufwachphase sind die Patienten oft unruhig, motorisch erregt und in ihrer Kritikfähigkeit schwer beeinträchtigt. Die Ansprechbarkeit auf Schmerzreize prüft man durch Kneifen einer Hautfalte oder, nach unseren

Erfahrungen am besten reproduzierbar, durch starkes Kneifen der Achillessehne, das bei erhaltener Schmerzreaktion mit dem langsamen Wegziehen des Beines beantwortet wird. Die Reihenfolge des Schwindens der einzelnen Reflexe wechselt häufig. So kann der Lidreflex schon relativ früh verschwinden.

Die Körperkerntemperatur sinkt bei schweren Vergiftungen ab, wobei das Ausmaß entscheidend von äußeren Umständen abhängig ist. Liegt der Vergiftete längere Zeit im Freien, so kann vor allem bei Kälte und Durchnässung eine kritische Unterkühlung auftreten. Daneben gibt es bei schweren Intoxikationen auch hypertherme Zustände.

Nach längerer Vergiftungsdauer werden die Patienten meist exsiccotisch, oft auch schon mit etabliertem akutem Nierenversagen in die Klinik gebracht.

Sehr typisch, aber nicht beweisend für die *Barbiturat*vergiftung sind die Hautveränderungen bei Schlafmittelintoxikationen. Anfänglich sieht man blasse, meist relativ scharf begrenzte Hautstellen, die sich bis tief ins Unterhautgewebe infiltriert anfühlen. Rasch kommt es zu Rötung, Blasenbildung und Nekrose (s. Abb. 2). Die Veränderungen treten in der Regel an Hautstellen auf, die einem Druck ausgesetzt waren (Innenseite der Knie, Ferse, Schulter). Oft kann man aus der Anordnung die Lage des Vergifteten und seiner Kleidung rekonstruieren.

Röntgen-, EKG- und Laboratoriumsbefunde: Wenn bei Vergifteten nicht sorgfältig die Atemwege freigehalten werden, entwickeln sich rasch Atelektasen und bronchopneumonische Infiltrationen, die auch trotz entsprechender Maßnahmen häufig genug auftreten. Bei Überwässerung konnte man vor allem früher eine sog. „fluid lung" sehen (vgl. S. 204). Im EKG findet man nicht selten Veränderungen des Kammerendteiles, von denen schwer zu sagen ist, ob sie auf Elektrolytstörungen, Verabreichung pressorischer Substanzen, Hypoxie oder auf das Schlafmittel selbst zu beziehen sind.

Differentialdiagnostisch ist der Befund einer Erhöhung der SGOT und CK im Serum wichtig. Diese Enzyme werden wahrscheinlich aus der hypoxisch geschädigten Skeletmuskulatur und nicht aus Leber bzw. Herz frei. Dementsprechend ist auch der Kreatinspiegel im Blut erhöht. Sehr frühzeitig sieht man eine starke Leukocytose. Einige Tage nach Vergiftungsbeginn fällt die hohe Blutsenkung auf.

Diagnose. Im strengen Sinn beweisend ist nur der quantitative Nachweis des Schlafmittels oder seiner Metaboliten im Blut, Harn oder Magenspülwasser. Wegen der Häufigkeit und Bedeutung von Kombinationsvergiftungen empfiehlt es sich, gleichzeitig den Blutalkoholspiegel zu bestimmen. Differentialdiagnostisch ist der Ausschluß internistischer oder neurologischer Komaformen wichtig.

Therapie. Am Beispiel der schweren Schlafmittelvergiftung lassen sich die für die Behandlung aller schweren, mit Bewußtseinsverlust einhergehenden Vergiftungen geltenden Prinzipien demonstrieren. Sie gliedern sich in

1. Pflege des Bewußtlosen: Decubitusprophylaxe, Mundpflege, Augensalbe, Lagerung.

2. Freihalten der Atemwege und Sorge für eine ausreichende Ventilation. In leichteren Fällen genügt das Einlegen eines Guedel-Tubus, regelmäßige Umlagerung in Seiten-, Bauch- und Kopftieflagerung, Thoraxmassage und Absaugen. In schweren Fällen wird intubiert, der Tubus für 24 (—48) Std belassen und dann gegebenenfalls über dem liegenden Tubus tracheotomiert. In jedem Fall ist eine Befeuchtung der Atemluft nötig. Die Indikation zur kontrollierten oder

Abb. 2. Hautveränderungen bei schwerer Schlafmittelvergiftung

assistierten Beatmung ergibt sich am exaktesten aus der Blutgasanalyse. Auf Grund klinischer Kriterien wird häufig zu spät beatmet. Vor allem die unregelmäßige Atmung als Symptom der beginnenden zentralen Atemlähmung wird oft übersehen.

3. Bekämpfung des Kreislaufschocks. Im Vordergrund steht die Volumenzufuhr (Plasma, Plasmaersatzstoffe, Plasmaexpander) unter Kontrolle des zentralen Venendruckes. Sympathomimetica (Arterenol, Novadral u.a.) sind dann indiziert, wenn trotz ausreichender Volumenzufuhr der Blutdruck nicht gehalten werden kann (z.B. bei Glutethimid—Doriden, Diazepam—Valium).

4. Kontrolle des Wasser-, Mineral- und Säurebasenhaushaltes. Wichtige Kontrollgrößen: Harnzeitvolumen und Gesamtausscheidung/24 Std. Spezifisches Gewicht bzw. Osmolarität des Urins. Im Serum: Harnstoff, Natrium$^+$, Kalium$^+$, Chlorid, pCO_2 Bicarbonat und pH, Hämatokrit. Vor allem bei forcierter Diurese ist die Bestimmung der Ionen auch im Harn wichtig.

Daraus resultiert die bilanzierte Zufuhr von Wasser und Ionen sowie die Korrektur der meist vorhandenen Acidose mit Natriumbicarbonat oder THAM-Lösungen. Basisinfusion bei ausreichender Nierenfunktion: 500 ml Ringer- oder einer ähnlich bilanzierten Ionenlösung + 1500 ml 5%iger Laevuloselösung, evtl. mit Zusatz von Kalium$^+$.

5. Behandlung der Hypothermie. Bei tiefer Hypothermie ist die rasche Wiedererwärmung auf ca. 38° Kerntemperatur anzustreben. Keine direkte Wärmeeinwirkung auf die Haut wegen der Gefahr von Blasenbildung. Lichtbogen über die Bettdecke, noch besser Bad von 39° C. Gleichzeitig mit der Erwärmung ist Volumenzufuhr nötig, um Druckabfall zu verhindern. Bei Temperaturen bis etwa 35° C keine besonderen Maßnahmen nötig.

Dazu kommt die auf S. 491 besprochene allgemeine Therapie der Vergiftungen. Die Magenspülung wird von der skandinavischen Schule auch heute noch mit Hinweis auf die eingangs dargelegten Einwände abgelehnt. Es gibt jedoch auch Argumente, die bei Einhaltung der beschriebenen Vorsichtsmaßnahmen für die Magenspülung sprechen. So wurden in der Magenspülflüssigkeit bei 13 von 24 Schlafmittelvergifteten 5% und mehr der eingenommenen Schlafmitteldosis wiedergefunden. In einzelnen Fällen waren die Dosisanteile sogar noch höher. Dabei konnten selbst viele Stunden nach Einnehmen der Tabletten noch beachtliche Giftmengen entfernt werden. Es erscheint deshalb nach wie vor gerechtfertigt, unter genauer Einhaltung der Sicherheitsmaßnahmen bei Patienten mit Schlafmittelvergiftung eine Magenspülung durchzuführen, vor allem dann, wenn die Tabletteneinnahme erst wenige Stunden zurückliegt.

Über die zur Erzielung einer normalen Harnmenge nötige Zufuhr von Wasser und Ionen hinaus kann zur beschleunigten Elimination des Schlafmittels die Methode der „forcierten Diurese" angewandt werden. Dabei wird durch Infusion von 10%iger Mannitlösung und evtl. zusätzlicher i.v. Injektion von Furosemid (Lasix) eine starke Diurese mit Harnvolumina bis zu 12 Liter pro Tag erzeugt. Bei dieser Form der Behandlung ist eine besonders sorgfältige Bilanzierung von Flüssigkeit und Mineralien nötig.

Die zusätzliche Verabreichung alkalisierender Infusionslösungen bietet folgende Vorteile: 1. eine nur geringgradige Verschiebung des Blut-pH's nach der alkalischen Seite vermindert den nicht ionisierten Anteil des Barbiturates im Plasma und führt zu einer Abnahme der Barbituratkonzentration im Gehirn. Tierexperimentell läßt sich dadurch eine rasche Verflachung der Narkose im EEG nachweisen. 2. die Barbituratausscheidung steigt an, was vor allem bei solchen Barbituraten wichtig ist, die vornehmlich auf renale Elimination angewiesen sind (Barbital — Veronal, Phenobarbital — Luminal).

Eine beschleunigte Elimination ist auch durch Peritoneal- oder durch Hämodialyse zu erreichen. Die Indikation dazu wird jedoch heute zunehmend strenger gestellt (Vergiftungen mit langwirkenden Barbituraten und sehr hohen Dosen kurzwirkender Barbiturate).

Die Anwendung von Analeptica wird nicht einheitlich gehandhabt. Die mit ihnen verbundenen Gefahren sind: generalisierte Krämpfe, Erbrechen mit Aspirationsgefahr, Herzrhythmusstörungen und Anstieg des cerebralen Sauerstoffverbrauches. Sie sind nur indiziert im Stadium IV, in dem man versuchen kann, die Tiefe des Komas zu vermindern. Sobald nach ihrer Anwendung die Reflexe wiederkehren, ist die Zufuhr zu unterbrechen. Das Mittel der Wahl ist Bemegrid (Eukraton).

Möglichst in unmittelbarem Anschluß an die Intensivtherapie muß im Falle eines Suicidversuches der Patient psychotherapeutisch bzw. psychiatrisch weiterbetreut werden. Dieser Teil der Behandlung ist für die Spätprognose entscheidend wichtig. Auch bei leichten, in ihrer Intention unschwer zu durchschauenden Vergiftungen soll man sich an diese Regel halten.

Die Prognose der Schlafmittelvergiftung hängt in erster Linie von der Art und der Dosis des Schlafmittels, vom körperlichen Allgemeinzustand und vom Zeitpunkt des Behandlungsbeginns ab. Die Letalität der in die Klinik eingelieferten Vergiftungsfälle liegt heute bei 2—4%.

Für den letalen Ausgang ist neben Lungenkomplikationen vor allem die schwere hypoxisch bedingte Permeabilitätsstörung verantwortlich, die zu Hypovolämie, Anurie, Hirn- und Lungenödem führt.

b) Äthylalkohol

Der Alkoholkonsum hat in den vergangenen Jahren in der Bundesrepublik wie in vielen anderen Ländern erheblich zugenommen. Wenngleich der *chronische* Alkoholmißbrauch mit seinen Rückwirkungen auf Leber, Herz, zentrales und peripheres Nervensystem und Stoffwechsel von größter Bedeutung ist, darf auch die *akute Alkoholintoxikation*, die nach amerikanischen Statistiken als Todesursache bei Intoxikationen an zweiter Stelle steht, nicht unterschätzt werden. Diese Feststellung erscheint besonders deswegen wichtig, weil Patienten mit akuter Alkoholvergiftung häufig nicht wie andere Intoxikationen vergleichbarer Schwere primär in ärztliche Behandlung gebracht werden, sondern liegenbleiben oder in nicht genügend überwachte Ausnüchterungseinrichtungen gelangen. Dabei besteht kein Zweifel, daß der bewußtlose Alkoholvergiftete einer Überwachung und Behandlung bedarf, die der bei Schlafmittelintoxikation entspricht. Die Notwendigkeit der Überwachung ist bei jeder schweren Vergiftung gegeben, auch wenn der Patient noch nicht im eigentlichen Sinne komatös ist, da mit der Nachresorption noch im Verdauungstrakt befindlichen Alkohols zu rechnen ist.

Äthylalkohol wird rasch, bereits im Magen und oberen Dünndarm resorbiert. Er verteilt sich auf das Gesamtkörperwasser. Blutspiegel von etwa $5^0/_{00}$ gelten in der Regel als unmittelbar lebensbedrohend, wobei einschränkend zu bemerken ist, daß nach oben und unten eine weite Variation besteht. Derartig hohe Konzentrationen treten meist nach dem raschen Genuß großer Mengen konzentrierter Alkoholica auf (Trinkwetten, Beimischung von Schnaps zu Bier, Vergiftung von Kindern usw.). Die Blutspiegelkurve des Äthanols fällt nicht wie die der meisten Pharmaka exponentiell, sondern linear mit der Zeit ab. Bei Erwachsenen sinkt die Alkoholkonzentration im Blut um etwa $0{,}13^0/_{00}$ pro Stunde. Nach einer Statistik von Dortmann u. Mitarb. (1970) lag der Mittelwert des Blutalkoholspiegels bei 300 wegen akuter Alkoholvergiftung aufgenommener Patienten bei $1{,}96^0/_{00}$ (Bereich: $0{,}91—3{,}38^0/_{00}$).

Das Vergiftungsbild durch Äthylalkohol entspricht in seinem zeitlichen Ablauf dem einer Narkose, wobei besonders ein verlängertes Exzitationsstadium und eine geringe Spanne zwischen Vollnarkose und tödlichem Atmungs- und Kreislaufstillstand charakteristisch ist. Im Alkoholrausch mischen sich Zeichen der Exzitation mit denen der beginnenden Lähmung und führen so zu dem typischen Bild mit Redseligkeit, Bewegungsdrang, Gangunsicherheit und Sprachstörung, dem in physischer Hinsicht periphere Vasodilatation (Hautröte, injizierte Conjuctiven), Schweißneigung, Tachykardie und Gleichgewichtsstörungen entsprechen. Im weiteren Verlauf treten Übelkeit, Erbrechen, Blutdruckabfall und Schlafneigung auf. Bei der schweren Intoxikation ist der Patient komatös, der Blutdruck sinkt ab und Areflexie, Pupillenstarre sowie Atemstörungen weisen auf die bedrohliche Situation hin. Bei Kindern fehlt in der Regel ein Exzitationsstadium. Die bei ihnen, seltener bei Erwachsenen auftretenden generalisierten Krampfanfälle beruhen auf oft extremen Hypoglykämien.

Die **Diagnose** der akuten Alkoholvergiftung muß vor allem beim bewußtlosen Patienten mit großer Vorsicht gestellt werden, damit nicht andere Erkrankungen wegen des gleichzeitigen Genusses an sich unbedeutender Alkoholmengen verkannt werden (Apoplexie, Stoffwechselkomata, gleichzeitige Vergiftung mit anderen Stoffen, besonders Schlafmitteln und Leuchtgas). Die von der Polizei verwendeten Dräger-Röhrchen sind auch in der Klinik als sofort anzuwendende Diagnostikhilfe wertvoll. Zeugenaussagen und die sog. „Alkoholfahne" beurteile man in ihrer diagnostischen Wertigkeit zurückhaltend. Zur Sicherung der Diagnose trägt die Bestimmung des Blutalkoholspiegels bei.

Komplikationen. Unterkühlung, die bei entsprechender Außentemperatur durch Vasodilatation der Hautgefäße gefördert wird. — Hypostatische Pneumonie, evtl. auch Aspirationspneumonie. — Akutes Nierenversagen durch Myolyse und Kreislaufschock.

Behandlung. Schwierig ist die Behandlung motorisch stark erregter Betrunkener, da die üblichen Sedativa zusammen mit Alkohol zu einer schweren Depression der Atmung, des Kreislaufes und zum Tode führen können. Ahnefeldt u. Franke (1970) haben jedoch mit der i.m. Injektion von 10 mg Diazepam (Valium) eine ausreichende Sedierung erreicht, sahen bei steter Überwachung keine Zwischenfälle und empfehlen diese Therapie zur Erstversorgung.

Eine andere Behandlungsmöglichkeit (v. Clarmann), die besonders bei noch nicht abgeschlossener Alkoholresorption indiziert ist, besteht in der gleichzeitigen i.m. Injektion von 5—10 mg Apomorphin und 5—10 mg Novadral. Dabei erbricht der Patient nach wenigen Minu-

ten und entleert den noch nicht resorbierten Alkohol. Er muß ärztlich überwacht und in eine entsprechende Lage gebracht werden, damit er das Erbrochene nicht aspiriert. Im Bedarfsfall wird anschließend ein zentrales Analepticum gegeben.

Beim Bewußtlosen ist dieses Verfahren nicht anzuwenden. Falls man im Magen nicht resorbierte Alkoholmengen vermutet, müssen diese unter üblichen Kautelen durch eine Magensonde entleert werden. Im übrigen entspricht die Behandlung der bei Schlafmittelintoxikation. Bei somnolenten Patienten kann man mit Pervitin oder Ritalin eine Aufhellung des Bewußtseins erreichen.

c) Methylalkohol

Obwohl Methanol (Methylalkohol, Holzgeist) ein industriell viel gebrauchtes Lösungsmittel ist und Intoxikationen durch inhalative oder percutane Aufnahme bekannt sind, beruhen dennoch die meisten Vergiftungen auf dem Trinken von Methylalkohol. Die tödliche Dosis scheint sehr zu variieren und liegt bei 30—100 ml reinen Methanols.

Methanol wird schnell resorbiert und durch die Alkoholdehydrogenase zu Formaldehyd und weiter zu Ameisensäure oxydiert, wobei die Umsatzgeschwindigkeit nur $^1/_7$ der des Äthanols beträgt. Die höchsten Ameisensäurespiegel werden im Blut erst 2—3 Tage nach Zufuhr des Methanols erreicht. Die narkotische Wirkung des Methanols ist schwächer als die des Äthanols, hält aber länger an.

Die Symptome der Vergiftung mit Methylalkohol treten in der Regel erst nach einer Latenz von 12—24 Std auf. Vorausgehen kann ein rauschähnlicher Zustand, dem dann Übelkeit, Erbrechen, Kopf- und vor allem starke krampfartige Leibschmerzen folgen. Die Patienten klagen dann über Lichtscheu, Augenschmerzen und Sehstörungen. Die Pupillen sind erweitert und reagieren träge. Sehr typisch ist die tiefe acidotische Atmung und die Cyanose vor allem der oberen Körperhälfte. In schweren Fällen folgen Krämpfe und Tod durch Atemlähmung, in leichteren bilden sich die allgemeinen Symptome in 2—3 Tagen zurück, während leichtere Sehstörungen sehr häufig, eine Erblindung in 10—15% der Fälle bestehen bleiben. Blutchemisch ist die Methanolvergiftung durch eine starke metabolische Acidose und den Anstieg des Formiatspiegels im Blut ausgezeichnet.

Diagnose. Relativ charakteristisch ist die Kombination von starken Leibschmerzen, Acidose und schweren Sehstörungen. Zum Giftnachweis in der Atemluft eignen sich Dräger-Röhrchen.

Behandlung. 1. Bei kurz zurückliegender Giftaufnahme Entleerung bzw. Spülung des Magens.

2. Da Äthanol die Oxydation des Methanols an der Alkoholdehydrogenase hemmt, Zufuhr von Äthylalkohol. Es soll über einige Tage hinweg ein Blutäthanolspiegel von 0,7—1‰ aufrechterhalten werden. Dazu benötigt man 5 bis 7 ml Äthylalkohol pro Stunde nach einer aus dem Körpergewicht zu errechnenden Anfangsdosis.

3. Ausgleich der Acidose durch Infusion von Natrium-bi-carbonat oder TRIS-Puffer nach Maßgabe des Basendefizits. Wenn dessen Bestimmung nicht möglich ist, gibt man so lange Natriumbicarbonat, bis der Urin alkalisch reagiert.

4. Intravenöse Injektion von 10 mg/kg Folsäure täglich zur Elimination des Formiats.

5. Lichtschutz für die Augen.

6. In schweren Fällen frühzeitige Hämodialyse.

d) Psychopharmaka

Psychopharmaka werden in zunehmendem Maße, teils allein, teils untereinander und mit Alkohol kombiniert, zu Suicidversuchen benutzt. Dies ist verständlich, da sie meist psychisch gestörten Menschen verordnet werden, bei denen die Suicidanfälligkeit erhöht ist. Viele dieser Medikamente, vor allem die schwächer wirksamen Tranquilizer, werden heute derart breit und oft unkontrolliert verordnet, daß sie leichter zugänglich sind als Schlafmittel.

Es ist von vornherein nicht zu erwarten, daß die zahlreichen chemischen Gruppen angehörenden und pharmakologisch verschiedenartig angreifenden Substanzen ein einheitliches Vergiftungsbild hervorrufen. Dennoch erscheint es wegen gemeinsamer Züge klinisch gerechtfertigt, die nachfolgenden Substanzklassen zusammen zu besprechen. Dabei werden nicht die bei bestimmungsgemäßem Gebrauch beobachteten Nebenwirkungen aufgeführt, sondern ausschließlich die bei suicidaler oder akzidenteller Aufnahme hoher Dosen auftretenden Vergiftungserscheinungen. Kinder scheinen gegen Psychopharmaka besonders empfindlich zu sein, weswegen schon bei unbeabsichtigter Einnahme relativ kleiner Dosen Vorsicht geboten ist.

Phenothiacine. Phenothiacine haben bereits in therapeutischen Dosen neben ihrer zentralnervösen Wirkung eine lytische Wirkung auf das periphere autonome Nervensystem. Bei Überdosierung kommt es deshalb einerseits zu Seda-

tion, Somnolenz und schließlich zum Koma, andererseits treten Hypotonie, Kreislaufschock und Tachykardie sowie Mundtrockenheit, Akkomodationsstörungen und Harnverhaltung auf. Dyskinesien, myoklonische Zuckungen der Gesichts-, Hals- und Zungenmuskulatur und Bilder, die an den spastischen Torticollis erinnern, sind ein akut auftretendes, sehr eindrucksvolles Vergiftungssyndrom, das besonders bei Substanzen der Peracingruppe (Psyquil, Omca, Decentan u.a.) auftritt, von denen oft schon verhältnismäßig kleine Dosen genügen.

Behandlung: 1. Vorsichtige Magenspülung erscheint auch bei weiter zurückliegender Tabletteneinnahme wegen der anticholinergischen Wirkung der Phenothiacine sinnvoll.

2. Maßnahmen zur Behandlung Komatöser s. S. 494.

3. Bei niedrigem Blutdruck vorsichtige Volumenzufuhr und reine α-Sympathomimetica (Arterenol, Novadral).

4. Bei Dyskinesie-Syndrom Anti-Parkinson-Mittel (Akineton u.a.).

Benzodiazepine (Valium, Librium). Starke Sedation, in hohen Dosen Koma. Deutliche Atemdepression, die im übrigen auch bei i.v. Zufuhr höherer therapeutischer Dosen nachweisbar ist und zur Vorsicht bei Verabreichung an Patienten mit erhöhten pCO_2-Werten zwingt (z.B. chronisch obstruktive Bronchitis). Schwere, therapeutisch schlecht zu beeinflussende Hypotonie. Valium kann in Kombination mit Alkohol und Barbituraten in relativ kleinen Dosen zu schweren Vergiftungen führen.

Die *Behandlung* entspricht in den Punkten 1—4 der der Schlafmittelvergiftung.

Meprobamat. Geringe Toxicität. Letale Dosis um 15 g. Bei leichten Vergiftungen Benommenheit, Ataxie, Erbrechen. In schweren Fällen Koma, meist von kurzer Dauer, Muskelrelaxation.

Behandlung: Keine spezifischen Maßnahmen.

Tricyclische Antidepressiva. Hohe Dosen von Imipramin (Tofranil) führen zu generalisierten Krämpfen und Hyperpyrexie sowie Hypotonie, Kreislaufschock, Oligurie bis Anurie und Atemdepression. Nach Überdosierung sämtlicher tricyclischer Antidepressiva (Imipramin, Amitryptilin, Nortriptilin) sind tagelang anhaltende Reizleitungsstörungen und Rhythmusstörungen des Herzens beobachtet worden.

Behandlung: 1. Magenspülung.

2. Paraldehyd, evtl. auch Phenobarbital (Luminal) zur Behandlung der Krämpfe.

3. EKG-Überwachung. Bei Rhythmusstörungen Xylocain; auch Mestinon und β-Blocker können versucht werden.

4. Eventuell Beatmung.

5. Keine vasopressorischen Substanzen.

6. Forcierte Diurese wahrscheinlich nicht zu empfehlen.

e) Rauschgifte

Der zunehmende Mißbrauch psychoaktiver Substanzen läßt es geboten erscheinen, daß der Arzt auch die dabei auftretenden Zwischenfälle kennt, die sein sofortiges Eingreifen erfordern können. Nur unter diesem Gesichtspunkt sind die folgenden Ausführungen zu verstehen, die nicht zu dem allgemeinen Problem der Toxikomanie und ihrer meist psychotherapeutischen Behandlung Stellung nehmen wollen. Besonders schwierige Situationen können beim gleichzeitigen Gebrauch mehrerer Substanzen (z.B. Haschisch + Amphetamin) auftreten. Immer wenn die Drogen parenteral, meist i.v. injiziert werden, ist die Gefahr der häufig schwer verlaufenden Serumhepatitis groß. Auch Symptome, die auf einer mangelnden Lösung des meist aus Tabletten extrahierten Materials (Mikroembolien) beruhen, können dann auftreten.

1. *Haschisch* (Marihuana, Khat, Pot, Grass u.a.)

Haschisch, dessen Hauptwirkstoff sehr wahrscheinlich Δ^1-trans-Tetrahydrocannabinol ist, wird bevorzugt Zigarettentabak beigemengt und geraucht. Wenige Minuten nach dem Rauchen derartig präparierter Zigaretten treten psychische Veränderungen auf, die bis zu 12 Std andauern können. Neben einer euphorischen Komponente sind Störungen der Raum- und Zeitwahrnehmung, des Denkens und der Kritikfähigkeit zu erwähnen. Bei hohen Dosen können Halluzinationen, illusionäre Verkennungen und schwere Angstzustände auftreten, die häufig akute ärztliche Hilfe erfordern.

Therapie: Ärztliche Betreuung, Diazepam (Valium) oder Protactyl.

2. *Amphetamine* (DL-Amphetamin, D-Amphetamin, Methylamphetamin = Pervitin)

Die Hauptwirkungen des Amphetamins bei ungewohnten Personen sind Erregung, Schlaflosigkeit, Tachykardie, Blutdruckerhöhung und Anorexie. Bei wiederholtem Gebrauch, speziell bei i.v. Verabreichung, entwickelt sich innerhalb von Tagen Toleranz. In diesem Zustand können bis zu 200 mg Amphetamin i.v. injiziert werden. Körperliche Symptome: der Blutdruck amphetaminabhängiger Personen steigt meist nur gering an, sogar Hypotension und Schock werden beobachtet. Die Ursache dafür ist wahrscheinlich

der Ersatz des Noradrenalins der peripheren Nervenendigung durch den Amphetaminmetaboliten Hydroxynorephedrin (falscher Überträgerstoff).

Nach mehreren Tagen hochdosierter Amphetaminzufuhr fallen die Süchtigen in einen halbkomatösen Schlaf, der meist 12—18 Std, aber auch länger dauern kann. Euphorische Zustände werden meist nur zu Beginn erlebt, später überwiegt eine depressive Verstimmung.

Jederzeit kann eine Amphetaminpsychose auftreten, die meist sehr abrupt beginnt und einige Tage andauert. Ihre Symptomatik ist beherrscht von Konzentrationsunfähigkeit, Verfolgungsideen, motorischer Unruhe, Halluzinationen und Denkstörungen. Störungen des Bewußtseins fehlen.

Therapie: Absetzen der Amphetamine, klinische Überwachung des Patienten, ausreichende Flüssigkeitszufuhr, Chlorpromacin (Megaphen), Ansäuerung des Urins durch Ammoniumchlorid. Bei Krämpfen Barbiturate.

3. *LSD* (Lysergsäurediäthylamid)

LSD führt bei oraler Einnahme von 1—10 µg/kg Körpergewicht nach etwa 30 min zu dosisabhängigen Störungen körperlicher und psychischer Art, wobei erstere meist zeitlich früher auftreten. Symptomatik:

1. Körperliche Symptome (Übelkeit, Tremor, Benommenheit, Paraesthesien. Dazu Erweiterung der Pupillen, gesteigerte Reflexe, geringe Steigerung des Blutdruckes und der Herzfrequenz).

2. Wahrnehmungsstörungen (Störungen des Farbensehens, der Wahrnehmung von Gegenständen, des Zeitsinnes).

3. Psychische Symptome (Depersonalisation, traumähnliche Zustände, Denkstörungen, Halluzinationen).

Personen, die LSD nahmen, bedürfen aus folgenden Gründen oft akuter ärztlicher Hilfe (sog. „bad trip"): am häufigsten ist die Panikreaktion, die dann auftritt, wenn die mannigfachen oben geschilderten psychophysischen Störungen anströmen, der Patient sich ihnen ausgeliefert sieht und angsterfüllt reagiert. In zweiter Linie sind paranoide Zustände zu erwähnen. Sehr gefährliche Situationen können dadurch entstehen, daß Personen unter LSD die kritische Beurteilung ihrer Lage verlieren und z. B. in der Vorstellung, fliegen zu können, aus dem Fenster springen u. ä.

Behandlung: Bei all diesen Zuständen ist Chlorpromacin (Megaphen) das Mittel der Wahl, das in wiederholten Dosen von 25—50 mg i.m. bis zur Kontrolle der Situation verabreicht wird. Auch Diazepam (Valium) und Barbiturate haben sich bewährt.

4. *Heroin* (s. Morphin)

5. *Morphin*

Da suicidale Morphinvergiftungen relativ selten geworden sind, mag es erlaubt erscheinen, die Intoxikation durch Morphin und seine Derivate hier abzuhandeln, zumal nach zahlreichen Berichten der Heroinmißbrauch zunimmt und in seinem Gefolge auch schwere Vergiftungen auftreten. Ein wesentlicher Unterschied im Vergiftungsbild zwischen Heroin und Morphin besteht nicht. Dieses ist charakterisiert durch einen komatösen Zustand mit besonders schwerer Atemdepression und Cyanose. Auffallend sind die (nicht bei allen Morphinderivaten auftretenden) stecknadelkopfgroßen Pupillen. Die Reflexe sind abgeschwächt oder aufgehoben, die Körpertemperatur kann erniedrigt sein.

Behandlung. Das Mittel der Wahl ist der Morphinantagonist Laevallorphan (Lorfan), das in Dosen von 1—2 mg in Abständen von 15 min bis zur entscheidenden Besserung der Atmung i.v. injiziert wird. Bis zum Wirkungseintritt künstliche Beatmung, zusätzlich Intensivpflege.

f) Aliphatische Chlorkohlenwasserstoffe

Halogen-, vor allem Chlorderivate des Methans, Äthans und Äthylens werden industriell in weitem Umfang als Lösungsmittel für Fette, Lacke, Gummi und Harze, zur Reinigung von Textilien und Metallteilen, als Feuerlöschmittel und Kühlflüssigkeit gebraucht. Zu der Substanzklasse gehören Dichlormethan, Trichlormethan = Chloroform, Tetrachlormethan = Tetrachlorkohlenstoff, Dichloräthan, Tetrachloräthan, Trichloräthylen.

Die Giftaufnahme erfolgt überwiegend durch Inhalation. Diese ist häufig darauf zurückzuführen, daß mit den mehr oder weniger flüchtigen Lösungsmitteln in mangelhaft gelüfteten Räumen, besonders im Haushalt (Fleckenentfernung, Teppichreinigung) gearbeitet wird. Gelegentlich werden die Substanzen auch oral zugeführt, vor allem, wenn sie — wiederum meist im Haushalt — in Bierflaschen o. ä. aufbewahrt werden. Wiederholt sahen wir auch Vergiftungen, die durch innerliche Anwendung von chlorkohlenwasserstoffhaltigen Rheumaeinreibemitteln entstanden waren. Neuerdings scheinen Vergiftungen zuzunehmen, die auf der Verwendung hierhergehöriger Substanzen zur Erzielung rauschartiger Zustände resultieren (Schnüffeln = Inhalation von Dämpfen, gelegentlich aus über

den Kopf gestülpten Plastiktüten. Höchst gefährlich !).

Trotz erheblicher chemischer Unterschiede erscheint die Zusammenfassung der obenerwähnten Stoffe in einem Kapitel gerechtfertigt, da die durch sie hervorgerufenen akuten Vergiftungen ein typisches Muster von Symptomen aufweisen. Dieses setzt sich zusammen aus:

1. Erscheinungen von seiten des Zentralnervensystems, die von leichter Benommenheit und rauschähnlichen Zuständen bis zur tiefen Narkose reichen. Gelegentlich kann ein Exzitationsstadium durchlaufen werden. Der Tod tritt durch Atemlähmung oder Herzrhythmusstörungen ein. Wird das Koma überstanden, bleiben meist keine länger dauernden Folgezustände zurück.

2. Die narkotischen Wirkungen sind unabhängig von der Art der Giftaufnahme. Bei oraler Zufuhr treten aber zusätzlich gastrointestinale Symptome als Ausdruck einer schweren Gastroenteritis auf (starkes Erbrechen, schwere evtl. blutige Durchfälle, Koliken).

3. Nach einem typischen Intervall von 1 bis 2 Tagen nach der Giftaufnahme, unabhängig davon, ob diese auf oralem oder inhalativem Wege erfolgte, machen sich die Zeichen einer Leberschädigung bemerkbar, denen pathologisch-anatomisch Leberverfettung und Leberzellnekrosen zugrundeliegen. Symptome: Große druckschmerzhafte Leber, Ikterus, Anstieg der SGOT und SGPT, die sehr hohe Werte erreichen können, Abfall von Blutgerinnungsfaktoren, in schwersten Fällen Übergang ins Leberkoma. Die Leberschädigung beruht wahrscheinlich auf Metaboliten der Chlorkohlenwasserstoffe, die erst in der Leber gebildet werden.

4. Meist gleichzeitig mit den Zeichen der Leberschädigung, häufig erst einige Tage später, manifestiert sich ein akutes Nierenversagen, das sich in Symptomatik und Ablauf nicht von dem anderer Genese unterscheidet.

Wenngleich die unter 1—4 genannten Schäden im Prinzip von allen hier behandelten Substanzen hervorgerufen werden können, bestehen doch in der Schwere der jeweiligen Ausprägung substanzspezifische Unterschiede. So ist z. B. die Leberschädigung selbst nach schweren Vergiftungen mit Trichloräthylen weniger ausgeprägt als nach Tetrachlorkohlenstoff.

Die Chlorkohlenwasserstoffe können in der Ausatemluft mit dem Dräger-Gasspürröhrchen nachgewiesen werden.

Behandlung: 1. Bei Inhalation: Vergifteten aus der Gasatmosphäre bringen. Auf eigenen Schutz achten.

2. Bei oraler Aufnahme: Magenspülung, danach 200 ml Paraffinum liquidum trinken lassen. Kein Ricinusöl.

3. Im narkotischen Stadium: Überwachung, besonders auch des EKG's. Alle mit dem Adrenalin verwandten Kreislaufmittel sind verboten, da sie gehäuft Kammerflimmern auslösen.

4. Leber: Therapie wie bei → Leberzerfallskoma (s. S. 114).

5. Niere: Die Entwicklung des Nierenversagens ist möglicherweise durch rechtzeitige Infusionen von Mannit zu verhindern. Therapie sonst wie bei → akutes Nierenversagen (s. S. 202).

6. Intravenöse Zufuhr von Calcium wegen der teilweise bestehenden Hypocalcämie empfohlen.

g) Benzin

Benzin kann durch Inhalation oder orale Einnahme zu akuten Vergiftungen führen. Letztere resultiert gelegentlich aus suicidaler Absicht, häufiger aus Verwechslung, wenn Benzin leichtsinnigerweise in Bierflaschen oder Mineralwasserflaschen aufbewahrt wird. Die Vergiftung durch Inhalation setzt einen relativ hohen Benzingehalt in der Luft voraus, wie er beim Waschen und Reinigen mit Benzin in ungelüfteten Räumen auftreten kann, aber auch beim sog. Schnüffeln von Benzin, das von süchtigen Personen zur Erzeugung psychopharmakologischer Effekte betrieben wird. Nach oraler Aufnahme von 7,5 ml Benzin sind Todesfälle beschrieben.

Das Vergiftungsbild beginnt meist mit einem Erregungszustand. Erbrechen ist häufig und kann zur gefährlichen Aspiration führen. Augensymptome wie ungleiche Pupillen und Nystagmus werden beobachtet. Rasch entwickelt sich ein komatöser Zustand, in dem generalisierte Krämpfe auftreten können. Tod durch Atemlähmung.

Wenn Benzin, selbst in kleinen Mengen, in die Luftwege gelangt, führt es zu Lungenödem und pneumonischen Infiltraten. Leber- und Nierenschädigung sowie hämorrhagische Pankreatitis sind später auftretende Symptome.

Behandlung: Keine Magenspülung. Trinken von 200 ml Paraffinum liquidum. Kontrolle von Kreislauf und Atmung. Keine Adrenalinderivate. Prednison.

h) Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel

Die Zahl der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel ist groß. Zur Identifizierung der in den Handelspräparaten enthaltenen Wirkstoffe leisten das „Vergiftungsregister" von Braun u. Dönhardt (1969) und die Monographie von

Klimmer: „Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel" (1971) gute Dienste.

1. Organische Phosphorsäureester. Die Gruppe der organischen Phosphorsäureester umfaßt Verbindungen sehr verschiedener Toxicität. Das auch dem Laien bekannte E 605 (Parathion) zählt zusammen mit Methylparathion und Systox zu den giftigsten Mitteln, während Malathion und Dipterex wenig toxisch sind. Neben akzidentellen Vergiftungen, die hauptsächlich inhalativ oder durch Hautkontakt erfolgen, kommen in Gegenden, in denen die Insecticide verhältnismäßig leicht zugänglich sind (Landwirtschaft, Gartenbau), auch relativ häufig Suicidversuche vor, die leider sehr häufig tödlich enden.

Die Vergiftung beruht auf der Hemmung der Cholinesterase, die zur Folge hat, daß sich Acetylcholin an zentralen Synapsen, in Ganglien, an der parasympathischen Nervenendigung und der motorischen Endplatte anhäuft. Der Ablauf der Vergiftung hängt in hohem Maße von der Substanz und der Dosis ab. Während es bei geringen, meist akzidentell aufgenommenen Giftmengen nur zu Übelkeit, Kopfschmerzen und leichtem Schwitzen zu kommen braucht, kann bei Selbstmordversuchen mit hohen Dosen der Tod innerhalb von Minuten eintreten.

Die vielgestaltige Symptomatik der Vergiftung beginnt mit Übelkeit, Erbrechen, kolikartigen Leibschmerzen, Kopfschmerzen und stark vermehrter Schweiß-, Speichel- und Bronchialsekretion. Es folgen fibrilläre Muskelzuckungen (Augenlider, Zunge, weitere Muskelgruppen) und Lähmungen, die auch die Atemmuskulatur ergreifen. Schließlich verlieren nach meist hochgradiger Erregung die Patienten das Bewußtsein, werden cyanotisch, Stuhl und Urin gehen ab, tonisch-klonische Krämpfe treten auf und unter Lungenödem und Atemlähmung tritt der Tod ein. Die Pupillen sind zwar in der Regel sehr eng, doch sieht man sie in der schweren Hypoxie auch erweitert. Die Eigenreflexe sind bei schweren Vergiftungen nicht auszulösen. Der Blutdruck kann erhöht sein. Die Atemluft der Vergifteten riecht bei einigen der hierher gehörigen Gifte metallisch knoblauchartig.

Diagnose. Der Nachweis einer starken Verminderung der Cholinesterase-Aktivität der Erythrocyten ist ein wichtiger Hinweis, vor allem dann, wenn sie durch Zusatz von PAM oder Obidoxim wieder erhöht werden kann. Teststreifen (Acholest, Merckotest) erlauben die Untersuchung am Krankenbett. Der gaschromatographische Nachweis des Giftes ist möglich, wird aber nur selten zur Verfügung stehen.

Therapie. Vor allem bei Aufnahme großer Giftmengen ist größte Schnelligkeit bei allen Maßnahmen geboten, die in nachfolgender Reihenfolge ergriffen werden:

1. Gleichzeitig i.v. Injektion von 3 mg Atropin sulf. und Freimachen der Luftwege, O_2-Zufuhr und evtl. künstliche Beatmung, da sonst bevorzugt Kammerflimmern auftreten kann.

2. Intravenöse Injektion von 250 mg Obidoxim (Toxogonin), sofern die Giftaufnahme nicht länger als 24 Std zurückliegt.

Die Cholinesterase wird durch die organischen Phosphorsäureester dialkylphosphoryliert. Nach verschieden langer Zeit („Alterung") geht sie in die monoalkylierte Form über und kann durch Oxime nicht mehr reaktiviert werden.

Obidoxim ist gegen Dimethoat, Malathion und einige andere Ester nicht wirksam.

3. Magenspülung, wenn die Giftaufnahme oral erfolgte (s. S. 491). Bei Aufnahme durch die Haut Reinigung derselben mit viel Wasser, Entfernung der kontaminierten Kleidung. Zum Selbstschutz Handschuhe anziehen.

4. Fortführung der Therapie: Die Atropinisierung muß fortgeführt werden, bis Zeichen der Überdosierung auftreten. Dazu wiederholt man die Injektionen in 5- bis 10-minütigen Abständen. Sie müssen über 48—72 Std aufrechterhalten werden, um der Nachresorption des Giftes zu begegnen. Dabei sind oft große Atropinmengen (50—100 mg und mehr) nötig.

Die Toxogonininjektion kann in obiger Dosis in den ersten 24 Std 2—3mal wiederholt werden.

Daneben allgemeine Überwachungs- und Intensivpflegemaßnahmen.

Die Prognose hängt entscheidend davon ab, wann der Vergiftete in Behandlung kommt. Atropinbehandlung und künstliche Beatmung müssen bereits vor dem Transport in ein Krankenhaus begonnen werden.

2. Insecticide aus der Gruppe der Carbamate (Isolan, Dimetan, Sevin u.a.) sind ebenfalls Hemmstoffe der Cholinesterase und führten gelegentlich zu einer Symptomatik, die einer leichteren Vaguserregung entsprach. Therapie: Atropin, jedoch kein Obidoxim (Toxogonin).

3. Chlorierte Kohlenwasserstoffe (DDT, Hexachlorcyclohexan, Aldrin, Chlordan u.a.). Die Vergiftungen erfolgen durch percutane und inhalative Aufnahme der lipidlöslichen Verbindungen oder durch suicidale orale Zufuhr. Sie sind gekennzeichnet durch Übelkeit, Erbrechen und Zeichen der gesteigerten zentralen Erregbarkeit (Tremor, Paraesthesien, generalisierte Krampfanfälle) sowie Kammerflimmern. Später können Polyneuropathien, Leber- und Knochenmarkschädigung auftreten.

Behandlung. Bindung des Giftes im Darm durch Paraffinöl, O_2-Zufuhr, evtl. künstliche Beatmung. Bei Exzitation und Krämpfen Bar-

biturate und Calciumgluconat. Abschirmung vor äußeren Reizen. Kein Adrenalin. Keine öligen Abführmittel.

4. Thallium wird in Form seiner Salze zur Rattenbekämpfung verwendet (Zeliokörner und -paste). Nach oraler, meist in suicidaler Absicht durchgeführter Aufnahme wird es verhältnismäßig langsam resorbiert und ruft nach einer Latenz von 1—2 Tagen eine gastrointestinale Symptomatik mit Erbrechen, Übelkeit und Koliken hervor. Eine schwere Obstipation schließt sich an. Im Verlauf der ersten Woche tritt eine periphere Polyneuropathie auf (Paraesthesien und starke, besonders nachts quälende neuralgische Schmerzen, vor allem an den unteren Extremitäten. Motorische Lähmungen). Blutdruck und Puls sind als Ausdruck einer erhöhten Sympathicusaktivität gesteigert.

Frühestens am 10. Tag beginnen die Haare des Kopfes und der lateralen Partie der Augenbrauen auszufallen. Bereits vorher kann jedoch die Vergiftung tödlich enden durch Atemlähmung und Lungenödem. Bei Überleben sind Spätschäden häufig. Die tödliche Dosis liegt bei etwa 1 g Thallium.

Therapie. Erbrechen hervorrufen. Magenspülung mit 1%iger Lösung von Natrium- oder Kaliumjodid. Abführen. Diurese induzieren. Eventuell Antidotum metallorum Sauter. EDTA ist wirkungslos, BAL umstritten, Natriumdiäthyldithiocarbamat wahrscheinlich das derzeit beste Mittel. Bei tachykarden Krisen kann man β-Blocker versuchen.

i) Wasch-, Reinigungs- und Spülmittel

Diese, im modernen Haushalt kaum fehlenden Hilfsmittel enthalten in der Regel anionenaktive Tenside, häufig gemischt mit Polyphosphaten und Perboraten. Vergiftungen kommen meist bei Kindern vor, die in einer unbeaufsichtigten Minute davon essen oder trinken. Sie führen zu Durchfall und Erbrechen; resorptive Giftwirkungen wie Hämolyse und deren Folgen sind seltener. Eine große Gefahr besteht darin, daß beim Erbrechen infolge starker Schaumbildung aspiriert wird und der feine Schaum in den Atemwegen die Respiration sehr stark behindert. Auch lösen die alkalisch reagierenden Substanzen Laryngospasmus aus.

Therapie: Schaumaspiration vermeiden. Deshalb erst ein Siliconpräparat geben (z. B. Lefax oder Sab), dann evtl. vorsichtige Magenentleerung.

j) Säuren und Laugen

Bei den Vergiftungen durch starke Säuren und Laugen stehen i. allg. die lokalen Verätzungen, die sich bevorzugt im Pharynx, im distalen Abschnitt des Oesophagus und im Magen finden, und die aus ihnen resultierenden Komplikationen (Schock, Glottisödem, Perforation, Mediastinitis, Peritonitis usw.) im Vordergrund. Daneben ist vor allem bei organischen Säuren auch mit resorptiven Wirkungen zu rechnen. Die Schwere der Verätzungen ist von der Konzentration der Säuren abhängig. Nach Laugenverätzungen treten Perforationen viel seltener auf. Die Prognose ist i. allg. besser.

Die Aufnahme erfolgt häufig in suicidaler Absicht. Daneben erlebt man immer wieder, daß sträflicher Leichtsinn vor allem bei der Aufbewahrung der Säuren im Haushalt (in Bier- und Mineralwasserflaschen) zu unbeabsichtigten Vergiftungen führt. Wir sahen neben Vergiftungen durch Salzsäure vor allem solche durch konzentrierte Essigsäure (Essigessenz).

Unmittelbar nach dem Schlucken verspüren die Opfer sehr stark brennende Schmerzen im Schlund, retrosternal und im Abdomen, gelegentlich auch ein Strangulationsgefühl. Meist folgt rasch schmerzhaftes Würgen und Erbrechen bräunlich-schwarzer Massen. Der Tod tritt in der Regel zwischen 12 und 36 Std ein. Wird die akute Phase überlebt, sind Stenosen das Hauptproblem.

Bei der Vergiftung durch konzentrierte Essigsäure entwickelt sich rasch ein Syndrom von schwerer Acidose, Hämolyse, Verbrauchscoagulopathie, Schock und akutem Nierenversagen.

Die resorptiven Wirkungen der Oxalsäure und ihrer Salze bestehen in Schock, Hypocalcämie mit entsprechender Symptomatik und akutem Nierenversagen.

Behandlung: Verdünnung der im Intestinaltrakt befindlichen Säure durch Trinken von reichlich Wasser (keine Magensonde, keine Magenspülung, keine Carbonate oder Bicarbonate wegen der CO_2-Entwicklung, evtl. Aufschlämmung von Magnesiumperoxyd, kein Erbrechen induzieren). Schockbekämpfung. Antibioticabehandlung. Bekämpfung der Sekundärerscheinungen.

Bei Essigsäure: Ausgleich der Acidose durch Bicarbonat oder THAM. Mannitdiurese einleiten.

Bei Oxalsäure: Als Verdünnungsflüssigkeit Calciumglucuronat oder -chlorid trinken lassen. Calcium i. v. injizieren. Versuch einer Prophylaxe des akuten Nierenversagens.

Bei Laugenvergiftung läßt man reichlich Wasser trinken, dem Essig beigemischt ist.

k) Vergiftungen durch Pilze

Die nach dem Genuß giftiger Pilze beobachteten Intoxikationen teilt man zweckmäßig nach der

Latenzzeit ein, die zwischen der Giftaufnahme und dem Einsetzen der Symptome verstreicht.

1. 15 min—1 Std. a) Muscarin-Syndrom, hervorgerufen durch muscarinhaltige Inocybe-Arten (Rißpilz, daneben Hexen- und Satanspilz). Symptomatik: Erbrechen, vermehrte Schweiß-, Speichel- und Tränensekretion, Durchfall, Koliken, enge Pupillen, Bradykardie.

Behandlung: Magenentleerung. Atropin bis 2 mg.

b) Pantherina-Syndrom, hervorgerufen durch den Fliegenpilz (Amanita muscaria) sowie den Pantherpilz (Amanita pantherina), die neben Ibotensäure und Spuren von Muscarin ein nicht näher identifiziertes Pilzatropin enthalten. Symptomatik: Nach einem vorhergehenden Muscarin-Syndrom treten zusätzlich Symptome auf, die an eine Atropinvergiftung erinnern mit weiten Pupillen, trockener warmer Haut, Tremor und deliranten Zuständen, später auch Bewußtlosigkeit und Atemlähmung.

Behandlung: Im Erregungsstadium Phenothiazine oder Barbiturate.

2. 2—5 Std nach dem Genuß von Pilzen auftretende gastrointestinale Symptome (Durchfall, Erbrechen, Leibschmerzen) können sowohl auf einem verdorbenen, evtl. bakteriell verunreinigten Pilzgericht beruhen als auch auf dem Genuß gewisser Pilzarten (z. B. Giftreizker).

Therapie: Magen-Darmentleerung, symptomatische Behandlung.

3. 5—12 Std. Phalloides-Syndrom nach dem Genuß von Knollenblätterpilzen (Amanita phalloides) u. a., deren giftige Inhaltsstoffe mehrere cyclische Peptide sind (α-Amanitin, Phalloidin u. a.). Symptomatik: Erst 8—12 Std nach Verzehr des Pilzgerichtes beginnt die Vergiftung plötzlich mit heftigen Leibschmerzen, wäßrigen Durchfällen und Erbrechen. Nach einer scheinbaren Besserung machen sich am 3.—4. Tag die Symptome eines Leberzerfallskomas und akuten Nierenversagens bemerkbar, die unbehandelt in ca. 70 % der Fälle tödlich verlaufen.

Behandlung: Magenspülung, frühzeitige Hämodialyse, evtl. antitoxisches Serum, Thioctsäure per infusionem (300 mg pro Tag), Behandlung des Leberkomas and akuten Nierenversagens nach den dort niedergelegten Regeln. Bei Kindern evtl. Austauschtransfusion.

4. 3—14 Tage nach Aufnahme von Democybe orellana (orange-fuchsiger Hautkopf) kann sich als Folge einer schweren Tubulusschädigung eine Niereninsuffizienz entwickeln.

Therapie: symptomatisch.

5. Gewisse Pilze (Tintlinge) sind selbst ungiftig, bedingen aber nach zusätzlichem Genuß alkoholhaltiger Getränke ein Vergiftungsbild, wie wir es nach Disulfiram (Antabus) und Alkohol kennen (Flush des Gesichtes, conjunctivale Injektion, Tachykardie, Tachypnoe, Blutdruckabfall).

l) Kohlenmonoxyd

Nach der Vergiftung mit Schlafmitteln und Sedativa ist die Kohlenmonoxydvergiftung die häufigste Intoxikation. Sie wird meist in suicidaler Absicht herbeigeführt, seltener ist sie akzidentell oder gewerblich bedingt. Wichtigste Vergiftungsquellen sind das Leuchtgas (ca. 8 % CO) und Auspuffgase (4—7 % CO). Nicht selten führen Großbrände und Explosionen zur Kohlenmonoxydvergiftung, die dann leicht verkannt werden kann. Vergiftungen durch schlecht belüftete Öfen sind heute seltener.

Die Affinität des CO zum Hämoglobin ist rund 250mal, zum Myoglobin 17mal größer als die des Sauerstoffes. Es genügt daher ein CO-Gehalt von 0,1 % in der Atemluft, um mehr als 50 % des Hämoglobins in CO-Hb zu überführen. Außerdem wird die Sauerstoffdissoziationskurve stark nach links und oben verschoben, wodurch die O_2-Abgabe im Gewebe wesentlich erschwert wird (Abb. 3). Eine im Initialstadium häufige Hyperventilation mit respiratorischer Alkalose akzentuiert die Linksverschiebung noch zusätzlich. Ein wesentlicher Teil der CO-Wirkung ist über die Hypoxydose zu erklären, die auch Ursache der zusätzlichen metabolischen Acidose fortgeschrittener Vergiftungsstadien ist. Darüber hinaus besitzt das CO eine spezifische toxische Wirkung, die möglicherweise auf einer Blockierung schwermetallhaltiger intracellulärer Enzyme beruht.

Die Wiederausscheidung des CO ist nur über die Lunge möglich. Die mittlere Halbwertszeit der CO-Elimination beträgt bei Atmung von Zimmerluft 3—4 Std (Tabelle 2).

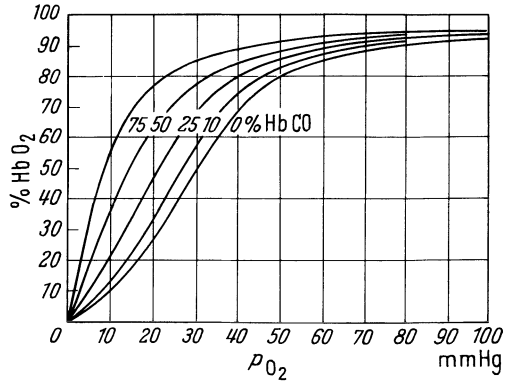


Abb. 3. Verschiebung der Dissoziationskurve des HbO_2 durch CO. (Nach Stoeckel)

Tabelle 2. *Mittlere Halbwertszeit für die CO-Elimination bei Hunden unter Zufuhr verschiedener Inspirationsgemische.* (Nach Douglas u. Mitarb.)

Inspirationsgas	Halbwertzeit (min)
21% O_2 (Luft)	210
100% O_2	29,8
5% CO_2 in O_2	20,6
7% CO_2 in O_2	16,3
100% O_2 bei 2 atm	8,6

Die Schwere der Intoxikationserscheinungen korreliert mit dem Gehalt an CO-Hb. Körperliche Arbeit, gleichzeitige Einnahme von Alkohol, Schlafmitteln oder Tranquilizern verstärken die Giftwirkung des CO erheblich. Bis 10% CO-Hb treten keine Symptome auf. Zwischen 10—20% CO-Hb kommt es zu Kopfdruck und geringer Atemnot, zwischen 20—30% zu stärkeren Stirnkopfschmerzen, Dyspnoe, Tachykardie, allgemeiner Muskelschwäche (bleierne Füße) und psychischen Veränderungen ähnlich wie im Alkoholrausch. CO-Konzentrationen bis 40% bewirken hämmernde Kopfschmerzen, Schwindel, Nausea, Erbrechen, starke Muskelschwäche und Ataxie. Zwischen 40—50% CO-Hb kommen Halluzinationen, Delirien, auch stärkere Bewußtseinstrübungen hinzu, ferner Hyperventilation und Hypotension bis zum Kollaps.

Diesem ersten oder Initialstadium folgt das Lähmungsstadium bei CO-Hb-Werten über 50%. Die Kranken werden zunehmend komatös und liegen bei CO-Hb-Werten von über 60% im tiefen Koma mit frequenter, unregelmäßiger Atmung als Zeichen der zentralen Atemlähmungen. Muskelzuckungen und Krampfanfälle treten hinzu. Bei Werten über 70% treten ausnahmslos Atemlähmung und Herzversagen auf, die rasch zum Tode führen.

Bei kombinierten Vergiftungen können zusätzlich lokale Schädigungen der Alveolarepithelien hinzutreten. So enthalten bestimmte Motorenabgase Stickstoffoxydationsprodukte, Rauch- und Brandgase Aldehyde, Pyridin, Phenole und Kresole. Sie können zum toxischen Lungenödem führen. Wenn die Schwere der Vergiftung, speziell die Bewußtlosigkeit in Diskrepanz zum CO-Hb-Gehalt steht, ist stets auch an die häufige kombinierte Vergiftung mit Schlafmitteln zu denken.

Das Blutbild zeigt eine stärkere Leukocytose mit leichter Linksverschiebung. Hyperglykämie und Glucosurie werden häufig beobachtet. Der Liquordruck ist erhöht. Die arterielle Blutgasanalyse zeigt, wenn die Lunge nicht geschädigt ist, normalen Sauerstoffdruck bei herabgesetztem Sauerstoffgehalt. Das Standardbicarbonat ist vermindert. Im EKG können praktisch alle bekannten Störungen auftreten, am häufigsten Veränderungen der ST-Strecke und der T-Welle sowie Rhythmusstörungen.

Komplikationen und Folgezustände betreffen im wesentlichen das Zentralnervensystem und das Myokard. Sie sind abhängig von Dauer und Schwere des Komas und können auch mit einer gewissen Latenz auftreten. Viele Kranke weisen als metatoxische Komplikation ein organisches Psychosyndrom auf, das durch die Trias Merkschwäche, Denkstörungen und Affektlabilität charakterisiert ist. Typisch ist auch ein Parkinson-Syndrom. Myokardläsionen bis zum Infarkt bei vorbestehender Coronarinsuffizienz sind häufig. Gelegentlich treten schwere Muskelnekrosen und akutes Nierenversagen auf.

Diagnose. Anamnese, Leuchtgasgeruch (CO selbst ist geruchlos) sowie die in schweren Fällen gelegentlich zu beobachtende hellrote Gesichtsfarbe erlauben eine Verdachtsdiagnose. Ein rasches Ergebnis liefern die CO-Gasspürröhrchen für die Exspirationsluft. Im Blut kann CO-Hb spektrophotometrisch nachgewiesen werden. Als Suchmethode ist schließlich die Hoppe-Seyler-Probe bei CO-Hb über 30% geeignet: 4 Tropfen Blut mit 20 Tropfen Wasser schütteln, nach Zusatz von 2 Tropfen 33%iger Natronlauge und erneutem Schütteln tritt bei Normalblut Braunverfärbung auf, nicht jedoch bei CO-Blut.

Behandlung. Der Vergiftete muß zunächst sofort aus der CO-haltigen Atmosphäre entfernt werden. Dabei muß jedes offene Licht wegen der beträchtlichen Explosionsgefahr vermieden werden. Auf Selbstschutz achten.

Nach Freimachen der Luftwege muß sofort mit reinem Sauerstoff über die Maske beatmet werden.

In vielen Fällen ist die Beatmung mit einem O_2-CO_2-Gasgemisch (2—5% CO_2, Rest O_2 = Carbogen) sinnvoll, weil erstens mit steigendem CO_2-Gehalt im Blut die CO-Dissoziationskurve nach rechts verschoben und so die Elimination verbessert wird, zweitens die Hirndurchblutung proportional mit dem pCO_2 ansteigt und drittens bei noch intaktem Atemzentrum durch den Kohlensäurereiz eine Hyperventilation und damit eine raschere CO-Abgabe bewirkt wird. Die Carbogenatmung, vor allem mit Gemischen, die mehr Volumenprozent CO_2 enthalten, hat gerade bei den schweren Intoxikationsfällen ihre Gefahren. Bei ausgeprägter metabolischer Acidose wird respiratorisch die Acidose zusätzlich verstärkt. Liegt schon eine partielle zentrale Atemlähmung vor, so führt die CO_2-Atmung zu keiner Ventilationssteigerung mehr, jedoch zu einer progredienten Acidose. Im akuten Notfall ohne die Möglichkeit von Blutgasanalysen kann man kurzfristig mit Carbogen beatmen und, wenn die

Ventilation eindeutig zunimmt, die CO_2-O_2-Beatmung fortsetzen.

Am wirksamsten ist die Beatmung in der Überdruckkammer, die bei 2—3 atm über 60 bis 180 min durchgeführt wird. Durch den hohen Anteil von physikalisch gelöstem Sauerstoff im Plasma, der z.B. bei 3 atm Überdruck 6,78 ml O_2 in 100 ml Plasma gegen 0,31 ml O_2/100 ml bei Zimmerluftatmung beträgt, wird der Anteil des metabolisch nutzbaren Sauerstoffgehaltes im Blut wesentlich erhöht. Vor allem dann, wenn die Vergifteten nur verhältnismäßig kurz in der CO-Atmosphäre weilten, sind die Besserungen dramatisch.

Empfehlenswert ist die i.v. Injektion von 10 ml 0,2%iger Thioninlösung (Katalysin). Die Verabreichung von Analeptica ist wegen der Krampfneigung nicht indiziert. Das Hirnödem wird am wirksamsten durch Infusion von Mannit oder Sorbit bekämpft, das toxische Lungenödem bei kombinierter Vergiftung mit Prednison.

In der Rekonvaleszenz sind mehrfache EKG-Kontrollen und Überprüfungen des neurologischen Status angebracht.

m) Cyanwasserstoff (Blausäure und Cyanide)

Obwohl Cyanide in der Industrie in großem Maßstab verarbeitet werden, kommen Vergiftungen überwiegend in suicidaler Absicht zustande. Männer, speziell solche, denen Cyanide beruflich zugänglich sind, überwiegen. In seltenen Fällen resultieren Intoxikationen aus dem Genuß von Bittermandeln, Kirsch- und Pfirsichkernen, die cyanogene Glykoside enthalten.

Die letale Dosis für Kalium- oder Natriumcyanid liegt bei 200—300 mg. Für Kinder können 5—10 Bittermandeln tödlich sein. Die Giftwirkung des Cyanidions beruht auf der reversiblen Bindung an die Cytochrom-*c*-Oxydase aller Zellen. Die Aufnahme hoher Cyanidmengen — oral oder inhalativ im Falle des Cyanwasserstoffes — führt zu sofortiger Bewußtlosigkeit, Krämpfen und Tod durch Atemstillstand. Bei oraler Aufnahme auch größerer Dosen kommen protrahierte Verläufe vor. Kleine Dosen verursachen Kopfschmerzen, Herzklopfen, Erbrechen, Muskelschwäche und schließlich Bewußtlosigkeit und Krämpfe.

Diagnose. Dräger-Röhrchen. Venenblut sieht wie arterielles aus. Bittermandelgeruch der Ausatmungsluft.

Therapie. Prinzip: Überführung eines Teils des Hämoglobins in Hämiglobin, das einen CN-Hämiglobinkomplex bildet. In der 2. Phase Überführung des Cyanid in Thiocyanat.

1. Inhalation von Amylnitrit oder besser i.v. Injektion von 10 ml 3%iger Natriumnitritlösung.
2. Sofort nachfolgend i.v. Injektion von 100 ml 10%iger Natriumthiosulfatlösung.
3. Magenspülung.
4. O_2-Atmung (Maske).

Statt der Nitrit-Thiosulfattherapie: i.v. Injektion von 1—2 Ampullen Kélocyanor (Co_2-EDTA) + Glucose.

Vegetative Störungen und klinische Psychotherapie

GÜNTER CLAUSER

Mit 7 Abbildungen, davon 1 farbige

I. Die Organisation des vegetativen Nervensystems

Anatomisch-physiologische Vorbemerkungen und klinische Grundbegriffe

Die biologische Auseinandersetzung des Menschen mit der Welt erfordert eine Koordination aller seiner körperlichen und seelisch-geistigen Lebensvorgänge. Die Einzelleistungen der Zellen, Gewebe und Organe müssen aufeinander abgestimmt und zu einem lebensfähigen Organismus gemacht werden. Dieser dient der Erhaltung der Art und der Erhaltung des Einzelwesens. Bei diesem Prozeß wird der Mensch ebenso von seiner Umwelt geprägt (Uexküll), wie er sie als selbständig handelndes Wesen sinnvoll zu gestalten hat (Gehlen). Die *Erbwelt* oder der *Genotypus* (Johannsen) und die *Umwelteinflüsse* oder die *Peristase* (E. Fischer) bestimmen die *Konstitution*, jene psycho-physische Eigenart in Bau und Funktion eines Menschen, der wir im *Phänotypus* (Johannsen) begegnen. Genau wie die individuellen Eigenschaften ist auch die Konstitution wandelbar und nach einem synthetischen Ordnungsprinzip ausgerichtet. Wenn wir nach ihm fragen, betreiben wir eine *finale* Betrachtungsweise der Lebensvorgänge, welche die *kausale* stets ergänzen muß. Eine solche Fragestellung entspricht einer *teleologischen* Anschauung.

Ob nun das Ordnungsgefüge und seine Störungen jeweils sinnvoll oder zweckmäßig sind, sei hier zur Diskussion gestellt. Bei jedem Versuch einer Beantwortung muß maßvolle Zurückhaltung gefordert werden. Hier ist mit übertriebenen Erklärungs- und Deutungsversuchen schon viel Verwirrung gestiftet worden. Wir müssen uns stets vor Augen halten, daß alles Lebendige deutend interpretiert werden kann, das Gesunde ebenso wie das Kranke. Ob die Natur mit ihren Reaktionen nach der gleichen Zweckmäßigkeit handelt, die unser Verstand darin zu erblicken glaubt, ist äußerst fraglich.

Dem Nervensystem kommt die führende Rolle bei der Bewältigung der vielfältigen Lebensvorgänge zu. Es regelt die Beziehungen zur inneren und äußeren Umwelt. Alle seine Teile bilden dabei eine geschlossene anatomisch-physiologisch begründete Funktionseinheit. Jede Unterteilung in verschiedene Abschnitte ist willkürlich. Trotzdem unterscheiden sich die beiden Anteile des animalen und des vegetativen Nervensystems in Organisation und Arbeitsweise, so daß eine Gegenüberstellung gerechtfertigt erscheint. Der Unterschied liegt nicht etwa in einer Verschiedenartigkeit der Arbeitsbereiche, sondern in einem andersartigen Funktionsprinzip bei der Bewältigung derselben Lebensaufgaben.

Das animale Nervensystem besteht aus Gehirn und Rückenmark. Es entsendet seine motorischen und sensiblen peripheren Nerven zu den Sinnesorganen und zur quergestreiften Muskulatur. Die Innervationsweise ist gezielt und streng umschrieben. Sie unterliegt unserer willkürlichen Beeinflussung. Die Durchtrennung eines Nerven hat die Degeneration seines distalen Abschnittes zur Folge. Die Bedeutung der Peripherie tritt also weitgehend zurück, und die zentrale Steuerung überwiegt.

Entsprechend diesen Eigenschaften sind auch statt *animales Nervensystem* die Bezeichnungen *Umweltnervensystem cerebrospinales Nervensystem, sensomotorisches Nervensystem* und *willkürliches Nervensystem* in Gebrauch.

Das vegetative Nervensystem (vgl. Abb. 1) ist der phylogenetisch älteste Teil des Nervensystems, der die vom Bewußtsein weitgehend unabhängigen und relativ autonom ablaufenden lebenswichtigen Funktionen reguliert. Das sind vor allem die Steuerung der Stoffwechselvorgänge und die Wahrung des inneren Milieus auf einem mittleren Niveau (Homöostasis). Es innerviert die glatte Muskulatur der inneren Organe, die Blutgefäße, die innersekretorischen Drüsen, den Herzmuskel sowie die Haut und ihre Anhangsgebilde. Eine Durchtrennung von vegetativen Nerven hat keine Degeneration zur Folge. Der Peripherie kommt also eine viel größere Autonomie zu als beim animalen Nervensystem, die sogar dann noch eine intakte Funktion der glatten Muskeln am isolierten Organ ermöglicht, wenn nur das innere Milieu (Ringerlösung) gewahrt bleibt. Es gelingt sogar, Versuchstiere monatelang nach totaler Grenzstrangresektion

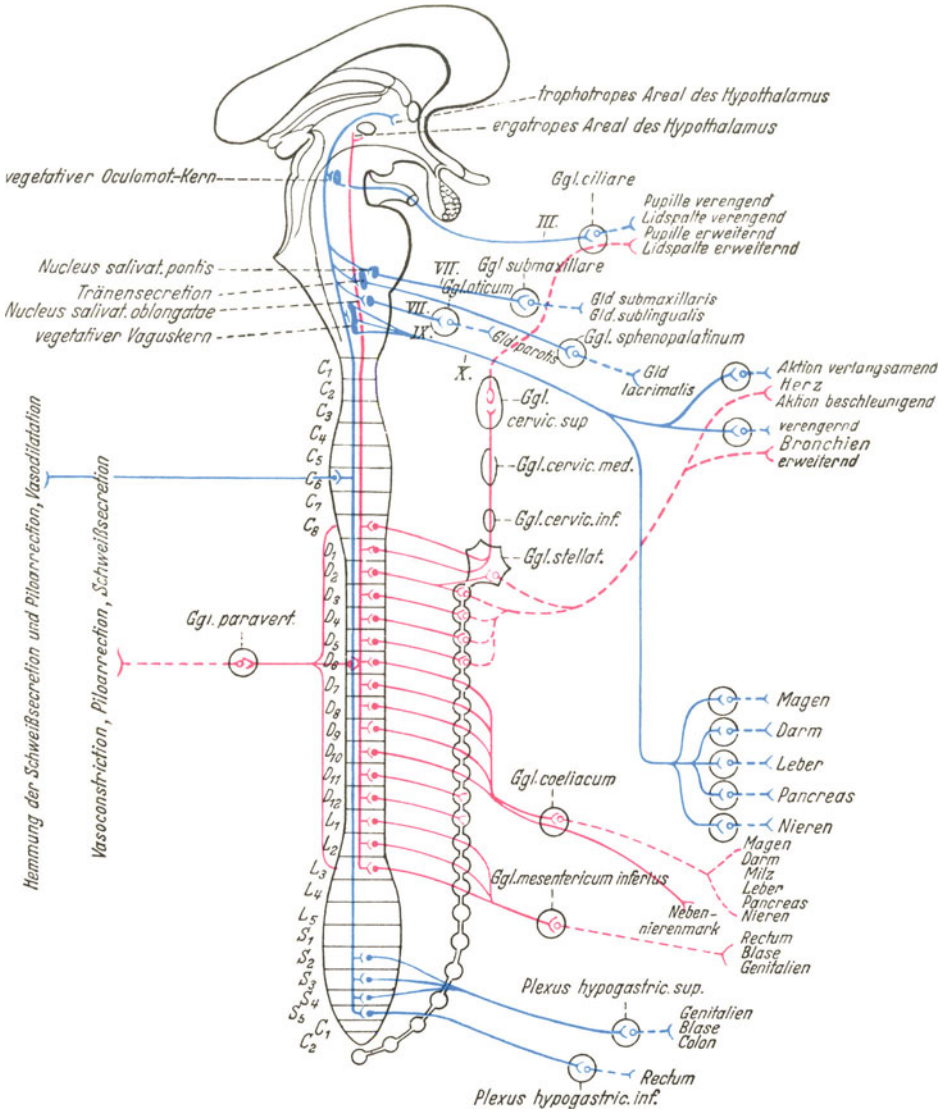


Abb. 1. Schematische Darstellung der vegetativen Innervation. (Nach O. Gagel: Einführung in die Neurologie. Berlin: Springer 1949)

am Leben zu erhalten, wenn man im Laboratorium konstant günstige Außenbedingungen schafft. Das vegetative Nervensystem reagiert sehr diffus — vor allem sein sympathischer Anteil — und läßt eine rhythmische zweiphasige Funktionsweise erkennen, die durch die anatomisch-physiologische Organisation gegeben ist. Im Gegensatz zum willkürlich festgelegten Reizeffekt im Bereich des cerebrospinalen Nervensystems ist dieser im vegetativen Nervensystem viel mehr vom Zustand des Erfolgsorgans abhängig. So bewirkt — um nur ein Beispiel zu nennen — die gleiche Reizung des abdominellen Vagus den Schluß des geöffneten, aber die Öffnung des geschlossenen Pylorus. Schließlich haben bewußte und unbewußte psychische Erlebnisse einen ungleich stärkeren Einfluß auf die vegetativen Funktionen als auf die Willkürinnervation.

Anstatt *vegetatives Nervensystem* (Reil) ist auch häufig die Bezeichnung *autonomes Nervensystem* in Gebrauch, die in der falschen Annahme geprägt wurde, daß es keine zentripetalen vegetativen Bahnen gäbe. Der Terminus *viscerales Nervensystem* ist deshalb ungeeignet, weil die glatte Muskulatur und die Drüsen nicht zu den Eingeweiden gerechnet werden. Auch der Begriff *unwillkürliches Nervensystem* wird verwendet. Leider hat sich der gute Ausdruck *Lebensnervensystem* (L. R. Müller) wohl wegen seiner Einfachheit nicht eingebürgert. Auch *sympathisches Nervensystem* wäre sinngerecht, doch würde dies zu Verwechslungen führen, da man unter *Sympathicus* den Grenzstrang versteht. Im anglo-amerikanischen Sprachgebiet dominieren die Termini *Autonomic Nervous System* und *Involuntary Nervous System*. Das *myostatische Nervensystem* (Strümpell, L. R. Müller) regelt den

Tonus der quergestreiften Muskeln und die ungewollten Mitbewegungen und damit Haltung, Stellung und Gleichgewicht des Körpers. Es bildet mit dem *vegetativen Nervensystem* jenen Kern der Persönlichkeit, den F. Kraus als „Tiefenperson" gekennzeichnet hat. Ihm steht die „Corticalperson" gegenüber, die vom cerebro-spinalen Nervensystem repräsentiert wird.

Zusammen mit dem endokrinen System, dem Elektrolythaushalt und dem Stoffwechsel aller Organe bildet das vegetative Nervensystem im engeren Sinne die umfassendere Einheit des *vegetativen Systems* (F. Kraus). Durch Aufrechterhaltung einer physiologisch-chemischen Konstanz der Säfte (Isothermie, Isotonie, Isohydrie, Isojonie) wird die Aufgabe der Homöostasis erfüllt, die für die Erhaltung des Lebens notwendig ist. Kleinste Veränderungen der im Blut enthaltenen Wirkstoffe steuern unter Vermittlung des Gefäßsystems die vegetativen Regulationen. Bei dieser — phylogenetisch älteren — *humoralen Steuerung* besteht eine chemocelluläre Wirkungseinheit, also eine *direkte* Beeinflussung der somatischen Empfängerzelle. Dazu ist eine längere Dauer für die Reizbeantwortung erforderlich. Bei der *neuralen Steuerung* durch das vegetative Nervensystem im engeren Sinne ist eine physiko-elektrocelluläre Wirkungseinheit zu erkennen. Das physikalisch-chemische Agens wirkt dabei *primär* auf die Nervenzelle ein, von der *sekundär* der Reiz auf die somatische Empfängerzelle übergeht. Dabei wird die zugeführte potentielle Energie von der Nervenzelle unter Umwandlung in kinetisch-elektrische Energie zum Teil in neue chemische Verbindungen verwandelt. Dadurch ist eine schnellere Reizbeantwortung möglich. Beide Steuerungsprinzipien sind in Wirklichkeit nicht voneinander zu trennen. *Sämtliche Faktoren des vegetativen Systems sind in ihrer Funktionsweise eng miteinander verflochten. Eine Störung in einem Teil dieses Systems beeinträchtigt immer auch die Funktion der übrigen Anteile.*

Wie sehr darüber hinaus auch animaler und vegetativer Anteil des Nervensystems gleichermaßen beim *Zustandekommen einer Leistung* beteiligt sind, zeigen am deutlichsten das innige Zusammenwirken bei der Muskelinnervation und die Abhängigkeit von Muskelarbeit und Mehrdurchblutung. In den peripheren Muskelzellen besteht nämlich eine Doppelinnervation. Neben den motorischen Endplatten fand man sog. akzessorische Endplättchen, die von marklosen Fasern versorgt werden. Diese degenerieren nicht bei der Durchschneidung des zugehörigen Spinalnerven. Sie gehören somit sicher dem vegetativen Nervensystem an. Neben dieser doppelten Innervationsmöglichkeit besteht eine Abhängigkeit zwischen Muskelarbeit und Mehrdurchblutung. Das vegetative Nervensystem sorgt also für eine Arbeitsintensivierung der Organe und gewährleistet eine Ausrichtung im Sinne der Willkürleistung. Das Hesssche *Gesetz stufenweiser Organisation* besagt, daß dabei ein Widerspruch zwischen dem Ganzen und seinen Teilen besteht. Obwohl nämlich bei jeder Leistung ein gleichsinniges Zusammenwirken (Synergismus) in der Aufeinanderfolge (Sukzession) der Funktion zu erkennen ist, besteht im gleichzeitigen Einzelgeschehen (Simultangeschehen) ein Antagonismus; denn jede Leistung zielt nach einer Entlastung von Umweltschwierigkeiten und geht mit einer Belastung von Organfunktionen einher. Auf der anderen Seite führt jede Restituierung der Gewebe (z.B. Schlaf) zu einer animalen Leistungseinbuße. Trotz dieser Verschiedenartigkeit der animalen und der vegetativen Arbeitsweise bestimmen beide in harmonischem Zusammenwirken im Endeffekt eine sinnvolle Verhaltensweise der Person.

Es ist nach dem oben Gesagten schwer, die Störungen im vegetativen System nach einheitlichen Gesichtspunkten zu klassifizieren. In diesem Kapitel sollen nur die allgemeinen vegetativen Störungszeichen und die Organfunktionsstörungen aus dem Bereich der inneren Medizin besprochen werden. Eine besondere Berücksichtigung sollen — entsprechend ihrer wachsenden klinischen Bedeutung — die psychogenen Funktionsstörungen erfahren. Allerdings müssen beim Verdacht auf psychogene Störungen sämtliche in Frage kommenden organischen Ursachen sorgfältig ausgeschlossen werden. Da das vegetative Nervensystem ein äußerst *reagibles Erfolgsorgan* darstellt, kann es nämlich durch alle möglichen organischen und funktionellen Noxen in Mitleidenschaft gezogen werden. Funktionelle Erscheinungen können ebensogut erste Anzeichen einer Infektionskrankheit oder deren Folge (Rekonvaleszenz), aber auch Ausdruck einer Vergiftung oder einer organischen Gehirnerkrankung (Hirntumor) sein. Ein Pruritus vulvae kann einmal Folge einer diabetischen Stoffwechsellage, ein anderes Mal Ausdruck einer seelischen Konfliktsituation sein. Hinter einer scheinbar hysterischen Aphonie kann eine Kehlkopftuberkulose stecken, oder hinter einem „nervösen Singultus" ein Magenkrebs. Folgende Übersicht (Tabelle 1) soll diesen grundsätzlichen Sachverhalt vorwegnehmend demonstrieren und aufzeigen, daß sich nur derjenige mit funktionellen Krankheitsbildern psychotherapeutisch beschäftigen darf, der die interne und psychiatrische Diagnostik sicher beherrscht. Hieraus leitet sich die unbedingte Forderung ab, *daß jede Therapie — auch und gerade die Psychotherapie — eine ärztliche und keine psychologische Angelegenheit sein muß.* Im folgenden soll klar werden, daß der Arzt für diese Aufgabe natürlich auch psychologisch gerüstet sein sollte. Neben den Störungen

Tabelle 1. *Übersichtsschema über die Störungsmöglichkeiten der vegetativen Regulationen*

Somatogen		Psychogen			
endogen	exogen	exogen		endogen	
Konstitutionelle Nervosität, Organminderwertigkeiten, Mißbildungen, Erbkrankheiten des Nervensystems	Infektionen, Intoxikationen, körperliche Strapazen, organische Erkrankungen (z. B. endokrine Erkrankungen, Gehirnschädigungen, Stoffwechselstörungen)	Affektive Erlebnisreaktionen, Milieuschäden, „iatrogene Neurosen", seelische Überforderungen	Neurosen, Triebdynamische Fehlentwicklungen	Psychopathien	Endogene Psychosen, hereditäre Belastungen

des vegetativen Nervensystems sind die übrigen Krankheitsbilder aus dem Bereich des vegetativen Systems in den Kapiteln über Stoffwechselkrankheiten sowie über endokrine Erkrankungen (s. S. 278 ff.) beschrieben. Obwohl eine solche Gliederung willkürlich ist, kann man sie aus didaktischen Gründen nicht umgehen. Das vegetative Nervensystem hat aber auch noch eine *allgemeinere diagnostische Bedeutung*. Mit Hilfe der *topischen Diagnostik* besteht die Möglichkeit, raumfordernde Prozesse in der unmittelbaren Nähe vegetativer Nervengeflechte und Ganglien (z. B. Aneurysmen, Tumoren, Metastasen) zu lokalisieren. An Hand der *reflektorischen Krankheitszeichen* gelingt es, interne Organerkrankungen aufzufinden bzw. zu objektivieren. Bei der Besprechung der für den Internisten und für den praktischen Arzt so wichtigen funktionellen Störungen innerer Organe ist die anatomische Gliederung des vegetativen Nervensystems in einen sympathischen und parasympathischen Anteil nicht brauchbar. Sie ist jedoch aus der historischen Entwicklung verständlich.

Diese ist durch Namen wie Christian Reil (der 1807 erstmals den Namen „vegetatives Nervensystem" geprägt hat), Claude Bernard (1851), Gaskell (1886), Langley (1889), Loewi (1921), Dale (1933) und Cannon (1937) gekennzeichnet.

W. R. Hess erkannte, daß das Ordnungsprinzip von Bau- und Funktionsplan des vegetativen Nervensystems *im Ergebnis der Funktionen, nicht* in der *Topographie der Wurzelgebiete* gesucht werden muß. Er unterscheidet im Bereich vegetativ-nervöser Regulationen einen *ergotropen* Effekt, der auf (dissimilatorische) Energieentfaltung abgestellt ist und einen *trophotropen* (histiotropen), welcher der (assimilatorischen) Energiespeicherung dient.

Der **Sympathicus** vermittelt etwa die ergotrope Funktion des vegetativen Nervensystems. Seine Tätigkeit geht mit einer Steigerung der Herzschlagfolge und des Blutdrucks, mit einer Erweiterung der Bronchien, einer Mobilisierung der Stoffwechselreserven, aber mit einer Verengung im Splanchnicusgefäßgebiet — also einer Drosselung der gesamten Verdauungstätigkeit — einher. Dieser Energieverbrauch ermöglicht eine gesteigerte animale Leistungsfähigkeit, die zu einer innigeren Beziehung zwischen Individuum und Umwelt führt. Zur Unterstützung der damit verbundenen Aufgaben wird die Reizempfänglichkeit der Kontaktorgane (Sinnesorgane, Bewegungsapparat, Gehirn) erhöht und deren Funktion aktiviert. Die anatomische Grundlage für diese Reaktionen, die mitunter recht rasch und diffus ablaufen, sind im Aufbau des sympathischen Nervensystems gegeben (vgl. Abb. 1).

Der **Parasympathicus** bildet hauptsächlich den trophotropen (histiotropen) Abschnitt des vegetativen Nervensystems, dem also assimilatorische Bedeutung zukommt. Die Erregbarkeit ist in der erholenden Phase im gesamten psychophysischen Bereich vermindert. Dieser Spareinstellung entspricht eine verminderte Tätigkeit aller jener Organe, die wir während der extravertierten ergotropen Phase gesteigert finden. Die Durchblutung des Splanchnicusgebietes ist dagegen vermehrt, die Tätigkeit der Verdauungsorgane gesteigert, und die Energiereserven werden aufgefüllt. Auch den Schlaf betrachtet Hess als trophotropen Regulationseffekt.

Durch histologische Untersuchungen (Stöhr jr.) — die nicht unwidersprochen geblieben sind — wurde in jüngster Zeit wahrscheinlich gemacht, daß vegetative Fasern zu allen Körperzellen vordringen und dort ein sog. vegetatives Terminalreticulum bilden, in dem als letzter gemeinsamer Wegstrecke sympathische und parasympathische Anteile nicht mehr zu unterscheiden sind. Nach Scheidt bilden sich bei jeder Erregung neue Leitfaden-(Neurofibrillen-)Ringe. Dieses Leitfadenringgefüge im Nervensystem ist dauernd wandelbar (Lehre vom Leitwerk).

Der Antagonismus der beiden vegetativ-nervösen Systeme kann nun nicht so verstanden werden, daß entweder der eine oder der andere Anteil in Funktion ist. Es gilt vielmehr hier genauso das *Prinzip der reziproken Innervation der Antagonisten* (Sherrington), wie es für das

Zusammenspiel gegensinnig wirkender Muskeln gilt, wo die Kontraktion der Beuger mit einer Erschlaffung der Strecker einhergeht. *Das Verhältnis beider in Funktion befindlichen Teile bestimmt den Effekt.* Im vegetativen Nervensystem herrscht niemals Ruhe. Es besteht hier ein bestimmter *Spannungszustand (Tonus)*, der selbst im Schlaf vorhanden ist und *rhythmisch schwankt.* Das Tonusproblem ist nicht mit der Feststellung eines Überwiegens von Sympathicus oder Parasympathicus erschöpft. Eine Tonusstörung zeigt sich in einer Verschiebung der Leistungsbereitschaft, die sich in einer Veränderung der Reizschwellen ausdrücken und mit Chronaxieveränderungen* einhergehen kann. Oberhalb der Reizschwelle verschiebt sich die Beziehung zwischen Reiz und Entladung. Ein und derselbe Reiz kann je nach seiner Dosierung einen ergotropen oder einen histiotropen Effekt auslösen. Dabei ist richtunggebend, in welcher rhythmischen Phase das vegetative System getroffen wird. Für die Wirkung ist auch die Ansprechbarkeit des vegetativen Systems entscheidend. Es besteht nach unserer Ansicht eine *gerichtete Reaktionsbereitschaft*, bei der konstitutionelle Momente entscheidend sind. Innerhalb einer bestimmten *Streuung um die Mittellage* (Normotonus) wird der Reiz sinnvoll beantwortet. Jede Tonusverschiebung wirkt dann als Anreiz zur Kompensation. Außerhalb dieses Streubereichs wird der Reiz nicht mehr sinnvoll beantwortet. Der sympathische Erregungszustand besteht dort ohne sinnvolle Energieentfaltung. Die krankhaft gesteigerte parasympathische Innervation eines Organs trägt nicht zu dessen Erholung bei. Es gibt also eine Sympathicotonie ohne Ergotropie und eine Vagotonie ohne Trophotropie. Der Übergang in die krankhafte Tonuslage kann einmal ganz allmählich vor sich gehen. Eine solche lineare Steigerung nennt man nach Bethe das *Prinzip der gleitenden Schaltung.* Wird z.B. ein Mensch langsam einer steigenden körperlichen Belastung unterzogen, so reagiert er aus der Ruhelage heraus im ergotropen Sinne, um nach getaner Arbeit allmählich in eine trophotrope Erholungsphase überzugehen. Wird die Belastung unphysiologisch groß gewählt und muß sie dazu noch in kurzer Zeit bewältigt werden, so kommt es zu einer Kraftentfaltung mit ungewöhnlich hoher Amplitude. Es resultiert eine Überanstrengung, die mit einer Daueranspannung vieler Muskelgruppen und mit einem Minutenvolumenhochdruck einhergeht. Diese Kraftentfaltung bedeutet eine Gefährdung des Organismus und kann auf die Dauer nicht durchgehalten werden. Es tritt schlagartig ein Kollapszustand auf, der als ebenso krankhafter Erholungszustand gedeutet werden kann. Bei einem solchen vegetativen Steuerungseffekt spricht man nach Selbach von einem *Kippmechanismus.*

Der Mechanismus der antagonistischen Steuerung des vegetativen Nervensystems führte schon früh zur Fragestellung, wie sich die sympathische oder parasympathische Tonuslage im klinischen Bild manifestiert. Eppinger und Hess kamen zur Aufstellung starrer Konstitutionstypen, bei denen ein generelles Überwiegen eines Teiles des vegetativen Nervensystems vorliegen soll. Ihre *Sympathicotoniker* und *Vagotoniker* konnten jedoch der Kritik nicht standhalten. Es gibt keine Fälle ausschließlich einseitiger Übererregbarkeit. Oft herrscht sogar in ein und demselben Funktionskreis selbst über längere Zeit eine *amphotone Innervationsweise* (Danielopolu) vor. Als Beispiel seien die dystrophischen Hungerzustände der Nachkriegszeit genannt, bei denen innerhalb des Kreislaufs eine parasympathische Herzschlagfolge (Bradykardie) neben einer sympathischen Engerstellung der peripheren Gefäße zur Sicherstellung eines lebensnotwendigen Blutdrucks bestand. Die klinischen Begriffe der Sympathicotonie und Vagotonie sollten aber nicht generell abgelehnt werden, wie dies heute vielfach geschieht. Der Begriff der „vegetativen Dystonie", der an ihre Stelle trat, ersetzt alles und erklärt nichts. Es gibt aber nun einmal bei den Organfunktionsstörungen Abweichungen nach der einen oder der anderen Seite. Der Kliniker muß sich daran gewöhnen, die Richtung der Tonusstörungen zu ermitteln. Dabei sollte er allerdings bedenken, daß es Krankheitszustände gibt, bei denen verschiedene Organe oder sogar derselbe Funktionskreis in der Tonuslage gleichzeitig nach der ergotropen und nach der histiotropen Richtung verändert sind.

Als vorwiegend *sympathicotone* Störungen kennen wir die hyperthyreoseähnlichen Bilder (s. S. 537), deren Symptome denen der sog. latenten Tetanie (s. S. 537) so ähnlich sehen, die paroxysmale Tachykardie, die funktionelle Hypertonie sowie die spastischen Gefäßstörungen von der vorübergehenden Durchblutungsnot bis zur Raynaudschen Gangrän. Im Blut finden wir bei sympathischer Erregung meist eine Leukocytose.

In die Gruppe der vorwiegend *parasympathicotonen Störungen* gehören viele allergische und anaphylaktische Zustände wie Heufieber, Serumkrankheit, Asthma bronchiale, Colitis mucosa, aber auch Gastritis und Ulcuskrankheit sowie die spastische Obstipation und die dyskinetische Cholecystopathie. Hier wie in der Rekonvaleszenz finden wir ein vagotonisches Blutbild mit

* Chronaxie: Zeit, die zur Auslösung einer minimalen Muskelzuckung mittels des doppelten galvanischen Schwellenwertes erforderlich ist.

relativer Lymphocytose und Neigung zur Eosinophilie.

Das häufige Nebeneinander entgegengesetzt gerichteter Störungszeichen erfassen wir durch eine hypothesenfreie Beschreibung der subjektiven und objektiven Symptome. Damit zwingen wir uns auch zu einer unterstützenden differenzierten medikamentösen Therapie, die in Einzelfällen angezeigt sein kann und um die sich diejenigen erfahrungsgemäß nicht bemühen, die sich mit Sammeldiagnosen wie der der vegetativen Dystonie und mit fabrikfertigen Kombinationspräparaten zufrieden geben.

Für die vielfältigen vegetativen Organregulationen und ihre sinnvolle Koordination gilt wiederum ein stufenweises Gliederungsprinzip (Hess). *Je einfacher ein vegetativer Vorgang ist, desto sicherer sind seine Reaktionen festgelegt.* Mit steigender Differenzierung werden die Abläufe unübersichtlicher. In der nächsthöheren Funktionsebene finden wir die jeweils niederen mit einbezogen (integriert). Die Störung in einer Funktionsebene imponiert nun nicht als isolierter Funktionsausfall, sondern durch den Wegfall der höheren Ordnung treten ältere Regulationsmechanismen wieder in den Vordergrund. Die Aufgabe wird zwar gelöst, die Lösung vollzieht sich aber auf einer primitiveren Stufe. Dieser *vegetative Atavismus* ist Ausdruck eines *Funktionswandels*, der am besten an der von verschiedenen differenzierten Reflexen innervierten Harnblase und ihren funktionellen Störungen beispielhaft studiert werden kann. Zentrale Defekte werden von der Peripherie kompensiert, weshalb eine völlige *Unterbrechung von Leitungsbahnen bedeutungslos* ist. Entscheidend für die Pathologie der vegetativen Innervation sind dagegen *Reizphänomene, da jeder Irritationseffekt die Tendenz hat, sich örtlich immer weiter auszudehnen* und sich dabei bisher ungestörten anderen Abläufen mitzuteilen. Manchmal sehen wir sogar ein Übergreifen auf das entsprechende Segment der anderen Seite. In derart irritierten Gebieten resultieren heftigere Reaktionen auf geringe äußere Einwirkungen, als wir sie sonst zu sehen gewohnt sind. Es kommt sogar zu einem pathologischen Ansprechen auf Pharmaka bis zur paradoxen Wirkung.

Pharmakologische Forschungen — die auf der Erkenntnis Langleys aufbauten — zeigten, daß es eine ganze Reihe von Stoffen gibt, die das sympathische und das parasympathische Nervensystem hemmend oder fördernd beeinflussen und sich antagonistisch verhalten. Die wichtigsten sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2

	Sympathicus	Parasympathicus
Zentral erregend	Pervitin, Alkohol in kleinen Dosen	Picrotoxin, z. T. Morphin
Peripher erregend	Adrenalin und Verwandte, auch Cocain	Acetylcholin, Muscarin, Pilocarpin, Physostigmin, E 605 = Folidol (s. S. 501)
Lähmend	Ergotoxin, Ergometrin, Ergotamin, Yohimbin	Atropin, z. T. Scopolamin

Wie ist nun die **vegetative Selbststeuerung** gegliedert? Der einfachste Mechanismus ist der *Axonreflex* (Langley), der ohne Mitwirkung von Ganglienzellen abläuft. Er entsteht durch Übertragung der nervösen Erregung von einem Ast einer aufgeteilten Nervenfaser auf einen anderen. Hierher gehörten etwa die Enger- und Weiterstellung innerer Hohlorgane auf Dehnungsreize, humorale und begrenzte periphere Reizeffekte, etwa bei Narbenzug. Es gibt auch *Automatismen*, die durch die *Eigentätigkeit peripherer Ganglien* vermittelt werden. Wir haben oben gezeigt, daß im Verlauf des gesamten Rückenmarks segmentale Zentren eingelagert sind, die ihre Fasern über prä- und paravertebrale Ganglien zu den entsprechenden Organen senden. Als Beispiel eines spinalen Automatismus sei die Engerstellung der zuführenden Arterien eines Versorgungsgebietes nach Drosselung der abführenden Venen genannt oder die Sensibilitätsstörungen bestimmter Hautsegmente bei funktioneller Irritation der entsprechenden inneren Organe. Den segmentalen Zentren und allen niederen Automatismen sind die *visceralen Reflexe* übergeordnet, die unter anderen in die lebenswichtige Selbststeuerung von Atmung und Kreislauf sowie in die der Verdauung regulierend eingreifen. Sie verlaufen hauptsächlich über den N. vagus und sind in entsprechenden medullären Kerngebieten lokalisiert (Vaguskerne). Sie stimmen das Zusammenspiel der verschiedenen Funktionskreise aufeinander ab. So erfolgt z. B. auf eine Reizung der in der Gallenblase oder der Magenschleimhaut verlaufenden parasympathischen Fasern eine Herabsetzung der Herzfrequenz, was ebenso durch einen Druck auf den Bulbus ausgelöst werden kann. Den medullären Zentren sind schließlich auf höchster Ebene solche im Zwischenhirn übergeordnet, die im Höhlengrau um den 3. Ventrikel liegen.

Die Steuerungstätigkeit dieser *Zwischenhirnzentren* hat man sich nun lange Zeit so vorgestellt, daß bestimmte Einzelfunktionen auf bestimmte Kerne zu beziehen sind. Hess fand bei seinen ausgedehnten Experimenten — in Widerspruch zu vielen anderen Forschern — die Reizstellen nicht an bestimmte anatomisch genau lokalisierte Punkte gebunden. Er kam vielmehr zu dem Resultat, daß das Zwischenhirn eine *Organi-*

sation nach Funktionszielen darstellt und keine zentrale Repräsentation verschiedener Organe. Trotz der Ablehnung anatomisch festgelegter Zentren lehrt Hess eine *lokalisatorische Gliederung von vegetativen Steuerungsprinzipien*, die zonenmäßig abgrenzbar sind und auch vom Zentrum aus eine Unterteilung in zwei *antagonistische Systeme* rechtfertigen.

Eine sympathisch vermittelte *ergotrope Funktionsgruppe* wird von der dynamogenen Zone (s. Abb. 1) aus gesteuert, welche den mittleren und hinteren Teil des Hypothalamus umfaßt. Sie tritt ziemlich einheitlich in Erscheinung. Die adynamogene (oder auch endophylaktische) Zone im vorderen Teil des Hypothalamus (Area praeoptica, supraoptica und basales Septum) ist die Lokalisation der *trophotropen Funktionsweise*. Sie ist durch den Parasympathicus mit den peripheren Organen verbunden. Hier kommt es zu einer gewissen Gliederung nach umschriebenen zusammengesetzten Leistungen. Auch die vegetative Stoffwechselregulation ist komplexer Natur. Dem Infundibulum kommt zwar eine lokalisatorische Bedeutung zu, aber nicht in dem Sinne, daß bestimmte Stoffwechselprodukte wie Zucker, Eiweiß, Fett oder die Mineralstoffe einem bestimmten Zentrum zugeordnet werden könnten.

Das *Zwischenhirn* ist koordinativ durch die *Hypophyse* eng mit dem hormonalen System verknüpft. Histochemisch und pharmakologisch wurde eine *Neurosekretion* (Adiuretin) im Zelleib von Nervenzellen der Nuclei paraventriculares in den Seitenwänden des 3. Ventrikels und der Nuclei supraoptici an der Zwischenhirnbasis nachgewiesen (Bargmann u. Mitarb.). Marklose Zellfortsätze verbinden diese Kerne über das Tuber cinereum mit dem Hypophysenhinterlappen.

Dieser wichtige Tractus supraoptico-hypophyseus als neurosekretorische Bahn transportiert das Neurosekret in die Neurohypophyse, wo es in einem dichten Filzwerk von Nervenfäserchen gespeichert wird. Die alte Ansicht, nach der die Pituicyten, die Gliazellen des Hypophysenhinterlappens, die Hormone Oxytocin, Vasopressin und Adiuretin produzieren sollten, konnte auch im Tierexperiment widerlegt werden. Es gelang nämlich, durch Unterbindung des Tractus supraoptico-hypophyseus einen Diabetes insipidus zu erzeugen und die Anreicherung der auch Adiuretin enthaltenden Wirkstoffe im proximalen Stumpf nachzuweisen (Zettler).

Diesen exakten Arbeiten verdanken wir somit eine völlig neue Vorstellung über die Funktion des Hypophysenhinterlappens, die einen engen Zusammenhang mit der Tätigkeit der zentralen Anteile des vegetativen Nervensystems wahrscheinlich macht. Es liegen heute auch bereits Anzeichen vor, die für ähnliche Zusammenhänge zwischen *Adenohypophyse und Diencephalon* sprechen, doch sind hier die Forschungen noch nicht abgeschlossen. Da die Hypophyse innerhalb des endokrinen Systems eine regulierende zentrale Sonderstellung einnimmt, sind über sie weitere funktionelle Verbindungen zwischen Diencephalon und anderen endokrinen Drüsen denkbar. Schließlich haben zahlreiche Beobachtungen über den Einfluß von Lichtreizen auf den Stoffwechsel und dessen Störungen bei Blinden Beziehungen zwischen den cerebrospinalen Receptoren der Netzhaut und diencephalen Kernen vermuten lassen. Weitere Forschungen über den Zusammenhang des Hypophysen-Zwischenhirnsystems mit zentralnervösen Systemen sind noch nicht abgeschlossen, lassen aber weitere grundlegende Erkenntnisse erwarten.

Wir sehen somit, daß wir die Hypophyse und die vegetativen Zwischenhirnareale als ein System betrachten müssen, bei dessen regulierender Tätigkeit nervale und humorale Steuerungsmechanismen eng ineinandergreifen. Als stimulierende zentripetale Reize kommen nervöse Impulse (viscerale Sensibilität) ebenso in Betracht wie Änderungen in der Blutzusammensetzung (humorales Milieu) und Erregungen aus dem Bereich der Sinnesorgane, die über den Thalamus und Hypothalamus zugeführt werden.

Für unsere weitere Betrachtung ist die Tatsache von besonderer Bedeutung, daß auch eine *psychische Beeinflussung* der vegetativen Regulationen möglich ist. Das Prinzip stufenweiser Gliederung gilt sicherlich auch für den seelisch-geistigen Bereich. Manche psychische Verhaltensweisen sind eng an primitive vegetative Reaktionen gekoppelt, so daß man — relativ starre — komplexe Reaktionsabläufe vermuten darf, die Motorik, Affektivität und veg. Funktionen betreffen. Selbst in diesem niederen Bereich sind somatische und psychische Vorgänge also so innig ineinander verwoben, daß derselbe Effekt von beiden Seiten ausgelöst werden kann. So treten bei einer Ausschüttung von Adrenalin heftigste Angst und ein Bewegungssturm auf, während andererseits Angstgefühle eine Adrenalinausschüttung und motorische Unruhe bewirken. In jedem Falle wird erreicht, daß der Mensch in einen Zustand versetzt wird, in dem er einer Gefahr wirkungsvoll begegnen kann (Notfallsfunktion Cannons). Die neuere Erforschung des Kommotionssyndroms hat uns weiterhin gelehrt, daß bestimmte seelische Störungszeichen dem Hirnstamm zugeordnet werden müssen, worauf bei der Beschreibung der organischen Hirnleistungsschwäche näher eingegangen wird. Durch die enge morphologische und funktionelle Beziehung zwischen dem Zwischenhirn-Hypophysensystem und dem Affektleben kommt es leicht zu *Irradiationsphänomenen* (Kretschmer). Die vegetativen Störungen bei plötzlichem Schreck werden dadurch ebenso verständlich wie diejenigen bei länger anhaltenden Emotionen, wie z. B. bei Trauer oder unterdrückter Wut. Auch andere vegetative Vorgänge sind mit bestimmten Empfindungen gekoppelt. Wir denken z. B. an das Hunger- und Durstgefühl

und die verschiedenartigsten Lustempfindungen, welche die Befriedigung aller Selbst- und Arterhaltungstriebe begleiten und die bei Schädigungen im Bereich des Hypothalamus die Symptomatik bestimmen. Läsionen in bestimmten Abschnitten des Gehirns — insbesondere im Bereich vegetativer Zentren — gehen also mit einer affektbetonten seelischen Symptomatik einher. Ist der Affekt Auslösungsursache vegetativer Störungen, so ist seine spezifische Färbung völlig gleichgültig. Nur die affektive Erregung als solche (bei freudiger Erwartung ebenso wie bei trauriger Verstimmung) beeinflußt das labile vegetative Gleichgewicht. Die gestörte vegetative Regulation kann andererseits auch die psychische Vitalität erschüttern. Es ist wohl richtig, daß der ausgesprochen ergotropen Funktionsrichtung eine gesteigerte psychische Aktivität eigen ist, die im Schlafe völlig verschwindet. Beim Kippmechanismus kann eine Angriffs- in eine Fluchtreaktion umschlagen. Aber ein spezifisch ergo- und histiotrop ausgerichtetes *psychisch vitales Korrelat* gibt es ebensowenig wie starre Sympathicotoniker und Vagotoniker, so daß einer — von verschiedener Seite empfohlenen — psychischen Diagnostik der vegetativen Tonuslage keinerlei ernsthafte Bedeutung zukommt. Manche psycho-physischen Reaktionen sind kollektiv fest verankert und scheinen schematisch festgelegt zu sein. Wir nennen nur die Beziehung zwischen Trauer und Tränensekretion, Scham und Erröten, Ekel und Erbrechen. Andere gehören einem von Individuum zu Individuum verschiedenen Reaktionsschema an. Als Beispiele seien genannt: Durchfall bei Angst, Heiserkeit bei öffentlichem Auftreten und Urticaria in peinlichen Situationen. Solche einfachen Reaktionen sind aber auch — wie die klinische Erfahrung vermuten läßt — in höheren seelischen Leistungen enthalten. Hier tritt lediglich die assoziative Koppelung zugunsten der erfinderischen Selbstgestaltung zurück. Es teilen sich nämlich auch Störungen in der Erlebnisverarbeitung auf dem Wege über die diencephalen Schaltstellen den körperlichen Funktionen mit, und die *seelisch-geistige Einstellung eines Menschen und sein Lebensentwurf sind nicht zu trennen vom funktionellen Geschehen seines leiblichen Bereichs.*

Sowohl der körperliche als auch der seelische und der geistige Bereich haben daneben ihre Eigengesetzlichkeit, die nicht ohne weiteres von dem einen auf den anderen übertragen werden kann. Wir glauben, daß auch in dieser Schichtung menschlichen Verhaltens eine stufenweise Gliederung vorliegt, wobei in jeder höheren und differenzierteren Ebene die jeweils untere mit einbezogen ist. Störungen in einem Sektor teilen sich auch hier stets den übrigen mit, sind jedoch dort nicht mit denselben Methoden erfaßbar. Vor allem wird eine einseitige kausale Betrachtungsweise der Vielseitigkeit der vegetativen Problematik nicht mehr gerecht. *Sie ist in ihrem Aussagewert nicht falsch, sondern sie irrt in dem, was sie verschweigt* (v. Weizsäcker). Die vegetativen Störungen als Ausdruck der gestörten menschlichen Innervationsebenen können nur von dem übergeordneten Prinzip der menschlichen Leistung, der freien Verfügbarkeit des menschlichen Handelns und damit anthropologisch verstanden werden.

II. Häufigkeit, Vorkommen und Verteilung vegetativer Störungen

Wir haben oben gesehen, daß die Funktionen des vegetativen Nervensystems sehr fein aufeinander abgestimmt sind. Dieses gestimmte Ordnungsgefüge vermittelt das Gefühl der Gesundheit. Ist die Zusammenfassung (Integration) des Funktionsablaufs gestört, so entsteht die *Verstimmung* als erstes subjektives Krankheitssymptom. Sie ist immer körperliches *und* seelisches Symptom und Ausdruck der gestörten vegetativen Sphäre schlechthin. Die vegetativen Störungen spielen in Klinik und Praxis eine große Rolle.

Häufigkeit. Von allen Seiten wird übereinstimmend über eine ungewöhnlich starke Zunahme funktioneller Beschwerden besonders während der vergangenen 15 Jahre berichtet. Statistische Untersuchungen lassen erkennen, daß sich die funktionellen Störungen z.B. im Jahre 1950 gegenüber 1925 mindestens verdoppelt haben. Dabei ist zu berücksichtigen, daß es sich hierbei um einen summarischen Wert handelt. Einzelne Organfunktionsstörungen haben eine weit stärkere Zunahme erfahren. Die Kreislauffunktionsstörungen und die nervösen Verdauungsstörungen stehen in der Häufigkeit wohl an erster Stelle. Auch über den augenblicklichen Anteil der vegetativ gestörten Patienten am gesamten internistischen Krankengut liegen viele statistische Angaben vor, die allerdings nicht ganz einheitlich sind. Wenn man versucht, aus allen einen Mittelwert zu ziehen, so kommt man etwa auf 15—30%. In der ambulanten Sprechstunde kann dieser Prozentsatz noch wesentlich erhöht sein, ebenso in der fachärztlichen Praxis, während er bei stationären Patienten etwas niedriger liegen kann. Es kommt aber immer häufiger vor, daß rein funktionelle Störungen als schwere Organkrankheiten verkannt und sogar als Eilfälle in die Klinik eingewiesen werden. Daraus geht hervor, daß längst nicht jeder praktische Arzt oder Facharzt

mit diesem diagnostischen Problem fertig wird, vor das er heute so oft gestellt ist.

Obwohl es auch eine unbestreitbare Tatsache ist, daß wir viel häufiger als früher funktionelle Störungen zu sehen bekommen, so möchten wir eine *absolute Zunahme* jedoch sehr bezweifeln. Es scheint, als ob das zeitbedingte Mißtrauen gegenüber der Sicherheit unserer äußeren und inneren Lebenssituation auch die autonomen vegetativen Funktionen beeinflußt. Die Entwurzelung und Verpflanzung vieler Menschen durch den Verlust des angestammten Lebensraumes, die Änderung des sozialen Gefüges und die Fragwürdigkeit mancher ideeller Werte haben das natürliche Vertrauen in die Zukunft stark erschüttert. Früher waren funktionelle Störungen im Zauberbereich von Hausapotheke und Doktorbuch wohl geborgen oder verschwanden rasch auf den beruhigenden und gütigen Zuspruch des Hausarztes. Heute treiben dieselben Beschwerden die ängstlich Halt Suchenden von Arzt zu Arzt. Durch die Vermehrung der Spezialärzte und durch mangelhafte psychotherapeutische Ausbildung auf den Universitäten begünstigt, durch unpsychologische ärztliche Belehrungen und Ermahnungen fixiert, durch Sensationsberichte der Presse dramatisiert und durch die Einrichtungen der Krankenkassen ermutigt, füllen funktionell Kranke die Wartezimmer der Ärzte und die Krankenhäuser in steigendem Maß. Wir glauben also nicht, daß die funktionellen Beschwerden wirklich zugenommen, sondern daß sie *lediglich ihren Standort und ihr Gesicht geändert haben.* Auf jeden Fall suchen Patienten mit vegetativen Beschwerden viel häufiger als früher den Arzt auf, und wir sollten lernen, mit ihnen fertig zu werden.

Vorkommen. Vegetative Funktionsstörungen entstehen durch Anpassungsschwierigkeiten bei physischen und psychischen Belastungen. Da es in der heutigen Zeit überall körperliche und seelische Nöte und Probleme gibt und ebenso Menschen, die mit ihnen fertig werden, ist ihr Vorkommen *ubiquitär.* Nicht nur die konstitutionelle Nervosität, sondern auch die abnorme Erlebnisreaktion und die Neurose kommen in allen sozialen Schichten in etwa der gleichen Häufigkeit vor. Reiche und Arme haben nicht mehr oder weniger, sondern andersartige Sorgen. Es stimmt auch nicht, daß der intelligente und differenzierte Mensch häufiger und stärker neurotisch reagiere als primitivere Naturen. Die Intelligenz bestimmt nicht die Häufigkeit, sondern die Differenzierung im Aufbau der psychischen Symptomatik, die eben bei weniger differenzierten Menschen ein primitiveres Gepräge hat. Auch Stadt- und Landbevölkerung lassen keine signifikanten Unterschiede erkennen. Wohl beinhaltet das Großstadtleben mehr Störungsquellen, es bietet aber auch mancherlei Ausgleichs- und Entspannungsmöglichkeit. Die Landbevölkerung lebt wohl in engerer Beziehung zur Natur, doch es gibt auch dort Konflikte, die nicht einfach zu überwinden sind. So bedeuten z. B. Heiratsschwierigkeiten, die aus Erbverhältnissen oder aus Konfessionsverschiedenheiten entstehen, Schicksale, die schwer zu meistern sind.

Verteilung. Alle sozialen Schichten der Bevölkerung und alle Intelligenzgrade in Stadt und Land werden von funktionellen Störungen in gleicher Häufigkeit befallen. Es zeigen sich aber deutliche Unterschiede bei der Bevorzugung bestimmter Altersstufen. Während die statistisch errechnete Häufung organischer Krankheiten zwischen dem 50. und dem 60. Lebensjahr ihren Höhepunkt erreicht, befallen seelisch unkomplizierte und psychogene Funktionsstörungen gleichermaßen weitaus am häufigsten die Altersstufe zwischen 20 und 30 Jahren. Gliedern wir schließlich die vegetativen Erkrankungen bei Männern und Frauen gesondert auf, so ergeben sich interessante Einblicke. Bei den psychisch unkomplizierten vegetativen Störungen überwiegen die weiblichen Patienten mindestens um das Doppelte. Dies hat seinen besonderen Grund sicherlich in den vielfältigeren Störungsmöglichkeiten des weiblichen Vegetativum. Bei den psychogenen Funktionsstörungen sind beide Geschlechter praktisch gleich häufig vertreten. Es ergeben sich jedoch charakteristische Geschlechtsunterschiede, wenn wir die abnormen seelischen Erlebnisreaktionen nach ihrer Symptomatik aufschlüsseln. Bei den Männern dominieren bei weitem asthenische Versagenszustände sowie anankastische oder hypochondrische und ängstlich-depressive Reaktionen. Bei den Frauen stehen vielmehr tendenziöse psychogene Organfunktionsstörungen aus dem internen Bereich im Vordergrund.

Das Überwiegen sog. hysterischer Phänomene bei Frauen ist eine alte Beobachtung, die in der Anfangszeit der Hysterieforschung dem Krankheitsbild ja geradezu den Namen gegeben hat. Hysterie kommt aus dem griechischen hystera = Gebärmutter und wurde anfänglich auf weibliches sexuelles Unbefriedigtsein zurückgeführt. Als Therapie wurde — allerdings erfolglos — die Uterusexstirpation durchgeführt. Erst Freud teilte nach der Jahrhundertwende in Wien den ersten Fall einer männlichen Hysterie unter dem Gelächter seiner Fachkollegen mit.

Eigentliche Neurosen, also seelisch-dynamische Fehlentwicklung, finden wir bei Männern ebenso häufig wie bei Frauen. Es ist allerdings zu berücksichtigen, daß wegen der leider so uneinheitlichen Terminologie die einzelnen Angaben aus der Literatur nicht immer miteinander vergleichbar sind.

III. Das klinische Bild vegetativer Störungen

1. Die biographische Anamnese

Der *Krankenbefragung* kommt von allen Untersuchungsverfahren bei vegetativen Funktionsstörungen die *größte Bedeutung* zu*. Sie benötigt zu ihrer Erlernung die meiste Zeit und intensive Übung. Dies sei ausdrücklich betont, denn der Student erlebt in seiner ersten klinischen Lehrzeit leider allzuoft, daß er zwar noch keine intravenöse Spritze ohne Aufsicht verabfolgen, dagegen jede Anamnese selbständig erheben darf. Wenn die Krankenbefragung gerade in diesem Kapitel besprochen wird, so hat dies seinen besonderen Grund: Eine chronologische Aufzählung von bisher durchgemachten Krankheiten — in der sich die üblichen Anamnesen erschöpfen — wird der Forderung nach mehrdimensionaler Diagnostik nicht gerecht. Es geht auch nicht an, zunächst eine organisch orientierte Diagnostik zu betreiben und, wenn dabei nach Wochen nichts herauskommt, auch an seelische Ursachen zu denken. Nach den vorstehenden Kapiteln ist klar geworden, daß vegetative Störungen meist psychisch und physisch bedingt und mehrfach determiniert sind. Nun gilt es, in der klinischen Praxis dieser Tatsache vom ersten Augenblick an Rechnung zu tragen. Die biographische Anamnese muß somit Aufschluß über somatische *und* psychische Faktoren zugleich geben. Das erste *diagnostische Gespräch* muß darüber hinaus den so wichtigen Kontakt mit dem Patienten vermitteln und ist somit erste, oft entscheidende *therapeutische Handlung*. Wir müssen

1. danach streben, die Vorgeschichte der Krankheit und die Eigenart der Symptome zu erfassen, deretwegen der Patient zu uns kommt;

2. sollen wir uns durch die Lebensgeschichte ein Bild der erkrankten Persönlichkeit und deren Reaktionsweise vermitteln. Mit einer Aufzählung von Eigenschaften ist uns dabei jedoch nicht gedient.

Ebenso wie es keine Sympathicotoniker und Vagotoniker gibt, gibt es auch keine gehemmten oder antriebsamen Menschen schlechthin. Eine dynamische psychologische Betrachtungsweise (Heiss) hat uns gelehrt, die Verteilung von Antrieb und Hemmung als durchgehendes Prinzip in allen Verhaltensweisen der Persönlichkeit zu erkennen. Es ist somit beispielsweise niemand mutig *oder* feige, sondern er ist *beides*. Entscheidend und typisch ist nur, *wann* er das eine und *wann* er das andere bei der Bewältigung irgendeiner Aufgabe ist. Jemand hat wochenlang vor einer Prüfung unheimliche Angst, ist aber am Prüfungstag selbst ruhig, überlegt und optimistisch. Ein anderer versagt vor starker Hemmung, obwohl er sich vorher stets ruhig und sicher fühlte. Bleiben wir bei diesem Beispiel, so wäre in der Lebensgeschichte des Betreffenden nachzuforschen, ob er immer kurz vor dem Ziel versagt. Er möchte mit jemanden in Kontakt treten, fühlt sich seiner Sache sicher, bekommt schließlich doch Zweifel, wartet zu lange, und die Gelegenheit ist verpaßt. Wieder einmal sind ihm „alle Felle weggeschwommen". Es gibt auf der anderen Seite viele Menschen, die bei allen erdenklichen Gelegenheiten an peinlichen Initialhemmungen leiden, die sich in Heiserkeit, Räuspern, Erröten, Herzklopfen oder Stottern äußern, und die rasch einer völligen Sicherheit weichen, die den Erfolg schließlich doch noch garantiert. Somit gibt es auch für unsere Arbeit Verhaltenstypen, die lebendiger sind als die starren Konstitutionstypen, die man in der Praxis doch nie sieht. Wir kennen neben dem „ewigen Pechvogel" den begnadeten „Glücksritter", der scheinbar nichts zu seinem dauernden Erfolg beisteuern muß. Eine solche Betrachtungsweise des psychologischen „Längsschnitts" ermöglicht uns den ersten Zugang zum Verständnis des menschlichen Versagens und nicht selten auch zur Störung des vegetativen Gleichgewichts. Doch nun zur biographischen Anamnese im einzelnen:

Man wird nicht gerade mit der traditionellen Frage beginnen: „Leben Ihre Eltern noch?" Ein Kontakt kommt nur zustande, wenn der Patient merkt, daß wir keinen Fragebogen ausfüllen, sondern an seinem Leiden Anteil nehmen. Die erste Unterhaltung gilt immer den augenblicklichen subjektiven Beschwerden. Dabei stellen wir keine Fragen, die mit „ja" oder „nein" zu beantworten sind, sondern wir leiten lediglich das Gespräch und lassen den Patienten so viel wie irgend möglich selbst erzählen. Neben der jetzigen Erkrankung — wir setzen die Erhebung einer üblichen Krankheitsvorgeschichte als bekannt voraus — interessiert uns jener Zeitabschnitt im Schicksal einer erkrankten Persönlichkeit, in welchen die Entwicklung des „Leidens" hineinfällt. Wir nehmen also den *aktuellen Teil der Lebensgeschichte* vorweg und schenken dem *zeitlichen Zusammenhang zwischen Erlebnis und Symptom* Beachtung. Es geht also nicht etwa darum, einen Symbolgehalt des Symptoms zu erfassen (was Aufgabe des Fachpsychotherapeuten ist), sondern wir wollen einfach dem „Erlebnismäßigen" oder dem „Seelischen" im Zeitabschnitt der Krankheitsentwicklung Beachtung schenken. Oft genügt dies, um eine aktuelle Konfliktsituation zu erfassen, aus der heraus das Krankheitsbild verständlich wird. Gelingt dies nicht, müssen wir tiefer in die Geschichte des persönlichen Lebens eindringen und versuchen, die Persönlichkeitsradikale zu erfassen.

Damit wird die aktuelle Vorgeschichte zum Studium der *gesamten Lebensgeschichte* erweitert, wobei jetzt ein chronologisches Vorgehen angebracht ist. Aus Gründen der Raumbeschränkung kann nur eine skizzenhafte Darstellung erfolgen, die lediglich Anregung zu einem intensiveren Studium sein will.

Für die Beurteilung einer jeden funktionellen Störung ist *die Aufschlüsselung der Erbwelt- und Umweltfaktoren* ungemein wichtig. Die *erweiterte Familienanamnese* kann

* Vergl.: Clauser, G.: Lehrbuch der biographischen Analyse. Stuttgart 1963.

uns erste wichtige Aufschlüsse über den **Genotypus** vermitteln. Grundsätzlich ist die charakterologische Eigenart der Familienmitglieder und deren Einfluß auf den Patienten ebenso wichtig wie etwa vorhandene Erbkrankheiten. Wir interessieren uns für die Geschwister, die Eltern und deren Geschwister sowie für die Großeltern. Als sehr nützlich hat sich erwiesen, das Gespräch über die Sippe an Hand eines Photoalbums zu führen. Ein weiterer nützlicher Gesichtspunkt ist der, nicht nach Krankheiten (z.B. Tuberkulose), sondern nach deren Symptomen (z.B. Husten, Auswurf, Fieber) zu fahnden und dabei so zu fragen, als ob man den Sachverhalt schon wüßte. Man wird also nicht sagen: „Hat jemand Anfälle gehabt?", sondern: „Wer hat Anfälle gehabt?" oder „Wann hat der Betreffende Anfälle gehabt?". Es ist weiter zu beachten, daß allgemein verständlich und nicht zu gebildet gesprochen wird. Mancher Patient hat bei sich auf Befragung z.B. eine Gehirnhautentzündung abgelehnt, zufällig aber erwähnt, daß er eine „Genickstarre" durchgemacht hat. Hinter einer „Kopfgrippe" oder einem „Stirnhöhlenkatarrh" verbirgt sich oft eine Encephalitis, hinter einem „Nervenzusammenbruch" eine Schizophrenie. Neben neurologisch-psychiatrischen Daten (Krämpfe, Anfälle, Lähmungen, Depressionen, Psychopathien, Neurosen, Schwachsinn, Trunksucht, Landstreicherei, Suicidversuche, Anstaltsaufenthalte usw.) und Mißbildungen oder Geburtsfehlern interessieren vor allem endokrine Störungen und Stoffwechselerkrankungen. Außerdem versuchen wir aber zu erfahren, wie die einzelnen Familienmitglieder charakterlich geartet sind, was zwanglos bei der Betrachtung der Photobilder geschehen kann. Gewohnheiten, Liebhabereien und Leidenschaften geben wichtige Aufschlüsse. Bedeutsam sind — besonders für die Beurteilung der Kontaktfähigkeit — auch die soziale Stellung, Vereinszugehörigkeit, Heiratsalter und Kinderzahl. Bei dieser Gelegenheit werden auch Milieuschäden, über die man sonst nur ungern spricht, offenbar. So die getrennte Ehe der Eltern, wenn diese beispielsweise nie zusammen photographiert sind. Wieweit nun familiäre Anlagen vererbt wurden und den Genotypus unserer Kranken bestimmen, ist genau abzuwägen. Wir fragen, wem der Betreffende nachschlägt, etwa der nervösen Mutter, die alles so genau genommen hat, oder dem Vater, der alles in sich hineinschluckte. Es ist oft erstaunlich, wie genau uns die Patienten berichten können, mit wem sie die einzelnen Eigenschaften, Fähigkeiten und Belastungen gemeinsam haben.

Nach der Beforschung des Erbbildes versuchen wir uns ein Bild über *die prägenden* **Umweltfaktoren** zu machen. Es ist eine alte Erfahrung, die von der Psychoanalyse lediglich wieder aufgegriffen und inzwischen durch psychologische Arbeiten wissenschaftlich einwandfrei bestätigt wurde, daß Kinder in den ersten 6—10 Lebensjahren stark von dem seelischen Klima vor allem des Elternhauses beeinflußt werden. *Dieser Zeitabschnitt ist für das Wesen des Menschen entscheidend.* Manches ist vom Patienten selbst leider nicht zu erfahren (z.B. gewünschtes oder unerwünschtes Kind), so daß wir uns beim Gespräch mit den Angehörigen (objektive Anamnese) nach folgenden Richtpunkten orientieren müssen:

Kindheit. Das Erfragen pathologischer Befunde aus dem Schwangerschaftsverlauf der Mutter gibt oft erste Hinweise auf eine *progenetische Keimschädigung.* (Hohes Gebäralter, Alkoholismus, Eklampsie, Röteln und andere Erkrankungen der Mutter während der Schwangerschaft.) Frühgeburten zeigen nach neuesten Untersuchungen auch im späteren Leben häufig Reifungsstörungen. *Geburtsschädigungen am Zentralnervensystem* können bei langer Austreibungszeit vorkommen sowie bei Beckenendlagen, Zangengeburten und Schnittentbindungen, engem Becken und engen Weichteilen, vorzeitigem Blasensprung, Placenta praevia, schwacher Wehentätigkeit und langen starken Preßwehen. Wichtig ist, ob das Kind sofort geschrien oder aber gewimmert und gekrächzt hat. Asphyxie, Nabelschnurumschlingung, ungewöhnliche Schädelverformung (Geburtsgeschwulst), eine Diskrepanz zwischen äußerst frequentem Kreislauf und stark verminderter Atmung, Nervenlähmung und Krämpfe sind ebenso anamnestische Anhaltspunkte für frühe Hirnschädigungen wie Mißbildungen (dysrhaphische Störungen, Polydaktylie, Klumpfuß usw.). *Der frühkindlichen Entwicklung* ist besonderes Augenmerk zu widmen. Gehäufte Störungszeichen in diesem Zeitabschnitt sind oft erster Hinweis für eine organische Gehirnschädigung, eine Psychopathie oder einen ererbten Schwachsinn. Hierher gehören eine verminderte Trinkmenge oder Nahrungsverweigerung nach der Geburt (Brustscheu, Saugungeschick, Trinkschwäche, Trinkfaulheit), Erbrechen, erhöhte Reflexerregbarkeit, auffallende Gesichtsblässe, starke Unruhe und häufiges Schreien oder geradezu unheimliche Ruhe und Apathie sowie dauerndes Schlafen. Weiterhin sind zu nennen: verzögertes Gehenlernen (Rachitis ausschließen), verspäteter Spracherwerb und Sprachstörungen (Stammeln, Stottern). Eine pathologische Angst äußert sich vor allem als ausgesprochene Dunkelangst (Pavor nocturnus), als Badeangst oder Wasserscheu und in phobischen Zuständen beim Alleinsein. Anfälle, Krämpfe, Pupillenstarre, vorübergehende Bewußtlosigkeit, Nachtwandeln, Bettnässen, grundloses Davonlaufen und Schwererziehbarkeit können ebenso organische Symptome (z.B. bei Epilepsie, Encephalitis, hirntraumatischen Schädigungen, Diabetes mellitus) wie Zeichen einer abnormen Wesensstruktur sein. Angewohnheiten wie dauerndes Grimassieren („Gichter" und „Fraisen"), Stehlen, Lügen, Trotzen, jähzornige Wutausbrüche, Launenhaftigkeit, Naschsucht, Lust zu Tierquälereien und Onanieren können dann pathologisch sein, wenn sie gehäuft oder besonders ausgeprägt vorkommen. Ein Hinweis für übergroße Empfindlichkeit sind allergische Erscheinungen, Ernährungsschwierigkeiten, Unverträglichkeit wollener Leibwäsche und Anfälligkeit gegenüber Erkältungskrankheiten. Bei der Befragung nach Kinderkrankheiten ist auch an Schädeltraumen und Impfencephalitis zu denken. Die *Beziehungspersonen* spielen für die frühe Entwicklung eine große Rolle. Neben dem Verhältnis zu den Geschwistern und der Stellung in der Geschwisterreihe (Einzelkind, Nachkömmling) ist der Beziehung zu Vater und Mutter größte Aufmerksamkeit zu widmen. Wichtig ist auch der Einfluß, den andere Beziehungspersonen (Onkel, Tanten, Großeltern, Nachbarn, gleichaltrige oder altersverschiedene Spielkameraden) oder *besondere Erlebnisse* (Tod naher Verwandter, Unglücksfälle, Katastrophen, sexuelle Delikte u.a.) haben. Das *Verhalten beim Spielen* ist ein aufschlußreiches Kriterium. Hier zeigen sich Charaktereigenschaften und Temperamentslage (Anhänglichkeit, Kontaktfähigkeit, Verträglichkeit, Herrschsucht, Unterordnungsvermögen, Impulsivität oder Antriebsschwäche) sowie Neigungen und Begabungen (Bevorzugung von Puppen, technischem Spielzeug, Farbstiften usw.). Am besten läßt man die Patienten ihr Verhalten aus der Erinnerung schildern oder fragt, was die Mutter über ihre Kindheit erzählt hat.

Die Schulzeit (Zeugnisse, Beurteilungen) orientiert über die Intelligenz (Sitzenbleiben, partielle Minderbegabung), über Schulschwierigkeiten und das Verhältnis zur Klasse. Sonderlinge unter Kindern werden gerne mit *Über- oder Spitznamen* bedacht, auf dem Schulweg gehänselt und verspottet oder von der Spielgemeinschaft ausgeschlossen. Bezeichnungen von Kindern sind ungemein treffend, so daß wir immer danach fragen. Das abweisende Verhalten der Societas verstärkt oft die Angst und Minderwertigkeitsgefühle der Betroffenen und nimmt ihnen entweder den Rest ihres Mutes, so daß sie weder radfahren noch schwimmen lernen (Angst vor dem tiefen Wasser), oder läßt sie durch übertriebene Höchstleistungen hyperkompensieren (Streber). Wichtig ist auch die *Stellung beim Spiel* (Anführer, Mitläufer, Vater, Mutter). Aber auch was gespielt wird, ist entscheidend (Indianer, Räuber, Kaufmann, Sanitäter, Lehrer, Doktor), und ob sich ein Kind zur Leseratte oder zum Stubenhocker entwickelt. Als neue Beziehungspersonen kommen Lehrer, Lehrerinnen und Geistliche hinzu.

Die Pubertät bedeutet eine besondere Krisenzeit für das vegetative System und kann als natürliche Funktionsprobe für die vegetative Stabilität gewertet werden. Dem Eintritt der Periode und der Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale kommt dieselbe Bedeutung zu wie dem psychischen Verhalten. Wir fragen nach Schwererziehbarkeit, moralischen Defekten, Kurzschlußhandlungen und frühkriminellen Entgleisungen. Dagegen bedeutet „görenhaftes" Benehmen der Mädchen und flegelhaftes der Jungen kein Krankheitssymptom. *Pubertätsneurosen* gehen oft mit Wachstumsstörungen, Reifungshemmung der Sexualkonstitution, vegetativen Stigmatisierungen und Stoffwechselstörungen einher (Pubertätsmagersucht, Puberaldystrophie). Hinter ihnen verbergen sich aber auch nicht selten bislang kompensierte psychopathische Veranlagungen oder sie sind erstes Zeichen einer endogenen Psychose (z. B. Hebephrenie).

Die Lebensentwicklung nach der Schulentlassung bringt als neue Aufgabe — an deren Bewältigung oder Fehllösung das Maß von Selbständigkeit und Reife abzulesen ist — die Berufswahl und die soziale Eingliederung. Häufiger Berufs- und Arbeitsplatzwechsel ist oft ein Zeichen einer pathologischen Entwicklung, die sich auch im gestörten Verhältnis zu Vorgesetzten und Kollegen oder in einer krankhaften Berufseinstellung zeigen kann (Mißverhältnis zwischen Wollen und Können, krankhafter Ehrgeiz, Strebertum, Gleichgültigkeit, Leichtfertigkeit, Arbeitsversäumnis). Einen wertvollen Hinweis für die Beurteilung eines Menschen gibt die Gestaltung seiner Freizeit (Sport, Alkohol, Politik, Vereinszugehörigkeit, Süchtigkeit, Liebhabereien, Leidenschaften), die nicht selten Störungen aus dem Bereich des *Besitz- und Geltungsstrebens* erkennen läßt. Die Beziehungen zum anderen Geschlecht und die Partnerwahl gehören zu den großen Entscheidungen des Lebens, an denen unter anderem Störungen der *Liebesfähigkeit* und des *Sexualstrebens* manifest werden. Auch die Einstellung zur eigenen Familie, zu den Eltern, zu den Schwiegereltern läßt manche Konfliktsituation erkennen. Krankheiten, Unfälle, Vergiftungen und besondere schicksalhafte Ereignisse sind jeweils zeitlich einzuordnen, um einen möglichen Zusammenhang mit der Lebensentwicklung und ihren Störungen erkennen zu lassen. Schließlich kommen wir wieder auf die jetzige Erkrankung zu sprechen. Der Patient, dem im Verlauf dieses Gesprächs durch die Möglichkeit einer erschöpfenden Selbstdarstellung manches klar wurde, hatte die Gelegenheit, sich einmal auszusprechen und Vertrauen zu gewinnen. Dabei kommt die Rede von selbst auf die Behandlungsversuche der bisher konsultierten (meist zahlreichen) Ärzte, Heilpraktiker, ja selbst Graphologen, Astrologen und Wahrsager, wobei wir die Beweggründe des häufigen Wechsels, die jeweiligen Diagnosen und die Erklärung des Krankheitsbildes durch die Untersucher (vgl. iatrogene Neurose S. 546), die Einstellung und Reaktion des Patienten sowie sein Ansprechen auf die jeweiligen Medikamente festhalten.

Die Einstellung des Patienten zur Krankheit erfahren wir am besten, wenn wir ihm unvermittelt die Frage stellen, wie er denn über seine Krankheit denkt, wie er sie erklärt, oder was er als Ursache vermutet. Die Antworten zeigen uns eindringlich, wie grundsätzlich verschieden die Denkweise des Laien von der des Arztes ist. Sie sind oft ebenso überraschend wie aufschlußreich. Wir beschließen unser Gespräch mit der Frage, ob der Patient mit seinem Leben wohl zufrieden sei. Noch besser erlauben wir ihm — gleichsam wie im Märchen — drei Wünsche auszusprechen oder als Kurzgeschichte zu schreiben, wodurch oft *Disharmonien* im Lebensentwurf aufgedeckt und *Versuchungs- oder Versagenssituationen* erkannt werden. Die Antworten spiegeln auch die Einstellung zum Leben, den Menschen, der Welt und die Fähigkeit der Selbsteinschätzung als Maß der Reife wider und geben oft charakteristische Aufschlüsse, so wenn z. B. eine 18jährige Infantile 1. den Fortbestand ihrer Weisheit wünscht, 2. Macht über Menschen und 3. Krankheiten, um an ihnen zu wachsen!

Eine solche biographische Anamnese leitet (wenn nötig) zwanglos zu einer *gezielten psychotherapeutischen Exploration* über, die manchmal ohne weiteres verständliche Sinnzusammenhänge zwischen Lebenssituation und Krankheitszeichen ergeben kann. Da aber oft unbewußte Projektionen und Kompensationen mit hineinspielen, sind dann Spezialkenntnisse erforderlich, auf die hier nicht eingegangen werden kann. Für den Internisten genügt es, sich die diagnostisch einfach gelagerten Fälle — und das ist wohl die Mehrzahl — verständlich zu machen, um durch eine mehrdimensionale Diagnostik Ansätze für eine wirksame Therapie zu gewinnen. Die schwierigen Fälle wird er als solche erkennen und dem Fachpsychotherapeuten zur weiteren Klärung und Behandlung überweisen. Bei vielen zunächst rein organisch anmutenden Krankheiten wird durch eine solche Befragung erst das psychische Beiwerk (Fixierung, Überlagerung) oder gar der psychische Kern klar ersichtlich. In allen Fällen trägt sie zur ganzheitlichen Erfassung des Krankheitsbildes bei. Natürlich wird man bei einem Schwerkranken oder bei einem organisch einwandfrei geklärten Falle (etwa einer Leukämie) keine biographische Anamnese aufnehmen. Sie ist aber grundsätzlich angezeigt bei allen klinisch unklaren Fällen, bei allen funktionellen Beschwerden und bei sämtlichen chronischen Erkrankungen, hinter denen sich so viele Faktoren verbergen können. Trotz einer derart *ausführlichen Anamnese, die im letzten Grunde jedoch Zeit erspart*, ist es oft nötig, noch zusätzlich objektive Angaben von den Verwandten einzuholen. Unerläßlich ist dies, wenn es sich um Kinder handelt.

2. Die körperliche Untersuchung

Neben einer gründlichen internistischen Untersuchung — über die in den einzelnen Kapiteln dieses Buches nachzulesen ist — muß grundsätzlich bei allen vegetativen Störungen eine ausgiebige neurologisch-psychiatrische Diagnostik gefordert werden, auf deren Wichtigkeit hier lediglich noch einmal hingewiesen sei. Sie ist im klinischen Unterricht und aus den einschlägigen Lehrbüchern zu erlernen. Eine exakte und ausgedehnte klinische und röntgenologische Untersuchung hat aber nicht nur diagnostischen Wert und schützt vor Fehldiagnosen, sondern sie beruhigt auch den Patienten, gibt ihm das Gefühl, daß man seine Beschwerden ernst nimmt und daß nichts übersehen wird. Vor allem aber vermittelt sie die Gewißheit, daß man nicht — wie bisher — seine Krankheit einfach als „nervös" abtut.

3. Der vegetative Status

Die Untersuchung des Funktionszustandes des vegetativen Nervensystems ist mit großen Schwierigkeiten verbunden, da dieses seinen Erregungszustand dauernd ändert. Viele Untersuchungsmethoden sind noch so problematisch und ihre Ergebnisse so vieldeutig, daß ihre Aufnahme in einen Grundriß der inneren Medizin nicht gerechtfertigt erscheint. Bei der Registrierung der subjektiven Allgemeinsymptome sowie der Störungszeichen aus dem afferenten Bereich des vegetativen Nervensystems sind wir auf Angaben der Patienten angewiesen. Die Krankheitszeichen des efferenten Anteils sind objektiv erfaßbar. An Funktions- und Belastungsprüfungen haben wir nur wenige einfache und technisch unkomplizierte Untersuchungsverfahren berücksichtigt, die auch in der Praxis angewandt werden können. Die damit erfaßbaren Störungszeichen des vegetativen Nervensystems haben nicht nur für die Feststellung der Reaktionslage und der gestörten Funktionskreise Bedeutung. Sie zeigen auch neurologische Erkrankungen an, besonders im Bereich der hypothalamischen Zentren, und sind ebenso zur Erfassung von Rückenmarksprozessen und peripheren Nervenschädigungen geeignet. Durch die ausgedehnte postganglionäre Geflechtbildung vermittelt das vegetative Nervensystem auch dem Internisten wichtige Erkenntnisse — oft im Sinne einer Frühdiagnose — über die Erkrankungen innerer Organe, den Sitz von Aneurysmen, Abscessen, gutartigen Tumoren oder von Carcinommetastasen.

a) Allgemeine Beschwerden

Die hierher gehörenden Symptome wurden meist schon bei der Erhebung der aktuellen Krankheitsgeschichte registriert. Sie sind im folgenden kurz zusammengefaßt. Wenn sie allein das klinische Bild beherrschen, ohne daß lokalisierte Störungszeichen vorliegen, ist eine Irritation der vegetativen Zentren (unter anderem toxisch, traumatisch, infektiös) wahrscheinlich.

1. Das gestörte Allgemeinbefinden erzeugt das subjektive Krankheitsgefühl und bestimmt das Leistungsvermögen.

Arbeitsfähigkeit, Ermüdbarkeit und Erschöpfung sind Kriterien, die erst durch ihr zeitliches Auftreten innerhalb des Tagesablaufs differentialdiagnostische Bedeutung erlangen. Die Leistungskurve zeigt bei somatisch verursachten Regulationsstörungen (z. B. Fokaltoxikose, Stoffwechselstörung, Rekonvaleszenz) nach morgendlichem Wohlbefinden eine allmähliche oder rasche Ermüdbarkeit nach körperlicher und seelischer Belastung. Am Abend sind solche Patienten stets erschöpft. Ausruhen wirkt erholend, ebenso Urlaub oder Kuraufenthalt. Im Gegensatz hierzu lassen psychogene und vorwiegend neurotische Störungen einen Tiefpunkt am frühen Morgen erkennen. Die Patienten sind nach dem Erwachen nicht ausgeruht und fürchten unbewußt den kommenden Tag und seine Probleme, mit denen sie nicht fertig werden. Gegen Abend werden sie mobil und sind oft ausgesprochene und meist unproduktive Nachtarbeiter, nicht selten aus Angst vor dem Schlaf und dem Traum.

2. Der Schlaf kann in mancher Hinsicht gestört sein.

Zunächst sind die meist nervösen *Einschlaf- oder Wiedereinschlafstörungen* von den häufiger organisch bedingten *Durchschlafstörungen* zu trennen. Aber auch beim Nervösen ist der Schlaf oft unruhig, von dauerndem Erwachen unterbrochen, oberflächlich, durch motorische Unruhe und durch heftige Angstträume gestört und wenig erholsam. Bei der Beurteilung der *Schlafdauer* täuschen sich die Patienten oft sehr, weshalb es nützlich ist, die Angaben durch Kontrollen der Nachtschwester zu überprüfen. Nach unruhiger Nacht ist der Schlaf nur in den frühen Morgenstunden — zur Weckzeit — gut und tief. Der *Mittagschlaf* ist eine heilsame Einrichtung für somatisch Geschwächte, eine Tortur für seelisch Verkrampfte, die danach müder als zuvor sind. Sie haben oft eine ausgesprochene Erwartungsangst vor dem nächtlichen Schlafengehen und verbringen die Zeit zuvor unvernünftigerweise mit Zigarettenrauchen, Lesen oder anderer geistiger Beschäftigung. Solche Menschen können erst dann wieder schlafen, wenn sie gelernt haben, *nicht mehr schlafen zu wollen*. Eine besondere Beachtung verdient auch die Einstellung des Patienten zu Schlafmitteln (Sucht).

3. Das Körpergewicht und dessen Schwankungen sind ein Maß zur Beurteilung des Stoffwechsels und seiner Störungen.

Für abnorme Gewichtszu- oder -abnahme können konstitutionelle, organische oder psychische Faktoren jeweils gleichermaßen verantwortlich sein. Dasselbe gilt für dauernde Gewichtsschwankungen sowie für pathologisches Hunger- und Durstgefühl und die Appetitlosigkeit (vgl. Kap. Stoffwechsel).

4. Der Wärmehaushalt kann ebenfalls zentralnervös gestört sein.

Subjektiv zeigt sich dies in abnormen Kälteempfindungen (Frösteln, Frieren) und Hitzewallungen. Es wird auch hin und wieder eine Subfebrilität beobachtet, doch sollte man mit der Annahme zentraler Temperaturen — besonders bei psychogenen Störungen — äußerst zurückhaltend sein. Auch organische Prozesse im Gebiet des Tuber cinereum machen Fieber. Sicher zentrales Fieber sehen wir regelmäßig nach Pneumoencephalographien.

5. Die Wirkungsweise von Genuß- und Arzneimitteln ist ein weiterer Hinweis für ein gestörtes vegetatives Gleichgewicht.

Unverträglichkeit von Kaffee, Tee, Nicotin und Alkohol gehören ebenso hierher wie solche gegenüber Arzneimitteln und physikalischen Anwendungen (Bäder). Eine paradoxe Wirkung zeigt einen vegetativen Funktionswandel an, etwa wenn Kaffeegenuß nicht zur Leistungssteigerung, sondern zur erhöhten Reizbarkeit führt, wenn Adrenalin den Blutzuckerspiegel senkt, wenn Insulin ihn hebt oder wenn Pervitin schläfrig macht. Diese Beobachtungen sind zu vegetativen Funktionsproben ausgebaut worden. Bei Patienten mit derart pathologischem pharmakologischem Verhalten können wir manchmal mit verschiedenen Dosen ein und desselben Medikaments auch völlig entgegengesetzte, oft der Erfahrung widersprechende Wirkungen erzielen. Das gleiche gilt auch für die Dauer eines medizinischen Bades.

b) Störungen der vegetativen Afferenz

1. Vegetativer und animaler Schmerz. Der vegetative Schmerz hat große diagnostische Bedeutung. Die den Eingeweideschmerz leitenden Fasern verhalten sich in ihrem peripheren Verlauf zwar wie sympathische, gehören aber anatomisch meist zu den Cerebrospinalnerven. Sämtliche sensiblen Spinalnerven können vegetative Impulse leiten. Daneben gelten aber eigene sympathische Schmerzfasern als gesichert. Der Schmerz kann als ein Geschehen aufgefaßt werden, dem alle Anteile der afferenten nervösen Leitung unterliegen. Es handelt sich dabei nach neuester Ansicht um ein doppelläufiges Geschehen zwischen Peripherie und Zentrum und um Summations- und Integrationseffekte in den verschiedenen Funktionskreisen. So wurde in Experimenten über die suggestive Beeinflussung der sensiblen Chronaxie nachgewiesen, daß dabei das sympathische Nervensystem als Mittler zwischengeschaltet ist und auf zentrifugalem Wege am Receptor die Intensität der cerebrospinalen afferenten Erregung bestimmt. Trotz dieser komplexen Natur des Schmerzes ist es in der Praxis erforderlich, einen *animalen Nervenschmerz* von einem *vegetativen* zu unterscheiden, zumal gewisse therapeutische Erfolge der Sympathicuschirurgie zu einer solchen Diagnostik ermutigen. Wir haben die wesentlichsten Unterscheidungskriterien, die für die folgenden Darstellungen gelten, in Tabelle 3 zusammengefaßt.

Tabelle 3. *Tabellarische Gegenüberstellung von vegetativem und animalem Schmerz*

	Vegetativer Schmerz (reflektorisch, receptorisch, kausalgisch)	Animaler Schmerz (neuritisch, neuralgisch)
Auftreten	allmählich	unerwartet, schlagartig
Lokalisation	diffus, schlecht abgrenzbar	auf das Versorgungsgebiet eines Spinalnerven begrenzt
Ausdehnung	einseitig, kontralaterales Überspringen möglich	entlang den Spinalnerven
Qualität	schlecht zu definieren, meist dumpfes, unangenehmes Brennen, Schauern oder Kribbeln	gut definierbar, meist als Stechen, Reißen, Schneiden bezeichnet
Intensität	langsam ansteigend, dann wechselnd	sofort höchster Intensitätsgrad
Dauer	besteht meist über längere Zeit	kann sehr kurz sein
Verlauf	unregelmäßig wechselnd	phasenhaft
Abhängigkeit	starke Reaktion auf alle Affekte und Sinnesreize	Schmerzkrisen ohne ersichtliche Zusammenhänge
Reizbeantwortung	Reiz- und Empfindungsstärke meist ohne Beziehung	Abhängigkeit der Empfindungsstärke von der Reizstärke
Begleitende Störungen	oft andere vegetative Symptome und Angstgefühle	bei der Neuralgie selten vegetative Symptome
Wirkung der Grenzstrangblockade	*völlige Schmerzfreiheit*	*keine Wirkung*

Dem *vegetativen Schmerz* begegnen wir klinisch in verschiedenen Formen. Er ist oft unscharf auf das lokale Irritationsgebiet beschränkt, wobei die afferenten Impulse sekundär über einen ischämischen, mechanischen oder entzündlichen Reiz auf die Schmerzfasern übergehen können. Es gibt jedoch auch primäre vegetative Rezeptionsorgane sowohl in der Haut als auch in Form freier Nervenendigungen und markloser Geflechte in den Eingeweiden und Gefäßen.

2. Der vegetative Oberflächenschmerz kommt bei Irritationen sensibler Fasern und vegetativer Endorgane im Bereich der Körperoberfläche und der Extremitäten vor.

Die *Migräne*, die unter den vegetativen Anfällen besprochen wird, ist eine häufige Ursache von Kopfschmerzen. Sie tritt oft halbseitig auf.

Die „*Migraine cervicale*" (Bärtschi-Rochaix) ist ein zuweilen stürmisches Krankheitsbild mit ähnlichen Symptomen wie die Migräne, das auf Veränderungen im Bereich der Halswirbelsäule zurückgeht. Bei den begleitenden Beschwerden stehen die im Bereich des Halses mehr im Vordergrund.

Dasselbe Geschehen finden wir auch als „Syndrome sympathique cervical posterieur" (Barré), „cervicales Syndrom", „vegetatives Syndrom des oberen Körperviertels", „brachiocephales Syndrom" beschrieben. *Klinisch* fehlen meist die bei der Migräne häufigen Störungen entfernt liegender Organe. Es bestehen Nackenschmerzen und Steifigkeit, halbseitige Kopfschmerzen, Schwindel, Ohrgeräusche, Skotome, Schulterschmerzen sowie radikuläre Schmerzempfindungen und Paraesthesien in den Armen; auch Herzbeschwerden, vor allem pektanginöse Zustände, werden beobachtet. *Pathogenetisch* ist die cervicale Migräne von der Kopfhaltung abhängig und tritt oft nach Verrenkungen der Halswirbelsäule auf. Am häufigsten ist jedoch die traumatische Genese. Es entstehen nach Schädigung der Halswirbelsäule (unter anderem auch durch Kopftraumen) deformierende Veränderungen, die den Verlauf der A. vertebralis oder die durch die Foramina intervertebralia aus-

tretenden Spinalwurzeln mit ihren sympathischen Rami communicantes in Mitleidenschaft ziehen. Dadurch werden die oben beschriebenen vegetativen Symptome ausgelöst. Auch in anderen Bereichen der Wirbelsäule können durch solche Veränderungen vegetative Störungen in den segmentzugehörigen inneren Organen auftreten (z.B. Ischialgie, interne Funktionsstörungen). Die Diagnose ist aber erst nach gründlicher Untersuchung und röntgenologischer Diagnostik zu stellen.

Viel Gemeinsames mit den oben geschilderten vegetativen Schmerzqualitäten haben die verschiedenen *kausalgischen Schmerzen*, die jedoch pathogenetisch noch nicht restlos geklärt sind. Sie treten meist nach direkter oder indirekter Schädigung eines peripheren Nerven nach entsprechendem Intervall auf, folgen nicht — wie die Neuralgien — dem Versorgungsgebiet des Nerven und zeigen häufig kontralaterale Reaktionen.

Die Kausalgie (Mitchell, 1864) beschränkt sich auf die Extremitäten und wird häufiger in Kriegs- als in Friedenszeiten gesehen. Andere vegetative Schmerzzustände im Bereich der Extremitäten, die wohl durch arteriovenöse Durchblutungsdifferenzen zustande kommen, sind die nächtlichen Akroparaesthesien und besonders die *Brachialgia paraesthetica nocturna*, die nachts und in der Wärme die stärksten Beschwerden macht. Vor der diagnostischen Festlegung müssen jedoch die vielfältigen anderen, vor allem neurologischen Faktoren ausgeschlossen werden, die zu ähnlichen Bildern führen. Bei Reizung vegetativer, dem Halsgrenzstrang zugehörender Fasern im Bereich des Gesichts durch Narben, Zahndefekte oder Entzündungen im Bereich des Auges, der Nase und des Ohres kann es zu vegetativen Schmerzanfällen kommen, deren Abtrennung vor allem von der Trigeminusneuralgie recht schwierig ist. Wir nennen besonders die *Sympathalgia facialis*. Intra- und retrobulbäre in den Kiefer ausstrahlende Schmerzen, die mit starker Nasenschleimsekretion einhergehen, werden nach ihrem Beschreiber als *Charlinsches Syndrom* bezeichnet. Beim *Sluderschen Syndrom* bevorzugen die Schmerzen die Oberkieferzähne und strahlen nach den Schläfen, dem Hals und den Schultern bis in die Hand aus. Als Leitsymptom kommen kausalgische Schmerzen auch bei der *Raynaudschen Gangrän* vor. Sie betreffen vorwiegend die Finger- und manchmal auch die Zehenspitzen.

Eine *direkte Erkrankung der vegetativen Rezeptionsorgane* sind die sog. *Glomustumoren*, die — nach Gagel — recht häufig vorkommen sollen. Die hanfkorngroßen Geschwülstchen der Glomusorgane bevorzugen die Knie- und Ellenbogengelenke sowie das Nagelbett der Zehen und Finger. Schon leiseste Berührung verursacht unerträgliche Schmerzen, die nicht auf Ausschaltung der zugehörigen hinteren Rückenmarkswurzeln, dagegen auf Umspritzung mit Impletol verschwinden. Sie sind röntgenologisch an ihrem hellen Zentrum und dem umgebenden dichten schmalen Knochensaum leicht zu erkennen (s. Abb. 2).

Abb. 2. Röntgenbild von subungual gelegenen Glomustumoren der Zehen. (Nach O. Gagel: Erkrankungen des vegetativen Systems. Handbuch der inneren Medizin, Bd. V, 2. Berlin: Springer 1953)

3. Der autochthone Eingeweideschmerz. Die afferenten Reflexfasern, die reflektorischen Selbststeuerungsmechanismen dienen (z.B. der Carotissinus-Reflex und die viscerovisceralen Reflexe), haben für die klinische Untersuchung keine Bedeutung, da sie nicht zur subjektiven Wahrnehmung gelangen. Dagegen vermitteln die afferenten Leitungsfasern der inneren Organe die Organempfindungen (Leibgefühle) wie z.B. Spannungszustände der Hohlorgane, Völlegefühl von Magen, Blase und Darm. Hunger, Ekel, Brechreiz, Übelkeit und Sexualgefühle werden unter physiologischen Bedingungen in parasympathischen Nerven (Nn. vagus, pelvicus und phrenicus) geleitet, worauf bei der Funktionsprüfung des Zwerchfells näher eingegangen wird. Die Notfallsreaktionen (Cannon) laufen im Gegensatz zum physiologischen Geschehen auf sympathischen Fasern an. Bei einer Veränderung der sensiblen Reizschwelle (was unter anderem auch einmal konstitutionell bedingt sein kann), bei starken Dehnungen der Organkapseln, Spasmen der Hohlorgane und Gefäße, plötzlicher Ischämie oder bei chemischer Änderung der Gewebssäfte treten pathologische Leibgefühle und Organschmerzen auf. Die Patienten klagen über Druckgefühl über dem Herzen, der Leber, dem Magen, über Paraesthesien, Gürtelgefühl, Eingeschnürtsein, Globusgefühl unter dem Sternum (was nicht immer als hysterisch gedeutet werden darf) oder Würgegefühl im Hals u.a.m. Solche Klagen geben, wenn sie richtig gedeutet werden, recht oft diagnostische Hinweise.

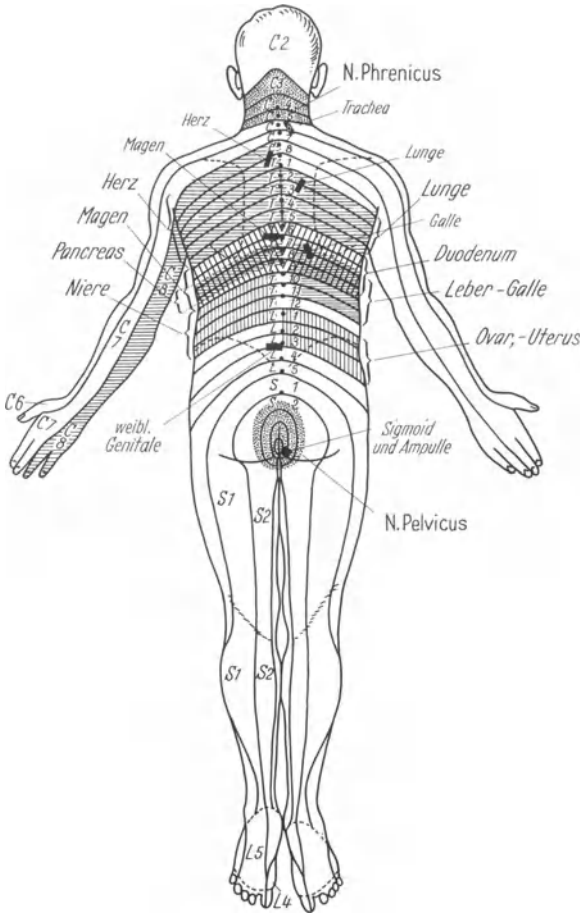


Abb. 3. Die klinisch wichtigsten sympathischen und parasympathischen Reflexzonen sowie die zugehörigen Maximalpunkte (letztere nach Angaben Kohlrauschs)

4. Der reflektierte Schmerz (referred pain) tritt an einer vom Krankheitsort entfernten Stelle auf. Es handelt sich dabei um spontane Schmerzempfindungen oder um solche, die erst auf Berührungs- oder Druckreize in einem Gebiet der Körperoberfläche auftreten, das, durch die metamere Gliederung des Körpers bedingt, dem gleichen spinalen Segment zugehört wie das reflektierende Organ. Den jeweils erkrankten Organen entsprechen somit bestimmte hyperalgetische Hautsegmente (Head) oder (und) Zonen erhöhter Druckempfindlichkeit des Stützgewebes (Mackenzie), deren Ausbreitung sich weitgehend miteinander deckt. Beide haben eine große Bedeutung für die Diagnostik einer vegetativen Irritation innerer Organe, die sich rein im Funktionellen erschöpfen oder im Verlauf bzw. als Folge von organischen Erkrankungen eintreten kann.

Headsche Zonen sind Dermatome, deren spinal-sensibles Innervationssegment mit dem spinalen sympathisch-efferenten des jeweils erkrankten Organs übereinstimmt (vgl. Abb. 3). In diesem Bereich empfindet der Patient das gleichmäßige Bestreichen der Haut mit einer Nadel stärker, oft schmerzhaft. Dasselbe findet man beim Quetschen abgehobener Hautfalten. Die *Seitenregel* besagt, daß diese Zone immer einseitig ist und homolateral zum jeweils erkrankten Organ liegt. Treten auch kontralaterale Zonen auf, oder weiten sich die Schmerzbereiche homolateraler Dermatome aus, so liegt solchen Befunden *immer* eine örtliche Ausdehnung des Krankheitsprozesses zugrunde und nicht, wie Head ursprünglich annahm, eine Generalisierung des Schmerzes. So könnte etwa beim Auftreten kontralateraler Zonen eine Cholecystitis auf das Pankreas übergegriffen haben oder bei der Ausweitung homolateraler Dermatome zu einer linksseitigen Pneumonie ein Herzinfarkt getreten sein.

Die von Mackenzie erstmals beobachteten *Hyperalgesien* bei tiefer Palpation *der Muskeln und Knochen* projizieren sich als „*Maximalpunkte*" in dieselben Segmente. Da sie auch spontan schmerzhaft sein können, geben diese Schmerzen gelegentlich den Anstoß zu einer hypochondrischen Reaktion, denn meist vermutet der Patient dahinter etwas Schlimmes, weil ihm kein Arzt überzeugend sagen kann, was es ist. In einer allzu mechanischen Denkweise werden diese Schmerzen bei der Palpation gewöhnlich dem räumlich am nächsten liegenden Organ zugeordnet. Vor allem die Röntgenologen sollten an die Möglichkeit tiefer hyperalgetischer Zonen denken und nicht jeden Schmerz bei Betastung in Richtung der Gallenblase als traumatischen Organschmerz einer Steinblase deuten. Auch die *Boasschen Druckpunkte* bei Magen- und Gallenerkrankungen entsprechen wahrscheinlich Maximalpunkten. Mackenzie selbst ging zu weit, wenn er den autochthonen Organschmerz überhaupt ablehnte und glaubte, daß dieser nur in den bedeckenden Muskeln zustande käme. Dies ist deshalb falsch, weil die oben beschriebenen Organschmerzen nicht schwinden, wenn die entsprechende Muskulatur anaesthesiert wird. Wahrscheinlich gehören die von Dicke und Leube beschriebenen *Zonen im Unterhautbindegewebe* zu den Mackenzieschen. Man sieht in ihrem Bereich bindegewebige Einziehungen, fühlt einen größeren Widerstand beim Abheben von Hautfalten und beim sog. diagnostischen Bindegewebsstrich. Auch die Empfindungsqualitäten sind in diesem Bereich verändert.

Es gibt auch einen *parasympathisch reflektierten vegetativen Schmerz*, der bei vielen — besonders akuten — Erkrankungen des Brust- und Bauchraumes im Bereich der Segmente C_{3-5} ebenfalls in der Hautoberfläche und in der Tiefe des Stützgewebes spontan oder provoziert auftritt. Er wird vom N. phrenicus geleitet. Dieser oft heftige Schulterschmerz wird meist als rheumatisch verkannt. Der *Mussysche Druckpunkt* ober- oder unterhalb der Clavicula bei Pneumonie, Cholelithiasis, Pleuritis diaphragmatica und anderen Baucherkrankungen wie z.B. Pankreasnekrose ist kein Phrenicusdruckpunkt, sondern ein Maximalpunkt im Bereich von C_4. Eine entsprechende reflektorische Zone, die über den N. pelvicus vermittelt wird, findet man gelegentlich bei Erkrankungen von Colon, Blase und Rectum in den Segmenten S_{2-5}.

Schmerzen im gesamten Kopfbereich bei vielen internen Erkrankungen erklärt man schließlich mit einer afferenten Impulsübertragung vom N. vagus in der Medulla oblongata auf entsprechende Hinterhornkerne (C_2 und spinale Trigeminuswurzel).

Differentialdiagnostisch müssen bei der Reflexzonendiagnostik cerebrospinale Sensibilitätsstörungen von den Headschen Zonen abgegrenzt werden. Von den Mackenzieschen Zonen sind lokale Muskelverspannungen zu unterscheiden, wie sie bei Zugluft (z.B. linksseitige Pectoralis- und Trapeziusverspannung beim Autofahren mit offenem Fenster), nach plötzlichen Bewegungen und Verrenkungen (steifer Hals, „Hexen-

Tabelle 4. *Übersicht der sympathischen und parasympathischen reflektorischen Zonen und ihrer Seitenzugehörigkeit*

Organe	Seitenzugehörigkeit		Segmentalreflektorischer Schmerz		Bevorzugter Körperteil
	rechts	links	sympathisch	parasympathisch	
Herz, Aorta ascendens		×	Th_{1-4}	C_{3-5}	Praecordium, linke Schulter und Arm
Lunge, Bronchien	×	×	Th_{2-5}	C_{3-5}	obere Brust und Schultern
Oesophagus	×	×	Th_{4-5}	C_{3-5}	Hals
Magen		×	Th_{6-9}	C_{3-5}	Epigastrium
Duodenum	×		Th_{6-9}	C_{3-5}	Rückenmitte
Pankreas		×	Th_{8}	C_{3-5}	linke Lendengegend
Leber und Gallenblase	×		Th_{8-11}	C_{3-5}	Oberbauch und rechte Schulter
Jejunum	×		Th_{10}—L_1	C_{3-5}	Nabelgegend
Ileum		×	Th_{10}—L_1	C_{3-5}	Nabelgegend
Coecum bis Colon transversum	×		Th_{10}—L_1	C_{3-5}	rechter Unterbauch
Ureter	×	×	Th_{9}—L_2	S_{2-5}	Leisten, Hoden
Niere	×	×	Th_{10}—L_1	S_{2-5}	Lenden
Blase	×	×	Th_{11}—L_3	S_{2-5}	Unterbauch, Penis
Colon descendens und Rectum		×	Th_{11}—L_3	S_{2-5}	Anus, Sacralgegend
Hoden, Nebenhoden	×	×	Th_{12}—L_3	S_{2-5}	Leiste
Ovar, Uterus	×	×	L_1—L_3	S_{2-5}	Unterbauch, Leiste

schuß") sowie bei dauernder Mehrbelastung einzelner Muskelgruppen auftreten (z.B. beim Betätigen der Fußbremse bei längerer Gebirgsfahrt). Bei den periostalen Schmerzen, der sog. „metastatischen Entzündung", handelt es sich nicht um Maximalpunkte. Wir treffen sie hauptsächlich an den Rippen und am Schienbein an, wo gar keine Maximalpunkte bekannt sind. Dagegen handelt es sich sicherlich um solche bei den Boasschen Druckpunkten bei Magen- und Gallenerkrankungen.

Man nimmt heute an, daß sich die segmentale Zuordnung des autochthonen visceralen Schmerzes mit der des „referred pain" deckt, und daß beide in bestimmten spinalen Segmenten lokalisiert sind. Wir haben die einzelnen Störungen der besprochenen vegetativen Afferenz in Tabelle 4 übersichtlich zusammengestellt. Die reflektorischen Zonen sind den Darstellungen von O. Foerster entnommen.

Das vegetative Nervensystem ist zusammen mit animal-nervösen Vorgängen auch beim Zustandekommen der „reflektorischen Krankheitszeichen" (Hansen und v. Staa) beteiligt, deren wichtigste im folgenden Abschnitt beschrieben sind, da sie vorwiegend motorische Effekte darstellen.

c) Störungen der vegetativen Efferenz

1. Das Pupillenspiel. Bei fast allen — besonders akuten — visceralen Erkrankungen finden wir eine reflektorische Anisokorie. Es besteht eine homolaterale Mydriasis, die über eine sympathische Tonisierung des Centrum ciliospinale zustande kommt. Sie ist ein wichtiger Anhalt für die Seitendiagnose, z.B. bei Lungenkrankheiten. Auch das „Pupillenatmen" (atemsynchrone Schwankungen der Pupillenweite) ist ein vegetatives Stigma. Eine geringgradige Anisokorie ist allerdings nicht immer mit Sicherheit zu beurteilen.

Die Atropinbelastung macht die Unterschiede deutlicher. Man träufelt in beide Augen je 1 Tropfen Atropin. sulfuric. einer $^1/_{10}$%igen Lösung. Am erregten Auge besteht die Mydriasis oft noch Stunden, ja zuweilen sogar Tage, nachdem die Reaktion am gesunden Auge völlig abgeklungen ist. Exakter ist allerdings, wenn man denselben Effekt mit einer subcutanen Injektion von 0,0005 Atropin. sulfuric. auslöst.

2. Das Hornersche Syndrom tritt bei Schädigungen des Halsgrenzstranges, besonders bei mechanischen Läsionen (Druck) auf. Es kommt zur Rotfärbung und Hyperthermie einer Gesichtshälfte; Anhidrosis, Miosis, Enophthalmus und Ptosis (Horner) treten auf.

Die Atropinbelastung bringt hierbei keine mydriatische Reaktion zustande oder zeigt ein paradoxes Verhalten (Miosis) in den Fällen, in denen der periphere Sympathicus zwischen Rückenmark (C_8—Th_2) und Erfolgsorgan unterbunden ist. Ist die Schädigung zentraler Natur, so führt die Provokation mit Atropin zur Mydriasis.

3. Die Vasomotorik im Bereich der Haut ist zur Erfassung des vegetativen Status besonders geeignet. Den Blutgefäßen des Integuments und der Muskeln, insbesondere den Arteriolen, kommt insofern eine funktionelle Sonderstellung zu, als sie wahrscheinlich ausschließlich sympathisch (adrenergisch) innerviert sind, während bei den Gefäßen des Gehirns, des Herzens, der Lunge und des Splanchnicusgebietes eine aktive parasympathische Vasodilation hinzukommt (die Leriche u.a. allerdings auch für die Haut

annehmen). Sowohl die arteriellen als auch die venösen Anteile, die arteriovenösen Anastomosen und die Festigkeit der Capillarwand unterliegen einem vegetativ gesteuerten Tonus, der durch Axonreflexe gesichert ist. Die Capillaren können unabhängig von den Arteriolen innerviert werden. Daneben gibt es auch Störungen im Bereich des Vasomotoren*zentrums*.

Bei der konstitutionellen Vasomotorenschwäche handelt es sich um eine Organminderwertigkeit innerhalb der neuropathischen Konstitutionsanomalien. Für Beteiligung spinaler Zentren spricht eine homolaterale Vasomotorenstörung, die nach einseitiger Rückenmarksdurchtrennung caudal von der Läsion auftritt. Wir können an der Haut auch die augenblicklich bestehende *trophotrop* oder *ergotrop* ausgerichtete *Funktionslage* feststellen. Während im Schüttelfrost — wie bei kleinen Adrenalindosen — Hypothermie, Blässe und Trockenheit bestehen, zeigt der Fiebernde als Zeichen der Gegenregulation eine feuchte, rote und warme Haut. Da die Vasoconstriction sympathisch innerviert wird, kann bei längerem Fortbestehen des Reizes — analog der Adrenalinüberdosierung — eine Sympathicuslähmung eintreten, in der dann ebenso die Zeichen der Vasodilatation gefunden werden wie bei der trophotropen Reaktionslage des Rekonvaleszenten.

Die Regulation der Hautdurchblutung ist im übrigen sehr von seelischen Faktoren abhängig. So treten oft während der Exploration, durch die psychische Erregung und Erwartungsangst ausgelöst, unscharf begrenzte, flammend rote Flecken am Gesicht und Hals auf, was als *Erythema fugax* bezeichnet wird. Relativ harmlose Stigmen wie die *Erythrophobie* sind auffallend häufig Ausdruck tiefgreifender psychischer Störungen.

Die Betrachtung der Hautdurchblutung gestattet uns natürlich nur ein begrenztes Urteil über die gestörte Gefäßinnervation, während Allgemeinbeschwerden wie Schwindel, Kopfschmerz und Ohnmachten oft für die Diagnose entscheidender sind. Die Beschwerden können auch krisenhaft als vasale Anfälle auftreten. Über Einzelheiten unterrichtet das Kreislaufkapitel (vgl. auch spastisch-atonischer Symptomenkomplex).

Zur schnellen Erfassung der *Vasolabilität* haben Curtius und Krüger in korrelationsstatistischen Untersuchungen Haupt- und Nebensymptome herausgearbeitet, die in Tabelle 5 zusammengestellt sind.

Tabelle 5. *Darstellung der Haupt- und Nebensymptome der Vasolabilität.* (Nach Curtius und Krüger)

Hauptsymptome	Nebensymptome
Totenfingerbildung,	Kalte Hände und Füße,
Erythema fugax,	Neigung zu Erfrierungen,
anginöse Herzbeschwerden,	Neigung zum Erröten,
habituelle Kopfschmerzen,	verstärkter Dermographismus
Migräne,	Akrocyanose
Schwindel,	Cutis marmorata
Neigung zu Ohnmachten	Neigung zum Anschwellen der Finger und Füße, besonders im Sommer (vasomotorische Ödeme),
	Akroparaesthesien,
	erhöhte Schweißneigung

Die Hautschrift (Dermographismus) eignet sich zur Prüfung der Vasomotorenfunktion, wenn sie wie folgt durchgeführt wird: Man streicht mit zwei stumpfen Instrumenten (Streichholzköpfchen, Instrumentengriff) im Abstand von wenigen Zentimetern von der Wirbelsäule beiderseits unter gleichem Druck vom Haaransatz bis zum Steißbein:

Beim normalen Verhalten erscheint allmählich als primäre vasoconstrictorische Reaktion rechts wie links ein scharf begrenzter weißer Strich. Diese *Dermographia alba* zeigt von oben bis unten die gleiche Intensität. Darauf folgt nach weiteren 10—20 sec ein ebenso seitengleicher und scharf begrenzter roter Streifen, die sekundäre *Dermographia rubra*, die auf einer reflektorischen Vasodilatation beruht und genau dem lokalen Reiz entspricht. Sie wird höchstens etwas vom weißen Strich eingefaßt und verblaßt nach $^1/_2$—2 Std.

Bei den Vasolabilen erscheint dagegen im Anschluß an die weiße Zone oder ohne diese ein flammend roter, unscharf begrenzter breiter Streifen, das sog. *Reflexerythem*. Als Zeichen einer generellen überschießenden reflektorischen Vasodilatation tritt es beiderseits gleich stark auf. Seitenverschiedenheit deutet auf zentrale Ursachen. Im Bereich reflektorischer Zonen kann — auf das jeweilige Dermatom begrenzt — die Dermographia rubra einseitig verzögert auftreten oder ganz ausbleiben. Als pathologische Reaktion ist weiter zuweilen eine allgemeine *Dermographia elevata* (s. Abb. 4) zu bewerten. Sie besteht in einer wulstförmigen Erhebung (lokales Ödem) im Anschluß an den roten Strich und ist nicht selten flammend rot und unscharf begrenzt. Diese urticarielle Reaktion weist auf eine Überempfindlichkeit des gesamten vegetativen Systems. Segmentbegrenzt ist sie ein diagnostischer Hinweis für eine vegetative Innervationsstörung des zugehörigen Organs.

Die Hauttemperaturmessung ist wegen der notwendigen Apparatur der Klinik vorbehalten. *Die Kreislaufregulations-*

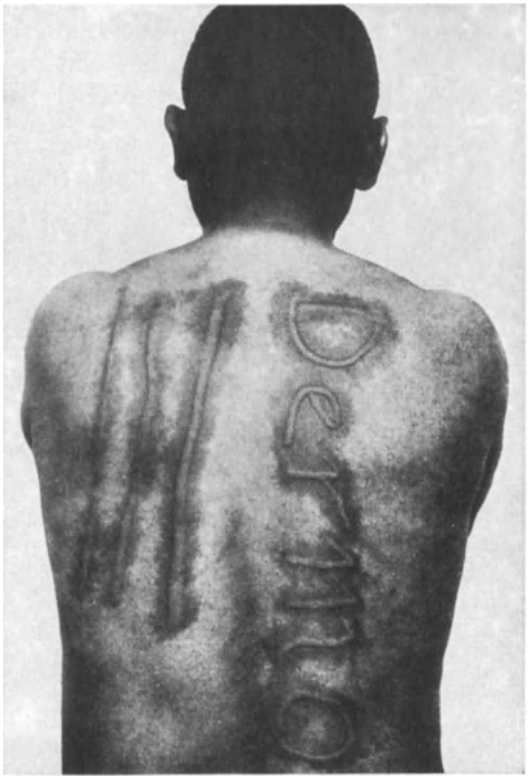


Abb. 4. Dermographia elevata mit irritativem Reflexerythem. Auf linker Rückenseite Abhängigkeit der Breite dieser Erscheinungen von angewandtem Druck bei gleichem Druckinstrument. Von links nach rechts: 30, 350, 800 g. (Nach Hoff: Z. exp. Med. **75**, aus Müller, Lebensnerven)

prüfung (Schellong) eignet sich zur Diagnose zentraler vasomotorischer Störungen. Sie stützt sich auf das Verhalten von Blutdruck, Puls- und Atemfrequenz und ist im Kreislaufkapitel nachzulesen.

4. Die Pilomotorik. Pilomotorische Fasern ziehen mit vasomotorischen zur Peripherie. Sie verhalten sich beide adrenergisch. Ihre Reizung macht durch Kontraktion der glatten Muskulatur der Haarbälkchen „*Gänsehaut*".

Der diencephale Pilomotorenreflex (André Thomas) wird ausgelöst durch Kneifen oder Drücken auf den Wulst des M. trapezius oder durch faradischen, mechanischen oder Kältereiz (Äther, Eisstückchen) des Nackenfeldes. (Da mit Vasoconstriction einhergehend, wirksames Mittel gegen Nasenbluten.) Die Piloarrektion breitet sich streng einseitig caudal aus. Der zentrale Pilomotorenreflex ist erloschen bei Läsionen des Diencephalon und der Fasern im Bereich des Marks sowie im Gebiet organischer Nervenschädigungen.

Der spinale Pilomotorenreflex (André Thomas) erfolgt auf die oben genannten Reize in der Lendengegend und breitet sich halbseitig oralwärts aus. Die spinalen Zentren liegen zwischen Th_1—L_3. Bei Durchtrennung des Grenzstranges in Höhe des Ggl. stellatum erlischt der Reflex am Arm, zwischen L_{2-3} am Bein. Ist eine Wurzel caudal vom Abgang der Rami communicantes albi lädiert, fällt der spinale Reflex aus, bei einer oralen Unterbindung ist er erhalten. Segmentale reflektorische Piloarrektion sehen wir gelegentlich zusammen mit einer Dermographia elevata oder bei Schädigung eines Grenzstrangganglions. Schließlich gibt es eine lokale Erregbarkeit der Pilomotoren. Eine generelle Piloarrektion auf alle möglichen Sinnesreize schränkt die diagnostische Brauchbarkeit der Reflexe ein.

5. Die Sudomotorik verläuft auf cholinergischen Fasern. Sie ziehen meist mit sensiblen Nerven, weshalb Schweiß- und Sensibilitätsstörungen oft vergesellschaftet sind. Wir unterscheiden ein hypothalamogenes *thermoregulatorisches* Schwitzen, ein *emotionelles* bei psychischer Erregung (Angstschweiß) und ein *Geschmacksschwitzen* beim Genuß bestimmter Würzen oder Säuren, das immer eine pathologische Reaktion darstellt.

Die Schweißdrüsen sind sympathisch und parasympathisch innerviert. Eine *generelle Hyperhidrosis* ist Zeichen einer allgemeinen vegetativen Übererregbarkeit. Hier ist die Untersuchungssituation oft schon Belastungsprüfung genug. *Profuser Schweißausbruch* ist diencephales Symptom. *Einseitige Hypohidrosis* im Gesicht und am Körper deutet auf eine supranucleäre Läsion der diencephalo-spinalen Sympathicusbahn und ist oft mit herdgleichseitigem Hornerschem Syndrom vergesellschaftet. Halbseitige Schweißsekretionsstörungen im Bereich des Kopfes sieht man auch bei Migräne, Kausalgien, Tabes, Erkrankungen von Nase und Gebiß. Das *vegetative Hirnstammsyndrom* besteht neben halbseitiger Dyshidrosis faciei aus Anisokorie und Lidspaltendifferenz bei erhaltener Lichtreaktion der Pupillen. Es kommt bei Schädigungen zwischen caudalem Hypothalamus und Halsgrenzstrang vor. Eine *segmentale Störung des Schwitzens* finden wir bei Läsionen der vorderen Wurzeln und der Grenzstrangganglien sowie als reflektorisches Zeichen. Wir fahnden auch nach Sekretionsstörungen der ebenfalls vegetativ innervierten Speicheldrüsen (Speichelfluß, Trockenheit), der zu den sekundären Geschlechtsmerkmalen gehörenden Duftdrüsen (Körpergeruch), der Talgdrüsen (Salbengesicht) und der Tränendrüsen.

Der Minorsche Schweißversuch ist von allen Schwitztests der brauchbarste. Wir untersuchen mit ihm die thermoregulatorische Schweißsekretion und benutzen eine Mischung von Jodi puri 15,0, 01 glycerini 100,0, Spir. vini 900,0 und pinseln sie gleichmäßig auf den ganzen Körper. Nach Verdunsten des Spiritus bepudern wir die hellbraune Haut gleichmäßig mit Stärkepuder. Der Patient bekommt dann Aspirin und heißen Fliedertee und muß unter dem Lichtbogen schwitzen. Die weiße Stärke wird bei beginnender Schweißsekretion von dunklen Punkten durchsetzt, die zusammenfließen und eine blauschwarze Fläche bilden. In den Arealen gesteigerter Schweißsekretion stellt sich ein dunklerer Farbton ein, in anhidrotischen Dermatomen bleibt der Puder weiß (vgl. Abb. 5). Die Masse ist gut abwaschbar.

Abb. 5. Darstellung einer Schweißsekretionsstörung nach Minor bei Syringomyelie. (Nach O. Gagel: Erkrankungen des vegetativen Systems. Handbuch der inneren Medizin, Bd. V, 2. Berlin: Springer 1953)

6. Die Trophik. Klinische Beobachtungen stützen die Vermutung Ken Kurses, daß es eigene trophische Fasern gibt. Da trophische Störungen oft als Folge von vasomotorischen und sensiblen Läsionen auftreten, ist der Beweis schwierig.

Wir kennen Störungen der Trophik der Haut und des Unterhautgewebes, die teils in hypertrophischen, teils in atrophischen Veränderungen bestehen (Hyperkeratose, Hemihypertrophia und Hemiatrophia progressiva faciei, Lipoidystrophia progressiva). Abnorme Haarbeschaffenheit kommt unter anderem während der Menstruation und der Schwangerschaft vor (Dauerwellen halten nicht). Haarwuchsstörungen (Alopecien, Atrophien, Hypertrichosen), Störungen des Nagelwuchses, der Pigmentbildung und der

Zahnbeschaffenheit gehören ebenso hierher wie die trophischen Geschwüre. Auch segmentbegrenzte trophische Störungen (Herpes zoster) sind zu nennen. Atrophien von Sehnen, Muskeln und Knochen findet man bei der *Sudeckschen Atrophie*. Auch beim *Schulter-Handsyndrom* (s. S. 529) handelt es sich um eine Sudecksche Reflexdystrophie. Eine veränderte Capillarresistenz gehört ebenfalls zu den trophischen Störungen.

7. Allergische Hauterscheinungen (Urticaria u.a.m.) gehören ebenso zu den vegetativen Störungszeichen wie die *angioneurotischen Ödeme* (Quinckesches Ödem, anaphylaktisches Gehirnödem). Vgl. hierzu das Kap. Allergie.

8. Der Muskeltonus. Wie bereits erwähnt, gibt es beim Skeletmuskel neben einer animalen eine vegetative Innervation. Reizung des Sympathicus setzt die motorische Chronaxie herab, während Reizung parasympathischer Fasern die motorische Chronaxie steigert. Beim nervösgespannten Menschen ist der Muskeltonus erhöht. Damit ist auch die motorische Entladungsbereitschaft größer. Wir finden lebhafte Eigenreflexe, oft ein positives Chvosteksches Zeichen (das übrigens nicht für die Tetanie spezifisch ist und gelegentlich mit dem Masseterreflex verwechselt wird), Tremor der gespreizten Finger, Muskelfibrillieren (neurologische Erkrankungen ausschließen!), idiopathische Muskelwülste und Lidflattern (nach Focus im Kopfbereich suchen!). Oft wird über nächtliches Zähneknirschen geklagt.

Extremitätenfallversuch. Heben wir passiv eine Extremität oder den Kopf des liegenden Patienten mit der Aufforderung, völlig zu entspannen, so verharrt die betreffende Extremität beim Loslassen trotzdem in der gegebenen Lage (was bei jeder Einleitung des autogenen Trainings beobachtet werden kann). Ein ähnliches Verhalten wie bei diesem Versuch zeigen aber auch extrapyramidal gestörte Extremitäten (Wartenberg).

9. Die erhöhte Krampfbereitschaft. Die oben beschriebenen neuromuskulären Übererregbarkeitsphänomene können isoliert bestehen. Sie können auch eine erhöhte Bereitschaft zum tetanischen Krampf anzeigen, die jedoch ebensogut auch ohne Vorhandensein dieser Zeichen bestehen kann. Einen solchen beschwerdefreien Zustand nennt man *latente Tetanie* (s. S. 537). Durch die verschiedensten Noxen kann eine *manifeste Tetanie* ausgelöst werden, bei der es sich um eine vegetative Regulationsstörung handelt. Die Epithelkörpercheninsuffizienz ist eine der seltensten ätiologischen Faktoren. Diagnostisch kann der exakte Nachweis einer bestehenden Krampfbereitschaft durch die Hyperventilation geführt werden.

Hyperventilationsversuch. Durch forcierte Atmung lassen sich bei jedem Gesunden Paraesthesien und gelegentlich tetanische Krämpfe auslösen. Man beschränkt daher die Hyperventilation zu diagnostischen Zwecken auf etwa 3—5 min. Die Untersuchung wird im Liegen durchgeführt und ist positiv, wenn typische Symptome des tetanischen Krampfanfalls auftreten (s. S. 536). Der Hyperventilationsversuch ist eine biologische Belastungsprobe der neuromuskulären Erregbarkeit. Sein positiver Ausfall ist nicht für eine Störung des Nebenschilddrüsensystems spezifisch. Nach Hyperventilation kann man sogar bisher latent gebliebene neurologische Symptome deutlicher nachweisen (Reflexdifferenzen, Pyramidenzeichen usw.).

Das *Trousseausche Phänomen* scheint für eine erhöhte Bereitschaft zum tetanischen Anfall weitgehend spezifisch zu sein. Es ist leider nicht bei allen sicheren Tetanien vorhanden. Man staut den Oberarm für 5—8 min mit der Blutdruckmanschette, wobei im positiven Falle die typische tonische Krampfstellung der Hand auftritt (Pfötchenstellung).

10. Der Zwerchfelltonus. Bei der Zwerchfellinnervation greifen autonome und Willkürimpulse eng ineinander. Dementsprechend ist der N. phrenicus nicht nur ein spinalmotorischer, sondern auch ein autonomer, vorwiegend sympathischer Nerv.

Die vegetativen Fasern bilden Anastomosen mit dem Pulmonalplexus und ziehen teilweise direkt zur Lunge. Durch weitere Anastomosen mit dem Plexus solaris und den Intercostalnerven wird der Plexus phrenicus diaphragmatis gebildet, der autonom-motorisch das mediale Zwerchfellgebiet und sensibel die Pleura diaphragmatica und das Peritoneum versorgt. Aus dieser Organisation werden die vielfältigen klinischen *Tonusstörungen des Zwerchfells* verständlich. Neben dem tonischen *Zwerchfellkrampf* kennen wir den *Singultus*, der ebenso nach Encephalitis zentral bedingt sein kann, wie er nach Peritonitis, post operationem und psychogen entstehen kann. Vor allem hat die Angst großen Einfluß auf den Zwerchfelltonus, der so stark erhöht sein kann, daß ein sog. *Zwerchfellring*, eine Einziehung in Höhe seines Ansatzes am Thorax, sichtbar wird. Da fast alle Erkrankungen des Brust- und Bauchraumes Einfluß auf den Zwerchfelltonus gewinnen, hat dessen objektive Feststellung (und röntgenologisch nachweisbare Einseitigkeit) für die vegetative Diagnostik große Bedeutung. Wir stimmen Hiller zu, der glaubt, daß die Bedeutung des N. phrenicus als dem sensiblen Nerven für die Organe von klinischer Seite sicherlich unterschätzt wird, und haben deshalb eine diagnostische Methode entwickelt, die uns ein ungefähres Maß der Zwerchfelltonusverhältnisse gibt.

Das Atemdiagramm. Man mißt mit dem Bandmaß bei liegendem Patienten den Thoraxumfang bei Ruheatmung in drei Ebenen: 1. in Höhe der Achselhöhlen (Brustatmung), 2. in Höhe des unteren Rippenrandes (untere Flankenatmung, Zwerchfellatmung) und 3. in der Mitte zwischen beiden Ebenen (obere Flankenatmung). Dann läßt man

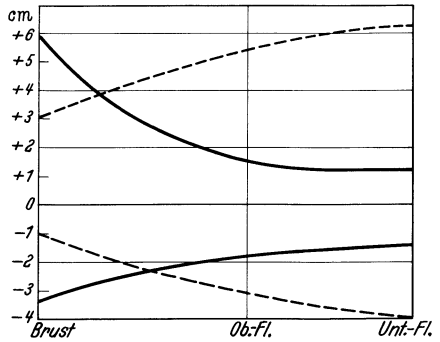


Abb. 6. Atemdiagramm bei Morbus Basedow (– – – –) und bei einer vegetativen Regulationsstörung (———). (Erklärung s. Text)

jeweils maximal in- und exspirieren und trägt die Differenz vom Ruhewert in den einzelnen Ebenen jeweils in ein Schema ein, wie Abb. 6 zeigt. Die meisten vegetativen Störungen und besonders die neurotisch komplizierten (die ja mit Angst einhergehen) zeigen eine eingeschränkte Zwerchfellatmung. Auf die differentialdiagnostischen Möglichkeiten der Methode weist unter anderem die Abb. 6 hin, auf der die kompensatorisch gesteigerte Zwerchfellatmung bei einem Basedow-Patienten ersichtlich ist, bei dem eine reflektorische Ruhigstellung der thyreotoxisch erkrankten Schilddrüse im Bereich der schlüsselbeinwärts gerichteten Atemflanke vorliegt. Eine mit ähnlicher Symptomatik einhergehende vegetative Funktionsstörung ohne Schilddrüsenerkrankung zeigt dagegen eine deutliche Zwerchfelltonuserhöhung mit Einschränkung der unteren Atemflanke.

11. Die Blasen-Mastdarmfunktion. Wir unterscheiden ein cerebrales und ein spinales Blasen- und Mastdarmzentrum.

Das *cerebrale Blasen- und Mastdarmzentrum* wird an der Mantelkante der vorderen Zentralwindung angenommen. *Das Mantelkantensyndrom* besteht wegen der Nachbarschaft zum Beinzentrum aus Blasen- und Mastdarminkontinenz (zeitweiliger unwillkürlicher Harnabgang im Strahl und Stuhlinkontinenz) sowie spastischer Paraparese der Beine. Außerdem existiert *ein spinales Blasenzentrum* im oberen Lumbalmark (Th_{11}—L_3). Von hier aus tonisiert der N. hypogastricus den Blasenschließmuskel und hemmt die Blasenentleerung. Über ein weiteres Blasenzentrum im unteren Sacralmark (S_4) erregt der N. pelvicus den Detrusor vesicae und erschlafft den Sphincter. Bei Unterbrechung cerebraler Impulse oberhalb des spinalen Zentrums kommt es zur reflektorischen Blasenentleerung auf den Reiz der Füllung. Unfreiwillige Harnverhaltung (Ischurie) tritt als Schockwirkung bei Erkrankungen des Gehirns und des Rückenmarks vorübergehend auf. Die nervöse Reizblase (s. S. 535) zeigt häufigen Harndrang (Pollakisurie). *Psychogene Blasenstörungen* sind häufig und werden unten besprochen. Unfreiwilligen Stuhlabgang sehen wir bei spinalen Störungen im Bereich von S_2 (Conus medullaris und Cauda equina). Der Schließmuskelreflex ist dabei erloschen.

12. Die Genitalfunktionen. Störungen aus dem Bereich der Genitalsphäre sind sehr häufig psychogen und werden im nächsten Kapitel besprochen.

Trotzdem müssen wir nach organischen Ursachen (Diabetes mellitus) und neurologischen Störungen suchen. Am häufigsten organisch bedingt ist der *Priapismus* bei Rückenmarksverletzungen oberhalb des Sacralmarks und bei manchen internen Erkrankungen. Schädigungen des Erektionszentrums in S_2 und Zwischenhirnerkrankungen können eine Impotentia coeundi, isolierte Läsionen des Ejaculationszentrums in S_3 eine Impotentia ejaculandi bedingen, die jedoch viel häufiger psychogener Natur sind. Dagegen sehen wir öfter zwischenhirnbedingte Menstruationsstörungen.

d) Mißbildungen des Nervensystems

Sie gehen immer mit vegetativ-nervösen Störungen einher. Dies trifft vor allem für die sog. *dysraphischen Störungen* beim Schluß der Medullarrinne zum Medullarrohr zu. Aus demselben Zellmaterial werden die Naht und die später ventral auswachsenden Ganglienleisten gebildet, aus welchen die Grenzstränge hervorgehen. Wenn zu wenig Zellmaterial bereitgestellt ist, kommt es zur ungenügenden Raphebildung, die — entwicklungsmechanisch bedingt — mit einem offenen oder gedeckten Wirbelbogenspalt einhergeht. In jüngster Zeit wurde darauf aufmerksam gemacht, daß die Spina bifida aperta nur im Bereich caudal von C_8 und zwischen L_2—S_5 vorkommt, in dem keine spinale vegetative Kernsäule besteht. Die Spina bifida occulta bevorzugt dagegen gerade die Segmente im Abschnitt der vegetativen Seitenhörner, also Th_1—L_2 und S_1—S_3. Daraus schließt Scheidt, daß bei verminderter Bereitstellung von Ausgangsmaterial im Seitenhornbereich die Raphebildung auf Kosten dieser vegetativen Kerngebiete zustande kommt; dementsprechend treten bei solchen Menschen später funktionelle Störungen auf. Im Prädilektionsgebiet des offenen Wirbelbogens sind die Mißbildungen dagegen deshalb so schwer (meist nicht lebensfähig), weil hier das „Kompensationsmaterial" der Seitenhornzellen fehlt. — Eine leichtere Fehlbildung ist die Hasenscharte, aber auch Mißbildungen der Hand (Brachydaktylie, Brachyphalangie, Polydaktylie, Syndaktylie) und des Fußes (Talipes u.a.) werden aus den Prädilektionssegmenten der Spina bifida partialis innerviert. Im Seitenhornbereich ist bei solchen Fällen eine normale Nahtbildung vorhanden, aber wir finden — entsprechend dem vegetativen Zellverbrauch — gehäuft trophisch-vasomotorische Störungen. Wenn wir bei ein und demselben Patienten mehrere dysraphische Störungen finden, sprechen wir von einem „*Status dysraphicus*". Seine hauptsächlichen *klinischen Symptome* sind neben der Spina bifida occulta und den Extremitätenabnormitäten (vor allem Klumpfuß und verkümmerte Kleinfinger) Trichterbrust, Kyphoskoliose, Mammadifferenzen und Hyperthelie (überzählige Brustwarzen), Überwertigkeit der Spannweite gegenüber der Körperlänge, Akrocyanose und andere vasomotorisch-trophische Störungen. Die verschiedenen dysraphischen Zeichen sind immer ein Hinweis auf strukturell bedingte vegetative Störungen. Wir sehen sie häufig bei der *Syringomyelie* und der *Friedreichschen Ataxie*. Es sei schließlich vermerkt, daß der gestörte Schließungsmechanismus des Rückenmarks und der Wirbelsäule häufig mit einer *Arachnopathia hypertrophicans* einhergeht.

e) Reifungsstörungen

Sie sind Folgen von Entwicklungsstörungen, die teils durch die Erbmasse (Konstitutionsvarianten), teils durch fetale oder frühkindliche Erkrankungen (prodyskline Konstitution) zustande

kommen. Gereifte und ungereifte Anteile befinden sich in unerträglicher Spannung. Dies gilt für den gesamten psychophysischen Bereich. Vegetative Regulationsstörungen finden wir hier so gut wie immer. *Somatische Stigmen* bei Dysplastikern sind Genitalhypoplasien, Feminismen, Infantilismen, Eunuchoidismen wie fehlender Stimmbruch und Bartwuchs sowie Anomalien der Behaarung, des Fettansatzes und Menstruationsstörungen. Teilhypoplasien erstrecken sich auf das Mittelgesicht, die Nase oder die Acren. Sie können sich auch in disproportioniertem Zwerg- oder Riesenwuchs äußern, z.B. in einem engen Becken, zu kleinen oder zu großen Händen oder Füßen. Die früher vielfach überwerteten sog. *Degenerationsstigmen* kommen zweifellos bei solchen Patienten gehäuft vor und finden nur dann unser klinisches Interesse. Wir achten auf Turmschädelbildung, Ptosis congenita, beiderseits fehlende Cornealreflexe, doppelten Haarwirbel, abnorme Stirnbehaarung (Pelzmützenhaar), geschlechtswidersprechende Körperbehaarung, hohen Spitzgaumen, fehlenden Würgreflex, Ohranomalien, zusammengewachsene Augenbrauen, Furchenzunge, Gebißanomalien wie z.B. fehlende Zahnanlage, falsche Zahnstellung oder doppelte Zahnleiste. An *psychischen* Stigmen finden wir ebenfalls partielle Infantilismen und außerdem alle möglichen psychopathologischen Verhaltensweisen. Eine Asynchronie der Entwicklung (Retardierung) ist ein biologisches Kennzeichen, das vielen Neurosen gemeinsam ist (Kretschmer).

f) Der psychische Befund

Er stellt seelische Symptome und Eigenschaften — die der Patient in der biographischen Anamnese meist nicht erwähnt — nach objektivem Urteil des Untersuchers zusammen und stützt sich demgemäß auf eine längere Beobachtungszeit des Patienten. Werturteile sind darin ebenso zu vermeiden wie die in so vielen Krankenblättern vermerkte Selbsttäuschung: „Psychischer Befund unauffällig". Auf das, was in einem psychischen Befund enthalten sein soll, kann hier nicht näher eingegangen werden. Es sei nur vermerkt, daß bei den meisten vegetativen Regulationsstörungen die Labilität ebenso das psychische wie das physische Verhalten betrifft, und daß die Diskrepanz zwischen Reiz und Reizantwort hier wie dort besteht. Ermüdbarkeit, Empfindsamkeit und Reizbarkeit (reizbare Schwäche) sind ebenso wie Störungen der Konzentration und der Aufmerksamkeit durchgehende psychische Symptome des Nervösen, und eine unzweckmäßige Verteilung von Hemmung und Antrieb spiegelt sich in allen Eigenschaften. Auf ein Symptom sei schließlich mit besonderem Nachdruck hingewiesen: *die Untergrundsdepression* (K. Schneider), für die das „reaktive Herausgerede" so bezeichnend ist. Sie ist Ausdruck der gestörten vegetativen Sphäre schlechthin. Die ängstlich-depressiven Zustände mit starken vegetativen Beschwerden werden neuerdings sehr schlecht als vegetative Depressionen bezeichnet. Die Bedeutung der Abgrenzung vitaler Verstimmungszustände vor allem von der endogenen Depression soll hier besonders betont werden.

g) Röntgenuntersuchung

Sie kommt als Ergänzung des vegetativen Status in Frage bei der Beurteilung der Wirbelsäule (Spina bifida, Blockwirbelbildung, Frakturen, Einengung der Foramina intervertebralia, Osteochondrose, Kyphosen und Skoliosen), der Erkennung von Glomustumoren und bei der Beurteilung des Zwerchfelltonus. Außerdem gestattet die Pneumoencephalographie eine (vorsichtige) Beurteilung des 3. Ventrikels und der übrigen Hirnhohlräume. Man wird nur in bestimmten Fällen auf sie zurückgreifen müssen (vgl. organische Hirnleistungsschwäche). Die Aufnahme der Sella turcica läßt knochenzerstörende Prozesse bei Hypophysentumoren erkennen. Wichtige Hinweise ergibt die Röntgenaufnahme des Schädels in zwei Ebenen.

h) Die Laboruntersuchungen

Die zahlreichen pharmakologischen Testmethoden haben noch keinen festen Platz in der vegetativen Diagnostik. Eine einmalige Untersuchung besagt naturgemäß ohnehin nichts, und bei Wiederholungen sieht man — entsprechend der allgemeinen Labilität — nur eine Konstanz: *die Inkonstanz der Ergebnisse*. Man sollte bei ihrem zweifelhaften diagnostischen Wert die Patienten möglichst damit verschonen und die mit ihnen „bewiesenen" Arzneimittelwirkungen nicht allzu ernst nehmen.

4. Die speziellen Organfunktionsstörungen

Durch die oben beschriebene klinische Untersuchung der objektiven vegetativen Störungszeichen, durch einfache Provokationsmethoden sowie durch eine Erfassung von ätiologischen Faktoren, die allein durch Inspektion und Palpation festzustellen sind, können wir schon eine Vielzahl vegetativer Regulationsstörungen diagnostizieren und uns ihren mehrdimensionalen Aufbau erklären. Je mehr wir uns mit einem solchen Untersuchungsgang vertraut machen, desto häufiger werden wir auch einen somatischen Kern bei nervösen Beschwerden sehen lernen. Nichtssagende Sammeldiagnosen und voreilige negative Beurteilungen werden einer exakteren klinischen Analyse der gestörten Funktion weichen, bei welcher der Betrachtung

der erkrankten Person dieselbe Bedeutung zukommt wie der Erfassung ihrer Symptome.

Nach der Besprechung allgemeiner vegetativer Symptome, die uns bereits bei der Untersuchung des vegetativen Nervensystems auffielen, wenden wir uns nun den eigentlichen *Organfunktionsstörungen* aus dem Bereich des Internisten zu. Hier ist die Diagnose oft nicht einfach, weil es keine spezifische funktionelle Symptomatik gibt, und weil grundsätzlich jedes funktionelle Symptom in gleicher Weise auch einmal bei einer organischen Erkrankung auftreten kann. Die funktionellen Störungen können somit aus didaktischen Gründen nicht anders als im Zusammenhang mit sämtlichen Krankheiten eines Organs beschrieben werden und sind in diesem Lehrbuch in den entsprechenden Kapiteln abgehandelt. Auch solche organische Krankheitsbilder, bei deren Zustandekommen psychische Faktoren wesentlich bestimmend sind, wie Ulcuskrankheit, Hypertonie, Asthma bronchiale usw., werden in den einzelnen Abschnitten im Zusammenhang besprochen. Sie können hier nur noch einmal als Symptome einer eingeschränkten vegetativen Funktionstüchtigkeit nach Funktionskreisen geordnet und unter dem neuen Gesichtspunkt der vegetativen Störungen ins Gedächtnis zurückgerufen werden. Darüber hinaus soll auf einige häufige Kombinationen von funktionellen Symptomen, denen große klinische Bedeutung zukommt, näher eingegangen werden. Die einzelnen Funktionsstörungen und deren „Organdialekt" habe ich in meiner „Psychotherapie-Fibel" * im Zusammenhang dargestellt.

a) Funktionelle Kreislaufstörungen („Herzneurosen")

Anatomisch-physiologische Vorbemerkungen. Das Herz bezieht seine präganglionären sympathischen Fasern aus den Segmenten Th_{1-4}. Postganglionär bilden sie den Plexus cardiacus, der zu den Coronargefäßen und zum Herzmuskel zieht. Die parasympathischen Vagusfasern aus dem Hals- und oberen Thorakalbereich gehen mit diesem Plexus cardiacus teilweise synaptische Verbindungen ein oder ziehen in die Wände der Vorhöfe, postganglionär zu der Vorhofmuskulatur, dem Sinusknoten, dem Atrioventricularbündel und den Coronargefäßen. Die vegetativen Fasern wirken tonusregulierend auf das Herz. Physiologisch besteht eine antagonistische Innervation. Die ergotrope Reaktionsweise beschleunigt, die histotrope verlangsamt die Herzschlagfolge. Das weitverzweigte terminale Fasernetz ist zu motorischen und sensiblen Leistungen fähig, die beide nicht leicht zu trennen sind.

1. Neurosensible Innervationsstörungen sind sehr häufig. *Das sensible Herz* (der in letzter Zeit häufig benutzte Terminus „sensitives Herz" ist sachlich unrichtig) kann unter anderem lediglich eine Verminderung der afferenten Reizschwelle ohne sonstige Kreislaufstörungen aufweisen. Dies äußert sich *subjektiv* in Mißempfindungen und Schmerzen in der Herzgegend, in pektanginösen Zuständen mit reflektierten Schmerzempfindungen in der linken Schulter und im linken Arm, in Herzstichen, Beklemmungen, Atemnot und Herzangst sowie in einer gesteigerten Wahrnehmung der Herzaktion. Dies wird als Herzklopfen, Herzstolpern, Aussetzen, Wegbleiben, Reiben, Schaben, Kratzen wahrgenommen oder als dumpfes, lautes, schwaches, dünnes oder leises Schlagen geschildert.

Es kann auch zu einer veränderten *reflektorischen Selbststeuerung* des Herzens kommen, die oft mit Rhythmusstörungen einhergeht. Der hierher gehörige gastrokardiale Symptomenkomplex (Roemheld) wird bei der Aerophagie beschrieben.

2. Neuromotorische Kreislaufstörungen gehen mit einer Veränderung der Herzaktivität, mit Blutverteilungsstörungen und mit Weiter- oder Engerstellung der peripheren Gefäße und damit auch mit deutlichen Schwankungen von Pulszahl, Atemfrequenz und Blutdruck einher.

Die objektiven Störungszeichen am Kreislauf sind Pulslabilität, besonders bei Lagewechsel, Extrasystolien, Blutdruckabnormitäten, schwankende Ton- und Geräuschqualitäten, die nach Belastung ausbleiben, betonte respiratorische Arrhythmien bis zum sinoauriculären Block sowie Herzpalpationen. Eine lebhaft pulsierende Bauchaorta ist häufig zu tasten. *Röntgenologisch* findet man oft ein „Tropfenherz", das erhebliche Füllungsschwankungen bei der Untersuchung im Stehen und Liegen erkennen läßt. Funktionelle Fehlregulationen gehen nicht selten mit Veränderungen im EKG einher.

Eine diagnostisch brauchbare *Belastungsprüfung* hat Schellong angegeben. Näheres über sie und die funktionellen Kreislaufstörungen und ihre differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber organischen Herz- und Gefäßerkrankungen ist dem Kreislaufkapitel zu entnehmen.

3. Das Schulter-Handsyndrom wurde vor einigen Jahren (1947) als Syndrom der reflektorischen sympathischen Dystrophie der oberen Extremitäten beschrieben. Es handelt sich um die Sudecksche Reflexdystrophie vorwiegend bei Erkrankungen des Herzens, der Halswirbelsäule und der Armgefäße (z. B. nach intraarteriellen Injektionen). Herzinfarkt und Angina pectoris sind als auslösende Ursache am häufigsten. Aber auch andere Herzerkrankungen wie Endocarditis lenta und Rechtsüberlastungen bei pulmonalen Erkrankungen (z. B. Emphysem) spielen eine Rolle.

* 3. Auflage, Stuttgart 1967.

Klinisch kommt es in wechselndem Zeitintervall, meist zwischen 14 Tagen und 8 Wochen, zu neurodystrophischen Störungen im Bereich der oberen Extremitäten. Es treten zunächst Schmerzen in der Hand und in der Schulter auf, die als brennend, heiß und trocken, ziehend, stechend oder bohrend bezeichnet werden. Die Haut wird glatt und glänzend (atrophisch). Es treten Ödeme des Handrückens und des Ellbogens auf. Die Patienten klagen über ein Spannungsgefühl in der Hand. Schließlich kommt es zu Bewegungseinschränkungen der Finger, der Faustschluß wird unmöglich. Die Erscheinungen kommen ein- und beidseitig vor.

Pathogenetisch liegt ihnen eine Reflexdystrophie zugrunde, die von einem reaktiven Knochenumbau über die Dystrophie zur Endatrophie vor allem des Handskelets führt. Gleichzeitig kommt es zu atrophischen Veränderungen der Bänder, Gelenkknorpel, des Unterhautfettgewebes und der Haut. Die Diagnose wird durch Röntgenuntersuchung gesichert. Man sieht nach längerem Intervall eine fleckige Sudecksche Atrophie. Die *Prognose* ist auch dann noch günstig.

Die *Therapie* besteht in Stellatumblockaden, Bindegewebs- und Streichmassage. Auch durchblutungsfördernde Medikamente und Armbäder sind angezeigt.

Wahrscheinlich gibt es auch von anderen Organen außer dem Herzen ausgelöste Reflexdystrophien. So sahen wir z. B. öfters eine rechtsseitige Periarthritis humeroscapularis bei Erkrankungen der Gallenblase. Dasselbe kommt auch bei Erkrankungen von Thoraxorganen vor. Hier wird die Klinik noch manche Zusammenhänge zu klären haben.

4. Der spastisch-atonische Symptomkomplex peripherer Durchblutungsstörungen manifestiert sich klinisch in vielerlei Erscheinungsformen, die von den Zeichen leichter Durchblutungsnot über schmerzhafte Gefäßspasmen bis zur morphologischen Gefäßschädigung und zur Gangrän reichen. In den vergangenen Jahren hat sich immer mehr die Ansicht durchgesetzt, daß es sich dabei nicht um selbständige Krankheitsbilder handelt, sondern um Stadien einer einheitlichen Genese, bei der die konstitutionelle Gefäßschwäche — bei zusätzlichen somatogenen und psychogenen Einflüssen — einen richtunggebenden Faktor darstellt. Bei Verengerung des arteriellen Anteils der Strombahn tritt eine ischämische Reaktion auf, die bei gleichzeitiger Constriction der Capillaren und Venen von einer Blässe des entsprechenden Hautgebietes bis zur kalkweißen Entfärbung begleitet ist. Kältereize oder seelische Erregungen lösen bei entsprechender Veranlagung und Tätigkeit („Waschfrauenkrankheit") kurzdauernde vasoconstrictorische Anfälle aus, die mit *Leichenfingern* (Digiti mortui) einhergehen. Sie treten einseitig und symmetrisch auf und beschränken sich oft auf den 2. und 3. Finger. Besteht bei der Vasoconstrictorenkrise keine venöse Einengung, oder tritt zu einem Ateriolenspasmus eine Venenerweiterung, so kommt es wegen des peripheren O_2-Defizits zu einer lokalen Cyanose, die sich zuerst als Akrocyanose in den Endstromgebieten zeigt. Oft bestehen blasse und bläulichrote Stellen nebeneinander. Diese *Cutis marmorata* sehen wir bei der Erythrocyanosis crurum puellarum der Mädchen während und nach der Pubertät. Auch hierbei handelt es sich um harmlose, meist symmetrische Erscheinungen mit Bevorzugung der Finger und der Füße samt Unterschenkeln, die selten mit Paraesthesien oder undefinierbarem Schmerz einhergehen. Ähnliche Bilder macht die Ergotaminvergiftung, die bei uns nur noch als Folge medikamentöser Überdosierung auftritt. Ein verminderter Vasotonus im gesamten arteriovenösen Abschnitt geht mit rötlicher Verfärbung der Haut einher und wird als *Erythralgie* bezeichnet. Während es sich bei all diesen Durchblutungsstörungen noch um rein funktionelle handelt, stehen beim Symptom der Erythromelalgie bereits morphologische Schädigungen im Vordergrund, wobei die hellrote Verfärbung der distalen Extremitäten anzeigt, daß eine arterielle Gefäßerweiterung entscheidend ist. Sie tritt meist einseitig auf, ist oft auf einen umschriebenen Abschnitt lokalisiert und geht mit einer gesteigerten Hauttemperatur und zuweilen heftigsten Schmerzen einher. Funktionelle Durchblutungsstörungen, die im phasischen Wechsel mit den eben beschriebenen Symptomen vorkommen können, führen allmählich zu immer schwererwiegenderen symmetrischen Vasoconstrictorenkrisen, die schließlich das Vollbild des *Morbus Raynaud* (1862) zeigen (s. I, S. 554). Die morphologischen Veränderungen beschränken sich auf die Arteriolen bei normalen Extremitätengefäßen und führen in den Endstadien zu Ulcerationen und schließlich zur Gangrän der Finger- und manchmal der Zehenspitzen. Trophische Begleitsymptome sind häufig, und die Nekrosen können selbst auf die Knochen der Endphalangen übergreifen. Die Erkrankung ist außerordentlich schmerzhaft. Sie bevorzugt vaso- und affektlabile Persönlichkeiten mit übererregbarem vegetativem Nervensystem, meist Frauen des mittleren Lebensalters. Es gibt auch symptomatische Raynaud-Fälle, so etwa im Verlauf einer Arsenpolyneuritis, da Arsen eine besondere Affinität zum vegetativen Nervensystem aufweist (Pathogenese und Therapie s. Kreislaufkapitel).

b) Funktionelle Atemstörungen („Atemneurosen")

Anatomisch-physiologische Vorbemerkungen. Lunge und Bronchien werden großenteils von Vagusfasern innerviert, die zentrifugale Impulse aus dem Atemzentrum in der Medulla oblongata erhalten und im Rahmen des Selbststeuerungsprinzips (Hering-Breuer) auch zentripetale Äste enthalten. Wie wir bei der Besprechung des Zwerchfells bereits gesehen haben, verlaufen im Plexus pulmonalis auch sympathische Fasern, die vom N. phrenicus stammen, der neben spinalen motorischen Elementen andere sympathische Fasern für die autonome Mitinnervation des Zwerchfells und für die Anastomosenbildung mit dem Plexus coeliacus enthält. Die sensiblen Leistungen der Lungeninnervation wurden bereits erwähnt. In letzter Zeit lieferte die Klinik zahlreiche Beweise für eine segmentale Innervationsweise. Selbst zentrale segmentbegrenzte Lungenödeme wurden gesehen. Es ist sicher, daß nicht nur die Bronchien, sondern auch die Alveolen kontraktionsfähige vegetativ versorgte Elemente besitzen (vgl. Kontraktionsatelektase). Bei der Lungenblähung sind wahrscheinlich ebenfalls funktionelle Faktoren beteiligt.

1. Die Hyperventilation. Werden subjektiv bedrohlich erscheinende Beschwerden ängstlich überwertet, so geht dies oft mit einer vertieften Atmung einher, die ja auch regelmäßig zusammen mit einer erhöhten Herzfrequenz seelische Aufregungen begleitet. Wir sehen das häufig bei Magenausheberungen und anderen diagnostischen Eingriffen. Auch durch das forcierte Kerzenausblasen an den Weihnachtstagen kommen gehäuft hyperventilationstetanische Zustandsbilder zum Arzt. Die Hyperventilation ruft durch eine Alkalose und Calciumentionisierung eine Steigerung der neuromuskulären Erregbarkeit hervor. Bei schon ohnedies verspannten und nervösen Menschen mit erhöhter Krampfbereitschaft kann dies bis zur Auslösung eines tetanischen Anfalls führen (s. S. 536). Bei Postencephalitikern und Herzkranken kommt es gelegentlich spontan zur Hyperventilation. Bei Kindern mit noch labilem vegetativem Nervensystem können durch willkürliche Überatmung leicht tetanische Krampferscheinungen ausgelöst werden, was oft klassenweise z.B. während des Lateinunterrichts als Scherz-Wettbewerb geübt wird.

2. Der funktionell-dyspnoische Stridor („Kehlkopfneurose"). Längst nicht jede Atemnot ist asthmatisch. Viele vorwiegend psychogenen Atembehinderungen resultieren aus einem gestörten Bewegungsmodus der Stimmlippen. Sie gehen mit hochgradiger Atemnot und beängstigendem Stridor einher und erwecken oft den Verdacht auf Diphtherie, Fremdkörperaspiration, Stimmritzenkrampf oder Posticuslähmung. Die Patienten sind meist von panischer Angst vor dem Ersticken geplagt und machen dadurch nicht selten einen schwer leidenden Eindruck. Ebenso wie die Atmung ist auch die Stimmgebung gestört. Objektiv klärt der laryngoskopische Befund das Bild. Die Stimmlippenbewegungen sind bei der Inspiration und bei der Phonation den physiologischen Bewegungen genau entgegengerichtet, so daß eine Koordinationsstörung zentraler Impulse für die Kehlkopffunktion angenommen werden muß.

3. Die Phrenokardie („Zwerchfellneurose"). Sie ist eine sehr häufige Tonusstörung des Zwerchfells. Ähnliche Störungen werden auch als „pulmonale Dystonie" oder „Asthma ohne Asthma" beschrieben. Diese Atemstörung äußert sich klinisch in 3 Kardinalsymptomen.

Wir finden *subjektiv:*

1. Thoraxschmerzen und Mißempfindungen synchron oder unabhängig von der Atmung. Es besteht in der Höhe des Zwerchfellansatzes ein beengendes oder drückendes „Gürtelgefühl", das auch gelegentlich schmerzhaft ist und als Seitenstechen bezeichnet wird. Beim Einatmen glauben die Patienten gegen einen Widerstand oder ein großes Gewicht atmen zu müssen, so daß das typische Gefühl des „Atemkorsetts" entsteht. Außerdem wird oft über Spontanschmerzen unter den Schlüsselbeinen, in beiden Schultern oder zwischen den Schulterblättern geklagt.

2. Besteht *eine inspiratorische Dyspnoe.* Das subjektive Leitsymptom ist die Klage über das „Nichtdurchatmenkönnen", ein Gefühl, als müsse man gegen Widerstand atmen, das in typischer Weise wie folgt geschildert wird: „Es hemmt beim Schnaufen", „es drückt wie ein Panzer", „der Brustkorb preßt gegen die Atmung", „das Schnaufen kommt nicht über den Berg" usw. Durch den aktiven Zwerchfelltiefstand kommt es aber auch zu einem Trommelbauch, der mit *„diaphragmaler Tympanie"* und mit rhythmisch ertönender *Borborygmie* (Gurren und Kollern) bei verminderter Atemfrequenz (betontes Inspirium) einhergeht. Die Patienten machen einen geradezu besorgniserregenden Eindruck, und die Differentialdiagnose fällt oft nicht leicht. Schließlich finden wir fast immer

3. subjektive Sensationen von seiten des Kreislaufs, die bei der gleichzeitigen Lippencyanose auf die falsche Spur führen können.

Objektiv finden wir:

1. oft *reflektorische Zonen* im Gebiet von C_{3-5}, noch häufiger solche infraclaviculär, über beiden Schultern und zwischen den Schulterblättern in Höhe von Th_2.

2. Besteht häufig ein tastbarer *Zwerchfellring.* Entsprechend zeigt das *Atemdiagramm* eine hochgradige *Zwerchfelltonussteigerung.* Durch den aktiven Tiefstand fühlt man nicht selten die Leber (und denkt fälschlicherweise an eine Leberstauung), deren Dämpfung jedoch nicht verbreitert ist. Der tympanitische Leib ist in den Intervallen weich. Differentialdiagnostisch ist daran

zu denken, daß echter Meteorismus mit Zwerchfellhochstand und beschleunigter Atmung einhergeht.

3. Bestehen schließlich *Kreislaufsymptome* wie eine gelegentliche Lippencyanose, ein betonter 2. Pulmonalton sowie eine Puls- und Blutdrucklabilität.

Die Ursachen der phrenokardischen Beschwerden sind sehr vielfältig. Sie setzen oft nach unphysiologischer Mehrbeanspruchung des Zwerchfells am Punctum majoris irritationis ein, etwa nach dauernden Hustenstößen bei Grippe, nach längerer ungewohnter Körperhaltung und nach Ermüdung bei großen Anstrengungen. Daneben kommen praktisch sämtliche vegetativen Organinnervationsstörungen aus dem Bereich des Brust- und Bauchraums in Frage, die dem Zwerchfell nervöse Impulse über den Plexus phrenicus mitteilen; dessen sensiblen und motorischen vegetativen Störungen haben eine zentrale Stellung innerhalb der funktionellen Diagnostik, die klinisch leicht unterschätzt wird. Die psychische Auslösung steht auch bei der Phrenokardie an erster Stelle.

4. Der Singultus (Schluckauf, Gluckser) ist eine weitere Form der Zwerchfellneurose. Er wird durch einen klonischen Zwerchfellkrampf ausgelöst, dessen Ursachen sowohl zentrale (Encephalitis, Hirntumor) als auch periphere Reizungen des N. phrenicus sein können. Entsprechend dessen ausgedehnter Geflechtbildung (vgl. S. 526) kann ein Singultus bei Erkrankungen des Perikards, der Pleura und des Peritoneums auftreten. *Klinisch* sehen wir ihn deshalb als Folge von Operationen oder carcinomatösen Wucherungen im Bereich des Abdomens. Auch bei längerer postoperativer Stuhlverhaltung tritt er gelegentlich auf, ebenso bei Infektionskrankheiten wie Pneumonie, Malaria und Ruhr sowie bei äußeren Traumen, die den Leib treffen (Plexus solaris). Auch bei hastigem Essen und Trinken (Säuglinge) oder beim Genuß sehr kalter Getränke kann es reflektorisch zum Schluckauf kommen. Auch eine rein psychische Auslösung ist bekannt. Hier spielen plötzliche affektive Erschütterungen, vor allem der Schreck, die wesentlichste Rolle. Der Singultus tritt einseitig und doppelseitig auf. Die *Seitendiagnose* zeigt die Röntgendurchleuchtung. Dabei wird ein ruckartiges Tiefertreten des Zwerchfells gesehen. Die *Therapie* besteht in suggestiver Beruhigung und Ablenkung. Wiederholtes langes Anhalten des Atems kann ebenso wirksam sein wie plötzliche Kältereize (Eisstückchen in den Nacken). Das lästige Symptom kann durch Schreckreize ebenso entstehen wie verschwinden. In hartnäckigen Fällen sind lokalanaesthetische oder mechanische Eingriffe (Quetschungen) am N. phrenicus nicht zu umgehen. Sondierungen mit der dicken Magensonde (etwa 10 min) ist oft wirksamer als chirurgische Eingriffe.

c) Funktionelle Verdauungsstörungen („Magen- und Darmneurosen")

Anatomisch-physiologische Vorbemerkungen. Der Gastrointestinaltrakt enthält sympathische Fasern, die über die thorakalen und lumbalen Splanchnicusnerven zu den Plexus coeliacus, Plexus mesentericus superior und inferior und von hier postganglionär mit den Blutgefäßen zu den verschiedenen Verdauungsorganen ziehen. Die parasympathischen Elemente werden erst im Auerbachschen und im Meissnerschen Plexus unmittelbar in der Darmwand synaptisch umgeschaltet. Dabei versorgen die Vagi den oberen Abschnitt etwa bis zur Flexura lienalis, während die untere Hälfte der Intestinalorgane Fasern aus dem sacralen Parasympathicus bezieht. Der Willkürmotorik unterliegt nur der Sphincter ani externus, der aus S_4 (Plexus pudendus) versorgt wird. Schmerzempfindungen leiten die Nn. splanchnici superior und inferior. Es herrscht eine antagonistische Innervationsweise. In der histiotropen Phase sind Motilität (Peristole und Peristaltik), Tonus, Durchblutung und Sekretion einschließlich Speichel- und Pankreassaft gefördert, in der ergotropen gehemmt, woraus eine längere Verweildauer der Speisen resultiert. Bei den vegetativen Innervationsstörungen im Bereich der Verdauung kann die *sensible*, die *motorische* oder die *sekretorische* Leistung betroffen sein.

1. Motilitäts- und Sensibilitätsstörungen treffen wir in Form der vielfältigen *Spasmen* im gesamten Intestinaltrakt vom Zungenkrampf bis zum Spasmus des Sphincter ani. Häufig bestehen gleichzeitig *Appetitstörungen.*

Subjektiv äußern sich die Beschwerden in Mißempfindungen, wie Druck- und Völlegefühl, in mehr oder minder starken Schmerzen bis zu kolikartigen Krämpfen. Im Bereich des Halses klagen die Patienten über Würgreiz, Globusgefühl und Schluckbeschwerden, denen z. B. ein *Oesophago-* oder *Kardiospasmus* zugrunde liegt. Magenbeschwerden sind meist von der Nahrungsaufnahme unabhängig. Sie gehen gelegentlich mit *Pylorospasmus* und Erbrechen einher. Vorwiegend bei Debilen kommt es zum Wiederkäuen der Speisen (Rumination). Manchmal treten Choledochusspasmen auf.

Objektiv sehen wir bei ängstlich-nervösen Patienten bei der Aufnahmeuntersuchung recht häufig eine positive Ehrlichsche Aldehydreaktion im Harn, die ohne Bettruhe und ohne Medikation nach entsprechender Anpassung und Beruhigung von selbst wieder verschwindet. *Dyskinesien* der übrigen *Gallenwege* sind häufig und gehen oft denen des Ductus pankreaticus parallel. Der Leib ist häufig gebläht. Als Folge des nervösen *Luftschluckens* besteht eine unangenehme *Flatulenz. Retroperistaltik* in manchen Darmabschnitten behindert die Nahrungspassage ebenso wie die spastische oder die atonische *Obstipation.* Die *Diarrhoe* ist Zeichen gesteigerter Darmmotilität. Die *Colitis mucosa* und die

Colitis ulcerosa sprechen ebenso wie die chronische habituelle Obstipation oft besonders günstig auf psychotherapeutische Maßnahmen an.

2. Sekretionsanomalien des Magens kommen, nach tierexperimentellen und klinischen Beobachtungen zu schließen, häufig durch nervöse Vermittlung zustande. *Subjektives* Leitsymptom ist das unangenehme *Aufstoßen (Sodbrennen)*, das häufiger als fad- oder übelschmeckend, seltener als sauer bezeichnet wird. Es besteht manchmal eine Abneigung gegen sauere, häufiger gegen süße Speisen (Gärungsprodukte). Dem entspricht auch der *objektive* Befund: Die Titration ergibt nur relativ selten (bei vagoton Stigmatisierten) eine Hyperacidität, dagegen häufig eine Hypo-, gelegentlich auch Anacidität, die sogar histaminrefraktär sein kann. Vor allem erleben wir dies häufig bei den vorwiegend sympathicoton stigmatisierten Frauen. Eine Normalisierung der Werte kann man gelegentlich durch rein psychotherapeutische Maßnahmen, z. B. durch Hypnosen, erzielen. Selbst histaminrefraktäre Achylien können so beseitigt werden.

3. Der nervöse Reizmagen (Westphal) (nervöse Dyspepsie) soll deshalb besonders erwähnt werden, weil er viel häufiger ist als die oft zu Unrecht diagnostizierte akute oder chronische Gastritis, deren Symptomatologie er entspricht. Von ihr unterscheidet er sich praktisch nicht. Entzündliche Erscheinungen fehlen meist. Wir finden dagegen oft eine übermäßige Bildung von Magensaft und Schleim sowie Aciditätsstörungen. Röntgenologisch sieht man eine verstärkte Peristaltik sowie erhöhte und verbreiterte Schleimhautfalten. Eine solche Motilitätsstörung kann beim vegetativ Labilen schon auf den unphysiologischen Bariumbrei zustande kommen, weshalb die Diagnose Gastritis aus solchen Befunden nicht gerechtfertigt ist. Entscheidende diagnostische Kriterien für die Diagnose sind die Erfolglosigkeit wochen- und monatelanger organgerichteter Therapie und der psychische Gesamtaspekt.

Man sollte ebenso wie bei den Cholecystopathien auch bei dyspeptischen Störungen des Magens dann eine lokale medikamentöse Therapie einleiten, wenn objektive Befunde vorliegen, wie z. B. massenhaft Leukocyten im Sediment von Magen- oder Gallensaft, bakteriologische Befunde, Verwachsungen oder Gallensteine.

4. Die Aerophagie (Luftschlucken) erfordert deshalb eine eigene Darstellung, weil sie als festes Symptomenbild selten richtig erkannt wird. Meist werden die Patienten unter den Fehldiagnosen Coronarinsuffizienz, Herzinfarkt, paroxysmale Tachykardie, Phäochromocytom, Magenulcus, Gallenkolik, Lebercirrhose, am häufigsten aber als Ileus stationär aufgenommen. Die Therapie ist dagegen bei richtiger Diagnose eine Domäne des Hausarztes. Normalerweise schluckt jeder Mensch etwas Luft mit der Nahrung (Magenblase) und stößt sie gelegentlich wieder aus. Luftschlucken und Aufstoßen sind nun bei der Aerophagie abnorm gesteigert, das sinnvolle Reflexgeschehen gestört. Die Patienten geben jedoch nie spontan an, daß sie Luft schlucken, und nur selten erfährt man — und dann nur auf Befragen —, daß sie aufstoßen. Beides erfolgt oft in Paroxysmen, bei denen keine Schluckbewegungen beobachtet werden. Dagegen bestehen immer Schmerzen unter dem Brustbein als Zeichen eines *Oesophagospasmus*. Die Anfälle können bedrohlich aussehen und die Familie in Aufregung versetzen. Von uns ist daher der Begriff „*paroxysmale Aerophagie*" geprägt worden.

Weitere *subjektive* Beschwerden sind Globusgefühle im Hals, Völleempfindung in Magen und Leib, Blähungen großen Ausmaßes (Trommelbauch) mit starker geruchloser Flatulenz. Dabei wird meist angegeben, daß die Luft schwer durchgeht, so daß ileusartige Bilder häufig sind. Die obligatorischen Sensationen von seiten des Herzens werden sicher nicht nur, wie Roemheld bei der Beschreibung des gastrokardialen Symptomenkomplexes annahm, durch mechanische Verdrängung, sondern auch reflektorisch über den Plexus phrenicus ausgelöst. Die Erscheinungen gehen oft mit großer Angst einher und klingen häufig mit einer auffallenden Harnflut — selten auch Stuhlentleerung — aus, wie wir das auch bei anderen vegetativen Anfällen sehen.

Die *objektiven* Befunde sind recht dürftig. Oft findet man noch nicht einmal eine vermehrte *Luftfüllung des Magens*, besonders dann, wenn Paroxysmen vorausgegangen sind. Wir sahen praktisch immer eine *Subacidität*, oft eine Anacidität des Magensaftes, die die *Gasbildung* und den pathologischen Schluckmechanismus begünstigte. Beides schwindet meist schlagartig bei Medikation mit Acidolpepsin oder Enzynorm. Nur selten ist die Aerophagie Begleitsymptom organischer Erkrankungen wie Angina pectoris, Ulcus ventriculi, Gastritis, Cholecystitis oder Zwerchfellähmung. Aber auch solche Anlässe werden meist psychogen fixiert und neurotisch verarbeitet. Bei Patienten über 50 Jahren ist meist auch dann eine coronare Durchblutungsnot mit vorhanden, wenn die Symptomatik ursprünglich psychogen war. Darauf ist in der Therapie zu achten.

Die Ursachen sind somit fast immer psychogen. Der Mechanismus wird nicht, wie meist

angenommen, nur durch Mitschlucken von Luft beim Essen oder durch Leerschlucken ausgelöst, sondern es besteht eine *pathologische Eigenperistaltik des Oesophagus*, welche die Luft in den Magen befördert. Oesophagospasmen werden bei der Aerophagie praktisch immer gesehen. Ihnen entspricht wohl der regelmäßig vorhandene Schmerz unter dem Brustbein. Auf eine *pathologische Atmung*, also eine verstärkte Inspiration oder eine „Schnappatmung" mit paradoxer Atmung, wird immer wieder hingewiesen. Sie unterstützt sicherlich in manchen Fällen die Aerophagie, denn durch den erhöhten Zwerchfelltonus kann der Patient nicht genügend durchatmen und benötigt nicht soviel Luft, wie er in seiner Angst „abzuschnappen" inspiriert. Es handelt sich bei der Aerophagie häufig um Menschen, die sich bei der Lebensbewältigung mehr zumuten, als sie verarbeiten können, bei denen das „Angebot" die „Nachfrage" übersteigt, so daß es zu einem *Mißverhältnis zwischen Wollen und Können* kommt. In ihrem seelischen Verhalten sind solche Menschen introvertiert und haben die Neigung, alles „hinunterzuschlucken". Tatsächlich sind es oft bedauernswerte „arme Schlucker".

5. Die Obstipation ist in vielen Fällen ebenso wie die **Colitis mucosa und ulcerosa** erlebnismäßig bedingt (organische Ursachen s. S. 84, 90). Das „Zurückhalten" des Kotes geht so oft mit einer „Zurückhaltungstendenz" im Bereich der Erlebnisverarbeitung einher, daß wir diese Tatsache bei der gezielten Exploration stets berücksichtigen. Im Bereich des Besitzstrebens finden wir als Ausdruck dieser Tendenz den Geiz. Die Obstipation der chronischen Geizhälse und Pfennigfuchser ist geradezu sprichwörtlich. Sind ideelle Werte im Bereich des Geltungsstrebens betroffen, so entsprechen den materiell Sparsamen die Ehrgeizlinge. Auch Hingabestörungen im Gebiet des Sexualstrebens (z.B. Frigidität) gehen oft mit Stuhlverhaltung einher. Wir finden dementsprechend bei Erhebung der biographischen Anamnese häufig unangenehme — nicht selten sexuelle — Erlebnisse, die verborgen und verheimlicht werden sollen, und die zeitlich mit dem Beginn der Obstipation zusammenfallen. Aus obigen Gründen ist der Obstipierte nicht selten ein Kontaktgestörter. Ein typisches Beispiel einer hochgradigen psychogenen Stuhlverhaltung ist auf S. 561 dargestellt, worauf wir hier ausdrücklich verweisen.

Die Therapie ist eine vorwiegend psychische. Meistens genügen aber physiologische Reflexbahnungen (autogenes Training, Hypnose) oder lediglich allgemeine Ratschläge der Lebensführung. Oft wird man jedoch ohne analytische Kenntnisse nicht auskommen.

6. Das Dumping-Syndrom bezeichnet funktionelle Anfälle bei Magenresezierten oder bei Sturzentleerung. Die verschiedensten Theorien über die Pathogenese wurden aufgestellt (siehe S. 55). Die in den untersuchten Fällen erhobenen Laborbefunde (z.B. Hypoglykämie) sind jedoch sicherlich Folge, nicht Ursache des Leidens. Es handelt sich wahrscheinlich um eine vegetative Regulationsstörung bei primär labilen Persönlichkeiten (Ulcusträger), bei denen die Operation mit deren Folgen (Sturzentleerung) eine neuerliche Belastung für das vegetative Nervensystem darstellt.

d) Funktionelle Störungen des Wasserhaushalts

1. Die Polydipsie ist ein Leiden (keine Trunksucht), bei der viele Liter Wasser täglich getrunken werden. Dies führt zu einer sekundären Polyurie. Es liegen meist Störungen im Bereich des Trieblebens zugrunde. Häufig besteht gleichzeitig eine Polyphagie. Die Abgrenzung der psychogenen Polydipsie vom

2. Diabetes insipidus (primäre Polyurie) wurde auf S. 282 beschrieben. Es sei ergänzend erwähnt, daß nirgends die Grenzziehung zwischen strukturell und funktionell bedingter Erkrankung schwieriger ist als hier. Dies kommt auch in der therapeutischen Situation zum Ausdruck. Man kann nicht selten sicher organische Fälle ohne Schwierigkeiten psychoanalytisch auflösen und sogar bessern, während bei vermeintlich psychogenen Polydipsien entgegen dem Ausfall der Funktionsproben schließlich doch organische Läsionen festgestellt werden.

3. Reflektorische Polyurien werden als sog. Harnflut nach den meisten anfallsartig auftretenden vegetativen Beschwerden (Migräne, Tetanie, Aerophagie, Dumping-Syndrom) und nach epileptischen Anfällen beobachtet.

4. Die Oligodipsie kommt selten als isoliertes Symptom vor. Sie besteht immer zusammen mit Appetitlosigkeit bei der psychogenen Anorexie.

5. Die primäre Oligurie ist gar nicht so selten, wie in der Literatur behauptet wird. Wir sahen sie öfters nach organischen Gehirnerkrankungen, aber auch bei psychogenen Störungen ohne nachweisbaren organischen Befund. Klinisch ist das Bild gekennzeichnet durch verminderten Durst und kleine Harnmengen mit hohem spezifischem Gewicht um 1030. Bei einer postencephalitischen Fettsucht sahen wir ein spezifisches Gewicht von 1046 als bisher höchsten beobachteten Wert. Die Wasserausscheidung bessert sich während der Narkose. Die Patienten

schwitzen kaum. Ödeme, die man eigentlich erwarten sollte, sieht man selten. Die erfolglose Hormonbehandlung legt eine hypothalamische Schädigung als Erklärung des Krankheitsbildes nahe.

6. Die reflektorische Anurie ist an anderer Stelle abgehandelt (s. S. 198). Auch hierbei spielt die Psychogenese, wie wir wiederholt beobachten konnten, vielleicht eine allerdings noch nicht ganz gesicherte Rolle. Bei gehäuftem Vorkommen bei ein und demselben Patienten wird auch von *habitueller reflektorischer Anurie* gesprochen.

7. Die Phosphaturie interessiert in unserem Zusammenhang deshalb, weil sie häufig als degeneratives Stigma bei psychopathischen Persönlichkeiten (Kernneurosen) angetroffen wird. Wir finden praktisch immer noch weitere Stigmen aus dem somatischen oder psychischen Bereich. Steinbildung ist selten. Die Anomalie wird an den typischen Kristallen erkannt. Frisch gelassener Urin sieht zunächst milchig aus. Beim Stehen kommt es zu einem weißen Niederschlag entweder amorpher Art (Calciumphosphat) oder von Rosetten, Nadeln und Prismen (einfach phosphorsaurer Kalk) oder Sargdeckeln (Magnesium ammoniumphosphat). Auf dem Urin schwimmt oft ein feines weißes Häutchen.

e) Funktionelle Blasenstörungen

Funktionelle Blasenstörungen — die organisch bedingten wurden oben bereits besprochen — äußern sich meist in einer gehäuften Entleerung.

1. Die nervöse Reizblase zeigt eine große Anfälligkeit gegenüber allen möglichen exogenen Faktoren. Besonders nach Abkühlungen und Erkältungen kommt es zu einem häufigen Urindrang (Pollakisurie), der nicht dem Füllungszustand der Blase entspricht. Auch bei psychischer Erregung kann es zu solchen Reaktionen kommen. Subjektiv bestehen daneben Schmerzempfindungen oder wundes Gefühl im Unterleib, recht häufig auch Rückenschmerzen, die manchmal parasympathischen Reflexzonen im Bereich von S_{2-5} entsprechen. Komplikationen sind banale Sekundärinfektionen der Harnblase.

2. Die Enuresis nocturna kommt vorwiegend bei Kindern vor. Bei Erwachsenen ist sie Ausdruck einer schweren Psychopathie oder sie hat eine organische Ursache. Auch bei Kindern steckt oft ein organischer Kern im funktionellen Geschehen. Die angeblich häufigste Ursache ist eine Spina bifida im unteren Lenden- oder Sacralmark. Auch frühkindliche Hirnschädigungen, Infektionen, eine Commotio spinalis oder falsche Reflexbahnungen durch Erziehungsfehler haben gelegentlich kausale Bedeutung. Selten sieht man häufiges Bettnässen als Symptom einer kindlichen Epilepsie oder eines Diabetes mellitus. Die Therapie richtet sich nach der Ursache. Am häufigsten ist Psychotherapie erforderlich, die nur selten medikamentös unterstützt werden muß (z. B. durch eine Atropinkur).

f) Funktionelle Störungen der Sexualorgane

Sie sind, mit seltenen Ausnahmen der oben besprochenen Ätiologie, so gut wie immer psychisch bedingt. Es ist kaum zu glauben, welcher Mißbrauch auf diesem Gebiet mit Hormonbehandlung getrieben wird. Nach Rückfrage bei vielen Apothekern erhielten wir die übereinstimmende Auskunft, daß Sexualhormonpräparate den größten Absatz haben. An erster Stelle der Funktionsstörungen stehen *Impotenz* und *Frigidität*. Für sie ist fast immer der Psychotherapeut zuständig. Weiter kommen *Ejaculatio praecox* und *Plexus pudendus-Schmerzen* bei Männern (Coccygodynie) sowie *Vaginismus*, *Pruritus vulvae* (cave Diabetes), *Schmerzen*, *Ausfluß* und *Blutungsanomalien* bei Frauen vor. Auch hier liegen — sofern gynäkologische Ursachen auszuschließen sind — praktisch immer Störungen der Kontaktfähigkeit zugrunde. Es ist eine irrige Ansicht, daß der *Onanie* und dem *Coitus interruptus* auf nervalem Wege eine ätiologische Bedeutung zukäme. Bei all diesen Abnormitäten aus dem Bereich des Geschlechtslebens sollte von Anfang an jeder internistische Therapieversuch auch bei ausdrücklicher Bitte des Patienten unterbleiben. Es ist grundsätzlich Überweisung zum Psychotherapeuten erforderlich. Dies um so mehr, als die Prognose unter anderem von der Dauer des Leidens abhängt und durch medikamentöse Behandlung nur eine Verschleppung eintritt.

Die Pelipathia vegetativa (Gauss) dürfte mit der *paramethropathia spastica* (Martius) und dem *vegetativ endokrinen Syndrom* der Frau (Curtius) weitgehend identisch sein. Nicht nur der Frauenarzt, sondern auch der Internist sieht sie sehr häufig. Die Frauen kommen meist mit der Fehldiagnose Colitis, Appendicitis, Nierensteine, Pyelonephritis, Verwachsungsbeschwerden, Rheumatismus oder dem Verdacht auf eine Wirbelsäulenaffektion zu uns.

Subjektiv klagen sie über Kreuzschmerzen, besonders Schmerzen im Unterbauch, Periodenstörungen, geblähten Leib, Ausfluß, Schmerzen bei der Kohabitation und der gynäkologischen Untersuchung und hartnäckige Obstipation.

Objektiv besteht eine hypotone Kreislaufregulationsstörung. Wir finden vegetative Allge-

meinsymptome, hauptsächlich eine gesteigerte Vasolabilität. Der gynäkologische Befund zeigt oft eine Genitalhypoplasie, Druckempfindlichkeit der Ovarien und der inneren Beckenknochen, einen „Schiebeschmerz" bei seitlicher Portiobewegung und cervicalen Ausfluß. Dieser Symptomenverband von *Durchblutungsstörungen*, *Ovarialinsuffizienz* und *Obstipation* hat mit den viel häufigeren psychogenen Störungen der Sexualsphäre meist nichts zu tun. Er hat dieselben komplexen Ursachen wie die übrigen vegetativen Störungen.

g) Der vegetative Anfall

Krisenhaft auftretende vegetative Beschwerden werden von den Patienten gerne als „Anfälle" beschrieben. Bei der *paroxysmalen Aerophagie* und beim *Dumping-Syndrom* haben wir bereits ein solches Geschehen kennengelernt. Hierher gehören auch anfallsweise auftretende *Kreislaufregulationsstörungen* (vasovagale und sympathicovasale Anfälle, kreislaufbedingter Kollaps), die im Kreislaufkapitel (s. I, S. 464 ff.) besprochen wurden. Nicht selten ist der Schmerz ein Leitsymptom des vegetativen Anfalls. Er ist wohl durch kolikartige Spasmen bedingt, die an der glatten Muskulatur innerer Organe auftreten und — wenn sie die Blutgefäße betreffen — mit einer schmerzhaften sekundären Hypoxämie einhergehen. Auch die Atonie eines Gefäßbezirkes kann schmerzhaft sein. Die Patienten benennen ihre Krankheit oft nach dem lästigsten Symptom, dem Kopfschmerz, und kommen dann mit der fertigen Diagnose zum Arzt:

1. Migräne. Die vielfältigen *Migräneäquivalente* belehren den genauen Untersucher jedoch schnell, daß es sich um generelle vegetative Krisen handelt. Nach Prodromalerscheinungen wie reizbarer Verstimmung, Müdigkeit, Schwindel und Flimmern kommt es zu durchaus nicht immer halbseitigen anfallsweise auftretenden Kopfschmerzen. Sie können über den Augen, der Stirn, den Schläfen oder am Hinterkopf am heftigsten sein und werden als stechend, drükkend oder klopfend empfunden. Nach dem eigentlichen Anfall bleiben die wechselnden Beschwerden gewöhnlich $^1/_2$—2 Tage und noch länger bestehen. Der Schmerz tritt nicht selten hinter den jeweiligen heftigen Begleitsymptomen zurück. Neben Übelkeit, Appetitlosigkeit und Erbrechen besteht in den meisten Fällen eine hochgradige Empfindlichkeit gegen Lichtreize, Geräusche oder Düfte. Es kommen Spasmen an allen inneren Organen und an sämtlichen Blutgefäßen vor. Gelegentlich sieht man funktionelle Herzstörungen mit pektanginösen Symptomen, Magenkrämpfe, asthmatische Zustände, Gallen- und Darmkoliken, Gelenk- und Muskelschmerzen, cerebrale Krampferscheinungen mit passageren neurologischen Symptomen wie halbseitige Hyperpathien im Gesicht und Facialisparesen, angioneurotische Ödeme, Harnflut, sturzweise Darmentleerungen, Speichelfluß, Schweißausbruch und selbst deutliche Hypo- oder Hyperthermie. Die ersten Anfälle treten meist schon in der Kindheit oder in der Pubertät auf und werden wahrscheinlich dominant vererbt, während die sog. Spätfälle meist organischer Natur sind. Die auslösenden Momente sind sehr vielfältig. Meist sind es Allergene oder Kinetosen. Aber auch Überarbeitung, Schlafentzug, Stoffwechselstörungen und psychische Ursachen kommen in Frage. Der gemeinsame pathogenetische Vorgang ist wohl manchmal ein *halbseitiges anaphylaktisches Gehirnödem* oder in anderen Fällen eine anfallsweise auftretende, *intrakranielle spastisch-atonische Gefäßstörung*. Ob diese primär durch eine Zwischenhirnstörung bedingt ist oder ob sie erst sekundär zentrale vegetative Symptome auslöst, ist schwer zu sagen. Nicht selten ist der auslösende Reiz für einen Migräneanfall in einer primären Gefäßläsion (Aneurysma eines Hirngefäßes, arteriosklerotischer Herd u. a.) zu suchen. Ausschaltung des störenden Herdes etwa durch thrombotischen Verschluß führt zur Heilung.

2. Die Tetanie ist ein Syndrom und keine ätiologische Krankheitseinheit. Sie ist ein Musterbeispiel einer anfallsweise auftretenden vegetativen Regulationsstörung und ist durch eine im Krampfzentrum lokalisierte Störung charakterisiert. Diese entlädt sich klinisch im symptomatologisch eindeutigen Ereignis des typischen tonischen Krampfanfalls. Der tetanische Anfall ist somit das entscheidende Kriterium der Erkrankung. Daneben bestehen oft im anfallsfreien Intervall nervöse Übererregbarkeitsphänomene, die nicht für Tetanie spezifisch sind und ebenso auch fehlen oder isoliert für sich allein bestehen können (z. B. Chvosteksches Phänomen). Das gleiche gilt für die oft zahlreichen krisenhaften Organfunktionsstörungen und subjektiven Mißempfindungen. Die Tetanie ist also vorwiegend ein neuropathologisches und kein endokrinologisches Problem. *Ätiologisch* spielt die Nebenschilddrüseninsuffizienz selten eine Rolle. Viel häufiger sind die somatischen und psychischen Ursachen, die wir auch bei anderen funktionellen Störungen finden, und die im einzelnen auf S. 528 ff. beschrieben sind. Damit ist klar, daß auch die Hypocalcämie *eine* Auslösungsursache unter vielen und keine Conditio sine qua non für das Auftreten tetanischer Symptome ist. Diese sind — ebenso wie die endokrin- und stoffwechselbedingten ätiologi-

schen Faktoren — auf S. 303 beschrieben, so daß an dieser Stelle darauf verzichtet werden kann.

3. Die Diagnose latente Tetanie ist in den vergangenen Jahren zu einer Modediagnose geworden. Gelegentliche Therapieerfolge mit Calcium und AT 10 haben zur falschen ätiologischen Vorstellung einer Calciumionenstörung geführt. Die Definition der latenten Tetanie ist jedoch nur in bezug auf den Begriff der Tetanie möglich: *Unter den Störungen des vegetativen Nervensystems gibt es eine bestimmte Zahl von Fällen, die sich durch eine erhöhte Bereitschaft zum tetanischen Krampfanfall auszeichnen.* Hier haben wir den Zustand einer latenten Tetanie vor uns, der einer Disposition gleichkommt und nicht unbedingt Krankheitswert besitzt. Ebensowenig wie für die Tetanie sind auch für die latente Tetanie nervöse Übererregbarkeitsphänomene oder funktionell krisenhafte Symptome typisch. Ihr Vorkommen sagt also nichts über das Bestehen einer latenten Tetanie aus. Außerdem können sie ohne Beziehung zum tetanischen Geschehen selbständig und isoliert auftreten. Das pathogenetische Substrat für die ganze Skala der akzessorischen Tetanieerscheinungen ist, ebenso wie für den Anfall selbst und wahrscheinlich auch für die Erregbarkeitssteigerung der peripheren Nerven, letzten Endes das vegetative Nervensystem einschließlich seiner zentralen Anteile. Das bei dieser vegetativen Regulationsstörung entstehende Symptomenbild wird bestimmt von der Lokalisation der Störung und ist eng verknüpft mit dem Problem der Organdisposition. Gehen die akzessorischen funktionellen Erscheinungen tatsächlich mit einer gesteigerten Bereitschaft zum tetanischen Krampfanfall einher, so nennt man dies eine *larvierte Tetanie.*

Zum *diagnostischen Nachweis* einer latenten Tetanie ist einzig der positive Ausfall des Hyperventilationsversuchs (vgl. S. 526) und des Trousseauschen Phänomens, nicht aber das Bestehen irgendwelcher anderer Übererregbarkeitsphänomene (Chvosteksches Zeichen, Chronaxieveränderung, Erbsches Phänomen) oder anderer funktioneller Störungen beweisend. Das Bestehen der beiden zuletzt genannten Symptome spricht lediglich für eine gesteigerte neuromuskuläre Erregbarkeit.

Die *Therapie* richtet sich neben einer Dämpfung der gesteigerten neuromuskulären Erregbarkeit (autogenes Training) auf die auslösenden somatischen und psychischen Faktoren.

h) Pseudoendokrinopathien

Pseudoendokrinopathien sind Verlegenheitsdiagnosen, die in den letzten Jahren sehr zum Schaden einer exakten klinischen Diagnostik stark zugenommen haben. Da viele Ärzte mit vegetativ-nervösen Störungen nichts Rechtes anzufangen wissen, ordnen sie sie zu Unrecht den pathoplastisch ähnlichen Erkrankungen endokriner Drüsen zu. Auch zu Stoffwechselstörungen werden sie fälschlicherweise in Beziehung gebracht. Ein typisches Bild ist die soeben besprochene latente Tetanie. Bilder gesteigerter Nervosität werden als Hyperthyreosen bezeichnet, und neurasthenisch-adyname Beschwerden verleiten zur Fehldiagnose Nebennierenrindeninsuffizienz. Was man gar nicht einordnen kann, bezeichnet man schließlich als hypophysäre oder als pluriglanduläre Insuffizienz, womit die Vielseitigkeit der Diagnose „vegetative Dystonie" fast noch übertroffen wird.

Die *differentialdiagnostische Abtrennung* solcher vegetativ-nervöser Störungen von den entsprechenden endokrinen Erkrankungen ist im Kapitel über die Krankheiten der inneren Sekretion und des Stoffwechsels besprochen.

Therapeutisch besteht der größte ärztliche Kunstfehler in der Verordnung völlig unspezifischer und oft nicht unschädlicher Hormonpräparate und im Fernhalten der Patienten von einer sachgemäßen, meist psychotherapeutischen Behandlung.

i) Vegetative Störungen bei der organischen Hirnleistungsschwäche

Viele vegetative Regulationsstörungen, die Ausdruck oder Begleiterscheinungen von Gehirnschädigungen sind, bilden sich im Laufe der Zeit ebenso völlig zurück wie die sie öfters begleitenden akuten psychischen Symptomenkomplexe wie delirante Störungen, Amentia und Halluzinose. Darüber hinaus kann man beobachten, daß das Gehirn nicht, wie früher angenommen wurde (Kraepelin), in einer spezifischen Reaktionsweise auf bestimmte krankhafte Einwirkungen reagiert, sondern daß ihm eine unspezifische exogene Reaktionsform (Bonnhoeffer) auf alle möglichen schädigenden Noxen eigen ist. Je nach Intensität und Dauer der Einwirkung bilden sich nun die vegetativen Störungen in vielen Fällen nicht zurück, wie gerade zahlreiche Beobachtungen an den Hirnverletzten des letzten Krieges gezeigt haben. Wenn die subjektiven Symptome lediglich am Erfolgsorgan, also im Bereich des Kreislaufs, der Atmung, der Verdauung oder des Stoffwechsels erlebt werden, und wenn keine neurologischen Symptome bestehen, suchen solche Patienten in Unkenntnis der zentralen Ätiologie ihrer Beschwerden nie den Nervenarzt auf, sondern kommen in die Sprechstunde des Internisten. Organische Befunde sind bei der

internen Untersuchung so gut wie nie, bei der neurologischen Untersuchung längst nicht in allen Fällen zu erheben. Ein großer Teil der vegetativen Restsymptome nach Gehirnschädigungen geht wohl sicher auf Kosten einer psychogenen Fixierung. Jedoch verbleibt nach sorgfältiger Ausscheidung sowohl der psychogenen als auch der neurologischen und hirnpathologischen Störungen im engeren Sinne (Herdsymptome wie Aphasie, Agnosie, Apraxie, optisch-räumliche Störungen) noch eine große Anzahl organisch bedingter Dauerschäden, unter anderem der zentralen Anteile des vegetativen Nervensystems, die teilweise ohne jeglichen neurologischen Befund einhergehen und die sich in ihrer Symptomatologie von den bisher besprochenen Organfunktionsstörungen in nichts unterscheiden. Hier bietet sich dem psychiatrisch geschulten Internisten mit Hilfe der psychischen Restsymptome als Ausdruck der exogenen Reaktionsform des Gehirns, die in der Literatur auch als *hyperaesthetisch-emotioneller Schwächezustand* (Bonnhoeffer), *traumatisch-cerebrales Allgemeinsyndrom* (Foerster, Saethre), *traumatische Hirnleistungsschwäche* (Reichhardt), *organisch-cerebrales Defektsyndrom* (Zillig) und als *hirnorganisches Psychosyndrom* (Bleuler) bezeichnet werden, die Möglichkeit einer ätiologischen und pathogenetischen Abtrennung der hirnorganischen vegetativen Dauerschädigungen aus dem Verband der übrigen funktionellen Störungen. Der Erfassung der Gesamtsituation der Persönlichkeit im Rahmen einer biographischen Anamnese und der Erhebung des genauen psychischen Befundes kommt dabei eine besondere Bedeutung zu.

Die organische Hirnleistungsschwäche bezeichnet Dauerfolgen einer Hirnschädigung. Sie legt sich weder auf eine spezielle anatomische Fundierung noch auf eine bestimmte Pathogenese oder Lokalisierung des Hirnschadens fest und läßt eine eventuelle Beziehung zu einem der Syndrome der frischen traumatischen Hirnschädigung (Commotio, Compressio, Contusio cerebri) völlig offen.

Das klinische Bild wird von zwei wesentlichen Achsensyndromen bestimmt: *1. einem vegetativen Symptomenkomplex* und *2. einem psychischen Defektsyndrom*, dem die entscheidende diagnostische Bedeutung zukommt.

Der vegetative Symptomenkomplex besteht aus Organfunktionsstörungen und subjektiven Beschwerden wie abnormer Ermüdbarkeit und Reizbarkeit. Er wird lokalisatorisch dem Hirnstamm zugeordnet und beinhaltet Störungen der Reizverarbeitung und das Erleben dieser Störungen.

Meist führen körperliche Mißempfindungen aus dem Bereich der inneren Organe die Patienten zum Internisten. Wir treffen viele diencephale Regulationsstörungen an, die oft fälschlicherweise als primäre Endokrinopathien aufgefaßt werden. Wenn auch die vorgebrachten Symptombilder sich praktisch nicht von jenen anderer Genese unterscheiden, so haben wir doch den Eindruck, daß zentrale *Kreislaufregulationsstörungen* noch häufiger als sonst vorkommen. Abnormes Verhalten im Bereich des *Wasser- und Zuckerhaushaltes* wird oft gesehen. *Basedow- und tetanieähnliche Erscheinungen* sind ebenso häufig wie *Fett- und Magersuchten*. Auch *Potenz- und Periodenstörungen* kommen vor. Oft beherrschen lediglich die bereits oben genannten *Allgemeinsymptome* das subjektive Krankheitsbild. Ein durchgehendes Zeichen ist die *abnorme Ermüdbarkeit* und *frühe Erschöpfung* bei jeder körperlichen und seelisch-geistigen Tätigkeit, was als Leistungsversagen erlebt und bewertet wird. Die Leute kommen mit einer vorgenommenen Arbeit trotz guten Willens nicht zu Ende und sind sehr unglücklich, oft verzweifelt darüber. Die *Aufmerksamkeit* läßt rasch nach. Die Patienten wirken zerstreut und leicht ablenkbar, können sich schlecht konzentrieren und klagen über große Vergeßlichkeit. *Adyname Bilder* werden oft als Nebennierenrindeninsuffizienzen verkannt. Ein weiteres beherrschendes Symptom ist die hochgradige *Überempfindlichkeit* gegenüber allen physischen und psychischen Störungsquellen. Für Alkohol und Nicotin besteht oft eine ausgesprochene *Intoleranz*. Die subjektiven Beschwerden sind sehr wetterabhängig. Licht und Lärm stören besonders. Die Patienten meiden das Kino wegen der störenden flimmernden Leinwand und der schnell ablaufenden und anstrengenden Szenerie. Auch bei geselligem Zusammensein sind es der Lärm und die Anstrengung der Unterhaltung oder des Kartenspiels, die als störend empfunden werden. Außerdem besteht eine starke *Reizbarkeit*, deren Auswirkungen hinterher stets bedauert werden.

Das organisch-cerebrale Defektsyndrom (Zillig) besteht aus Störungen im Gebiet des Antriebes und der Affektivität. Es wird lokalisatorisch dem Cortex zugeordnet und beinhaltet eine Wesensveränderung mit Entdifferenzierung und Nivellierung der Persönlichkeit.

Die Wesensveränderung fällt den Patienten gelegentlich selbst auf, da die Selbstkritik bei matter Resignation häufig erhalten ist. Sie schildern sich gegenüber früher als „wie umgewandelt". Sie bemerken selbst, daß sie interesseloser und gleichgültiger geworden sind, und daß eine Neigung zu leerem Hindämmern besteht. Sie sind arm an Einfällen, und das Denken ist einförmig und entbehrt der früher so vielfältigen Assoziationen. Es besteht außerdem eine Störung der Merkfähigkeit, die selbst bei wenigen Besorgungen einen Merkzettel erforderlich macht. Man hat bei der Schilderung des Gedankenablaufs nicht den Eindruck eines zeitgebundenen Nachlassens, sondern einer generellen Leere. Da das adyname Verhalten meist verkannt wird, sind als weitere Fehldiagnosen „Myxödem" und „Nebennierenrindenschwäche" nicht selten.

Die Antriebsverarmung imponiert als Verlangsamung aller seelischen Abläufe und reicht oft bis in die psychomotorischen Phänomene hinein. Das Registrieren neuer Eindrücke macht

Schwierigkeiten, und das Anpassen an veränderte Umweltsituationen gelingt nicht mehr. Auch wenn hirnpathologische Herdsymptome völlig fehlen, ist oft das Erfassen von Bildern und selbst der Sprache verzögert. Neben dem mangelnden Interesse fällt die Initiativelosigkeit besonders auf. Bei der Unterhaltung wirken die Patienten abwesend und sehen oft teilnahmslos zum Fenster hinaus. Im übrigen wird nicht mehr geplant, nichts in Angriff genommen. Nur die Fremdanregbarkeit ist erhalten, so daß man solche Menschen immer drängen und schieben muß. In Fällen, bei denen das Versagen der Leistung nicht so offenkundig ist, stellt es sich bei der Wiederholung von Aufgaben doch deutlich heraus. Dabei ist entscheidend, daß die Belastung nicht nur einen quantitativen, sondern auch einen qualitativen Abfall erkennen läßt. Nicht immer erleben wir den organisch Hirngeschädigten in seiner Apathie. Recht häufig fällt er von einem Extrem ins andere und zeigt überschießende Reaktionen, die aus seinem früheren Verhalten herausfallen. Störungen im Bereich der Intimsphäre zeigen sich häufig in einer Impulsverarmung und entsprechen einer Verlangsamung sogar der biologischen Abläufe. Hier kann es einmal differentialdiagnostische Schwierigkeiten mit den funktionellen Störungen im Bereich der Sexualsphäre geben.

Affektiv reagieren die Patienten sehr labil, lachen oder weinen bei inadäquaten Anlässen und sind äußerst reizbar, oft sogar jähzornig. Meist ist dies eine Reaktion auf das Erleben der Anpassungsschwierigkeiten und die Erkenntnis, daß man mit einfachen Dingen nicht mehr fertig wird und den Überblick verliert. Diese *Katastrophenreaktion* (Goldstein) wird oft als psychogen oder neurotisch verkannt. Sie läuft entsprechend der Nivellierung der Persönlichkeit recht primitiv ab. Die Patienten zeigen dabei ein völlig inadäquates Verhalten.

Die Intelligenz ist selten gestört. Trotzdem imponieren die Störungen des Antriebs und der Affektivität als Verarmung und Vergröberung und bringen somit eine Entdifferenzierung und Nivellierung der Persönlichkeit mit sich, wie man sie vor der Gehirnerkrankung bei demselben Menschen nicht gekannt hat.

Im klinischen Bild kommen alle gradweisen Abstufungen vor. Sie reichen von einfachen funktionellen Störungen bis zu schweren Beeinträchtigungen des psychischen Energieniveaus, der sog. subcorticalen Demenz (Stertz) einerseits, sowie von beginnendem Leistungsverfall bis zur organischen Persönlichkeitsveränderung mit dem Endglied der seltenen corticalen Demenz.

Die Prognose ist trotz allem nicht unbedingt schlecht. Sowohl die somatischen als auch die psychischen Funktionen ordnen sich mit der Zeit oft zu einem erstaunlichen neuen Leistungsgefüge. Der Grad dessen, was zu erreichen ist, wird in hohem Maße von der prämorbiden Persönlichkeit bestimmt. Viel hängt von der Schaffung eines Lebensraumes ab, der bewältigt werden kann. In lärmerfüllten Fabrikhallen und auf schwindelnden Baugerüsten und Leitern sind die meisten Patienten natürlich nicht mehr zu verwenden. Sie fallen im übrigen selten aus dem sozialen Gefüge heraus. Für die Prognose ist auch entscheidend, ob bereits vor der Hirnschädigung eine konstitutionelle Nervosität bestand, oder ob die Krankheit ein stabiles vegetatives Nervensystem getroffen hat. Auch die Art der psychischen Erlebnisverarbeitung ist ein entscheidender prognostischer Gesichtspunkt. Für den Internisten ist die Frage wichtig, ob die funktionellen Dauerstörungen im Laufe der Zeit zu strukturellen Organschädigungen führen können. Die sog. „traumatische Diencephalose" wurde in Deutschland hauptsächlich von Veil und Sturm, in der Schweiz von de Morsier als Ursache interner Krankheiten angesehen. Es sind vor allem centrogene Fälle von Diabetes mellitus und insipidus, Basedow, Wachstumsstörungen sowie Fett- und Magersucht beschrieben worden. Auch Hypertonie, Magenblutungen und Magenulcus wurden in diesen Formenkreis einbezogen, ohne daß die Mitteilungen immer der Kritik standhalten konnten. Sicherlich kann ein abschließendes Urteil heute noch nicht gefällt werden. Auf diesem schwierigen Grenzgebiet zwischen innerer Medizin und Neurologie wird eine exakte und kritische Forschung noch manche Aufgabe zu lösen haben. Sicher spielt auch die Konstitution eine entscheidende Rolle.

Ätiologisch kommen verschiedene Faktoren in Frage:

Der traumatische Hirnschaden steht auch nach dem Kriege in der Reihe der Verursachung hirnorganischer Dauerschädigungen an erster Stelle. Vor allem sind Verkehrs-, Berufs-, Sport- und Betriebsunfälle zu nennen. Auch rezidivierende Mikrotraumen können allmählich das Bild der traumatischen Hirnleistungsschwäche verursachen, man denke nur an die dauernden Erschütterungen des Schädels beim Boxen, die mit nachweisbaren Gehirnschädigungen einhergehen können. Wichtig für die Beurteilung der Störungen ist ein genauer neurologischer Befund, der sofort nach dem Trauma aufgenommen sein sollte. An der diagnostischen Trennung von Commotio und Contusio wird man trotz vieler andersartiger Vorschläge auch heute noch festhalten müssen. Eine sehr lange Bewußtlosigkeit spricht für eine kontusionelle Schädigung, während man eine solche bei fehlender Bewußtseinstrübung nicht ablehnen kann. Es besteht heute Einigkeit darüber, daß das bei beiden Störungen meist vorhandene Kommotionssyndrom einer funktionellen Reaktionsform des Hirnstammes im Gamperschen Sinne entspricht. Für seinen Ablauf sind traumabedingte vasomotorische Störungen entscheidend, die sich auf das ganze Gehirn erstrecken. Seine Häufigkeit bei Schädeltraumen erklärt sich aus der großen Empfindlichkeit der vegetativen Zentren gegenüber

Schwankungen des Druckes, weshalb der chronische Hirndruck ja ähnliche Symptome macht.

Die Encephalitiden und ihre Folgestörungen sind im Kapitel über Neurologie nachzulesen.

An toxischen Schädigungen sind neben fokaltoxischen encephalitischen Bildern chronische Arzneimittelvergiftungen (z. B. durch Barbiturate) zu nennen.

Hypoxämische Gehirnschädigungen sieht man nicht nur bei cerebraler Durchblutungsnot verschiedenster Genese, sondern auch beim Einatmen von Giften, z. B. dem CO, das sowohl bei gewerblichen als auch bei suicidalen Vergiftungen eine der häufigsten Ursachen ist. Das Kohlenoxyd hat eine sehr große Affinität zum Gewebseisen (vgl. Kapitel Vergiftungen) und befällt elektiv die eisenreichen Gangliengruppen der diencephalen Schaltstellen.

Die Hungerdystrophie wurde besonders nach dem letzten Kriege als weitere Ursache organischer Hirnschädigungen erkannt. Der extreme Mangel an Aminosäuren, der zunächst eine physiologische Spareinstellung bedingt, verursacht schließlich das Angreifen der Körper- und Gehirnsubstanz. Dies trifft für alle Heimkehrer zu, die in Gefangenschaft lange dauernde, schwerste Hungerzustände durchgemacht haben und deren vegetative Störungen sich auch nach Jahren bester Ernährung nicht zurückbilden. Auch die Symptome der Wesensveränderung bleiben bei optimalsten Umweltbedingungen und denkbar erleichterter Eingliederung bestehen. Differentialdiagnostisch muß man jedoch sehr sorgfältig hirnatrophische Systemerkrankungen (Pick, Alzheimer) und vorzeitige Versagenszustände, die mit Hirnatrophien einhergehen, ausschließen (Beringer und Mallison).

Die frühkindliche und kindliche Hirnschädigung beansprucht innerhalb der organischen Hirnleistungsschwäche eine Sonderstellung, da das noch nicht ausdifferenzierte und ausgereifte Zentralorgan auf schädigende Einwirkungen naturgemäß anders, wenn auch ähnlich, reagiert als das Gehirn des Erwachsenen. Je früher eine Schädigung einsetzt, desto mehr trifft sie das Anlagepotential und verändert dessen ursprüngliche Richtung. Die nervöse Substanz ist aber um so ausgleichsfähiger. Kommt es hingegen zu einem späteren Hirnschaden, so wird das Anlagepotential kaum verbogen, aber das fast fertige Gehirn kann Defekte nicht mehr ausgleichen, so daß wir uns mit steigendem Alter dem Krankheitsbild der Erwachsenen nähern. Je geringer das Alter der Betroffenen, desto mehr wird das psychopathologische Achsensyndrom, das dem psychisch-cerebralen Defektsymptom sehr ähnlich ist, durch die jeweilige kindliche Entwicklungsphase gefärbt. Vor allem die Störungen des Antriebs werden durch Enthemmungen, motorische Unruhe und dranghafte Zustände bestimmt und schlagen erst gegen das Pubertätsalter in eine Antriebsarmut und Wesensverlangsamung um. Die Zeichen der gestörten kindlichen Entwicklung haben für uns dasselbe anamnestische Interesse (vgl. biographische Anamnese) wie der Entwicklungsstillstand bei den hypoplastischen Persönlichkeiten (Infantile). Das vegetative Syndrom zeigt zusätzlich zu den bekannten Ausfällen recht häufig Wachstumsstörungen, die als schwere Endokrinopathien imponieren. Dazu kommen bis zum 6.—7. Lebensjahr Entwicklungsverzögerungen auf dem Gebiet der Motorik. Röntgenologisch findet man auch bei den älteren Jahrgängen verstärkte Impressiones digitatae, verspätetes Auftreten von Knochenkernen und pathologische Ventrikelbilder. Auch das EEG zeigt häufig Herd- oder Allgemeinveränderungen. *Ätiologisch* kommen intrauterine Schädigungen (Rh-Faktor, Röntgenstrahlen, Infektionen, Blutungen, Traumen, toxische und endokrine Durchblutungsstörungen), Geburtstraumen (hypoxämisch, mechanisch), Frühgeburten, die auch im späteren Leben fast regelmäßig mit Entwicklungsstörungen einhergehen, und primäre oder sekundäre Gehirnerkrankungen des Kindesalters in Betracht. Auch schwere Säuglingsdystrophien führen auf dem Wege über das Ödem zur Hirnatrophie. Durch diese Schädigung werden bei der weiteren Entwicklung die corticalen Einflüsse vermindert, und subcorticale Mechanismen treten in den Vordergrund. Diese Dissonanz prägt das besondere Bild und wird durch ein ungünstiges Milieu noch wesentlich verstärkt. Die frühkindliche Hirnschädigung spielt in der Pathogenese vegetativer Störungen eine wesentliche Rolle, die in der internen Klinik bei differentialdiagnostischen Erwägungen nur ungenügend berücksichtigt wird.

Pathogenetisch ist von Bedeutung, daß das Hirnödem als patho-physiologisches Substrat der unspezifischen Reaktionsform des Gehirns für die Ausbildung des organischen Hirnschadens und damit auch von vegetativen Dauerstörungen die entscheidende Rolle spielt. Es ist der Ausdruck reaktiver Vorgänge, die nicht auf den umschriebenen Ort einer Gehirnschädigung beschränkt bleiben. Die klinisch faßbaren Zeichen des Hirndrucks können recht früh, spätestens am 3. Tag festgestellt werden und erreichen nach einer Woche ihren Höhepunkt, um dann in der Regel wieder abzuklingen. Im Gegensatz dazu macht sich die infektiöse Volumenzunahme erst von der 2. Krankheitswoche ab klinisch bemerkbar. Die ödembedingte Volumenzunahme des Gehirns als Ausdruck seiner exogenen unspezifischen Reaktionsform ist also im allgemeinen ein reversibler Vorgang. Bei protrahierten Gehirnschädigungen, bei denen der Zeitfaktor viel entscheidender als die Art und Schwere des Prozesses ist, kann das Ödem durch die mit ihm verbundenen Durchblutungsstörungen des Zentralorgans zum Wegbereiter der Hirnatrophie werden. Das aseptische oder infektiöse Ödem führt sehr rasch zu einem Hydrocephalus internus oder externus, wobei topische Dispositionen (frühkindliche Hirnschädigung, Septumcyste u. a.) sicherlich ebenso wie Anlagemomente mitbestimmend sind. Dies ist aber nicht so zu verstehen, daß ausschließlich Debile und Dysplastiker eine organische Hirnleistungsschwäche bekommen können. Auf der anderen Seite ist ein anlagemäßig schwaches vegetatives Nervensystem diesen Schädigungen viel eher zugänglich.

Neurologische Befunde sind oft ein Hinweis auf die Ätiologie der vegetativen Störungen. Als Restsymptome kommen nach frühkindlichen Hirnschädigungen, alten Kontusionen und entzündlichen Erkrankungen des Gehirns am häufigsten motorische und sensible Ausfälle, Reflexdifferenzen und pathologische Reflexe mit Halbseitencharakter vor. Viele alte Hirnschädigungen, vor allem Hirnatrophien verschiedenster Genese, können ohne jeden krankhaften neurologischen Befund einhergehen.

Das *Elektrencephalogramm* ist eine große Bereicherung für die Diagnostik frischer, vor allem traumatischer Hirnschädigungen. Allgemeinveränderungen sind ebenso wichtig wie ausgesprochene Herdsymptome. Die pathologischen Befunde bilden sich meist sehr rasch zurück, so daß die Untersuchungsmethode bei Restzuständen, wie sie in den Fällen vegetativer Dauerschäden vorliegen, an Bedeutung verliert. Außerdem verursachen Hirnstammschädigungen keine typischen Befunde bei der Ableitung der Hirnstromkurven.

Größere Bedeutung für die Diagnostik der Spätschäden kommt der *Pneumoencephalographie* zu. Sowohl nach traumatischen als auch nach entzündlichen und dystrophischen Erkrankungen des Gehirns finden wir bei der röntgenologischen Darstellung der luftgefüllten Hirnhohlräume häufig einen mehr oder minder ausgeprägten Hydrocephalus internus mit Bevorzugung der frontalen Abschnitte der Seitenventrikel und vor allem des 3. Ventrikels. Leider ist die Röntgendiagnostik des 3. Ventrikels eine grobe Methode und weitgehend in das subjektive Ermessen des Beurteilers gestellt. Auch die Hirnoberfläche kann an der Atrophie beteiligt sein (Hydrocephalus externus), doch finden wir den Hirnschwund hauptsächlich in ventrikelnahen Abschnitten (Hydrocephalus internus).

Das *Nystagmogramm* als Untersuchungsmethode des optisch-vestibulären Apparates hat sich in jüngster Zeit für die Diagnostik zentraler Nystagmusstörungen sehr bewährt. Der lageabhängige Schwindel ist ja eines der häufigsten Symptome bei hirnorganisch bedingten vegetativen Störungen. Auch ein Spontannystagmus beim Stehen mit geschlossenen Augen sowie dabei auftretende große und langsame Augendeviationen sprechen bei längerem Bestehen so gut wie immer für eine Hirnstammschädigung.

Zur Objektivierung des *psychischen Befundes* ist die Beobachtung des Gesamtverhaltens immer noch die verläßlichste Methode. Psychologische Testverfahren haben keine neuen Erkenntnisse gebracht. Sie sind Ergänzungen der klinischen Beobachtungen und können zur Beurteilung des Ausmaßes der Schädigung nützlich sein. Der Verlauf läßt manchmal eine gewisse Rückbildung erkennen. Im übrigen handelt es sich um Dauerstörungen.

Die *Komplikationen* bestehen hauptsächlich in psychischer Fixierung und Überlagerung. Es kann auch zu sozialen Schwierigkeiten kommen, doch sind ausgesprochene Delikte selten. An organischen Komplikationen sind cerebrale Krampfanfälle und Spätabscesse zu nennen.

k) Die angrenzenden Fachgebiete

Die angrenzenden Fachgebiete zeigen ebenfalls ein buntes Bild funktioneller und psychogener (oft neurotischer) Störungen, auf die hier nicht eingegangen werden kann. Es sei nur vermerkt, daß es vegetative Funktionsstörungen des Auges, des Gehörs und des Kehlkopfes gibt. Gynäkologie und Dermatologie verfügen über psychologisch sehr instruktive Fälle. Die Bedeutung funktioneller Störungen, die neurologische Erkrankungen imitieren, braucht nicht betont zu werden. Die schwersten Neurosen wie Phobien, Zwangskrankheiten und hysterische Reaktionen sowie Renten- und Unfallneurosen sieht meist der Psychiater, wenn auch die Zunahme der Aggravation (Übertreibung) und Simulation (wissentliche Vortäuschung) bei der Begutachtung auch in unserem Fachgebiet immer deutlicher wird.

5. Der Verlauf

Der Verlauf funktioneller Störungen ist sehr wechselnd. Perioden völligen Wohlbefindens können durch plötzlich oder allmählich auftretende Leidenszustände unterbrochen werden. Diese können durch die verschiedensten Ereignisse eingeleitet werden. Die Ursachen sind alle unspezifisch. Typisch sind die jeweils gleichartigen krankhaften Reaktionen. Somatogene Störungen klingen erst ab, wenn die Ursachen beseitigt sind. Spontanheilungen kommen bei psychisch komplizierten Fällen dann vor, wenn sich die Umweltsituationen in günstiger Weise derart verändern, daß Milieuschwierigkeiten von selbst beseitigt werden. Sie werden manchmal auch dort beobachtet, wo einem bisher sinnlosen Dasein durch spontan auftauchende Probleme oder Aufgaben ein neues Ziel gegeben wird, das den vollen Einsatz oder die Verantwortlichkeit der Person verlangt. Die meisten Dauerschädigungen sind konstitutioneller oder organischer Natur.

6. Die Komplikationen

Die typische Periodizität der Erscheinungen hört dann auf, wenn durch langdauernde funktionelle Läsionen allmählich morphologische Veränderungen auftreten. Die Beschwerden bestehen dann kontinuierlich und sind nicht mehr so diffus, sondern lokalisierter und organbezogen. Viele der sog. chronischen Leiden sind Endstadien vegetativer Störungen.

Nach Hetenyi ist allen vegetativen Krankheitsverläufen das sog. *1. vegetative Stadium* gemeinsam, in dem noch keinerlei Organdisposition, sondern lediglich eine Übererregbarkeit der vegetativen Zentren oder der vegetativen Peripherie zu erkennen ist (z.B. extragastrisches Stadium). Das *2. organotrop-funktionelle Stadium* entspricht den beschriebenen Organfunktionsstörungen (z.B. Westphals Reizmagen). Hieraus entsteht bei längerer Dauer *3. die Organkrankheit* (z.B. Ulcus pepticum). Wenn diese unbehandelt bleibt, folgt das *4. Stadium der vollkommenen Latenz*, das ebenfalls noch rückbildungsfähig ist (z.B. Ulcuskrankheit mit Rezidiven). Das *5. Stadium der fixierten Gewebsveränderungen* geht unabhängig von der Entstehungsursache seinen eigenen Weg weiter (z.B. Adhäsionen, Pylorusstenose). Die Entwicklung der Krankheit kann jedoch bei irgendeinem beliebigen Stadium haltmachen. Die Erklärung hierfür ist sicherlich in konstitutionellen Dispositionen zu suchen.

7. Die Prognose

Die Prognose vegetativer Störungen ist um so besser, je früher diese einer gezielten Therapie zugeführt werden. Am schlechtesten ist sie bei denjenigen psychogenen Störungen, die ihre Ur-

sache in zeitbedingten Milieuschwierigkeiten haben, deren Beseitigung das ärztliche Vermögen übersteigt. Entscheidend sind im übrigen das Ausmaß der familiären Belastung, Milieueinflüsse, vor allem die frühkindliche Entwicklung, Einsichtsvermögen und Intelligenz, Vitalität und ethische Ansprechbarkeit, Dauer und Art der Symptomatik, Nutzeffekt der Störung und das Alter der Patienten. Mit ausschlaggebend ist schließlich die Persönlichkeit des behandelnden Arztes.

8. Die Prophylaxe

Der Prophylaxe kommt entscheidende Bedeutung zu. Vor allem müssen psychogene Komplikationen verhindert (cave psychogene Neurose) und einer Neurotisierung vorgebeugt werden. Freud glaubte schon, daß die vegetative Neurose (in seinem Sinne) jenes Sandkorn sei, welches das Muscheltier mit den Schichten von Perlmuttersubstanz umhüllt. *Durch die Erkennung und Behandlung der nicht neurotischen somatogenen und psychogenen Funktionsstörungen innerer Organe können wir zweifellos manchen Patienten den Weg in die Neurose und den Gang zum Psychotherapeuten ersparen.*

IV. Ätiologie und Pathogenese vegetativer Störungen

Für den Internisten ist neben dem Ausschluß organischer Krankheiten und dem Nachweis der gestörten Funktion mit Hilfe einer funktionellen Diagnostik die *pathogenetische Aufgliederung der Funktionsstörungen* entscheidend. Ätiologie und Pathogenese sollen hier schon deshalb unser klinisches Denken beherrschen, weil sie es uns ermöglichen, den therapeutischen Hebel gezielt anzusetzen. Ursache und Entwicklung vegetativer Störungen sind nämlich stets komplexer Natur und vermitteln nur in einer psychophysischen Gesamtbetrachtung ein richtiges Bild. Darauf wird bei der Besprechung der Diagnose näher einzugehen sein. An dieser Stelle sollen die wesentlichsten Faktoren, die *nie* allein ein Symptombild verursachen, herausgearbeitet und definiert werden.

1. Vorwiegend somatogene Ursachen

Die konstitutionelle vegetative Labilität ist eine Konstitutionsanomalie und keine eigentliche Krankheit. Sie äußert sich in Übererregbarkeit und rascher Erschöpfbarkeit schon bei geringen psychischen und physischen Belastungen. Grundsätzlich kann die angeborene Funktionsschwäche die vegetativen Zentren oder die peripheren Organbezirke betreffen (Organminderwertigkeit). Handelt es sich dabei auch um kein eigentliches Leiden, so können die Störungen doch durch eine Vielzahl anderer ätiologischer Faktoren verstärkt oder fixiert und damit zur Krankheit werden. Sie bestehen durchaus nicht immer in sog. „Dystonien", sondern sie können sich ebensogut auch einmal lediglich in einer Reizschwellenlabilität äußern. Es bestehen beispielsweise bei allen möglichen Belastungen Herzschmerzen, ohne daß die übrigen Kreislauffunktionen gestört sein müssen. Bei der konditionalen Betrachtung vegetativer Störungen kommt der anlagegebundenen Bereitschaft zu funktionellen Entgleisungen die weitaus größte Bedeutung zu. Die Familienanamnese ergibt wertvolle Aufschlüsse. Die weitverbreitete Ansicht, daß bestimmte Körperbautypen vermehrt vegetativ anfällig sind, ist statistisch nicht bewiesen. Das gilt vor allem für die Leptosomen und Astheniker Kretschmers.

Den Personenkreis mit anlagemäßig schwachem vegetativem Nervensystem nennt man auch *vegetativ Stigmatisierte* (v. Bergmann), bezeichnet ihren Zustand als *Neuropathie* (Reichhardt) oder rechnet ihn unter die *konstitutionelle Nervosität* (I. H. Schultz). Letztere umfaßt aber neben der neuropathischen auch die psychopathische Konstitution. Neuropathen sind aber keine Psychopathen. Diese Begriffe sind trotz des häufigen Nebeneinander körperlicher und seelischer Störungen zu trennen.

Die prodyskline Konstitution (Kretschmer) umfaßt multiple Entwicklungsschäden, die teils durch minderwertige Erbanlagen, teils durch fetale oder frühkindliche Noxen bedingt sind und immer mit nervösen Störungen einhergehen. Hier überwiegen bei weitem die Astheniker (somatische Asthenie).

Die körperlichen Reifungshemmungen bezeichnet man auch als „Retardierungen" (Kretschmer), als „symptomatischen Infantilismus" (Roessle) oder faßt sie unter dem Begriff „dysplastische Persönlichkeit" (Kretschmer) zusammen. Auch dem Terminus „Status degenerativus" (I. Bauer) begegnet man noch häufig. Hierunter fallen auch „dysraphische Störungen" (I. Bauer, Bremer).

Von biologischen Reifungsstörungen spricht man dann, wenn weniger Abweichungen von der konstitutionellen Entwicklungsrichtung vorliegen (Verbiegungen des Anlagepotentials), als vielmehr eine Hemmung der Gesamtentwicklung, wie man sie unter anderem häufig bei Frühgeborenen findet. Auch hierbei fehlt die Stabilität der vegetativen Regulationen.

Da man häufig Organhypoplasien findet, spricht man auch vom „Status hypoplasticus" oder nennt die Patienten „Infantile". Gemeint ist hier der idiopathische Infantilismus,

dem als Sondergruppe der dysontogenetische (Curtius) angehört, der häufig auch erbliche Störungen der Ontogenese aufweist.

Die neurasthenische Reaktion ist eine durch körperliche Vorgänge ausgelöste vegetative Störung. Der Begriff wird abgeleitet von der etwas veralteten Neurasthenie, zu der Beard allerdings auch die konstitutionelle Nervosität rechnete, was heute nicht mehr üblich ist.

Die nervöse Erschöpfung gibt es als Krankheit sui generis ebensowenig wie die isolierte Neurasthenie (Gehirn- oder Nervenschwäche). Dahinter verbirgt sich meist eine angeborene allgemeine somatische Asthenie, eine Neurose oder ein beginnendes Organleiden (z. B. Multiple Sklerose). Bei jedem „Nervenzusammenbruch" denke man auch an eine Psychose.

Die häufigen somatogenen vegetativen Störungen bilden sich mehr oder weniger rasch zurück. Die wesentlichsten auslösenden Ursachen sind folgende:

Zentrale Schädigungen im Bereich der vegetativen Kerngebiete sind in erster Linie *traumatischer* Art. Das *Kommotionssyndrom* als funktionelle und reversible Reaktionsform des Hirnstamms finden wir sowohl bei der Commotio als auch bei der Contusio cerebri. Neben Herderkrankungen kommen auch Parasiten als Ursachen *toxischer* Schädigungen in Frage. *Infektiöse* Erkrankungen des Gehirns hinterlassen oft vegetative Störungen. Neben den Meningitiden ist die cerebrale Poliomyelitis zu nennen. Besondere Bedeutung hat gerade für den Internisten die Encephalitis verschiedenster Ätiologie. Man sollte bei starken Erkältungskrankheiten — vor allem bei der Grippe —, die oft mit hochgradigen zentralen vegetativen Störungen einhergehen, stets an die Möglichkeit einer cerebralen Beteiligung denken. Außerdem ist nach einer durchgemachten Fleckfiebererkrankung zu fahnden, da hierbei immer eine Begleitencephalitis vorliegt. *Hypoxämische* Zustände schädigen vor allem die eisenreichen diencephalen Kerne. Die Tuberkulose und die Lues können alle möglichen Symptome hervorbringen, weshalb an sie differentialdiagnostisch immer gedacht werden muß. Alle diese genannten Störungen sind normalerweise voll rückbildungsfähig. Die irreversiblen zentralen vegetativen Schädigungen wurden bei der organischen Hirnleistungsschwäche bereits abgehandelt.

Periphere Schädigungen der vegetativen Innervation gehen z. B. auf Narbenzug nach Operationen zurück. Traumatische Auslösungen wie Schlag oder Sturz auf die Herz- oder Magengegend kommen vor. Auch lokale Abkühlungen spielen eine Rolle wie die Einwirkung der Zugluft beim Motorradfahren auf die Beckenorgane der Frau (vgl. Pelipathia vegetativa). Schließlich hat ein Focus nicht nur eine zentral toxische Wirkung. Er kann auch periphere neurale Irritationen auslösen.

Auch organische Erkrankungen innerer Organe gehen nicht selten mit schwerer und lang anhaltender Schädigung ihrer Funktion einher, so daß es zu einer verzögerten Rekonvaleszenz kommt. Die Schädigung der Leber — die neben dem Gehirn das differenzierteste Organ ist — spielt eine besondere Rolle. Die sog. posthepatische Neurasthenie ist eine bekannte Erscheinung.

Unphysiologische körperliche Beanspruchungen können ebenfalls auf die Dauer zu vegetativen Störungen führen. Wir denken an Akkordarbeit sowie an die Überbelastung vieler berufstätiger Hausfrauen. Auch die Durchbrechung des biologischen Rhythmus geht naturgemäß oft mit einer gestörten vegetativen Rhythmik einher. Nacht- und Schichtarbeiter sind ebenso gefährdet wie übereifrige Examenskandidaten. Müdigkeit am Tag und Schlaflosigkeit während der Nacht sind die häufigsten Symptome.

Mangelzustände bei Fehl- oder Unterernährung beeinträchtigen die vegetativen Regulationen sehr stark, wie die Erfahrungen beider Kriege gelehrt haben. Auch diese Störungen sind — vgl. die Eiweißmangelschäden bei Kriegsgefangenen — in der Regel reversibel. Nur bei längerer Einwirkung entsteht über das Hirnödem die organische Hirnleistungsschwäche als Dauerzustand.

Vergiftungen (man denke besonders an Nicotin und Schwermetalle) und *mechanische Ursachen* (wie bei Kinetosen mit Vestibularisreiz) sowie *Licht* (Opticusirritation) und *Lärm* (Octavuskrisen) sind im entsprechenden Kapitel über äußere Krankheitsursachen nachzulesen.

Allergie und Anaphylaxie als Ursache vegetativer Störungen werden gesondert besprochen, ebenso wie die *Infektionskrankheiten* (Rekonvaleszentenproblem).

Bei der **Symptomgestaltung** somatogener Funktionsstörungen ist ein labiles oder wenig belastungsfähiges vegetatives Nervensystem eine *conditio sine qua non.* Ausgelöst werden die Beschwerden erst durch die besprochenen Faktoren, die sich in ihrer Wirkung summieren können. Die Pathogenese eines Symptoms ist wohl immer nur aus der Betrachtung des Einzelfalles heraus verständlich. Folgenden Gesichtspunkten kommt eine allgemeinere Bedeutung zu:

Die Zeit hat einen bedeutenden Einfluß auf die quantitative Prägung der Krankheitszeichen.

Ganz allgemein gilt: Je rascher die Krankheitsentstehung, desto stürmischer die Symptomatik. Besondere Zeiten des 24stündigen Tag-Nachtrhythmus werden bevorzugt. So haben vegetative Schmerzen ihren Gipfelpunkt meist in der Nacht oder in den frühen Morgenstunden, in einer Zeit also, in welcher der organisch bedingte Schmerz am erträglichsten

ist. Auch vegetative Anfälle treten im Gegensatz zur allgemeinen Ansicht nicht selten aus dem Schlaf heraus auf.

Der Locus minoris resistentiae ist recht häufig ein wichtiger Faktor bei der Symptomgestaltung.

Es gibt angeborene und erworbene Organ- und Systemminderwertigkeiten. Die angeborenen können sich in einer Funktionsschwäche des zentralen vegetativen Systems oder der peripheren Organe äußern. Sogenannte „schwache Stellen" kommen schon in volkstümlichen Redensarten zum Ausdruck, wie z.B. „es schlägt alles aufs Herz", „es zieht alles auf den Magen", „es ist mir etwas über die Leber gekrochen" u.a.m. Solche bevorzugten Reaktionsweisen sind oft als Familienübel bekannt und in der Familienanamnese auffindbar. Eine Funktionsschwäche zeigt sich recht häufig auch in einer besonderen Anfälligkeit bestimmter Organe, was in den Bezeichnungen „nervöse Reizblase", „nervöser Reizmagen" usw. zum Ausdruck kommt. Andere angeborene Störungen finden wir gehäuft als Folge von neuralen Entwicklungshemmungen oder Mißbildungen beim Status dysraphicus. Allgemeine Leistungsinsuffizienz mit erhöhter Anfälligkeit bezeichnet Siebeck als „Organismusminderwertigkeit". Eine eingeschränkte Funktionstüchtigkeit nach früher abgelaufenen Organkrankheiten ist für die Symptomgestaltung oft richtungsweisend. In der Anamnese von funktionellen Atemstörungen finden wir oft früher durchgemachte Lungenerkrankungen, bei funktionellen Herzstörungen abgelaufene Myokarditiden, während funktionelle Lähmungen häufig eine früher alterierte Extremität bevorzugen und der sog. psychogene Ikterus nur in Zusammenhang mit einer eingeschränkten Funktionstüchtigkeit der Leber gesehen wird. Manchmal kann diese nur aus der Anamnese — bei normalen Funktionsproben — geschlossen werden.

Als Punctum majoris irritationis (I. Riese) werden Bezirke bezeichnet, die funktionell überbeansprucht sind. Auch in ihrem Bereich entsteht oft das funktionelle Symptom.

Beispiele hierfür sind Kopfschmerzen bei geistiger Tätigkeit sowie die vielen Beschäftigungskrämpfe. Auch durch die Veränderung der sensiblen Reizschwelle eines Organs kommt es zur verfrühten und betonten Wahrnehmung des Funktionsablaufs und daher zu einer Schwerpunktbildung im funktionellen Geschehen. Solche Organempfindungen nennt Kurt Schneider „Leibgefühle", womit er die starke Gefühlsbetonung zum Ausdruck bringen möchte. Unsere Patienten können oft angeben, seit welchem Ereignis sie „wissen", daß sie z.B. ein Herz oder einen Magen haben. Weiterhin zeigen bestimmte Hautbezirke eine physiologische Hyperaesthesie gegenüber der übrigen Haut. Sie sind als sog. Maximalpunkte bei den reflektorischen Krankheitszeichen besprochen worden. Sie entsprechen weitgehend den psychogenen Topalgien (Clavus hystericus, Mamma- und Sternalpunkte), wonach wahrscheinlich ist, daß sie nicht selten als Punctum majoris irritationis den Anstoß zu einer funktionellen Symptomgestaltung abgeben. Dasselbe gilt für den dauernden Reiz und den dadurch ausgelösten Innervationsüberschuß bei Verwachsungen und Operationsnarben.

2. Vorwiegend psychogene Ursachen

Für alle auf seelischem Wege entstandenen Symptome führte R. Sommer an Stelle von „hysterisch" den Ausdruck „psychogen" als Oberbegriff ein. Da psychogene Störungen immer aus einer abnormen Reaktion auf Erlebnisse hervorgehen, sollte man sie besser als erlebnis- oder lebensgeschichtlich bedingt bezeichnen. Wenn wir im folgenden den fest eingebürgerten Terminus „psychogen" verwenden, so geschieht dies in diesem Sinne.

Hier muß noch ein Wort über den heute gültigen Begriff der Hysterie gesagt werden. Es gibt einen hysterischen, geltungssüchtigen, egozentrisch eingeschränkten Charakter (Klages) als Unterform der Psychopathie, aber auch sog. hysterische Reaktionen ohne diese Charakterstruktur. Man sollte letztere besser als zweckgerichtet oder tendenziös bezeichnen oder einfach feststellen, daß sie mit Krankheitsgewinn einhergehen und somit „etwas einbringen". Als selbständiger Krankheitsbegriff ist die sog. Hysterie aus dem klinischen Sprachgebrauch verschwunden.

Psychisch bedingte Reaktionen gehören nun zum Leben schlechthin und beweisen nur die Plastizität und Reagibilität der Persönlichkeit. Krankheitswert liegt nur dann vor, wenn Erlebnisse in abnormer Weise seelisch beantwortet werden, und wenn die Patienten unter diesen Reaktionen leiden. Man spricht dann von einer abnormen Erlebnisreaktion, die sich grundsätzlich im Quantitativen oder (und) im Qualitativen erschöpfen kann. Sie zeigt einen zeitlichen, ursächlichen und sinnvollen (verstehbaren) Zusammenhang mit dem auslösenden Ereignis. Die Forderung der grundsätzlichen psychotherapeutischen Heilbarkeit kann nicht mehr als Kriterium psychogener Störungen anerkannt werden.

Entgegen älterer Ansicht (Babinski: psychogen = pithiatisch, d.h. durch Überredung heilbar) wissen wir heute, daß sich die Psychotherapie als Krankenbehandlung mit seelischen Mitteln (I. H. Schultz) auf somatogene und psychogene Erkrankungen gleichermaßen erstreckt. Längst nicht alle psychogenen Erkrankungen sind psychotherapeutisch heilbar (z.B. viele Zwangsneurosen). Andererseits kann man bei sicher organischen Erkrankungen (z.B. M. Raynaud, Multiple Sklerose u.a.) mit psychotherapeutischen Maßnahmen wesentlich bessere Erfolge erzielen als mit medikamentöser Therapie.

Die quantitativen abnormen Erlebnisreaktionen äußern sich in Störungen der in Abhängigkeit vom Affektleben stehenden und begrenzt belastungsfähigen vegetativen Sphäre. Dabei entspricht die Reizbeantwortung nicht der Reizstärke. Die Reaktionen sind überschießend oder ungenügend. Sie können wiederum mehr durch das äußere Ereignis oder mehr durch die persönliche Eigenart bestimmt sein. Die aus der abnormen Erlebnisreaktion resultierende Verstimmung bedingt die vegetativen Störungen, die mit den neurotischen Reaktionen nichts zu tun haben. Je nach Intensität und Einwirkungsdauer des Reizes sowie der Reaktionsart der Persönlichkeit kann eine quantitative abnorme Erlebnisreaktion episodischen Charakter haben oder sie kann einen chronischen Verlauf zeigen.

Das subjektive Erleben der gestörten Funktionen ist ganz allgemein symptomgestaltend.

Unter übergroßer Aufmerksamkeit leidet die Unbefangenheit gegenüber dem autonomen Verlauf der Funktionen. Dadurch bekommen bislang unbedeutende Konstitutionsanomalien erst Krankheitswert. Aber auch ein eindeutig pathologischer Befund bedeutet noch lange kein Kranksein. So werden häufig bei Röntgenuntersuchungen oder bei Sektionen Gallensteine oder Magengeschwüre als Nebenbefunde entdeckt, die niemals typische Beschwerden verursacht haben. Es gibt aber auch ein Gallenstein*leiden* und eine Ulcus*krankheit*. Man erlebt auch einen Leibschmerz, den man zunächst auf einen Diätfehler bezieht, anders, wenn man schließlich weiß oder auch nur vermutet, daß eine Blinddarmentzündung dahinter stecken könnte. Wieweit man subjektive Empfindungen beeinflussen kann, geht aus Untersuchungen über die sensible Chronaxie und ihre Veränderungen in Hypnose hervor. Ob aus einer Organempfindung etwas „gemacht" wird, und ob sie zum Krankheitssymptom wird, hängt ganz von der Persönlichkeitsstruktur des Patienten ab. Eine starke vegetative Störung kann ebenso kompensiert werden wie eine geringfügige bei andersartiger Charakterstruktur zum Ausgang eines Circulus vitiosus werden kann. Eine ungeschickte ärztliche Aufklärung wird von diesem Patienten belächelt, von jenem neurotisch verarbeitet. In jedem Falle spielt also die *psychische Resonanz* eine bedeutsame Rolle für die Gestaltung des Symptomenbildes. Goldscheider hat in diesem Zusammenhang vom autoplastischen Krankheitsbild gesprochen.

Der Wegfall eines erstrebenswerten Zieles in der Erlebniswelt des Menschen und die damit oft gleichbedeutende Sinnlosigkeit des Daseins, die häufig mit der „Entlastungssituation" zusammenfällt, kann, wie uns eine finale Krankheitsbetrachtung gelehrt hat, zum Ausbruch vegetativer Störungen führen. Eine energetisch kausale Betrachtung könnte die Tatsache nicht erklären, daß solche Menschen in der äußeren Anstrengung und Belastung immer leistungsfähig sind.

Falsche Gewöhnung und Verknüpfung. Es handelt sich hierbei um die von Pawlow beschriebenen bedingten und unbedingten Reflexe. Subjektive Symptome werden mit falschen Vorstellungen in Verbindung gebracht, die nicht selten einem medizinischen Halbwissen entstammen. Dadurch werden falsche Funktionsverläufe erzielt, die mit echtem Krankheitswert einhergehen.

Die psychogene Fixierung und Überlagerung findet man häufig bei Menschen, die alles übergenau nehmen, an Einzelheiten kleben und nicht selten Zwangsmechanismen erkennen lassen. Sie sind äußerst empfindlich und tief beeindruckbar, beobachten sich übertrieben genau und ängstlich und haben den sog. „sechsten Sinn". Alle Wahrnehmungen beziehen sie gerne auf sich selbst. Diese sensitiv-hypochondrische und anankastische (zwangshafte) Wesensart prädestiniert zur psychogenen Fixierung. Es kann nicht genug betont werden, daß nur *etwas fixiert oder überlagert werden kann, was auch vorhanden ist.* Daraus erwächst gerade in solchen Fällen die unbedingte Forderung nach gründlicher Untersuchung, bis man den — allerdings oft unbedeutenden — Anlaß aufgefunden hat.

Suggestion und Autosuggestion haben bei solchen Patienten pathogenetische Bedeutung, die nicht nur über eine normale, sondern über eine gesteigerte Suggestibilität verfügen (vgl. Kap. Therapie). Besonders prädestiniert ist der hysterische Charakter im Sinne von Klages und alle seine Schattierungen.

Affektreaktionen auf unbedeutende Anlässe verursachen bei vegetativ labilen Persönlichkeiten zuweilen heftige Funktionsstörungen. Wir unterscheiden *sthenische Affekte*, wie z.B. Erregung, Zorn, Wut, Haß und Jubel, von *asthenischen Affekten*, zu denen Befürchtungen, Angst, Kummer, Trauer, Schreck und Scham gehören. Es ist immer wieder zu beobachten, daß der Affekt an sich unspezifisch ist, entscheidend ist allein seine Stärke. Die Störungen klingen fast ausnahmslos wieder schnell ab, da die Ursachen meist passagerer Art sind.

Affektretentionen führen viel häufiger zu Dauerstörungen, die allmählich in Organschädigungen übergehen können. Sie entstehen, wenn die auslösende konflikthafte Umweltsituation unauflösbar ist, so daß eine Affektreaktion sinnlos erscheint. Sie treten auch dann auf, wenn Regungen, wie z.B. Geiz oder Ehrgeiz, vor uns selbst nicht zugegeben, also verdrängt werden. Von solchen Menschen ist zu erfahren, daß sie „alles hinunterschlucken" und versuchen, es mit sich selbst auszumachen, was dann meist mißlingt.

Die eben beschriebenen psychischen Eigenarten und Reaktionen spielen beim Ablauf jeder quantitativ-abnormen Erlebnisreaktion eine mehr oder weniger große Rolle. Sie hängen oft untrennbar miteinander zusammen. *Die äußeren Gegebenheiten*, die sie in Gang setzen oder unterhalten, sind so vielfältig, daß nur eine summarische Aufzählung möglich ist:

Prognostisch am günstigsten sind Störungen, die hervorgerufen werden durch *temporär begrenzte Anlässe* wie Katastrophen, elementare Lebensbedrohung, Unfälle, Mißhandlungen, Freiheitsentzug und Beleidigungen. Prognostisch ungünstig sind solche durch *Milieuschwierigkeiten*, die schlecht zu beseitigen sind und somit Dauerbelastungen darstellen. Es

handelt sich dabei meist um Dissonanzen im Zusammenleben der einzelnen Familienmitglieder, um schlechte Eheverhältnisse oder Schwierigkeiten mit Eltern oder Schwiegereltern. Ernst zu beurteilen ist auch die Vielzahl von Faktoren, die mit einer unbehebbaren *sozialen Notlage* verbunden sind, wie z.B. materielle Not, Wohnungselend (Flüchtlinge), auch geschäftliche Mißerfolge und Berufsschwierigkeiten. Die Verpflanzung so vieler Menschen in einen ungewohnten und ihnen nicht gemäßen Lebensraum läßt diese oft nicht mehr Boden gewinnen oder Wurzeln schlagen, und die mißlungene Anpassung geht mit Störungen der vegetativen Sphäre einher. Neben dieser *Entwurzelung* spielen die dauernde *Aufregung und Spannung*, in welcher der moderne Mensch gehalten wird, eine erhebliche Rolle. Man denke nur an die vielen Termine, deren Überschreiten Unannehmlichkeiten mit sich bringt, sowie an den Zwang, den viele staatliche Maßnahmen für den einzelnen bedeuten. Dies ist unter anderem die autoritative Macht des Staates ganz allgemein, gegenüber der man eben vieles notgedrungen hinunterschlucken muß. Eine immer weiter um sich greifende *Emanzipation* entfremdet die oft notgedrungen berufstätige Frau ihrer natürlichen Aufgabe, der Hege und Pflege, so daß sie in eine männlich-aktive Rolle hineinwächst, die ihr mehr schadet als nutzt. Die übertriebene *Verantwortung*, die Menschen in verantwortlichen Stellungen — oft viel zu früh — aufgebürdet wird, führt zum frühen Aufbrauch. Den Vielbeschäftigten fehlt der natürliche Ausgleich und oft der Schlaf, so daß schwere Schädigungen der vegetativen Rhythmik auftreten. Man sollte aufhören, dem Patienten gegenüber von „*Managerkrankheit*" zu sprechen, da sie bereits zu einem zweifelhaften Privileg einer gehobenen sozialen Schicht geworden ist, die darin nicht selten auch noch ein positives Werturteil erblickt oder sich am selbsterrichteten Märtyrerpfahl bewundern läßt. Ärztliche Aufgabe ist es, solche Menschen schonungslos mit ihrem Versagen zu konfrontieren und eine sinnvolle Lebens- und Gesundheitsregelung zur persönlichen und verantwortlichen Aufgabe zu machen. Leider ist es aber vielfach so, daß gerade dort, wo der Patient mit funktionellen Störungen mit dem in diesem Bereich ungeschulten Arzt zusammentrifft, die häufigsten Ursachen einer psychischen Pathogenese liegen:

Die „iatrogene Neurose" (Frankl) ist eine psychogene Fehlhaltung, die in ärztlicher Ungeschicklichkeit und unpsychologischer Behandlungsweise ihre Ursache hat. Wie oft erleben wir es, daß der ängstlich Nervöse eine Krankheit bescheinigt bekommt, die er überhaupt nicht hat, sondern der er „nur ähnlich sieht". Dies hat seinen Grund darin, daß ein Großteil der Ärzte mit funktionellen Störungen nichts Rechtes anzufangen weiß und dann geringfügig pathologische technische Untersuchungsergebnisse überbewertet und nicht selten falsch deutet. In erster Linie ist hier falsche Auswertung des EKG ohne gründliche Ausbildung zu nennen, wobei dann zu Unrecht ein Myokardschaden diagnostiziert wird, anstatt den Patienten über die Belanglosigkeit seiner Beschwerden aufzuklären. Hier wird heutzutage allzuviel Elektrokardiosophie von Unberufenen getrieben. Dasselbe gilt für die Röntgendiagnose der Gastritis. Wer eben die funktionelle Diagnostik nicht beherrscht, muß sein Unvermögen mit „Befunden" kompensieren, und sei es nur mit einem positiven Hyperventilationsversuch, der dann zur Modediagnose einer sog. „latenten Tetanie" verleitet, von welcher der Patient schließlich nicht mehr loskommt. Um die ärztlichen Ungeschicklichkeiten, die vegetative Störungen auslösen und unterhalten können, hier aufzuzeigen, fehlt der Raum. *Es sei abschließend nur festgestellt, daß die Behandlung des heutigen Patientengutes in der inneren Medizin nicht ohne die wichtigsten Grundsätze psychischer Menschenführung erfolgen kann, und daß die ärztliche Sicherheit im Umgang mit vegetativ gestörten Menschen die wichtigste Prophylaxe bedeutet.*

Durch ihre besondere Art der innerseelischen Dynamik sind von den quantitativen die **qualitativ abnormen Erlebnisreaktionen** abzugrenzen. Nur sie werden von uns als *Neurosen im engeren Sinne* bezeichnet. Der Begriff der Neurose hat in seiner 182jährigen Geschichte einen dauernden Bedeutungswandel durchgemacht, der jeweils typisch ist für die vorherrschende medizinische Denkrichtung der durchlaufenen Epochen.

Cullen prägte 1777 den Begriff *Neurose* für solche *körperlichen Nervenerkrankungen, die ohne nachweisbaren pathologisch-anatomischen Befund einhergehen* (z.B. vasomotorisch-trophische Neurose). Nach der damals herrschenden Auffassung von der somatischen Genese der beobachteten Krankheitsbilder ist der Terminus sachgerecht gebildet. Bald stellte sich jedoch heraus, daß es sich bei diesen Krankheitserscheinungen gar nicht um ausschließlich *körperliche* Vorgänge handelte, sondern daß oft viel *Seelisches* mit hineinverwoben war. Im Gegensatz zur vorherigen Nichtbeachtung wurde nun der psychische Faktor *überwertet*, und man unterschied im Sinne der psycho-physischen Wechselwirkung *Somato- und Psychoneurosen*. Dem ursprünglich für Nervenkrankheiten reservierten Terminus Neurose wurde also ein neuer Sinn gegeben. In der weiteren Entwicklung vollzog sich das Zugeständnis gegenüber der Psyche in den Bahnen des bisherigen kausalen Denkens. Man sprach von psychischem Trauma und seiner Folge, der *psychotraumatischen Neurose*. Jede Wirkung führte man auf eine sichtbare Ursache zurück. Die Ursachen der Neurosen wurden dann im System Freuds genauer analysiert und einer *psychoanalytischen* Betrachtung zugeführt. Er unterschied zunächst noch *vegetative oder Aktualneurosen*, zu denen er die neurasthenische Reaktion, die Angst- und

Schreckneurose zählte, und *Psycho- oder Übertragungsneurosen.* Zu letzteren rechnete er die Hysterie, die Phobien und die Zwangsneurosen. Nur sie hielt er für komplexbedingt im Sinne einer psychischen Kausalität und damit psychoanalytisch angehbar. Durch die Lehre vom Unbewußten erhielt nun der Begriff der Neurose seinen neuen Inhalt, und die seelischen Ursachen wurden in der frühen Kindheit gesucht. Das entscheidende Kriterium der folgenden tiefenpsychologisch orientierten Schulen ist wohl dies, daß sich die Neurose im *unbewußten Seelenleben* abspielt und eine triebdynamische Fehlentwicklung darstellt. Sie ist ein vom Kranken nicht zu durchschauendes *finales Geschehen* und hat einen für den einzelnen selbst *nicht erkennbaren Sinn.* Sie ist ein Lösungsversuch, der nicht gelungen ist. Die seelischen Erlebnisse haben keine kausale Bedeutung, an ihnen wird die Krankheit lediglich manifest. Die neurotische Entwicklung zeigt eine krankhafte Eigengesetzlichkeit, die immer weitere Bereiche der Persönlichkeit einbezieht.

Je nachdem, an welchen der im Laufe der Entwicklung mit Neurose belegten Krankheitsbildern die einzelne medizinische Disziplin besonders interessiert war, schuf sich eine jede Fachrichtung ihren eigenen Neurosebegriff.

Der *Internist* versteht unter dem Terminus Neurose gewöhnlich eine Störung ohne organische Grundlage, d.h. eine *vegetative Fehlsteuerung schlechthin*, was etwa den Aktualneurosen Freuds entspricht. Nun führte aber Freud alle sog. vegetativen Neurosen auf Toxineinwirkungen zurück; einen Konversionscharakter sprach er ihnen ab (conversio = umwandeln; im analytischen Sprachgebrauch = Umwandlung seelischer Energie in körperliche Symptome). Dies mag damals richtig gewesen sein. Heute trifft dieser Tatbestand nicht mehr zu. Weder sind alle vegetativen Störungen somatogen noch entbehren sie alle eines verstehbaren Sinnzusammenhanges. In den vergangenen Jahrzehnten haben die psychogenen funktionellen Erkrankungen ihre Symptomatik weitgehend gewandelt. An die Stelle grober psychogener Manifestationen aus dem Bereich der Neurologie (Zittern, Lähmung, Tic, Anfall) sind weniger durchsichtige Störungen innerer Organe getreten, die in vielen Fällen sehr wohl eine neurotische Entwicklung erkennen lassen. Damit hat aber der internistische Begriff der vegetativen Neurose im Freudschen Sinne seine Berechtigung verloren. Es ist deshalb nur noch der Oberbegriff *funktionelle* oder *vegetative Störung* berechtigt, der der Pathogenese nicht vorgreift. Auch der Ausdruck *Organneurose* ist strenggenommen falsch, denn neurotisch kann nach heute gültiger Definition nur der ganze Mensch sein, nie ein Organ allein. Der schlechte Terminus hat sich leider so eingebürgert, daß man ihn wohl nicht mehr ganz beseitigen kann. Wer nicht auf ihn verzichten will, sollte ihn dann wenigstens als Synonym für Organfunktionsstörung gebrauchen.

Viele *Psychiater* verstehen noch heute unter Neurose eine *Störung auf psychotraumatischer Grundlage.* Es handelt sich aber lediglich um psychogene Störungen, bei denen erst entschieden werden müßte, ob das Trauma symptomgestaltend oder symptomauslösend war und ob es quantitativ oder qualitativ abnorm verarbeitet wurde.

Wir schränken im folgenden den Begriff der Neurose aus didaktischen Gründen auf die *Folgen* einer *qualitativ-abnormen Erlebnisverarbeitung* ein, bei der die Fehlentwicklung im seelisch-geistigen (existentiellen) Bereich liegt. Psychische Konflikte gehören in *jedes* Menschenleben. Sie erschüttern *alle* Menschen mehr oder weniger. Wenn eine Ehefrau bei dauerndem Ärger über die Trunksucht ihres epileptischen Mannes Herzklopfen und Schwindelanfälle bekommt, so handelt es sich um Affektreaktionen, die mit vegetativen Störungen einhergehen und die z.B. nach der Trennung ausbleiben. Die Neurose ist dagegen gekennzeichnet durch eine *dynamische Fehlverarbeitung* von Daseinsforderungen, die auch dann noch vorhanden ist, wenn die Belastungen längst vorüber sind. Auch beim Zustandekommen dieser erworbenen krankhaften Reaktionsweise kann einmal mehr die *Persönlichkeitsveranlagung*, das andere Mal mehr das *Milieu* entscheidend sein. Es kann heute als Tatsache gelten, daß die Disposition zur neurotischen Entwicklung tatsächlich oft in den ersten 6 Lebensjahren durch die Umwelt geprägt wird. Daraus ist ersichtlich, welch große medizinisch-prophylaktische Bedeutung einer gesunden Familienatmosphäre und Erziehung (vgl. Einzelkind) zukommt, zumal der chronische Liebesentzug einen wesentlichen pathogenetischen Faktor darstellt. Im späteren Leben entstammen die auslösenden Einflüsse meist der Intimsphäre, der Ehe, dem Beruf und der Eingliederung in die Gemeinschaft, oder es sind weltanschauliche und religiöse Probleme. Solche Dinge haben dann selten eine *ursächliche* Bedeutung. Jedes Erlebnis, auch einmal eine organische Krankheit, kann neurotisch verarbeitet werden, wenn eine entsprechende Bereitschaft vorliegt. *Zusammenfassend läßt sich etwa sagen, daß man als „neurotisch" körperliche und seelische Störungen mit subjektivem Krankheitswert bezeichnet, die aus einer im Zusammenwirken von Konstitution und Erlebniswelt erworbenen krankhaften Dynamik der Lebensbewältigung entstehen, bei der die Freiheit des Handelns verlorenging. Die Neurose ist also die Folge einer gestörten Erlebnisverarbeitung* (Speer) *und ein mißlungener Versuch einer Synthese des Lebens* (C. G. Jung), *der unbewußten, dem Kranken nicht unmittelbar erkennbaren Tendenzen folgt.* Die umstrittenen Einteilungsversuche der Neurosen

wollen wir hier ebenso übergehen wie die spezielle psychoanalytische Nomenklatur, da sie gleichermaßen nur den Fachpsychotherapeuten angehen.

Je größer nun die Bedeutung der Erbwelt und je geringer die der Umwelt, desto mehr nähern wir uns Charakterverbiegungen, die wir als **Psychopathien** bezeichnen. Hier sind die Symptome nicht reaktiv, sondern endogen.

Endogen wird oft fälschlicherweise mit *erblich* gleichgesetzt. Der Begriff sollte aber nur im Sinne von innerhalb des Körpers ablaufenden Vorgängen benutzt werden. Die Neuropathie ist ebenso endogen wie eine Psychopathie oder die endogenen Psychosen, von denen die exogenen oder die symptomatischen zu unterscheiden sind. Ist es nun mehr die Anlage als die situationsbedingte Reaktion, ist es mehr der Persönlichkeitscharakter als der lebensgeschichtlich verstehbare Zusammenhang, welcher das verfehlte seelische Verhalten auslöst, dann spricht man nicht mehr von einer Neurose, sondern von einer Psychopathie. Die Diagnose einer solchen stützt sich unter anderem auf *erbliche Belastungen* (Sonderlingspersönlichkeiten in der Familienanamnese) sowie auf *frühpsychopathische Züge* der Eigenpersönlichkeit (vgl. biographische Anamnese). Bei jedem Menschen liegt dagegen mehr oder weniger das dynamische Prinzip der Neurose bereit und wartet auf die auslösenden Bedingungen der Umwelt. *Jeder Mensch ist also neurosefähig* (Speer). Die neuerlichen Angriffe gegen den Begriff der Psychopathie haben nicht ganz unrecht. Ein Großteil der Psychopathen verkörpert sicherlich eine neurotische Charakterentwicklung. Selbst Kurt Schneider glaubt, daß ebenso wie die *Neurasthenie* und die *Hysterie* auch die *Psychopathie* bereits angekränkelt sei und ihre Zeit wohl vorübergehe. Trotzdem müssen wir ihm zustimmen, wenn er sagt, daß es nun einmal ein abwegiges psychisches Verhalten gibt, das etwas anderes darstellt als eine „verständliche Reaktion auf ein Widerfahrnis" oder ein „Weiterspinnen einer psychischen Entwicklung in falscher Richtung". Wir werden vor allem aus prognostischen und damit aus praktischen therapeutischen Gründen auf den Begriff der Psychopathie nicht ganz verzichten können. Wir sollten aber mit der Diagnose sehr zurückhaltend sein und bedenken, daß viele lebensgeschichtlich verständliche neurotische Reaktionen auf eine anlagegeschwächte Persönlichkeit aufgepfropft sind.

Ganz allgemein zeigen nun Psychopathen insgesamt nicht mehr vegetative Störungen als Gesunde. Trotzdem hat man den Eindruck, daß etwa die asthenischen, sensitiven, hypochondrischen und selbstunsicheren Persönlichkeiten weit häufiger vegetative Funktionsstörungen aufweisen als etwa die Gefühlsarmen, Erregbaren und Querulanten.

Große diagnostische Schwierigkeiten machen oft vegetative Störungen bei schleichenden **endogenen Psychosen,** besonders bei beginnenden *schizophrenen Prozessen.* Auch die *depressiven Phasen* gehen bekanntlich mit Störungen der vegetativen Sphäre einher, die oft das Bild beherrschen. Auf den in diesem Zusammenhang geprägten oder verwirrenden Terminus *vegetative Depression* sollte man lieber verzichten.

Aus diesem ganzen Oberbegriff des psychischen Verhaltens und seiner Störungen unterscheiden wir also nach der spezifischen Eigenart 3 große Gruppen, die wir nach dem psychopathologischen Schwergewicht und nach der therapeutischen Beeinflußbarkeit in einer aufsteigenden Linie von den quantitativen psychischen Erlebnisreaktionen über die Neurosen zu den Psychopathien anordnen und von den Psychosen abgrenzen können. Selbstverständlich gibt es auch bei den psychopathologischen Verhaltensweisen selten reine Formen, wenn auch aus didaktischen Gründen eine klare Trennung angebracht ist. Wir müssen allerdings im Rahmen einer konditionalen Betrachtung abwägen: *was* oder *wieviel* von den funktionellen Beschwerden geht auf Kosten der einzelnen psychogenen Krankheitsursachen. Es kann jemand eine Neuropathie *und* eine Psychopathie haben oder auf ein dauerndes Trauma zunächst quantitativ abnorm reagieren, es mit der Zeit aber auch neurotisch (also qualitativ abnorm) verarbeiten.

3. Die Symptomgestaltung bei den Neurosen

Wir können unsere Betrachtungen nicht beschließen, ohne auf die körperliche und seelische *Symptomgestaltung bei den Neurosen* näher einzugehen. Trotz der lückenhaften Forschungsergebnisse auf diesem Gebiet scheint es notwendig, den Standpunkt des Internisten gegenüber den einseitigen — und für das klinische Handeln zuweilen recht gefährlichen — Theorien abzugrenzen.

Wir haben oben die Koordination der somatischen, psychischen und geistigen Bereiche zur höchsten menschlichen Integrationsebene betont, der die *Freiheit des selbständigen Handelns* eigen ist. Kommt es in einer existentiellen Erschütterung zum Verlust dieser Freiheit, so können sich in allen Bereichen — die ja in sich wiederum stufenweise gegliedert sind — Funktionsverläufe auf niederer Stufe verselbständigen. Daraus ist die Tatsache verständlich, daß ein Mensch eigentlich keine Neurose *hat*, sondern daß *sie ihn* hat, d.h., daß er ihrem Chaos ausgeliefert ist, weil er die Führung verloren hat. Durch den innigen Zusammenhang von geistigem und seelischem Bereich ist die häufige psychische Symptomatik bei existentiellen Krisen verständlich. Die niederen Integrationsstufen seelischen Verhaltens umfassen — wie oben bereits ausgeführt — unter anderem Gefühle, Stimmungen, Affekte und Instinkthandlungen. Die verselbständigten Symptome auf dieser Ebene gehen nun recht häufig mit Störungen aus der eng verkoppelten körperlichen Sphäre einher, weshalb wir recht viele Neurosen in der internistischen Sprechstunde erleben. Auf welche Weise kommen nun ihre Symptome zustande?

Die Möglichkeit einer psychogenen Entstehung von körperlichen Krankheitserscheinungen ist eine Erkenntnis, die auf Charcot zurückgeht.

Er gelangte im Verlauf seiner Hysterieforschungen unter dem Einfluß des „Nancyer Hypnotismus" zu der Anschauung, daß sich *psychische Inhalte* durch *körperliche Vorgänge* darstellen können. Diese Darstellung sollte — nach Ansicht seines Schülers Babinski — nur mit den Mechanismen der willkürlichen Innervation möglich sein, obgleich er nicht der Ansicht war, daß hysterische Phänomene etwas vom Patienten mit vollem Bewußtsein Gewolltes seien. Durch seine Reflexlehre war eine exakte Abtrennung solcher organischer und psychogener Störungen möglich, die sich gleichermaßen in einer neurologischen Symptomatik erschöpften. Das vegetative Nervensystem und seine autonome Organinnervation hatten nach ihm keinerlei Bedeutung für die psychogene Symptomgestaltung. Trophische und vasomotorische Störungen sollten immer somatische Ursachen haben. Psychische Manifestationen waren also Konkretisierungen mehr oder weniger bewußter Krankheitsvorstellungen und deshalb an keine anatomisch-physiologischen Gegebenheiten gebunden. Diese Vorstellungen gelten heute als überholt. Man weiß, daß gerade die häufigsten *hysterischen Stigmen* trophisch-vasomotorische Störungen sind, die eine deutliche *Abhängigkeit vom unbewußten Seelenleben* zeigen. Außerdem gibt es eine ganze Reihe klinischer Beobachtungen, die beweisen, wie weitgehend das somatische Substrat der Psychogenese entgegenkommt. So besteht beispielsweise eine physiologische Hemihypaesthesie auf der linken Körperhälfte, was meist mit der funktionellen Hegemonie der linken Großhirnhemisphäre erklärt wird. Die weitaus meisten psychogenen Hemianaesthesien sehen wir nun tatsächlich links. Das röhrenförmig eingeschränkte Gesichtsfeld und die vielfältigen Hyperkinesen kommen ebenso bei funktionellen wie bei organischen Störungen vor. Selbst der Aufbau der Kontrakturen bei ausgesprochen hysterischen Psychopathen folgt nicht nur den Bahnen der krankhaften Vorstellungen, sondern ebenso einem strukturell-funktionellen Schema, das uns aus der organischen Symptomatologie bekannt ist. Dasselbe gilt auch für die psychogene Symptomgestaltung im Bereich der internen Krankheitsbilder, wie oben mehrfach gezeigt wurde.

Wir stimmen Bing zu, der glaubt, daß *die anatomische, physiologische und entwicklungsgeschichtliche Organisation des Nervensystems bis zu einem gewissen Grade fertige Schablonen für psychogene Symptome liefert.* Wir erkennen, daß die *„neurotische Flucht in die Krankheit"* großenteils auf Wegen erfolgt, die *biologisch vorgezeichnet* sind.

Demgegenüber wird vielfach behauptet, daß *jeder Emotion* ein *spezifisches somatisches Äquivalent* entspräche.

Diese Anschauung vertritt vor allem die „psychosomatische Medizin" amerikanischer Schulen, die — entsprechend ihrer neofreudianistischen Ausrichtung — noch ganz dem kausalen analytischen Denken verhaftet sind. Mit der sehr fragwürdigen Konzeption einer psychisch-physischen Wechselwirkung unterscheidet beispielsweise Alexander — genau wie einst Freud — *Konversionssymptome* und *vegetative Neurosen.* Die ersteren sind für ihn symbolischer Ausdruck eines emotional geladenen psychologischen Inhalts. Dieser Vorgang spielt sich genau wie bei Babinski nur auf dem willkürlichen neuromuskulären oder sensorisch-perzeptiven System ab. Eine vegetative Neurose hat dagegen keinen Ausdruckswert, sondern ist lediglich die physiologische Reaktion der vegetativ innervierten Organe auf emotionale Spannungszustände. Auch sie ist einer psychoanalytischen Untersuchung und Therapie zugänglich. Alexander spricht von dem „Sprung vom Somatischen ins Psychische" und schreibt jeder Emotion Organspezifität zu, d.h. *jeder emotionale Zustand hat sein eigenes physiologisches Syndrom.* Die Spezifität liegt aber nicht im einzelnen Affekt, sondern in der seelischen Konfliktsituation. So übt z.B. — um nur eine Kuriosität zu zitieren — ein Konflikt zwischen sexuellen Wünschen und Anlehnungsbedürfnissen einen speziellen Einfluß auf die Atmungsfunktionen aus, und das Asthma wird zum „unterdrückten Schrei nach der Mutter".

Mit solchen Behauptungen stellt diese „psychosomatische Medizin" einen gefährlichen *Psychologismus* dar, der geeignet ist, die psychotherapeutische Arbeitsweise zu Unrecht in Mißkredit zu bringen.

Es entspricht durchaus der klinischen Erfahrung, daß recht häufig bei Menschen mit Störungen des Magen-Darmtraktes auch solche im Bereich des Besitzstrebens bestehen, oder daß etwa ein krankhaftes Liebesstreben mit funktionellen Herzstörungen einhergeht. Zur Verallgemeinerung berechtigen solche Beobachtungen jedoch nicht, und gesetzmäßige Zusammenhänge können nicht aufgestellt werden, da sie der Vielzahl menschlicher Ausdrucksmöglichkeiten nicht gerecht werden. Belehrt uns doch der Volksmund, daß einmal die Liebe „durchs Herz", das andere Mal „durch den Magen" gehen kann. Neben den schematisch festgelegten Entsprechungen wie Scham-Erröten oder Ekel-Erbrechen sind in der stufenweisen Gliederung des seelischen Bereichs auch freier verfügbare Inhalte vorhanden, die, zusammen mit bestimmten Funktionsverläufen aus dem somatischen Bereich, eine menschliche Konfliktsituation zur Darstellung bringen können. Die *Symptomgestaltung* entspräche dann einer *Symbolgestaltung*, wobei dem jeweiligen Zusammentreffen vieler Faktoren überlassen bleiben muß, mit welchen Mitteln und auf welchem Wege diese zustande kommt. Man würde der Reichhaltigkeit menschlicher Möglichkeiten Gewalt antun, wollte man glauben, daß eine bestimmte seelische Konfliktsituation nur mit *einem* spezifischen somatischen Syndrom bildhaft zur Darstellung gebracht werden kann.

Ein Beispiel möge das oben Gesagte abschließend verdeutlichen:

Ein 20 Jahre alter Bauarbeiter wird in die Klinik eingewiesen. Der Patient ist uns von einem früheren Klinikaufenthalt her bekannt. Damals bestand eine Polydipsie. Auch jetzt trank er wieder 25 Liter Wasser täglich.

Die biographische Krankengeschichte zeigt folgende Zusammenhänge: Normale Geburt und Entwicklung ohne frühpsychopathische Züge. Der Patient wurde sehr von der Mutter und den beiden älteren Schwestern verwöhnt. Es wurde ihm jeder Wunsch erfüllt, gestraft wurde er praktisch nie. Eine Vorliebe für Süßigkeiten entwickelte sich unter solch günstigen Voraussetzungen zu einer ausgesprochenen Naschsucht. Wenn er etwas auf dem „Kerbholz" hatte, verstand er es jeweils, die Mutter abzulenken und zu betören. Im Verhalten mit anderen Kindern war er eigenwillig und machte sich diese gefügig. Er war im übrigen unauffällig und fand als lebhaftes Kind guten Kontakt zu seinen Spielgefährten. Er war allerdings verspielter als andere Kinder und wünschte sich noch in einem Alter Kinderspielzeug, in

dem seine Spielgefährten längst andere Interessen zeigten. Es fiel ihm auch schwer, mit dem Spielen aufzuhören, worin ihm die Mutter weitgehend nachgab.

Die Schulzeit gestaltete sich recht schwierig. Er konnte sich nicht anpassen. Die Unterordnung war ihm fremd und ungewohnt. Am ersten Schultag ist er deshalb einfach „abgehauen". Wenn er in die Schule mußte, bekam er Beklemmungsgefühle und eine unerklärliche Angst, die er vorher nie kannte (Schülerneurose). Die Mutter mußte ihn $^1/_2$ Jahr lang in die Schule bringen und wieder abholen. Seine Leistungen waren durchschnittlich. Die Lehrerinnen waren so ganz anders als die Mutter, und ihrer Strenge gegenüber verhielt er sich eigenwillig und trotzig, was er sich bei den Lehrern nicht getraute. In der Schule wurde seinen Wünschen nicht mehr nachgegeben. Bezeichnenderweise traten während des 1. und 2. Schuljahres nächtliche Zustände von Heißhunger auf, denen er nicht widerstehen konnte. Er erwachte davon, aß und naschte etwa 1 Std lang mitten in der Nacht. In seinem 12. Lebensjahr starb der Vater. Die Mutter mußte nun arbeiten, und er mußte helfen, was er nicht gewohnt war. Ein Jahr darauf verstarb auch die Mutter, wodurch eine radikale Lebensumstellung erforderlich wurde. Er kam zu Onkel und Tante in der Nähe, die kinderlos waren. Zunächst wurde ihm auch hier jeder Wunsch erfüllt.

Neue Schwierigkeiten ergaben sich bei der Berufswahl. Er sollte in die kaufmännische Lehre, sträubte sich aber, weil er nicht mehr in die Schule wollte. Nach heftigen Auseinandersetzungen mit dem Onkel ging er durch, begab sich zu seiner Schwester in der nächsten Kleinstadt und begann eigenwillig eine Schlosserlehre. Er vertrug sich schlecht mit dem Schwager, der ihn einen Dickkopf nannte. Schließlich ging er auch hier durch und reiste zu seiner anderen Schwester, die in einer anderen Gegend verheiratet war. Sein Onkel übertrug die Vormundschaft dem dortigen Schwager. Im Ruhrgebiet setzte der Patient zunächst die begonnene Schlosserlehre fort und war bei einem Meister auf dem Land in Kost und Logis. Nach $1^1/_2$ Jahren riß er aus, weil er daneben nur 5.— DM je Woche verdiente. Er wollte mehr Geld haben und ging ins Bergwerk. Sein Schwager bekam Krach mit ihm und warf ihm vor, daß er nicht wisse, was er wolle. Er wünschte nicht, daß sein Lohn — auf Anordnung des Schwagers — auf der Sparkasse deponiert wird. Als er mit seinem Dickkopf nicht durch kam, lief er auch hier weg. Er war überhaupt „immer dagegen", wenn andere ihm etwas vorschlugen. Er hat sich nie viel überlegt, hat auch nie Pläne gemacht, sondern hat einfach nach seinen Launen in den Tag hinein gelebt. Er zog in ein Lehrlingsheim. Ganz wohl war ihm bei seiner Eigenwilligkeit allerdings nicht. Er hatte damals einen großen Durst, weshalb er von seinen Arbeitskollegen gehänselt wurde. Das störte ihn jedoch wenig, sondern er hat „erst recht" weiter getrunken. Im Bergwerk wurde der Durst so stark, daß er 4—5 Liter Tee mit unter Tag nehmen mußte. Als er einmal 2 Tage im Stollen eingeschlossen war, trank er sogar das schmutzige Grundwasser. Dies gab er bei einer ärztlichen Untersuchung an und wurde wegen Drüsenstörung als dienstuntauglich befunden, was ihm eigentlich ganz lieb war. Einmal war die Arbeit recht hart, und zum andern litt er doch unter Heimweh nach Süddeutschland, wo er in einem Urlaub mit 16 Jahren ein nettes Mädel kennengelernt hatte. Er zog also wieder zu seiner Schwester. Er überwarf sich aber recht bald mit ihr, weil diese meinte, das Verhältnis habe keinen Zweck, solange er keinen richtigen Beruf habe. Sein Durst wurde nun immer stärker. Er trank schließlich 15 Liter je Tag und wurde 1951 in die Klinik eingewiesen. Die hier wegen Polydipsie durchgeführte Suggestivbehandlung hielt etwa $^1/_2$ Jahr an. Er trank normale Mengen. Im Mai 1953 ging er im Streit von seiner Schwester weg und lebt jetzt in Untermiete. Er arbeitet bei den Maurern und ist offensichtlich recht fleißig. Man hat den Eindruck, daß er sich in die Arbeit stürzt, um zu vergessen. Er ist trotzdem zu keinerlei Zugeständnissen bereit. Er hat zwar den Wunsch, wieder einmal vernünftig zu leben und zu wissen, wohin er gehört. Er hat die Fremde satt, fährt öfters aus Heimweh in die heimatliche Kleinstadt, bringt es aber aus Stolz nicht über sich, seine Schwester zu begrüßen. Die ersten 8 Tage findet er im Krankenhaus jeweils ganz nett, obwohl ihn in der Ruhe „dumme Gedanken" überkommen. Es drängt ihn dann auszuwandern, um alles hinter sich zu lassen, um ein vernünftiges neues Leben zu beginnen.

Es handelt sich hier zweifellos um einen verzogenen und eigenwilligen Menschen, der im Grunde gemütsweich und haltlos ist. Er hat als Kind nie gelernt, mit Schwierigkeiten fertig zu werden. Durch seinen falschen Stolz und seine Starrköpfigkeit nimmt er sich selbst die Möglichkeit, von seinen Mitmenschen geachtet und geliebt zu werden. Was liegt näher, als die Polydipsie als Ersatzhandlung zu deklarieren und sie als Stillung des Lebens- und Liebesdurstes zu verstehen? Er spült sich gewissermaßen seinen Kummer hinunter, den er vor sich selbst nicht zugibt. Warum kam es aber gerade zu diesem Symptom? Es mag sein, daß eine gewisse Funktionsschwäche im Hypophysenzwischenhirnsystem mitgespielt hat. Entscheidend war aber wohl eine bereits früher zutage getretene Süchtigkeit, und eingespielt hat sich die Angewohnheit erst, als er damit dem Spott seiner Kollegen trotzen wollte. Später merkte er, daß dem Vieltrinken Krankheitswert zugemessen wurde, und daß es ihm ermöglichte, ohne Prestigeverlust wieder nach Hause zu übersiedeln. Es ist nun in diesem Falle durchaus denkbar, daß sich bei anderen Voraussetzungen ein anderes Symptom gebildet hätte. Eine solche Lebenseinstellung findet man gelegentlich bei selbstunzufriedenen Ulcuspatienten. Tatsächlich wurde der Patient nicht wegen der Polydipsie, sondern bei typischen Symptomen mit dem Verdacht auf ein Ulcus duodeni eingeliefert, das mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte. Aber auch bei vielen anderen Störungen könnte er die liebevolle Zuwendung seiner Umwelt erzwingen, die ihm seine Eigenwilligkeit versagt. Einen ganz ähnlichen Fall sahen wir z.B. unter dem Bild einer sog. juvenilen Stenokardie.

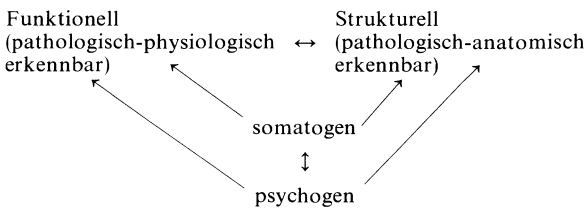
Wenn ein Mensch in einer „inneren Symptombereitschaft" lebt, genügt oft ein leichter Sturz vom Gerüst für eine psychogene Lähmung des Gliedes, auf das er gerade fällt. Der Patient fängt einfach den Ball auf, der ihm zugespielt wird, wenn es ihm im Augenblick gerade paßt. *Dieselbe Situation kann mit vielen Möglichkeiten dargestellt werden, und ein und dasselbe psychophysische Geschehen kann ebenso symbolhafte Darstellung für viele Konfliktsituationen sein.* Dabei zeigt schon die Möglichkeit der Wahl eine spezifisch menschliche Eigenschaft auf, die aus der Freiheit des Handelns (auch des krankhaften) entspringt und sonst keinem anderen Wesen eigen ist.

In einer *anthropologisch ausgerichteten Medizin* ist die *Krankheit kein Defekt*, sondern *der Mensch selbst*, oder — wie v. Weizsäcker es formuliert — *„seine Gelegenheit, er selbst zu werden"*. Wenn auch diese Richtung jenen unhaltbaren psychosomatischen Dualismus längst überwunden hat, so ist auch ihre Denkweise nicht unbegrenzt auf alle Krankheitsgeschichten anwendbar. Vor allem einer kritiklosen Ausweitung auch auf strukturelle Schädigungen und Organerkrankungen (z. B. Herzinfarkt) und deren psychologisierender Ausdeutung und Sinngebung (z. B. larvierter Suicid) muß der Internist entschieden widersprechen. Es gibt nun einmal auch Einbrüche in das Menschenleben und dessen Gesundheit, die keiner wissenschaftlichen Erklärung zugänglich sind. Wie oft stehen wir an einem Krankenbett, an dem wir schicksalhaftes Leid antreffen und sowohl auf die Frage nach dessen Ursache als auch nach dessen Sinn die Antwort schuldig bleiben müssen. Beim augenblicklichen Stand der psychophysischen Forschung wird dem Kliniker nichts anders übrigbleiben, als den einzelnen Forschungsrichtungen vorläufig das zu entnehmen, was ihm in der klinischen Wirklichkeit anwendbar erscheint und weiterhilft. Ein betont individuelles Vorgehen ist dabei unerläßlich. Was bei dem einen Menschen zutrifft, hat beim nächsten schon keine Gültigkeit mehr. Es gibt im seelischen Bereich keine allgemeingültigen Gesetze, die denen aus dem naturwissenschaftlichen vergleichbar sind. Alle Lebensäußerungen des Menschen sind nur von der *Weltanschauung* und dem *Weltentwurf* (Heidegger, Binswanger) des Individuums aus verstehbar. Wir sollten uns jedoch eingestehen, daß in jedem Krankheitsgeschehen trotz aller subjektiven Betrachtungsweisen und trotz aller kausal-naturwissenschaftlichen Bemühungen immer ein letzter Rest unerklärlich sein wird.

V. Diagnose und Differentialdiagnose vegetativer Störungen

Es ist aus dem bisher Gesagten klar geworden, daß nicht nur körperliche und seelische Symptome, sondern auch Ätiologie und Pathogenese des gestörten vegetativen Gleichgewichts sehr komplexer Natur sind. Dieser Vielschichtigkeit des Krankheitsgeschehens kann nur eine mehrdimensionale Diagnostik (Kretschmer) gerecht werden. Wir müssen uns in unserem diagnostischen Denken also völlig anders verhalten als etwa bei einem Ikteruskranken, bei dem es zu entscheiden gilt, ob die Ursache des Symptoms eine Hepatitis oder ein Verschluß der abführenden Gallenwege ist. In unseren Fällen handelt es sich z. B. um einen Rekonvaleszenten, dessen funktionelle Beschwerden teilweise durch die Schwere des abgelaufenen organischen Grundleidens bedingt sind, ebenso aber auch durch eine Neigung zur psychogenen Fixierung oder Überwertung der Symptome oder aber durch eine neurotische Verarbeitung der Krankheitssituation. In einem anderen Fall können sich ein gutes Stück konstitutionelle Nervosität und ein ausgeprägtes Rentenbegehren hinter Symptomen verbergen, die auf Grund des zeitlichen Zusammenhangs mit einem Schädelunfall teilweise, aber nicht ausschließlich als hirntraumatisch aufgefaßt werden müssen.

Tabelle 6. *(Erklärung s. Text)*



Wie wir gesehen haben, gibt es somatogene und psychogene Störungen, die sich gleichermaßen im funktionellen und im strukturellen Bereich äußern können (s. Tabelle 6). *Das Erscheinungsbild besagt also nichts über dessen Ätiologie.* So kann sich eine somatogene funktionelle Störung beispielsweise vorwiegend in einer psychischen Symptomatik äußern (reizbare Schwäche), oder eine psychogene Atemstörung kann allmählich in ein Emphysem übergehen. Längst hat die psychophysische Forschung gelehrt, daß beides weder in Parallellinien geordnet noch in Kausalreihen verknüpft werden kann. Es handelt sich lediglich um zwei verschiedenartige Störungs- und Ausdrucksmöglichkeiten menschlichen Verhaltens, die wir nur in der ebenso menschlichen Begegnung einfangen und uns verständlich machen können. Die im Grunde berechtigte Forderung nach klarer diagnostischer Entscheidung, ob ein Symptom körperlich *oder* seelisch bedingt ist, muß sinnvoll ergänzt werden. Die Fragestellung kann nicht nach einem ausschließlichen *Entweder-Oder* hinzielen, sondern sie muß den komplexen Störungsmöglichkeiten Rechnung tragen und muß lauten: *wieviel* von den Krankheitssymptomen ist somatisch und *wieviel* ist psychisch bedingt, oder *wieviel* Angeborenes und *wieviel* Erworbenes stecken in einem funktionellen Krankheitsbild. In einer konditionalen Betrachtung (Ribbert, E. H. Hering) ist mit Ursache, Bedingung oder Auslösung immer der obligate Faktor gemeint,

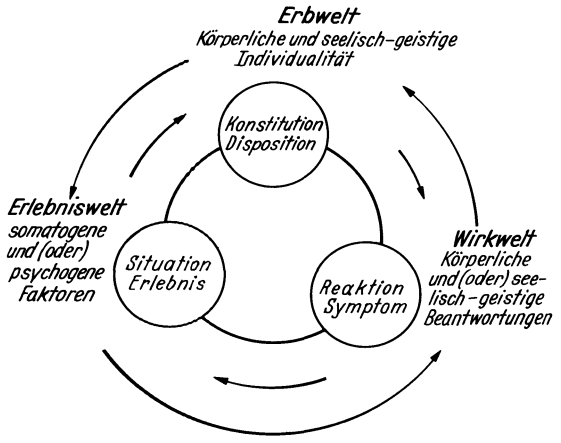


Abb. 7. Schematische Darstellung des Zusammenspiels von Erbwelt, Erlebniswelt und Wirkwelt bei der Erlebnisverarbeitung und deren gegenseitige Beeinflussung

hinter dem die fakultativen, die auch vorhanden sind, an Bedeutung zurücktreten. Wenn im folgenden von *verursacht*, *bedingt* und *ausgelöst* gesprochen wird, so ist es *stets in diesem konditionalen Sinne* zu verstehen.

Die Erlebniswelt stellt im Verlauf des individuellen Reifungsvorganges der konstitutionellen Eigenart der Persönlichkeit immer neue Probleme (vgl. Abb. 7). Die situations- oder erlebnisbedingten Schwierigkeiten — wie man besser statt psychisch bedingten sagen sollte — können vorwiegend somatogener (materieller, substantieller, körperlicher) oder vorwiegend psychogener (ideeller, seelisch-geistiger) Art sein. Sie können vom Menschen mehr im körperlichen oder mehr im seelisch-geistigen Bereich gelöst werden. Gelingt keine adäquate Lösung, so reagiert die Persönlichkeit in krankhafter Weise. Dabei kann die individuelle Eigenart das entscheidende, die jeweilige Situation lediglich das auslösende Moment sein (z.B. eine abnorme Empfindsamkeit, die sich an jeder Kleinigkeit entzündet). Genau so kann die Stärke eines Erlebnisses eine Persönlichkeit so sehr erschüttern, daß sie in sinnloser Weise reagiert (Panikreaktion). Jede körperlich oder seelisch bedingte Reaktion kann sich jeweils vorwiegend in somatischen oder vorwiegend in psychischen Symptomen äußern. Im konstitutionellen, situativen und reaktiven Bereich sind aber stets Seelisches und Körperliches zugleich enthalten (vgl. Abb. 7), und beides ist nur durch das Ausmaß voneinander unterschieden. Durch jede menschliche Reaktion entsteht in der Erlebniswelt eine neue Situation, die erneut zu Störungen führen kann. So entsteht dann ein Circulus vitiosus, der unter Umständen immer weitere Bereiche der Persönlichkeit in sein Störungsfeld einbezieht und die Symptome unterhält oder prägt. Die regulierenden Faktoren werden also durch die erzeugten Reaktionen mit reguliert.

So vielfältig Störungsmöglichkeiten und Störungszeichen im vegetativen Krankheitsgeschehen sind, so vieldeutig sind leider auch die begrifflichen Vorstellungen und die benutzten Termini, bei deren Prägung gerade in jüngster Zeit eine maßvolle Zurückhaltung leider vermißt wurde. Es wird so viel durcheinander geworfen, daß schon viel gewonnen wäre, *wenn zunächst wir Ärzte uns wieder untereinander verstehen würden.* Wir wollen im folgenden versuchen, die wesentlichen Begriffe zu klären:

Erste diagnostische Aufgabe bei jeder Krankenuntersuchung ist die Erkennung bzw. der Ausschluß organischer Erkrankungen. Man versteht hierunter strukturelle (pathologisch-anatomisch erkennbare) Schädigungen der Organe im Gegensatz zur Störung ihrer Funktion. Eine funktionelle(pathologisch-physiologisch erkennbare) Störung ist allerdings ebenfalls an die Feinstruktur gebunden, ohne dort jedoch irreversible oder sichtbare Alterationen zu hinterlassen. In diesem Zusammenhang sei daran erinnert, daß heute bereits die Anatomen die *Organe als verlangsamte Funktionen* betrachten (Benninghoff) und somit eine exakte Grenzziehung zumindest problematisch ist. Organische Erkrankungen beginnen immer mit Störungen der Funktionen, wobei dieser Prozeß recht schnell ablaufen kann. Aber auch lange bestehende Funktionsstörungen können sich schließlich organisch manifestieren. Obwohl wir wissen, daß etwa ein Volumen pulmonum auctum in ein Lungenemphysem übergehen kann, müssen wir im Augenblick der Untersuchung entscheiden, ob *noch* ein Volumen pulmonum auctum oder ob *schon* ein Emphysem besteht. Die Diagnose einer funktionellen Störung darf also erst gestellt werden, wenn durch eine gründliche klinische Untersuchung eine *organische Erkrankung ausgeschlossen ist*, oder wenn der organische Befund die bestehenden Beschwerden nicht restlos erklärt.

Für viele nur kausal denkende Organmediziner ist nun die Diagnose einer funktionellen Störung eine reine Ausschlußdiagnose. Dagegen muß mit Hilfe einer genauen Funktionsdiagnostik (s. Kapitel Untersuchung des vegetativen Systems) die gestörte Funktion objektiv nachgewiesen sowie Ort und Ausmaß festgestellt werden. Der sonst so exakte Untersucher ist aber recht oft dazu geneigt, auf die recht schwierige Differenzierung vegetativer Störungen deshalb zu verzichten, weil er sie nicht beherrscht, und sich statt dessen mit einer Sammeldiagnose zu begnügen, die jeden gezielten therapeutischen Ansatz unmöglich macht. Oft werden historische Begriffe benützt ohne Berücksichtigung des Bedeutungswandels, den sie im Laufe der Zeit und

der Entwicklung erfahren haben. Andere Beziehungen werden verallgemeinert ohne Rücksicht auf die Definition des ersten Beschreibers. In den meisten Termini klingt die theoretische und oft sehr hypothetische Vorstellung mit, die sich ihre Erfinder vom Wesen vegetativer Störungen jeweils gemacht haben.

Die heute am häufigsten gebrauchte Krankheitsbezeichnung für vegetative Regulationsstörungen ist die *„vegetative Dystonie"*. Weitgehend unbekannt ist aber, daß unter dieser Bezeichnung erstmalig Wichmann 1934 aus den vegetativ Stigmatisierten eine Sondergruppe hervorhob, bei der er folgende Symptome vergesellschaftet fand: Kopfschmerzen, Schwindelgefühle, Motilitäts- und Sekretionsstörungen des Magen-Darmkanals auf der einen — und Hyperhidrosis, Urticaria (Dermographismus), erhöhte Muskelerregbarkeit, schwankende Pulszahl und Tremor der Extremitäten auf der anderen Seite. Es ist heute aber völlig klar, daß eine solche Symptomgruppierung niemals als Krankheitseinheit gelten kann. Nun wurde der Begriff „vegetative Dystonie" inzwischen auf sämtliche vegetativen Störungen ausgeweitet. Er wird sich wohl nicht mehr ausrotten lassen und ist von allen noch der ungefährlichste. Trotzdem muß gesagt werden, daß es eine Krankheit „vegetative Dystonie" nicht gibt, sondern lediglich funktionelle Störungen, deren ätiologische und pathogenetische Aufgliederung klinisch wichtiger ist als die Zusammenfassung unter einer Sammeldiagnose, unter der man dann das findet, was nicht exakt diagnostiziert worden ist.

Nachdem die von Eppinger und Hess aufgestellten Krankheitsbilder der *Sympathicotonie* und *Vagotonie* aufgegeben und durch die sinnvolleren Begriffe *Ergotropie* und *Trophotropie* ersetzt wurden, erleben sie leider in den Bezeichnungen der „sympathischen" bzw. „parasympathischen Hypertonie" und der „sympathischen Hypotonie" eine nicht ganz verständliche Neuauflage. Diese Begriffe entspringen einem gutgemeinten Ordnungsbestreben und enthalten viele brauchbare Gesichtspunkte, sind aber klinisch unbrauchbar. Sie haben höchstens begrenzte ätiologische, aber keine nosologische Bedeutung. Die den Krankheitsbildern zugrunde liegenden internistischen Vorstellungen halten einer Kritik nicht stand.

Die schon ältere Vorstellung von der führenden Beteiligung des Vasomotoriums beim Zustandekommen funktioneller Symptome kommt in den Bezeichnungen *Vasolabilität*, *Vasoneurose*, *trophisch-vasomotorische Neurose*, *vasovegetative Dystonie* und *neurozirkulatorische Dystonie* zum Ausdruck. Mit der *Diencephalose* gerät man schließlich ins Uferlose. Es besteht im übrigen eine große pathoplastische Ähnlichkeit vegetativer Symptome mit endokrinen Störungen. Dies veranlaßte vor allem die Neurologen zu entsprechenden Einteilungsversuchen. Es wurden hyperthyreotische, hypadrenale und hypophysäre Bilder, von anderer Seite basedowoide, tetanoide und hypercorticotische „Pseudoneurosen" beschrieben. Die Autoren müssen allerdings zugeben, daß keinerlei Befunde erhoben werden können, die für eine primäre endokrine Störung beweisend sind.

Wir schlagen aus klinischen Gesichtspunkten heraus vor, die Diagnose *funktionelle* oder *vegetative Störung* durch Angabe der *bestimmenden Ätiologie* zu ergänzen. Wir werden also etwa im konditionalen Sinne eine „konstitutionelle vegetative Labilität", eine „neurasthenische Reaktion", eine „organische Hirnleistungsschwäche", eine „abnorme Affektreaktion" oder eine „Neurose" diagnostizieren. Dort, wo zwei gleichermaßen bestimmende Faktoren vorliegen, werden wir dagegen je nach Lage des Falles sagen, „konstitutionelle Nervosität mit psychogener Fixierung", „organische Hirnleistungsschwäche mit neurotischer Verarbeitung" oder „vegetative Labilität mit anankastisch-hypochondrischer Reaktion". Die führende funktionelle Symptomatik kann man nach Funktionskreisen oder Schwerpunkten geordnet in Klammern dazusetzen.

Die differentialdiagnostischen Erwägungen innerhalb der vegetativen Störungen selbst sind deshalb so erschwert, weil sich Funktionsstörungen jeder Ätiologie in genau den gleichen vegetativen Symptomen äußern können. (Die jeweilige Abtrennung von den entsprechenden organischen Erkrankungen wird in den einzelnen Kapiteln besprochen.) Entscheidende Kriterien liefern uns für die Erkennung von Ätiologie und Pathogenese vielmehr die Verhaltensweisen und der psychische Befund unserer Patienten.

Die psychisch und physisch unkomplizierte konstitutionelle vegetative Labilität hat keinen Krankheitswert. Die psychisch unkomplizierten vegetativ Stigmatisierten suchen den Arzt gewöhnlich nicht auf. Sie kennen sich und ihre Grenzen ebensogut wie die Auslösungsursachen ihrer gelegentlichen Beschwerden und sind bestrebt, sie zu meiden. Gelingt das nicht immer, so wird ihnen keine besondere Bedeutung beigemessen.

Kommt bei irgendeiner Gelegenheit das Gespräch auf die immerhin lästigen Symptome, so berührt das den Nervösen fast peinlich. Er glaubt sich gewissermaßen entschuldigen zu müssen, wenn er in Gesellschaft von pektanginösen Zuständen oder von einem Schweißausbruch überrascht wird. Die konstitutionelle Nervosität finden wir nicht nur bei sensiblen Naturen. Oft steht die Stigmatisierung geradezu im Widerspruch zu der robusten Statur der Betroffenen. Krankheitswert erhält die vegetative Labilität erst dann, wenn sie durch Belastungen kompliziert wird. Dann allerdings ist die konstitutionelle Disposition immer ein entscheidender Faktor für die Symptomgestaltung.

Die durch somatogene Einflüsse dekompensierte vegetative Labilität zeigt als Leitsymptom eine starke Erschöpfbarkeit und ein großes Ruhe- und Schlafbedürfnis. Hierher gehören auch alle vegetativen Störungen, die sekundär durch organische Krankheiten aus dem Bereich der gesamten inneren Medizin und der Neurologie entstanden sind. Die Beschwerden sind dauernd vorhanden und lassen keine ursächliche Abhängigkeit von Erlebnissen erkennen. Die Patienten reden aber nicht nur von ihrem Krankheitsgefühl, sondern sie machen auch objektiv einen müden Eindruck. Die Antworten sind überlegt und ruhig. Redepausen Dritter veranlassen die Patienten nicht zum Sprechen, sondern zum Ausruhen. Man muß alle Angaben mühsam aus ihnen herausholen. Man hat immer den Eindruck, daß hinter den vielfältigen Beschwer-

den ein echter organischer Kern steht. Trotzdem sind die Patienten nicht immer von den psychogenen Nervösen sicher zu trennen.

Die organisch Hirngeschädigten machen oft einen vorzeitig gealterten Eindruck. Sie sind viel stumpfer, monotoner und ruhiger als die Nervösen psychischer Genese. Ihre Schilderungen sind exakt, wortkarg und oft rührend hilflos. Sie machen nichts aus ihrer Krankheit, sondern vergessen eher, was sie sagen wollten. Die Rührseligkeit als Ausdruck der Affektinkontinenz ist viel unspezifischer und befaßt sich nicht nur mit den eigenen Nöten. Die persönlichen Belange müssen mühsam erfragt, die Patienten förmlich geschoben werden. Hinter ihrem Leistungsversagen steckt eine echte Leere. Als Kompensationsversuch findet man oft einen anankastisch-primitiven Ordnungsplan vor. Das Nichtbewältigen der Umweltsituationen läßt Verwechslungen mit der Neurose vorkommen. Doch ist deren Aufbau komplizierter und differenzierter, so daß er von der sehr viel gröberen und ärmeren Persönlichkeitsstruktur des Hirngeschädigten meist unterschieden werden kann. Der Nachweis des *organisch-cerebralen Defektsyndroms* ist entscheidend. Die unkoordinierten Affektausbrüche bei der organischen Hirnleistungsschwäche *(Katastrophenreaktion)* lassen sich von den psychogenen Reaktionen manchmal schlecht unterscheiden. Es handelt sich dabei um Kurzschlußreaktionen auf eine nicht zu bewältigende Umweltsituation. Sie laufen entsprechend der Nivellierung der Persönlichkeit recht primitiv ab. So kleben die Patienten oft an nichtssagenden Beschwerden und sind gegenüber Symptomen, unter denen sie sichtlich leiden, völlig indolent. Manchmal stürzen sie aufgeregt ins Untersuchungszimmer, um sich über irgend etwas zu beschweren, und wissen dann gar nicht mehr, was sie eigentlich wollten. Oft verlieren sich primitive psychogene Mechanismen während des Gesprächs, wenn die ungewohnte Krankheitssituation vertrauter und ungefährlicher erscheint. Die psychischen Entgleisungen lassen stets eine (auch unbewußte) Motivierung oder Tendenz vermissen und „bringen nie etwas ein". In der Klinik wird oft der Fehler gemacht, aus suggestiven Erfolgen bei solchen psychischen Auffälligkeiten eine psychische Ursache abzuleiten. *Der Erfolg sog. Leermedikation* (sog. Placebo-Effekte) *sagt nichts über die Ätiologie der Beschwerden aus.* Wir haben selbst Carcinomkranke, bei denen Opiate keine Wirkungen mehr hatten, durch Suggestivmethoden über lange Zeit schmerzfrei gehalten. Auf der anderen Seite ist eine auffällige psychische Symptomatik durchaus nicht immer psychogen, man denke nur an die symptomatischen Psychosen.

Der vorwiegend psycho-reaktiv Nervöse bringt dagegen eine Atmosphäre der Unruhe mit ins Untersuchungszimmer. Er läßt einen kaum zu Wort kommen, schildert seine Beschwerden wortreich, ausschweifend und in allen Einzelheiten. Er „macht" etwas aus seinen Symptomen, malt sie aus und benutzt oft übertriebene Vergleiche. Die Angaben sind sehr diffus. Statt klarer knapper Antworten reden die Leute über alles mögliche, was gar nicht zur Sache gehört. Sie versichern dauernd ihren guten Willen und ihre Energie, ohne daß man das je in Zweifel gezogen hätte. Redepausen veranlassen zur gesteigerten Aktivität der Darstellungen. Der Nervöse wirkt oft jünger als er ist. Seine Klagsamkeit dreht sich stets um eigene Belange. Fremdschicksale rühren seltener zu Tränen, da die emotionelle Schwäche egozentrisch eingeengt ist. Die Eigeninitiative ist oft unkoordiniert, aber stets vorhanden. Der Nervöse weiß, was er will, er ist lediglich flatterhaft und unkonzentriert, aber nicht immer selbstunsicher. Er kann sich meist entscheiden, ist manchmal ängstlich, hat aber keine objektlose Angst. Es finden sich häufig eine Untergrunddepression (Schneider) als Ausdruck der gestörten vegetativen Sphäre schlechthin sowie eine gesteigerte Reizbarkeit und Erschöpfbarkeit, die situationsbezogen auftreten. Die psychogenen Reaktionen, die mit vegetativen Störungen einhergehen, stehen in einem ersichtlichen zeitlichen Zusammenhang mit dem Konfliktstoff und sind ohne weiteres einfühlbar und verständlich. Wenn sie sich im Quantitativen erschöpfen, handelt es sich meist um bewußte Probleme, die dem Patienten auf den Nägeln brennen, und über die er spontan berichtet. Eine verdrängte unbewußte Problematik besteht nicht. Es handelt sich um abnorme Erlebnisreaktionen, die sich durch übersteigerte Reizbeantwortung im psychophysischen Bereich auszeichnen. Die charakterologische Eigenart macht die Reaktion oft verständlich. Entweder sind es Menschen, die völlig unproblematisch veranlagt sind, immer Glück im Leben hatten und nun plötzlich vor einer seelischen Situation stehen, der sie nicht gewachsen sind. Der Tod nahestehender Menschen ist ein äußerst häufiger Krisenpunkt. Hier finden sich viele Übergänge zu den Neurosen. Es gibt aber auch Menschen, deren Funktionsstörungen sich immer wieder an banalen Anlässen entzünden. Sie sind meist differenziert und äußerst feinfühlig veranlagt und von Umwelteinflüssen sehr abhängig. Eine übergewissenhafte, oft anankastische Gründlichkeit zeichnet sie aus. Alles hat seinen Platz, und der Tagesplan ist stereotyp. Solche „Schubladenmenschen" sind ebenso genaue und gewissenhafte Beobachter, unter anderem auch ihrer eigenen Körperempfindungen. Diese Selbstbe-

obachtung hat häufig hypochondrischen Anstrich. Zur Diagnose der psychogenen Überlagerung gehört deshalb, wie bereits angedeutet, der Nachweis des organischen oder funktionellen Unterbaues ebenso wie der prädestinierenden sensitiv-hypochondrischen oder anankastischen Wesensart.

Bei den neurotisch komplizierten Funktionsstörungen sind die wirklichen Gründe vom Patienten nicht zu erfahren, da sie unbewußt sind. Was wir erfahren, sind „Ichgerechtmachungen" der Situationen und damit Selbsttäuschungen. Ein Patient beschuldigt etwa den Tod der Mutter als Ursache seines Leidens, das seit diesem Schicksalsschlag besteht. Er erkennt nicht, daß seit diesem Ereignis lediglich seine Lebensuntüchtigkeit — die viel tiefere Gründe hat — besonders sichtbar wurde. Geht man auf die wirklichen Ursachen ein, so glauben die Patienten, das habe nichts miteinander zu tun, damit seien sie ja längst fertig, oder das sei ja doch nicht zu ändern. Unbewußt wird alles getan, um die Einsicht in das eigene Versagen zu vernebeln. Gerade was mit auffälliger Lautstärke versichert wird, klingt verdächtig. Vor allen Dingen spontane Versicherungen wie z.B. „meine Ehe ist ideal" oder: „ich habe einen unbändigen Gesundungswillen" sowie: „Herr Doktor, an mir soll es nicht fehlen", sprechen in der Regel für das Gegenteil. Zum Nachweis der neurotischen Fehlentwicklung sind psychotherapeutische Fachkenntnisse erforderlich. Die Vermutungsdiagnose wird dem Internisten nahegelegt durch die psychische Symptomatik: Man findet immer eine *Einbuße der Freiheit des Handelns*, die sich in Gehemmtheit, Selbstunsicherheit oder Entscheidungsschwäche zeigt. Eine *ambivalente Einstellung* zieht durch alle Verhaltensweisen der Persönlichkeit. Es gibt kein Entweder-Oder, aber auch kein Sowohl-als-auch, sondern nur ein „Sowohl-als-oder". Weitere führende Zeichen sind *Kontaktschwäche*, *objektlose Angst* (Lebensangst), *vitale Untergrunddepression* und *Minderwertigkeitsgefühle*. Auch hier zeigt sich die Ambivalenz, wenn z.B. die Geselligkeit ebenso gemieden wird wie die Einsamkeit, oder wenn quälenden Insuffizienzgefühlen ein geradezu hypertrophes Verhalten bei anderen Gelegenheiten gegenübersteht. Eine gewisse Bereitschaft zur Neurose findet sich, wie bereits betont, in jedem Menschen. Es handelt sich hier natürlich um die manifesten Fälle. Von den einfachen Fehlleistungen des Alltags bis zu den Neurosen der Degenerierten bestehen lediglich gradweise Unterschiede.

Die *Abgrenzung der Neurosen von den schleichenden Psychosen*, vor allem den beginnenden Schizophrenien, die ebenfalls häufig mit vegetativen Störungen einhergehen, ist oft ohne längere Beobachtungszeit unmöglich. Ein wichtiges Kriterium sind der affektive Kontaktverlust, das inadäquate Verhalten sowie die Denkstörungen bei den Psychosen. Ein weiteres differentialdiagnostisches Problem für den Internisten ist die Unterscheidung vegetativer Störungen von den hypochondrischen Depressionen, die unter unserem Krankengut gar nicht selten vorkommen. Hier wie bei den vorzeitigen Versagenszuständen (Beringer und Mallison) und den übrigen hirnatrophischen Prozessen, den klimakterischen Depressionen und der Paralyse sollte man die Entscheidung dem Fachkollegen überlassen, aber stets an derartige Möglichkeiten denken.

Auch *neurologische Erkrankungen* gehen häufig mit vegetativen Störungen einher, oft längst bevor eine auffällige cerebrospinale Symptomatik das Bild beherrscht. Neben der Multiplen Sklerose, der Syringomyelie und der Friedreichschen Ataxie ist stets an eine Neurolues und andere hirnorganische Prozesse zu denken. Auch extrapyramidale Störungen wie z.B. die Paralysis agitans oder die Erbchorea, die so vielfältige vegetative Symptome bieten, kommen relativ häufig für die Differentialdiagnose in Frage.

Eine kurze Krankengeschichte möge die Probleme einer mehrdimensionalen Diagnostik abschließend beispielhaft erläutern:

Eine 45jährige Hausfrau wird uns vom Chirurgen zur konservativen Behandlung überwiesen, nachdem sie zur operativen Behandlung ihrer Gallensteinkoliken zu ihm geschickt worden war. Bei der chirurgischen Untersuchung konnten bei der Röntgendarstellung der Gallenblase keine Steine festgestellt werden. In der Duodenalgalle waren weder Sedimentbefunde noch Bakterien nachweisbar, so daß auch entzündliche Veränderungen ausschieden, zumal weder eine Beschleunigung der Blutsenkungsgeschwindigkeit noch erhöhte Temperatur vorlagen. Werden nun die Diagnosen: „Cholecystopathie" oder „Dyskinesien der Gallenblase" dem Krankheitsbild gerecht, die auf Grund der Beschwerden und einem negativen Gallenreflex gestellt wurden?

Die Krankengeschichte zeigt, daß die Mutter, der die Patientin nachschlägt, eine sehr nervöse Frau war. Zwei Brüder von ihr waren Bluter, einer hatte seit Geburt ein verkrüppeltes Bein (Littlesche Krankheit?). Auch die Patientin selbst hat einen Geburtsfehler am rechten Auge, mit dem sie sehr schlecht sieht und fast nichts erkennt. Der Augenarzt habe ihr gesagt, es sei eine angeborene Schwäche des rechten Sehnerven. Mit der ganzen rechten Seite habe es im übrigen nie gestimmt. Sie sei immer schneller müde geworden als die linke. Nach längerem Gehen wird das rechte Bein schwer und schleift nach. Wegen der Schwäche der rechten Hand ist die Patientin schon immer Linkshänder. Nur schriftliche Arbeiten werden rechts ausgeführt. Die Nervosität sei von der Mutter ererbt, meint die Patientin, und habe sich schon als Kind gezeigt. Sie sei damals schon schreckhaft und ängstlich gewesen und habe alles genauer genommen als andere Kinder. Jede Aufregung habe ihr „aufs Gedärm" geschlagen, und bei jedem Schreck habe sich der ganze Bauch zusammengekrampft.

1935 heiratete sie einen Beamten, mit dem sie eine gute Ehe führte, in der sie sich geborgen fühlte. Gesundheitlich ging es ihr ganz gut. 1937 komplikationslose Geburt. 1938 litt sie dann an heftigem Ohrensausen und Schwindel, was sich völlig verlor, nachdem ein Zahngranulom entfernt worden war. 1940 wurde ihr Mann eingezogen, und sie stand mit ihrem kleinen Kind allein da. Die Zeit brachte neben der Trennung viele Aufregungen. Sowohl darauf, als auch auf fettreiche Mahlzeiten und auf körperliche Überanstrenung traten wieder vermehrt Koliken im rechten Bauch auf, die sich oft auf die gesamte rechte Seite erstreckten. Trotzdem ging es immer wieder: „Ich mußte ja für das Kind da sein, und die Hoffnung habe ich nie verloren". Jeder Fliegeralarm „fuhr in den Bauch". 1945 erhielt sie, bei ihren Eltern weilend, die Nachricht von der Totalzerstörung ihres Hauses. Dann kam das Ende des Krieges. Sie hielt sich aber immer noch aufrecht. Erst als ihr Mann, der durch den Krieg völlig ver-

ändert war, nach Hause kam, brach sie zusammen. Obwohl er ihr viele Sorgen abnahm, war ihr alles ausweglos geworden und „die Zukunft war sinnlos". Sie bekam heftige Schweißanfälle mit großer Angst, Herzklopfen und Krämpfen in der rechten Bauchseite, die als Gallenkoliken erfolglos behandelt wurden. Nach solchen Anfällen mußte sie stets viel Stuhl und Wasser lassen. Es bestanden danach auch grundlose Minderwertigkeitsideen und eine völlige Entschlußlosigkeit. Sie fühlte sich wie ein „Blatt im Wind". In den folgenden Jahren wurde sie wegen einer „vegetativen Dystonie" ohne Erfolg medikamentös von vielen Ärzten behandelt. Es wurde ihr immer geraten, sich zusammenzunehmen. Nach einer neuen Existenzgründung ihres Mannes wurde es allmählich besser. Die Wesensveränderung des Mannes machte der sensiblen Frau viel zu schaffen. Sie nahm alles furchtbar ernst und machte sich wegen ihrer Krankheit die schlimmsten Vorstellungen, bis sie sich entschloß, die Gallenblase herausnehmen zu lassen.

Die neurologische Untersuchung ergab eine latente Parese der rechten Extremitäten, der vegetative Status einen gesteigerten Dermographismus auf der ganzen rechten Körperseite, eine Headsche Zone sowie bindegewebige Einziehungen im Bereich von D_{9-10} rechts (Gallenblase) sowie eine Hypotonie im rechten Bein. Die psychologische Exploration vermittelte das Bild einer sensitiven Persönlichkeit mit hypochondrisch-anankastischen Zügen.

Aus dieser Lebensgeschichte sind unschwer folgende Faktoren der Symptomengestaltung herauszulesen:

1. besteht eine erbliche Belastung mit einer angeborenen vegetativen Labilität,

2. wurde mit großer Wahrscheinlichkeit eine frühkindliche Hirnschädigung unklarer Ätiologie durchgemacht,

3. handelt es sich um einen äußerst empfindsamen Charakter mit anankastisch-hypochondrischen Zügen, die zur psychogenen Fixierung prädestinieren,

4. besteht eine seelische Belastung durch die besondere Situation ihrer Ehe,

5. diese Belastung war kurz nach dem Kriege durch soziale Faktoren noch verstärkt, so daß damals eine neurotische Reaktion bestand (vgl. allgemeine Neurosensymptome), die über das quantitativ abnorme Beantworten von Umweltschwierigkeiten hinausging. Sie bildete sich durch eine Änderung des Milieus von selbst zurück und bestand zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht mehr.

Anstatt in diesem Falle eine „vegetative Dystonie" oder eine „Cholecystopathie" anzunehmen, wird man besser folgende Diagnose stellen: *Hypochondrisch-anankastische Reaktion bei konstitutioneller vegetativer Labilität nach frühkindlicher Hirnschädigung (vegetative Anfälle mit Dyskinesien im Bereich von Gallenblase und Magen-Darmtrakt).*

Überall, wo wir es mit menschlichem Verhalten zu tun haben, gibt es fließende Übergänge, aber gerade zu ihrer Analyse brauchen wir klare diagnostische Begriffe. Gerade diese Notwendigkeit erklärt die vielfach vorhandene Scheu vor der pathogenetischen Aufgliederung vegetativer Störungen. Bei der Erforschung und Beurteilung seelischer Faktoren im Krankheitsgeschehen ergeben sich, wie wir gesehen haben, methodische und begriffliche Schwierigkeiten. Daneben sind viele ärztliche Untersucher geneigt, Patienten mit objektiv nicht faßbaren Beschwerden mit negativem Wertakzent zu versehen. „Funktionell" wird mit „psychogen" und dieses mit „neurotisch" gleichgesetzt, und von hier bestehen sogar oft gegenüber der „Hysterie" und der „Simulation" zumindest keine scharfen Unterschiede und Grenzen. *Eine solche diffamierende Betrachtungsweise des funktionell gestörten Patienten nimmt dem Untersucher aber gleichzeitig die Möglichkeit, das subjektiv empfundene Leid als solches anzuerkennen, zerstört das Vertrauensverhältnis, stellt den Kranken außerhalb ärztlicher Zuständigkeit und nimmt dem Arzt selbst die Möglichkeit echter Hilfe.*

VI. Therapie vegetativer Störungen

Jede sinnvolle Therapie stützt sich auf eine exakte Diagnose. Auch die Therapie funktioneller Störungen muß ganz nach diesem Grundprinzip ausgerichtet sein. Darüber hinaus muß jedoch gefordert werden, daß die diagnostischen Bemühungen selbst bereits einen Teil der Behandlung darstellen. Die Therapie beginnt in dem Augenblick, in dem wir den Patienten zum ersten Male zu Gesicht bekommen. Die Grundsätze ärztlichen Verhaltens, die für den Therapeuten hieraus erwachsen, werden im wesentlichen bereits im einleitenden Kapitel dieses Buches besprochen. Hier sollen lediglich die allgemeinen Richtlinien einer Therapie der gestörten vegetativen Funktionen sowie die speziellen Behandlungsverfahren aufgezeigt werden. Daß darüber in einem kurzgefaßten Lehrbuch der inneren Medizin aus Raumgründen nur eine skizzenhafte Zusammenstellung gegeben werden kann, die auf alle Einzelheiten verzichtet, versteht sich von selbst.

Es wurde schon mehrfach betont, wie komplex und vielschichtig der Aufbau vegetativer Störungen ist. Dieser Tatsache trägt die Diagnose „vegetative Dystonie" keinerlei Rechnung. Sie wurde leider zu einem Sammeltopf von somatischen Fehldiagnosen und psychischen Abwegigkeiten. Sie gibt auch keinen Ansatzpunkt für die Therapie. Es ist aber unbedingt notwendig, daß ein umfassender *Behandlungsplan* möglichst allen richtunggebenden und auslösenden Faktoren beim Zustandekommen der funktionellen Symptome Rechnung trägt. Dabei

gilt jedoch nicht das „similia similibus curantur". Oft kann eine psychogene Störung durch eine einfache medizinische Verordnung verschwinden, und auf der anderen Seite können somatogene Störungen mit psychotherapeutischen Methoden erfolgreich behandelt werden. Welche Behandlungsverfahren im Einzelfalle anzuwenden sind, entscheidet nicht zuletzt die Beurteilung der Gesamtpersönlichkeit und das Erfassen ihrer psychophysischen Reaktionsweise. Hier wird die schwierige, aber dankbare Aufgabe der Therapie vegetativer Erkrankungen zur ärztlichen Kunst. Zu ihr gehört es auch, dem Patienten seine Krankheit zur Aufgabe werden zu lassen, an deren Lösung er aus freien Stücken eigenverantwortlich mitgestaltet.

Vor jeder methodischen Behandlung hat daher die Aufklärung und Belehrung des Patienten über das Zustandekommen, die Eigenart und die Behandlungsaussichten seiner Beschwerden zu stehen. Dabei ist es wichtig, den meist sensiblen und empfindsamen Naturen in sachlicher Weise neben den Nachteilen auch die Vorteile ihrer Wesensstruktur aufzuzeigen. Sie übersehen nämlich meist, daß der von ihnen so beneidete „Dickhäuter" an vielen Dingen des Lebens unangesprochen und ohne inneren Gewinn vorübergeht, welche ihnen zum positiven Erlebnis werden. Außerdem sind die vegetativ Labilen sehr beeindruckt, wenn man ihnen erklärt, daß ihre Krankheitszeichen auch als vorzeitige Warnsignale aufgefaßt werden können, die sie auf eine fehlerhafte Lebensführung aufmerksam machen. Noch erstaunter aber sind unsere Patienten, wenn sie hören, daß nach statistischen Angaben großer amerikanischer Lebensversicherungsgesellschaften ihre Lebenserwartung höher ist als die der Durchschnittsbevölkerung. Stets erklärt man auch die beabsichtigte Behandlungsart und ihre Wirkungsweise. Da *eine* Behandlungsmethode allein selten zum Ziele führt, müssen wir ein kombiniertes Vorgehen einschlagen, das — in der Reihenfolge der Wichtigkeit — die auslösenden Ursachen, die abnorme Erregung des Nervensystems und die gestörten Funktionskreise bzw. inneren Organe gleichermaßen berücksichtigen muß. Bei der Einordnung der therapeutischen Methoden unter diese Behandlungsgrundsätze ist nicht zu vermeiden, daß verschiedene Verfahren jeweils unter anderen Gesichtspunkten wiederholt genannt werden. Die meisten Methoden sind ganz aus der Empirie hervorgegangen, während ihre wissenschaftlichen Grundlagen noch nicht einwandfrei geklärt sind. Da wir den großen suggestiven Einfluß jeder therapeutischen Technik gerade in unserem Bereich sehr wohl kennen, werden wir nur solche Behandlungsarten beschreiben, die sich allgemein durchgesetzt haben, oder über die wir selbst eine gewonnene kritische Erfahrung besitzen.

1. Die auf die Ätiologie ausgerichtete Therapie versucht die Vielzahl aller auslösenden Faktoren zu beseitigen. Sie liegen — wie wir gehört haben — sowohl im körperlichen als auch im seelischen Bereich. Wir legen hierauf deshalb den Schwerpunkt unserer Therapie, weil das labile vegetative Nervensystem, in dessen Bereich sich die krankhaften Vorgänge abspielen und weitergeleitet werden, ohne die dekompensierenden Belastungen keinen Krankheitswert besitzt und keine Behandlung erfordert.

Die Therapie organischer Erkrankungen steht natürlich an erster Stelle. Die in Frage kommenden Faktoren wurden bei der Besprechung der Ätiologie genannt. Ihre Behandlung wird an jeweils anderer Stelle dieses Buches besprochen. Hier interessieren nur einige spezielle Behandlungsverfahren:

Die Fokalsanierung, besonders im Bereich des Kopfes, kann in manchen Fällen schlagartige Heilung bedeuten. Sie wird jedoch von vielen Seiten maßlos übertrieben, so daß eine gemäßigtere Einstellung gerechtfertigt erscheint. Nach Appendektomien sahen wir z. B. so gut wie nie eine Besserung funktioneller Störungen. Oft liegt in der Beurteilung des Zusammenhanges von Focus und vegetativer Störung eine Verkennung von Ursache und Wirkung vor. Zahngranulome können sich auch einmal auf dem Boden einer vegetativ bedingten Resistenzschwäche entwikkeln und sind dann ebenso *Symptome* wie die gleichzeitig bestehenden funktionellen Störungen.

Die Chiropraktik kann im diagnostisch einwandfrei gesicherten Einzelfall — in der Hand gut ausgebildeter Ärzte — Ausgezeichnetes leisten. Dies gilt vor allem bei den verschiedensten vegetativen Schmerzzuständen bei Osteochondrose und Subluxationen der Wirbelsäule. Einer kritiklosen Ausweitung des Indikationsgebietes ist entgegenzuwirken. An die Möglichkeit suggestiver Effekte ist stets zu denken.

Die Desensibilisierung kann bei Überempfindlichkeitsreaktionen dann von Erfolg sein, wenn die auslösenden Stoffe genau bekannt sind. Zur Hautprobe ist die Sacrifikationsmethode zu empfehlen.

Die Lebensregelung ist die wichtigste Maßnahme, um die angeborene vegetative Labilität kompensiert zu halten. Sie versucht die *körperlichen Belastungen* des Alltags auf die Belastungsfähigkeit des Nervensystems abzustimmen. Hier kann man sich *mit einer Stunde Zeit*, die man sich für

das gründliche Durchsprechen des Tagesablaufs nimmt, *viel zukünftige Behandlungszeit ersparen.* Die Bewältigung des Arbeitsweges und die Verteilung der Arbeitszeit, die Dauer und die Gestaltung der Mittagspause sowie der Mittagsschlaf (der grundsätzlich *entkleidet im Bett* durchzuführen ist) müssen ebenso besprochen werden wie die Gestaltung der Ernährung. Auf die *Eßkultur* ist besonderer Wert zu legen. Die Genußmittelfrage (Kaffee, Tee, Nicotin, Alkohol) erfordert eine individuell abgestimmte und von Fall zu Fall verschiedene Regelung. Bei der *Freizeitgestaltung* ist darauf zu achten, daß genügend Raum für die Entspannung bleibt (Sport, Wandern, Gemeinschaftspflege, Liebhabereien), und zu bedenken, daß Übertreibungen (Tanz, sportliche Leistungssucht, Nachtvergnügen) eher Belastungen bedeuten. Der Patient will auch wissen, ob er seinen Urlaub an einem Stück oder halbiert nehmen und in welchem Klima er ihn verbringen soll. *Erholungsurlaub* hat nur dort einen Sinn, wo es sich um psychisch unkomplizierte somatische Erschöpfungen handelt, dagegen ist es sinnlos, eine Neurose zu verschicken, die in der neuen Umgebung vollends verzweifelt. Bei vielen Patienten ist eine Belehrung über das Verhalten unmittelbar vor dem Zubettgehen und über den *Schlaf* selbst nötig.

Der Milieuwechsel ist in solchen Fällen als Therapie angezeigt, in denen die Entwicklung und Reifung der Persönlichkeit durch unphysiologische und nicht behebbare Umweltverhältnisse behindert sind. Kontraindiziert ist er, wenn Schwierigkeiten, die in jedem Leben einmal auftauchen, aus Gründen einer gestörten Erlebnisfähigkeit nicht gemeistert werden.

Die soziale Therapie ist bei der Sanierung der Umwelt in unserer Zeit nicht mehr wegzudenken. Sie soll ärztlich geleitet sein und gehört in die Hände bewährter Fürsorgerinnen und Sozialhelfer.

Die psychotherapeutischen Methoden greifen durch eine planmäßige psychonervöse Umstellung über die speziellen psychogenen Zusammenhänge hinaus das beseelte Organ an (I.H. Schultz). *Psychotherapie ist also Krankenbehandlung mit seelischen Mitteln* und nicht nur Behandlung seelisch Kranker. Vor allem die übenden Verfahren und die ärztliche Hypnose sind nicht auf psychische Abnormitäten beschränkt. Die Domäne der Psychotherapie ist allerdings die Hilfestellung bei der Normalisierung der gestörten Erlebnisverarbeitung und ihrer Folgen. Im folgenden sollen nur die Arbeitsweisen der klinischen Psychotherapie skizziert werden, die für den Internisten Bedeutung haben. Man versteht darunter die Methoden der „organismischen Psychotherapie" (J.H. Schultz), die auch als „kleine Psychotherapie" bezeichnet wird, und der die tiefenpsychologischen Verfahren als „große Therapie" oder als „mentale Psychotherapie" (J.H. Schultz) gegenübergestellt werden. Beide gehen natürlich mit Psychagogik einher. Die Technik zu lehren, ist an dieser Stelle weder beabsichtigt, noch ist es möglich. Wir wollen lediglich auf deren große Bedeutung für die Therapie vegetativer Störungen und auf ihre Indikationsbreite hinweisen und zur intensiven Beschäftigung mit diesem Problem anregen.

Das autogene Training (I.H. Schulz) ist für Klinik und Praxis zu einer anerkannten und bewährten Standardmethode der Behandlung vegetativer Störungen geworden. Der Autor bezeichnet seine Technik als legitime wissenschaftliche Tochter des ärztlichen Hypnotismus (wobei die bei der Hypnose beschriebenen tonisierenden Wirkungen gemeint sind), deren Wesen im übenden Selbsterwerb zielgerichteter und kontrollierbarer Entspannungsumstellung besteht. Dies hat mit dem „Einreden" anderer autosuggestiver Verfahren (Coué) nichts gemeinsam. Der Untertitel der Methode: „*konzentrative Selbstentspannung*" zeigt die Art des Vorgehens an, wobei unter Konzentration keine aktivgespannte Einstellung, sondern eine passivbeschauliche innere Sammlung verstanden wird. Ähnlich wie bei der Hypnose kommt es dabei zu Schwere- und Wärmeempfindungen als Zeichen der Muskel- und Gefäßentspannung. Dies wird neben dem Training des Kreislaufs und der Atmung sowie der Regulierung der Durchblutung im Bereich der inneren Organe des Bauchraums sowie der des Gehirns als systematische Übung erlernt. Dafür sind im Durchschnitt 6—10 Übungssitzungen nötig, die in jeweils 14tägigen Abständen durchgeführt werden. In der Gruppenarbeit verkürzt sich die Dauer oft recht erheblich.

Das *Indikationsgebiet* umfaßt alle vorwiegend pathophysiologischen Funktionsstörungen, soweit sie reversibel sind. Auch leichtere psychische Fehlhaltungen, wie z.B. die verschiedenen Initialhemmungen, sind gut zu beeinflussen. Ganz allgemein ist der Erfolg um so besser, je *psychisch unkomplizierter* die einzelnen Störungen sind. Mit fortgesetztem Training steigert sich die Wirkung immer mehr, ohne daß — wie zuweilen bei der Hypnose — eine unangenehme Bindung an den Arzt erfolgt. Der Patient steigert die Wirkung wesentlich durch das Gefühl der *eigenen Leistung.*

Kontraindikationen sind Debilität sowie psychopathische und neurotische Störungen starken Ausmaßes. Im übrigen sind natürlich nur solche

Personen geeignet, die verläßlich und selbständig üben können und die gegebenen Anweisungen verstehen.

Die Suggestivtherapie. Die Suggestibilität ist ein Phänomen, das bei den verschiedenen Menschen in sehr unterschiedlicher Ausprägung vorkommt und das wir in verschiedenen Formen therapeutisch nutzen.

1. Die hypnotische Suggestion, die auf eine im hypnotischen Zustand gelegentlich gesteigerte aktuelle Suggestibilität zurückgeht. Sie wird im Anschluß an diesen Abschnitt besprochen. Ihre Wirkung hängt von einer spezifischen Charakterstruktur und den lebensgeschichtlichen Voraussetzungen der Persönlichkeit ab und tritt unter optimalen Bedingungen besonders in Erscheinung. Sie ist also situationsabhängig.

2. Die direkte Wachsuggestion benutzt dieselbe aktuelle Suggestibilität, deren Vorliegen im ersten orientierenden Gespräch mit dem Patienten bereits vermutet werden kann. Bei der Suggestion bei unverändertem Bewußtsein setzt der Arzt seine ihm bekannten suggestiven Fähigkeiten bewußt und gezielt ein und sieht ihre Wirkung voraus. Die Wortformulierung, die sich mit der Vorwegnahme der Wirkung befaßt, benutzt die direkte Rede. Sie muß plastisch und leicht vorstellbar sein. Zum Beispiel: „Ihr Arm ist ganz müde, lasch, wie gelähmt. — Er liegt bleiern schwer auf der Unterlage. — Die Haut ist pelzig, taub und völlig unempfindlich. — Sie spüren keinen Schmerz mehr" usw.

3. Die indirekte Wachsuggestion (larvierte Suggestion) bedient sich eines Vehikels, an das vom Patienten bestimmte autosuggestive Erwartungen geknüpft werden, die der Arzt geschickt induziert. Zum Beispiel: „Wenn Sie diese starke und sehr teure Tablette nehmen, werden Sie in 10 min keine Schmerzen mehr verspüren." Weitere Beispiele sind einfache Leermedikationen wie die Injektion physiologischer Kochsalzlösung. Man benutzt gerne sichere, vom Patienten nicht zu durchschauende Reaktionen, bei deren Eingriff man ihm bestimmte Wirkungen verspricht. Je sicherer man die Reaktion auslösen kann, desto fraglicher läßt man ihr Auftreten dem Patienten gegenüber erscheinen. Man garantiert ihm aber für diesen Fall einen sicheren Erfolg.

Zur Veranschaulichung möge folgende Behandlung der nervösen Reizblase dienen: Dem Patienten wird erklärt, daß die Nerven durch ein neuartiges Kräftigungsmittel sensibilisiert werden. Das „hochaktive Mittel" trägt man als Farblösung auf die Blasengegend auf. Damit es schmerzlos geschehen kann, gibt man zuvor eine Schmerztablette. Wirkt das Mittel — was angeblich nur in seltenen Fällen geschieht —, so haftet ein Teil der Farblösung an den Nerven, die Farbe selbst wird im Harn ausgeschieden. Mißlingt die Behandlung, so ist das daran zu erkennen, daß der Harn farblos bleibt. Die äußere Aufmachung der Prozedur ist sehr entscheidend. Nach dieser Aufklärung gibt man als Schmerztablette eine weiße Oblate, die Methylenblaupulver enthält, und bepinselt die Blasengegend mit einer blauen Farblösung. Der erwartungsgeladene Patient schließt dann erfreut aus dem bald darauf tief blau werdenden Urin die gelungene Behandlung, was selten ohne durchschlagende Wirkung bleibt.

Der Patient weiß aber in solchen Fällen nie, daß er einer seelischen Behandlung unterzogen wird. Das vereitelt natürlich den selbsterzieherischen Wert, auf den die Psychotherapie nicht gerne verzichtet. Es handelt sich also um eine vom Fachpsychotherapeuten möglichst zu vermeidende Nothilfe, die in ihren vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten dem praktischen Arzt und dem Kliniker jedoch unentbehrlich ist.

4. Die unbewußte Suggestion geht auf die unbeabsichtigte Wirkung des Arztes als Persönlichkeit zurück. Sie bedient sich einer Suggestibilität, die in mehr oder minder starker Ausprägung wahrscheinlich konstitutionell begründet und beim selben Individuum immer in konstanter Stärke vorhanden ist. Sie wird durch alle einwirkenden Faktoren bestimmt. Es handelt sich dabei um eine normale Erscheinung jeder zwischenmenschlichen Beziehung.

Die einzelnen Suggestionsmethoden haben immer noch die unbestritten größte *Indikationsbreite* bei der Behandlung des ängstlich-sensiblen, nervösen Menschen. So berechtigt mancher Einwand gegen die symptomatische Natur der Suggestionseffekte auch sein mag, so muß doch festgestellt werden, daß durch rationelle Beseitigung krankhafter Symptome sehr oft die Bedingungen zur Selbstheilung geschaffen werden. Mehr leistet aber kaum eine Heilmethode im Bereich der gesamten Medizin. Wenn im übrigen die Wirkungen jener Methoden auch exakt psychologisch untersucht würden, müßte der große suggestive Einfluß bei jeder Therapie sicherlich nur unterstrichen werden.

Die ärztliche Hypnotherapie muß so geführt werden, daß Arzt und Patient eine *Arbeitsgemeinschaft* bilden, die der Beseitigung von krankhaften Störungen dient. Zwei Wirkungsweisen der Hypnose sind grundsätzlich zu unterscheiden:

1. Führt sie zu einer *psychophysischen Umschaltung* ähnlich der des Schlafes. In diesem Zustand wird eine pathologische vegetative Tonuslage ohne jede spezifische Suggestion — außer der der Entspannung — normalisiert. Dabei ist fast gleichgültig, nach welcher Richtung sie verändert war. Auch gestörte Organfunktionen sowie pathologische Reflexabläufe verschwinden spontan. Durch die Abschaltung aller störender Umweltreize und eine dadurch intensivierte Konzentrationsfähigkeit ist eine

begrenzte Leistungssteigerung möglich. Diese Wirkungen sind bei mehr oder weniger langer Übung grundsätzlich bei jedem Menschen zu erzielen. Der Kampf um die Hypnotisierbarkeit widerspricht dem Wesen der ärztlichen Hypnose. Ihre Realisierung ist das Ergebnis gemeinsamer Arbeit und keine Prestigeangelegenheit des Hypnotiseurs, der selbstverständlich auf jedes mystische Beiwerk verzichtet.

2. Besteht im hypnotischen Zustand außerdem eine erhöhte Erlebnisresonanz und damit eine *gesteigerte Suggestibilität*. Es handelt sich hierbei um eine spezifische Eigenschaft, die wir nur bei relativ wenigen Patienten vorfinden (vgl. Suggestivtherapie). Die Wirkungen unter anderem auf die vegetativen Funktionsverläufe („Stigmatisierungen") sowie die Amnesie, die man gelegentlich erzielen kann, gelingen durchaus nicht bei jedem Menschen. Wenn aber die spezifische Eigenschaft einer gesteigerten Suggestibilität vorhanden ist, genügt dies meist auch zur Behandlung im wachen Zustand. Im übrigen ist sie von der Hypnosetiefe völlig unabhängig.

Aus den 2 Wirkungsweisen der Hypnose ergeben sich auch die *Indikationsgebiete*. Die Umschaltungseffekte entsprechen denen des autogenen Trainings. Außerdem ist die Hypnose angebracht, wenn keine Zeit zum Üben vorhanden ist, und wenn es auf einen schnellen Erfolg oder eine nachhaltige Beeindruckung des Patienten ankommt. Man wird auch auf sie zurückgreifen, wenn eine Unfähigkeit zur selbständigen Durchführung des autogenen Trainings vorliegt, oder wenn die Voraussetzungen für das analytische Arbeiten, besonders das Einsichtsvermögen, fehlen.

Die Hypnose eignet sich besonders gut zur Bekämpfung der Schlaflosigkeit und des Schmerzes. Nicht nur Geburten, sondern auch leichtere Operationen können weitgehend schmerzfrei gestaltet werden. Selbst Carcinomschmerzen sind manchmal wirksamer zu bekämpfen als mit den stärksten Antidolorosa. Daß auch andere organisch bedingte Störungen hypnotischer Beeinflussung zugänglich sind, zeigt folgendes Beispiel:

Ein 60jähriger Angestellter leidet an einem inoperablen Magencarcinom. Gleichzeitig besteht eine Kreislaufdekompensation auf dem Boden einer schweren Herzmuskelschädigung. Der Patient hat so schlechte Venen, daß Strophanthininjektionen nicht durchführbar sind. Orale Digitalispräparate sind sinnlos, da der Kranke häufig erbricht, was durch eine Abneigung gegen Medikamente noch verstärkt wird. Durch eine hypnotische Behandlung war es möglich, das Erbrechen für Monate auszuschalten und eine komplikationslose orale Digitalistherapie zu ermöglichen. In einem anderen Fall konnten wir eine Trigeminusneuralgie nach Läsion des 1. und 2. Astes bei einer Kieferhöhlenoperation durch konsequentes Einüben einer allgemeinen Analgesie, die wir auf das beschädigte Gebiet ausdehnten, restlos beseitigen.

Wichtigste Gegenindikation ist das übertriebene Verlangen nach einer Hypnose von Menschen, die über keinen echten Gesundungswillen verfügen oder die Eigenverantwortlichkeit gegenüber ihren Symptomen fliehen. Auch solche Patienten, die der Methode Vorurteile entgegenbringen, wird man auch dann nicht hypnotisieren, wenn ihre Ansichten völlig unbegründet sind.

Die Narkotherapie bedient sich der Halbnarkose durch injizierbare Barbiturate. Dadurch wird eine Ruhigstellung erzielt, die einer Umstellung im Sinne Pawlows entspricht. Durch die Beseitigung der Hemmungen und der Angst entsteht nicht selten eine euphorische Stimmungslage. Verbale Suggestionen haben in diesem Zustand oft eine erhöhte Wirksamkeit.

Wir wenden folgende *Technik* an: Bei liegendem Patienten werden langsam einige Kubikzentimeter Evipan-Natrium oder 5%ige Pentothallösung i.v. injiziert. Der Patient wird dabei aufgefordert, die Wirkung zu schildern. Es können auch einfache Suggestivformeln gesprochen werden. Außerdem kann man an die Injektion bestimmte Effekte im Sinne der larvierten Suggestion knüpfen, da die Effekte ja genau vorauszusagen sind. Ist völlige Muskelentspannung, aber noch keine Bewußtlosigkeit eingetreten, beenden wir die Injektion. Die Patienten sind müde, einige schlafen ein und sollen dann genügend lange danach ausruhen. Die Behandlung kann in verschiedenen Intervallen wiederholt werden.

Im folgenden Beispiel einer erfolgreichen Narkotherapie handelt es sich um einen 22jährigen leicht debilen Fabrikarbeiter mit einer *psychogenen Cephalgie*. Solche monosymptomatischen Beschwerdebilder werden bei primitiven Persönlichkeiten häufig gesehen. Der Patient hatte schon als Kind häufig unter Kopfschmerzen zu leiden. Die klinische Untersuchung ergab nichts Auffälliges außer einer starken vegetativen Labilität. Diagnostisch wurde von der Spiegelung des Augenhintergrundes bis zur Spezialaufnahme der Stirnhöhlen alles getan, was überhaupt in Frage kam, ohne daß der geringste Befund erhoben worden wäre. Wir erfuhren vom Hausarzt, daß der Patient aus sehr ärmlichen Verhältnissen stammt. Er litt aber unter diesen Umständen in keiner Weise. Ein Anhalt für das Vorliegen einer neurotischen Konfliktsituation bestand nicht. Wiederholte Explorationen verliefen ergebnislos, so daß wir bei dem fehlenden organischen Befund und dem auffälligen Verhalten des Patienten auf der Station ein psychisches Geschehen vermuteten. Das Kopfweh verhielt sich völlig therapieresistent. Nach zahllosen Behandlungsversuchen wurde der Patient noch verschlossener als zuvor. Er hat kaum jemals mit einem Mitpatienten ein Wort gesprochen. Genau so sperrte er in der Exploration. In *diesem* Falle sahen wir eine Indikation zur Narkotherapie. Unter Evipan erzählte der Patient im entspannten Zustand spontan, daß er als uneheliches Kind vom Vater in die Ehe mitgebracht wurde, und daß er zu Onkel und Tanten seiner Halbbrüder „Sie" sagen mußte. Dadurch fühlte er sich offenbar doch zurückgesetzt. Außerdem gab er an, daß er keine Freunde habe, da er nichts wert sei. Er sei nämlich ein *Mannweib* und könne sich auch kein Mädel suchen. Dabei deutete er unter Tränen auf eine *hypertrophische Mamille*. In weiteren Evipansitzungen gingen wir suggestiv und psychagogisch auf die Verhältnisse des Patienten ein. Der Patient nahm an Gewicht zu und blieb

beschwerdefrei. Wir ließen die hypertrophische Mamille (Gynäkomastie) chirurgisch entfernen, um den Erfolg zu festigen, nachdem der Kopfschmerz bereits nach der ersten Behandlung prompt verschwunden war. In der Welt dieses Debilen war somit aus einem *Intersex* mit weiblichem Busen ein *Held* mit einer Narbe auf der Brust geworden, der dem Leben wieder anders gegenübersteht und seit 5 Jahren völlig beschwerdefrei und voll leistungsfähig ist.

Die Indikation erstreckt sich hauptsächlich auf akute Symptome und auf seit langem fixierte psychische Mechanismen, die einer analytischen Therapie nicht zugänglich sind.

Kontraindikationen bestehen bei allen Patienten, bei denen eine erbliche Belastung mit Geisteskrankheiten vorliegt, oder bei denen selbst der leiseste Verdacht auf eine Psychose besteht, da in der medikamentösen Halbnarkose psychotische Mechanismen wie Halluzinationen und paranoide Zustände unter Umständen provoziert werden können. Eine negative Einstellung zum behandelnden Arzt oder zur Methode verbietet ebenfalls eine Behandlung. Die Narkotherapie hat in den vergangenen Jahren viel am Aktualitätswert eingebüßt. Ihr Indikationsgebiet wird immer begrenzter.

Die psychagogische Beratung befaßt sich mit den offen zutage liegenden Fehlhaltungen bei der Erlebnisverarbeitung. Meist geht es darum, klarzumachen, daß Konzentration nicht mit Verspannung und Verkrampfung identisch ist, in welche unsere Patienten leider so häufig durch einen sinnlosen ärztlichen Appell an die Energie und den Willen hineingedrängt werden. Auch Verhaltensweisen, die erkennen lassen, daß ein Mensch einer Schwierigkeit mehr aus dem Wege geht als er sie wirklich zu lösen versucht, sind offen zu besprechen. Wenn jemand alles hinunterschluckt, machen wir ihm oft schon durch die Frage, wohin er es schluckt, und wo er es verdaut, klar, um was es geht. Oft ist es nötig, bei der Hergabe unzweckmäßiger Lebenseinstellungen den Unterschied zwischen *Verzicht* und *Resignation* darzulegen. Nur der echte Verzicht ermöglicht eine Neugestaltung. Resignation verbittert, und das Nichtvergessenkönnen unterhält eine seelische Hyperergie, bei der längst überwunden Geglaubtes bei jeder Assoziation wieder auftaucht. Wenn bei solchen Gesprächen existentielle Probleme mit hereinspielen, sollten sie den Arzt verpflichten, unter Umständen auch einmal zu *religiösen Fragen* Stellung zu nehmen. Er sollte sich aber *nie* seelsorgerisch betätigen. Ganz prinzipiell gilt für die psychagogische Beratung, daß niemals nach *gut* und *schlecht*, *erlaubt* und *verboten*, *richtig* und *falsch* unterschieden werden darf, sondern daß der Arzt lediglich die Aufgabe hat, das *unzweckmäßige*, *unökonomische* und *unbiologische* Verhalten seines Gesprächspartners aufzuzeigen. Wer Künstler genug ist, in der Unterhaltung die Fehlhaltung seines Patienten darzustellen oder zu parodieren, bietet die denkbar beste Erkenntnissituation. Hinter funktionellen Störungen verbirgt sich sehr oft eine seelische Konfliktlage, in welcher der Patient nicht, noch nicht, oder nicht mehr frei entscheiden kann. Nichts ist so falsch, wie hier die Entscheidung abzunehmen. Wir dürfen nur durch Klärung des Sachverhaltes Entscheidungen und damit Entwicklungen ermöglichen und müssen dem Patienten die Verantwortung dafür überlassen. Es ist nicht nur ein Wagnis, andere Menschen nach den Schablonen des eigenen Weltbildes zu beraten, sondern es ist auch falsch. Beispielsweise der Rat: „Wechseln Sie den Beruf" oder: „Sie müssen heiraten", könnte für uns in dieser Situation richtig, für den anderen aber gefährlich sein. Auf jeden Fall steht dies dem verantwortungsbewußten Arzt nicht zu. Gelingt es dem Patienten nicht, eine Entscheidung zu treffen, und leidet er unter dieser Situation, so ist dies ein Grund für die Überweisung zur fachpsychotherapeutischen Behandlung.

Die psychoanalytisch orientierte Kurzbehandlung. Je mehr sämtliche ärztliche Maßnahmen bei der sog. psychotherapeutischen Kurztherapie von tiefenpsychologischen Gesichtspunkten geleitet werden, desto besser ist ihr Erfolg. In vielen Fällen ist es — entgegen früherer Ansicht — nicht nötig, eine langdauernde Analyse durchzuführen, die mit der Besprechung frühkindlicher Erlebnisse beginnt. Bei der Kurzanalyse beschränken wir uns auf die *tiefenpsychologische Klärung der akuten Konfliktsituation*, aus der die Symptomatik unmittelbar hervorging. Es soll erreicht werden, daß der Patient gewissermaßen sich selbst in seinen Symptomen erkennt und damit ihren Sinn versteht. Seine bisher unbewußte Fehlhaltung muß ihm einsichtig werden, und diese Erkenntnis muß die Konsequenz einer Korrektur reifen lassen. Mehr als bei der klassischen Analyse muß bei einer solch komprimierten Arbeitsweise nicht nur vom Arzt methodische Schulung und künstlerische Intuition gefordert werden, sondern es muß auch beim Patienten ein gewisses Talent vorhanden sein. Dieses ist nicht mit der Intelligenz identisch. Dies alles veranschaulicht mehr als viele Worte folgender *Fall:*

Eine 21jährige Bauerntochter wird wegen einer ausnahmsweise hartnäckigen spastischen Obstipation zur Klärung und Behandlung in die Klinik eingewiesen. Die Beschwerden bestehen seit 2 Jahren und haben sich immer mehr verstärkt. Therapeutisch mußten immer stärkere Abführmittel verordnet werden, und schließlich waren auch starke Laxantien wirkungslos. Seit 1 Jahr hatte die Patientin überhaupt keinen spontanen Stuhl mehr, sie war von Einläufen abhängig. In den vergangenen Wochen wurde sie mit Periduralanaesthesien ohne jeden Erfolg behandelt. Die

klinische Untersuchung ergab keinen organischen Befund. Vor der Obstipation war die Patientin nie krank gewesen. Während der 3wöchigen stationären Therapie waren lediglich drei psychotherapeutische Behandlungsstunden nötig, die zu einer völligen Beseitigung der Stuhlverhaltung führten. Als Beispiel einer analytischen Kurztherapie seien sie hier zusammengefaßt skizziert:

1. Stunde. Zunächst wurde eine biographische Anamnese erhoben. Die Patientin hatte eine unauffällige Kindheit, das Verhältnis zu den Eltern war ungetrübt. Außer den üblichen Kinderkrankheiten war sie immer wohlauf und voll leistungsfähig. Nach der Schulentlassung arbeitete sie in der elterlichen Landwirtschaft. Seit 2 Jahren kennt sie einen jungen Mann, mit dem sie sich gut versteht und den sie heiraten will. Die Verlobung wurde bisher angeblich nur deshalb immer wieder verschoben, weil sie als jüngere nicht vor der älteren Schwester heiraten könne(!). Diese Argumentation schien gekünstelt und gezwungen. Außerdem fiel auf, daß Liebesverhältnis und Obstipation gleichermaßen vor 2 Jahren begonnen haben. Ein Zusammenhang wurde vermutet und dies auch der Patientin gegenüber ausgesprochen. Daß etwas „Seelisches" mitspielen müsse — so sagten wir ihr —, wäre auch daraus zu vermuten, daß bisher jede körperliche Behandlung nutzlos geblieben sei. Wir forderten die Patientin auf, ihren letzten Traum zu notieren und erklärten ihr, weshalb dies erforderlich ist.

2. Stunde. Die Patientin brachte folgenden Traum, der auf sie einen großen Eindruck machte: „Ein junges Paar feierte bei uns daheim Hochzeit, wozu ich herzlich eingeladen war. Ich konnte jedoch einfach nicht hinkommen, denn etwas Unbestimmtes hielt mich immer zurück. Da traf ich auf dem Weg noch meinen Bruder und meinen Freund. Ich fragte sie, ob sie mit mir in die neue große Kellerwohnung gingen. Jeder war damit einverstanden. Wir schritten durch den Eingang, die beiden blieben im ersten Raum sitzen und spielten Karten. Ich ging allein durch die weiteren Räume und wurde plötzlich von drei Seiten gehalten, gedrückt und gewürgt. Ich wollte um Hilfe rufen, brachte aber keinen Laut hervor." Bei der Besprechung des Traummaterials und einer speziellen Exploration ergab sich folgendes Bild: Vor $2^1/_2$ Jahren hatte die Patientin ihren ersten Freund kennengelernt, mit dem sie bereits in ein intimes Verhältnis kam. Vor 2 Jahren — dem Beginn der Obstipation — lernte sie ihren jetzigen Freund kennen. Die beiden Nebenbuhler haben sich um sie geschlagen. Sie gab dem Stärkeren den Vorzug. Auch mit ihm hatte sie intimen Verkehr, hat ihm aber die Defloration durch den anderen verschwiegen. Diese Unehrlichkeit ließ sie nun innerlich nicht zur Ruhe kommen. Das war es, was sie wirklich von der Verlobung zurückhielt (vgl. im Traum: das Unbestimmte, das sie von der Hochzeit zurückhält. Sie hält sich statt dessen in einem unterirdischen Kellerraum verborgen). Nun hatte sie ganz einfach Angst, der erste Freund würde dem jetzigen aus Rache seine Erlebnisse mit ihr erzählen (vgl. im Traum: die beiden verbrüderten Männer beim Kartenspiel im Vorraum). Und diese Angst würgte sie. Die Patientin verstand ihren Traum spontan und meinte, da wäre sie ja an allem selbst schuld. Sie sei ja selbst in den Keller gegangen, d.h. habe mit der Wahrheit zurückgehalten. Die Ausdrucksgemeinschaft zwischen diesem *Zurückhalten* und der *Obstipation* verstand sie ebenso spontan.

3. Stunde. Die Patientin kam und erklärte nach einer schlaflosen Nacht *von sich aus*, sie werde ihrem Freund jetzt alles sagen und sie müsse dann seine Entscheidung billigerweise akzeptieren.

Bereits am Tag nach der 1. Behandlungsstunde hatte die Patientin — nach 1 Jahr erstmals — spontan Stuhlgang, und dies wiederholte sich in den folgenden 14 Tagen der Behandlung täglich. Sie wurde symptomfrei entlassen, nachdem der Erfolg durch eine vegetativ-roborierende Behandlung noch gefestigt worden war.

Die Psychoanalyse. Der Internist muß wissen, daß die tiefenpsychologisch orientierte Kurztherapie eine „Schwerpunktsbehandlung" ist. Sie zielt somit nicht auf eine Umstrukturierung der Persönlichkeit, sondern auf eine Anpassung. Ihr therapeutischer Ansatzpunkt sind die sog. Widerstandsmechanismen in aktiver Konfrontation. Die zugrunde liegenden unbewußten Motivationen werden dabei therapeutisch nicht erfaßt. Dies gelingt nur einer methodisch einwandfrei geführten Psychoanalyse. Obwohl die Kurzbehandlung die mehr begrenzte Behandlungsform ist, erfordert sie mehr Erfahrung als die Psychoanalyse und sollte nur von dem ausgeübt werden, der neben Methodik der Psychoanalyse Intuition und klinische Erfahrung besitzt.

Die Gruppenpsychotherapie setzt sich in jüngster Zeit immer mehr durch. Das Wissen um die Sorgen und Nöte der anderen, die Notwendigkeit sich zu zeigen und das Auseinandersetzen mit dem Urteil der Gemeinschaft sind heilsame Faktoren. Das Psychodrama und das künstlerische Gestalten in der Gruppe stehen in ihrer therapeutischen Anwendung in Deutschland erst am Anfang. Sie bieten ungeahnte therapeutische Möglichkeiten.

Die Gruppenpsychoanalyse integriert die Erfahrungen der Psychotherapie in der Gruppe unter die Methodik der Psychoanalyse. Therapeutischer Ansatzpunkt ist nun nicht mehr der einzelne, sondern die Gruppe als Ganzes. Dabei handelt es sich ebenso wie bei der Einzelpsychoanalyse um eine spezialärztliche Aufgabe.

2. Die symptomatisch ausgerichtete Therapie

Sie bemüht sich um die Normalisierung des vegetativ-nervösen Erregungsablaufs. Dabei ist sicher falsch, das Nervensystem grundsätzlich zu sedieren, wie dies vielfach üblich ist. Eine vorübergehende Dämpfung ist nur bei einem kleinen Teil vegetativer Störungen angebracht, wobei es sich um vorwiegend sympathicotone, basedowähnliche Bilder handelt. In der Mehrzahl der Fälle ist eine Belebung in Form eines dosierten Trainings mit steigender Belastung am Platze. Neben der sedierenden und roborierenden Behandlung benutzen wir schließlich die unspezifische Reiztherapie, die eine Umstimmung der vegetativen Tonuslage zum Ziele hat. Alle diese symptomatischen Methoden zielen nach der *Beeinflussung der vegetativen Gesamtregulation.* Sie haben teils einen vorwiegend

zentralen, teils einen vorwiegend peripheren Angriffspunkt, wirken aber meist in beiden Bereichen gemeinsam.

Die Pharmakotherapie verlangt eine strenge Indikationsstellung. Das Wichtigste, was der Student bei der vegetativen Therapie lernen sollte, ist das Mißtrauen, das der Unzahl von Präparaten entgegengebracht werden muß, die vorgeben, die „vegetative Dystonie" in allen ihren Formen zu heilen. Die oft beiliegenden Indikationslisten lassen den Hypochonder alles finden, worauf er noch nicht selbst gekommen ist, und leisten der Angst der übrigen Patienten nur Vorschub. Man hat tatsächlich manchmal den Eindruck, als ob mit der Not der Patienten ein unreelles Geschäft getrieben würde. Gerade die Tatsache, daß eine ausschließliche Pharmakotherapie praktisch *nie* zu einem Dauererfolg führt, ließ die Forderung nach einem mehrdimensionalen Behandlungsplan aufkommen, bei dem die medikamentöse Behandlung eine — manchmal allerdings wirksame — Unterstützung bedeutet. Mit den *sympathicus- bzw. vagusdämpfenden Mitteln* ist leider nur bei plötzlichen, vorwiegend einseitigen Ausschlägen eine ausreichende Wirkung zu erzielen. Es gibt eine Reihe *umstimmender Mittel* sowie wenige in Einzelfällen angebrachte *Kombinationspräparate*, auf die im einzelnen nicht eingegangen werden kann. Die neuerdings viel diskutierten Tranquillizer-Präparate haben nach unserem Eindruck lediglich eine Umsatzverschiebung bei der pharmazeutischen Industrie als eine neue therapeutische Situation geschaffen. *Vitamine* wirken viel seltener günstig, als ihrer Rezeptur entspricht. Vor der *Hormontherapie* ist grundsätzlich zu warnen. Sie ist nur bei den klimakterischen Störungen wirklich indiziert. *Ganglienblockierende Substanzen* bewirken eine Erregungsdämpfung in den peripheren Schaltstellen. Die an sie geknüpften Erwartungen haben sich nur teilweise erfüllt. In jüngster Zeit wurde der *medikamentöse Dauerschlaf* mit erweiterter Indikationsstellung in die innere Medizin eingeführt. Die ersten orientierenden Ergebnisse sind widersprechend. Im Bereich vegetativer Störungen ist die Indikationsstellung im Augenblick noch nicht genügend geklärt.

Die unspezifische allgemeine Reiztherapie beabsichtigt eine Umstimmung der vegetativen Reaktionslage. Mit ihren *vielfältigen Applikationsarten* (z.B. Heilfieber, Eigenblut, Novocain i.v.) ist sie eine bewährte Methode, die besonders bei chronischen Zuständen angebracht ist. Für die Umstimmung ist auch die *Diätbehandlung* geeignet (Hefekuren, Rohkost, Trinkkuren), besonders in Verbindung mit dem *Heilfasten* (Saftfastenkuren).

Die heiße Rolle (Mammele) ist eine besonders einfache und wirkungsvolle Form der Wärmetherapie, die durch die Massagewirkung ergänzt wird.

4—5 Handtücher werden fortlaufend zu einer festen Rolle so gewickelt, daß in der Mitte ein kleiner Trichter entsteht, in den etwa 1 Liter kochend heißes Wasser gegossen wird, das sich von innen nach außen durch die Tücher durchsaugt. Mit dieser Rolle betupft man die Körperfläche immer kurz und rasch hintereinander und erzielt so eine starke Tiefenwirkung. Durch Aufrollen der Tücher von außen nach innen bleibt die Hitze an der Berührungsfläche immer gleich stark.

Die Domäne dieser Methodik sind funktionelle Leberstörungen. Auch alle anderen internen Funktionsstörungen können über ihre reflektorischen Zonen gut beeinflußt werden. Wer die Methode kennt, möchte sie nicht mehr missen.

Zur physikalischen Therapie gehören unter anderem die *Kurzwellen-, Höhensonnen-, Licht-, Klima- und Bädertherapie.*

Die Segmenttherapie basiert auf der Beeinflussung innerer Organe über die reflektorischen Zonen der Haut, wie sie schon in uralten Methoden geübt wurde (z.B. blasenziehende Mittel wie Cantharidenpflaster, Saugpfröpfe, Senfwickel usw.). Diese neueren medizinischen Anwendungen haben sich als ziemlich unspezifisch erwiesen. Erfolge sieht man nicht nur mit lokalanaesthetischen Substanzen, sondern ebenso durch Cardiazolquaddeln, intracutane Plenosolinjektionen und selbst nach artefiziellem Hautemphysem. Manchmal sind selbst akute Gallenkoliken mit solchen Maßnahmen zu coupieren.

Die Bindegewebsmassage (Dicke-Leube) hat sich wohl in der Segmenttherapie am meisten durchgesetzt. Man versteht darunter die Massage reflektorischer Zonen im Bindegewebe, die beim vegetativen Status bereits beschrieben wurden. Während der Massage tritt oft ein profuser Schweiß aus. Nach der Behandlung sind die Patienten auffallend müde. Indiziert ist die Methode bei allen Organfunktionsstörungen, die mit reflektorischen Bindegewebszonen einhergehen. Wir kürzen oft die Behandlungsdauer durch die Kombination mit der heißen Rolle nicht unwesentlich ab.

Die Trainingsmethoden haben sich der reinen Ruhigstellung (Bettruhe ist höchstens am Anfang einer Behandlung kurze Zeit angezeigt) gegenüber als weitaus überlegen gezeigt. Sie sind uns zu einer souveränen Behandlungsart geworden.

Der Sport steht mit allen seinen Sparten und mit seinen Dosierungsmöglichkeiten im Training an der Spitze der Übungsbehandlung. Es

muß allerdings Ausgleichssport und darf kein Leistungssport sein.

Die Gymnastik ist besonders in Form der Gruppengymnastik vor allem im klinischen Betrieb sehr geeignet. Neben dem körperlichen Training besteht bei ihr die Möglichkeit, die Ausdrucksgemeinschaft seelischer Fehlhaltungen im körperlichen Bereich zu erleben und in der Gemeinschaft behandeln zu lassen. Ähnliches gilt für die *Atemtherapie*. Besondere Möglichkeiten bietet die *rhythmische Gymnastik*.

Die Beschäftigungstherapie vermittelt wieder Zutrauen in die eigene Leistungsfähigkeit und bereitet auf die beruflichen Belastungen vor. Besondere Bedeutung kommt ihr im Rahmen der Gemeinschaftspflege zu.

3. Die organspezifisch ausgerichtete Therapie

Sie zielt auf eine meist *medikamentöse Unterstützung* der geschädigten Organe. Die *diätetische* Behandlung dient ebenfalls der Entlastung gestörter Organfunktionen. Im Rahmen des Behandlungsplanes erreicht dieser Gesichtspunkt um so mehr Bedeutung, je stärker die strukturellen Schädigungen in den Vordergrund der Krankheitsentwicklung treten. Die einzelnen therapeutischen Prinzipien (spasmolytische, durchblutungsfördernde usw.) können hier nicht besprochen werden.

Anhang

Die Indikation und Kontraindikation der psychotherapeutischen Fachbehandlung

Die allermeisten Fälle unseres klinischen und ambulanten Krankengutes, die wegen vegetativer Störungen unsere ärztliche Hilfe aufsuchen, können mit dem hier besprochenen therapeutischen Rüstzeug erfolgreich behandelt werden. Es gibt nun aber auch solche Patienten, deren Beschwerden mit all diesen Methoden unbeeinflußt bleiben, und denen man die zahlreichen erfolglosen Behandlungsversuche erst gar nicht zumuten sollte. Es handelt sich um solche Neurosen, die nur einer zu Unrecht sog. großen Psychotherapie zugänglich sind. Darunter versteht man die analytischen Verfahren, die aus der Lehre von Freud hervorgegangen sind. Alle diese Methoden beschäftigen sich mit einer Umbildung und Neuanpassung der Persönlichkeit, deren Notwendigkeit aus dem Kennenlernen und Nacherleben bisher unbewußter seelischer Strebungen und Tendenzen erwächst. Die Arbeitsmethode dieser großen Psychotherapie sind in erster Linie die freie Assoziation, der Traum und das sog. unbewußte Gestalten, vor allem in Form des unbewußten Bilderns (Paneth). Zum Studium dieser Techniken sei auf die Fachliteratur verwiesen. Der Arzt wird nun in den allerseltensten Fällen das methodisch-analytische Arbeiten beherrschen. Um so wichtiger ist es aber für ihn, daß er bei den geeigneten Fällen die richtige Indikation für eine tiefenpsychologische Behandlung stellen kann: Sie gründet sich immer auf die *Diagnose einer Neurose* im engeren Sinne, also einer seelisch-dynamischen Fehlentwicklung.

Darüber hinaus ist die *Analysefähigkeit* zu untersuchen. Es müssen nämlich eine genügende Vitalität und eine ausreichende Plastizität der seelischen Substanz vorhanden sein. Außerdem muß die Möglichkeit zur Einsicht bestehen. Aus unserem Beispiel der Kurzanalyse ist klar ersichtlich, daß dieses Talent nicht mit dem Intellekt zusammenfällt. Auch Sublimierungsfähigkeit (Übertragung fehlgeleiteter seelischer Energie auf andere Bereiche) muß gefordert werden. Es soll offen ausgesprochen werden, daß auch die sozialen Möglichkeiten des Patienten bei der Indikation (leider) zu berücksichtigen sind. Man wird von keinem Arzt eine derart qualifizierte und zeitraubende Arbeit ohne Entgelt fordern können (die kleinste Behandlungseinheit ist 1 Std, und der Tag hat nur 12).

Nun ist es aber durchaus nicht so, daß jede analysefähige Neurose auch *analysebedürftig* wäre. Es ist sehr genau abzuwägen, ob einem Menschen überhaupt geholfen wäre, wenn er seine Neurose verliert. Somit sind alle jene Fälle auszuscheiden, die ohne Neurose einer unerträglichen und *unbehebbaren Realsituation* ausgeliefert wären. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, daß die Neurose einer wenn auch unökonomischen Leistung gleichkommt. Der Patient hat sich einer Aufgabe zwar nicht voll gewachsen gezeigt, er hat sich ihr aber immerhin gestellt (v. Weizsäcker). Wenn wir einen Menschen zur Hergabe seiner Fehllösung veranlassen, könnte es sein, daß er nichts Besseres mehr fertig bringt. Der Gesichtspunkt der Leistung zeigt sehr deutlich, daß es eine heute noch sehr verbreitete ärztliche Unsitte ist, lediglich degenerierte und psychisch auffallend Abnorme zum Psychotherapeuten zu schicken. Eine solche Indikationsstellung entspricht einem diagnostischen Unvermögen und einer negativen Wertung der Neurose, die nicht am Platze ist. Die Analyse ist weiter kontraindiziert, wenn der *Krankheitsgewinn* der Neurose ungleich größer ist als der durch die Behandlung zu erzielende optimale Nutzeffekt. Sehr zu überlegen ist, ob man Neurosen, deren

Beschwerden schon zu einer schweren *Organmanifestation* geführt haben (z.B. neurotisches Asthma mit sekundärem Emphysem und Rechtsschädigung des Herzens), noch analytisch angehen soll. Wir verhalten uns in solchen Fällen sehr zögernd, da sich die konfliktgeladene Behandlungssituation sehr ungünstig auf den körperlichen Zustand auswirken kann. Dort, wo die *Kompensationsversuche* des Minderwertigkeitsempfindens in der Neurose *mit lebensgefährlichen Verhaltensweisen* wie Autoraserei oder waghalsigem Bergsteigen einhergehen, ist bei einer analytischen Behandlung Vorsicht geboten. Auch wenn die Anstrengung des *Arbeitsaufwands* in keinem tragbaren Verhältnis zum zu erwartenden Erfolge steht, wenn z.B. eine *zu starke Chronifizierung* vorliegt, wie es bei *zu langer Neurosedauer* zu sein pflegt, sind wir mit der Analyse zurückhaltend. Die frühere Ansicht, daß Menschen *über 50 Jahre* nur selten noch über die erforderliche Plastizität und Vitalität verfügen, so daß auch in diesen Fällen eine tiefenpsychologische Behandlung wenig *Sinn habe*, vertrete ich heute nicht mehr. Ich mache überhaupt in meiner psychoanalytischen Privatpraxis keinerlei Altersbeschränkungen und bin sehr gut dabei gefahren. Der mangelnden Einsicht und dem fehlenden Ernst jungendlicher Patienten steht hier ein echtes Ordnungsbedürfnis gegenüber, das oft genug frappierende Erfolge ermöglicht.

Die Prognose ist gewöhnlich schlechter bei stark pathologischer frühkindlicher Entwicklung und bei familiärer psychischer Belastung, besonders aber bei jahrelanger inadäquater Vorbehandlung und iatrogener Schädigung durch psychologisch ungeschulte Ärzte. *Daher ist das Hauptziel klinischer Psychotherapie die Frühdiagnose der Neurose, um den Neurotiker rechtzeitig in sachgerechte Behandlung zu bekommen.*

Dieses Ziel kann nur dann erreicht werden, wenn der psychologischen Schulung und der klinisch-psychotherapeutischen Ausbildung der Studenten mehr Rechnung getragen wird als bisher.

Wir sehen aus all dem, daß der Internist nach der *Diagnose* Neurose im engeren Sinne die *Indikation* zur Behandlung dem Fachpsychotherapeuten überlassen muß. Niemand kann von der Psychotherapie jedoch mehr erwarten, als sie leisten kann. Es sollte sich erübrigen, daran zu erinnern, daß es sowohl im körperlichen als auch im seelischen Bereich *gleichermaßen* unheilbare Krankheiten gibt, und daß *der Arzt kein Wundertäter, sondern ein Helfer ist.*

Ernährung des gesunden und alternden Menschen

HANS-JÜRGEN HOLTMEIER

Mit 6 Abbildungen

I. Allgemeines

Bevor moderne Medikamente zu Beginn dieses Jahrhunderts in die medizinische Therapie einzogen, bildeten *ernährungstherapeutische Maßnahmen* sowohl im Hinblick auf die Prävention von Krankheiten als auch aus diätetischer Sicht nahezu die einzigen Hilfsmittel. Werke über Diät und Ernährungstherapie spielten bereits in der hippokratischen Medizin vor 2000 Jahren eine bedeutende Rolle. Auch heute noch hat der damalige Ausspruch Gültigkeit behalten, daß eine *„karge gesunde Ernährung, Sport, Bewegung, Freizeit und Maßhalten in allen Dingen die Geheimnisse eines langen und gesunden Lebens bilden"*. Viele Probleme der Wohlstandsgesellschaft in den modernen Industrienationen können kaum durch einen Ausspruch besser umrissen werden. Angesichts der Erfolge der modernen medikamentösen Therapie sind ernährungstherapeutische Maßnahmen auch dort, wo sie Gutes leisten, zu Unrecht nahezu in Vergessenheit geraten. Dies ist um so schmerzlicher, weil Deutschland noch um die Jahrhundertwende mit Namen wie J. v. Liebig, Pettenkofer, Voit, Max Rubner u.a. zu den führenden Nationen auf diesem Wissenschaftszweig gehörte.

II. Wandel von Krankheiten und Todesursachen

Der Wandel von Krankheiten und Todesursachen in unserem Jahrhundert gehört mit zu den phänomenalen Erscheinungen, welche die Entwicklung der modernen Naturwissenschaften, der Physik, Chemie, der Pharmazie und der damit verbundenen Industrialisierung begleiten. Ihre Kenntnis ist für ein Verständnis für die Bedeutung der Ernährungswissenschaften von Bedeutung.

Noch im Jahr 1349 erlagen 25% der europäischen Bevölkerung der *Pest*, an *Pocken* starben 10%, viele an Syphilis, Tuberkulose. In Kriegen überwogen bis Anfang unseres Jahrhunderts nicht Verluste durch Waffeneinwirkungen, sondern Tod an Sepsis, Fleckfieber, Starrkrampf und Darminfektionen. Noch 1892 starben 32 von 100000 Einwohnern an Magen-Darmkartarrh, Brechdurchfall. Pneumonien waren häufige Todesursachen, und im 1. Weltkrieg erlagen Zehntausende von Soldaten Typhus- und Paratyphusepidemien. Während zahlreiche Menschen bis ins hohe Alter körperlich und geistig rüstig bleiben, mehren sich Fälle, welche in frühen und mittleren Lebensjahren infolge ernährungsbeeinflußbarer, degenerativer Leiden arbeitsunfähig ausscheiden. Hier spielt *Übergewichtigkeit* als Ursache lebensgefährdender Erkrankungen wie Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Herzinfarkt usw. eine gravierende Rolle. Beim männlichen Geschlecht haben nach den letzten offiziellen Statistiken in Westdeutschland die Todesfälle an *Herzinfarkt* unter der Altersklasse der 40—44jährigen jungen Männer einen „alarmierenden" Charakter angenommen.

Während die *seuchenhaften Erkrankungen* des Mittelalters in hochentwickelten Ländern *heute kaum noch eine Rolle spielen*, sind andere Krankheiten in den Vordergrund getreten, welchen früher im Todesregister keine so gravierende Bedeutung zugemessen wurde. *Jeder Zweite stirbt heute in Deutschland wie in anderen hochzivilisierten Industrienationen an ernährungsabhängigen, degenerativen Herz-Kreislauf-Gefäßleiden.*

Leutner hat auf Grund einer Auswertung aus dem Jahre 1961 aus dem Statistischen Bundesamt der Bundesrepublik Deutschland vergleichsweise die in Tabelle 1 und 2 ersichtlichen Änderungen der häufigsten Todesursachen seit dem Jahre 1924/1926 bis zum Jahre 1961 dargestellt. Hiernach ist es zu einem vollständigen Wandel der Todesursachen in Deutschland gekommen. Bei kaum veränderter Gesamtsterblichkeit haben anteilsmäßig die Haupttodesursachen wie Infektionskrankheiten, Herz-Kreislauf-Gefäßleiden, unnatürliche Todesfälle seit 1924/1926 von 52,9% bis zum Jahr 1961 auf 72,2% zugenom-

Tabelle 1. *Häufigste Todesursachen an der Gesamtsterblichkeit 1924/1926.* (Nach Leutner, Deutsche Akademie für Bevölkerungswissenschaft, Hamburg, Bd. 6, 1967)

	1924/1926	1961	(1970)
Infektionskrankheiten einschl. Grippe, Pneumonie, Tbc	21,0%	6,0%	
Ernährungsbeeinflußbare **Herz-Kreislauf-Krankheiten**	**14,8%**	**41,1%**	**(~44,8%)**
Bösartige Neubildungen (korrig.)	11,7%	18,1%	
Unnatürliche Todesursachen	5,4%	7,0%	
	52,9%	72,2%	

Seit 1924 haben sich die Haupttodesursachen auf zwei Hauptgruppen bei gleichbleibender Sterblichkeit konzentriert. Gleichzeitig haben die Haupttodesursachen von 52,9 auf 72,2% bezogen auf die Gesamtsterblichkeit zugenommen.

Tabelle 2. *Standardisierte Sterbeziffer an Krankheiten der Herzkranzgefäße.* (Nach Leutner, Deutsche Akademie für Bevölkerungswissenschaft, Hamburg, Bd. 6, 1967)

Alter	Ledig	Verheiratet	Verwitwet	Geschieden
Männer				
15—90	171,2	188,8	(201,0)	(260,6)
50—90	473,0	484,0	506,6	*650,7*
Frauen				
15—90	73,4	85,6	(87,4)	(126,4)
50—90	171,5	203,5	201,1	*302,4*

Die Sterblichkeit an Herzkranzgefäßleiden hat in den letzten Jährzehnten erheblich zugenommen. *Männer* zeigen eine fast doppelt so hohe Sterblichkeit. Ernährungseinflüsse insbesondere aber Übergewicht sind von großer Bedeutung neben Bewegungsmangel und psychischen Belastungsfaktoren. Es wurde mit statistischer Signifikanz nachgewiesen, daß sich die Sterblichkeit in den verschiedenen Gruppen ändert, indem diese bei *Geschiedenen* am höchsten liegt. Dies deutet darauf hin, daß neben der Ernährung auch anderen Risikofaktoren eine große Bedeutung beizumessen ist.

men. Zweitens hat seit 1925/26 eine *Konzentration der Haupttodesursachen* auf *zwei große Todesursachen* stattgefunden, nämlich auf Herz-Kreislauf-Gefäßleiden, sowie bösartige Krankheiten, während alle anderen Todesursachen in den Hintergrund getreten sind. Tabelle 1 zeigt, daß der Anteil der Herz-Kreislauf-Krankheiten 1924 noch 14,8% ausmachte, während er bis 1961 auf 41,1% angestiegen ist und damit alle anderen Todesursachen überragte. Nach vorläufigen Berechnungen betrug der Anteil dieser *ernährungsbeeinflußbaren Gruppe* von Herz-Kreislauf-Gefäßleiden im Jahr *1970* bereits ca. *44,8%*.

Gerade bei den genannten degenerativen Herz-Kreislauf-Gefäßleiden wie Coronarkrankheiten, Hypertension, zentrale Gefäßveränderungen, handelt es sich um ernährungsbeeinflußbare Krankheiten (Tabelle 3), die in besonderem Ausmaß durch Übergewicht (Abb. 1) gefördert werden. Nach Pflanz spielt kein Einzelfaktor für das Auftreten der essentiellen Hypertonie eine so ausschlaggebende Rolle wie körperliches Übergewicht. Nach Mellerowicz beträgt die Sterblichkeit an Coronarinfarkt bei 5—14% Übergewicht 22%, bei 15—34% Übergewicht

Tabelle 3. *Sterbeziffern nach ausgewählten Todesursachen. Standardisierte Sterbeziffern bezogen auf den Altersaufbau der*

Todesursache[a]	1952[a]			1953[b]	1954[b]	1955[b]
	männlich	weiblich		insgesamt		
Tuberkulose insgesamt	36,7	19,3	27,4	21,5	20,2	19,7
der Atmungsorgane	32,3	15,0	23,1	18,5	17,6	17,5
sonstiger Organe	4,4	4,3	4,3	3,0	2,5	2,2
Bösartige Neubildungen	177,4	169,7	173,3	170,7	170,4	170,4
darunter der Verdauungsorgane	105,0	86,9	95,4	92,0	89,7	89,8
Atmungsorgane	30,6	6,0	17,5	18,3	19,4	20,3
Brustdrüse sowie der Harn- und Geschlechtsorgane	23,0	60,5	42,9	42,7	42,9	44,3
Gehirnblutung und sonstige Gefäßstörungen des Zentralnervensystems	126,2	134,8	130,8	133,7	134,9	136,5
Herzkrankheiten	198,4	166,2	181,3	191,9	190,0	197,1
darunter **Erkrankungen der Herzkranzgefäße**	**65,3**	**31,0**	**47,1**	**52,9**	**56,1**	**62,8**
Sonstige Krankheiten des Kreislaufsystems	53,5	52,3	52,9	48,6	49,0	51,3
Lungenentzündung	45,0	37,2	40,8	48,6	35,4	36,7
Altersschwäche	60,9	76,1	69,0	66,3	57,9	57,9
Selbstmord	24,6	11,4	17,6	18,3	19,2	18,9
Unfälle	74,9	25,1	48,4	53,1	52,4	55,1
darunter Kraftfahrzeugunfälle	25,4	5,5	14,8	19,8	21,0	22,9
Gestorbene insgesamt	1135,1	932,0	1027,2	1065,5	993,0	1012,9

[a] Nr. des Deutschen Todesursachenverzeichnisses aus Leutner „Wirtschaft und Statistik" 4. 6 (1966).
[b] Ohne Saarland und Berlin.

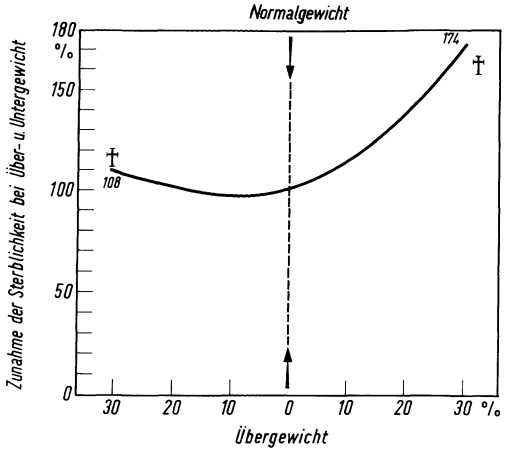


Abb. 1. Die graphische Darstellung zeigt die Zunahme der Sterblichkeit in Abhängigkeit vom Körpergewicht. (Aus Holtmeier, H.-J., Diät bei Übergewicht und generelle Ernährung, 4. Aufl. Stuttgart: G. Thieme 1969)

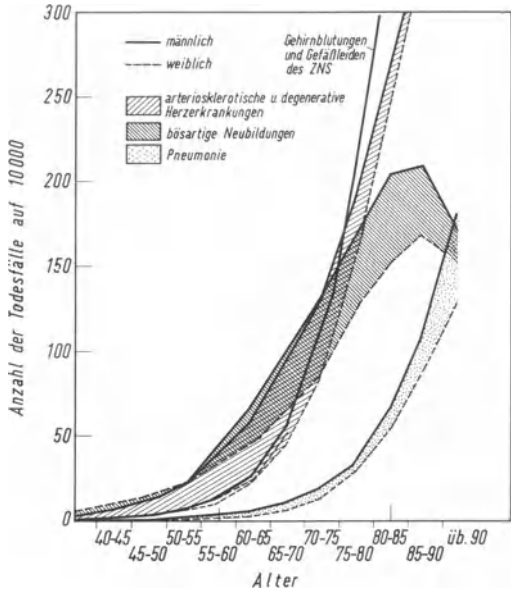


Abb. 2 zeigt eine graphische Darstellung der *häufigsten Todesursachen* im höheren Alter in den verschiedenen Lebensjahrzehnten. Es zeigt sich, daß heute degenerative, ernährungsabhängige Krankheiten des Herz-Kreislauf-Systems und der Gefäße überwiegen, während bösartige Krankheiten, Pneumonien (die früher dominierten) unter den Todesfällen in der Minderzahl liegen. Aus Holtmeier, H.-J.: Diät bei Übergewicht und gesunde Ernährung, 4. Aufl. Stuttgart: G. Thieme 1969

+44% und bei über 25% Übergewicht +74%. Ähnliche Zahlen sind auch bei anderen ernährungsbeeinflußbaren Krankheiten wie etwa dem Diabetes mellitus bekannt, bei dem auf 1000 Einwohner bei Normalgewicht 6,2 Diabetiker entfallen, bei 20—29% Übergewicht bereits 20 Diabetiker und bei 40—49% 40 Zuckerkranke. Ähnliche Relationen gelten für das gehäufte Auftreten von Hirnblutungen bei Übergewicht. Bekanntlich wurde in den vergangenen Jahren besonders durch amerikanische Autoren auf die beachtlichen Nachteile der gesättigten Fettsäuren im Hinblick auf die genannten Krankheiten hingewiesen, ohne daß diese These allein sich ausreichend durchgesetzt hätte. Gesichert darf heute vor allem gelten, daß der Zustand der *Übergewichtigkeit* die größten Gefahren für die Gesundheit bringt.

Bevölkerung im Jahre 1950. Aus Holtmeier, H.J. u. Heilmeyer, L., Rezepttaschenbuch der Diätetik. Stuttgart: G. Fischer 1967

1956[c]	1957[c]	1859[c]	1959[c]	1960	1961	1962	1963	1964		
insgesamt									männ-lich	weib-lich
18,6	17,8	16,1	15,3	15,2	13,4	12,9	13,0	11,4	18,5	5,1
16,6	16,2	14,7	14,1	14,1	12,3	12,0	12,2	10,6	17,7	4,4
2,0	1,6	1,4	1,2	1,1	1,0	0,9	0,8	0,8	0,8	0,7
172,9	174,1	169,8	171,5	173,5	172,8	173,6	175,9	176,0	196,1	158,3
89,8	88,9	85,2	85,5	84,8	83,4	83,0	83,4	82,1	94,0	71,7
21,9	22,7	23,2	24,1	25,7	27,0	27,9	28,7	29,7	54,6	7,7
44,6	45,7	45,1	44,9	45,8	45,7	46,0	46,9	47,7	29,8	63,6
137,3	134,2	126,7	123,3	121,7	118,1	114,8	114,1	108,7	114,3	103,7
200,5	201,1	189,5	186,0	196,8	194,6	199,5	200,0	193,0	247,9	144,7
71,0	**77,1**	**77,4**	**79,2**	**87,4**	**91,1**	**92,6**	**93,4**	**94,6**	**142,8**	**52,1**
53,9	50,6	51,6	55,4	57,3	56,4	55,1	55,4	54,1	56,9	51,6
37,6	38,2	33,0	29,5	33,5	24,7	25,5	29,9	20,9	24,5	17,8
51,8	45,8	41,6	39,3	38,2	34,3	33,4	30,1	24,1	21,2	26,6
18,1	17,7	18,2	17,9	18,5	18,5	17,3	18,4	19,1	26,2	12,9
55,4	53,5	49,6	51,1	49,9	51,1	51,3	50,1	52,2	76,7	30,5
23,6	22,6	20,7	23,4	23,5	23,8	23,6	23,3	26,3	42,7	11,7
1012,2	1006,5	952,9	938,1	971,8	924,8	924,3	943,1	884,1	1061,6	728,1

[c] Ohne Berlin. — Einschließlich Berlin (West): männlich 1114,3, weiblich 919,9, insgesamt 1011,0.

Das unfreiwillige „*Experiment*" des letzten *Weltkrieges von 1939—1945* hat uns nur allzu deutlich gezeigt, wie groß der Einfluß der Ernährung auf die Gesundheit ist. Typische Beispiele sind hierfür die „*essentielle*" *Hypertonie* (Abb. 3) oder die Zuckerkrankheit (Abb. 4). Ähnliche Beobachtungen treffen für Leber-Gallekrankheiten, Schlaganfälle usw. zu. In den Hungerjahren waren *diese Krankheiten* bis ca. 1948 (nicht mit Kriegsende 1945 sondern mit Beendigung der Hungerperiode und der Währungsumstellung 1948) *äußerst selten anzutreffen.* Ich erinnere mich, daß man manchmal als Vorlesungsassistent eine ganze Woche in der Klinik suchen mußte, um für das Hauptkolleg eine „essentielle" Hypertonie oder Herzinfarkt zu finden. Mit Einsetzen besserer Ernährung bzw. Überernährung traten diese Krankheiten geradezu *epidemisch* wieder auf. Diese Daten sollten festgehalten werden, wenn heute allzusehr Einzelfaktoren wie gesättigte Fettsäuren usw. für diese Entwicklung verantwortlich gemacht werden. In den Hungerjahren bis 1948 hatte niemand Zeit und Möglichkeit, essentielle Fettsäuren zu essen. Die Menschen waren froh, qualitativ minderwertige Nahrung wie Speck usw. zu erhalten. Diese Beispiele sollen zeigen, daß leichtes Untergewicht und körperliche Be-

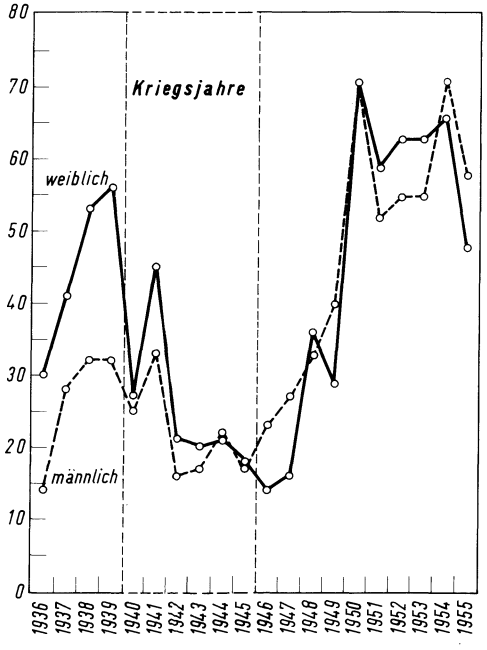


Abb. 3. Die Abbildung zeigt den gewaltigen Anstieg der Bluthochdruckerkrankungen nach dem letzten Krieg unter übermäßiger Ernährung. Auch vor dem Krieg wurden niemals gleichviel Patienten mit Bluthochdruckerkrankung festgestellt. Während der mageren Kriegsjahre waren nur selten Bluthochdruckkranke zu behandeln. Hochdruckerkrankungen sind von 9% (1945) im klinischen Krankengut auf über 22% (1964) angestiegen. (Aus Holtmeier, H.-J., Kochsalzarme Kost. Stuttgart: G. Thieme 1960)

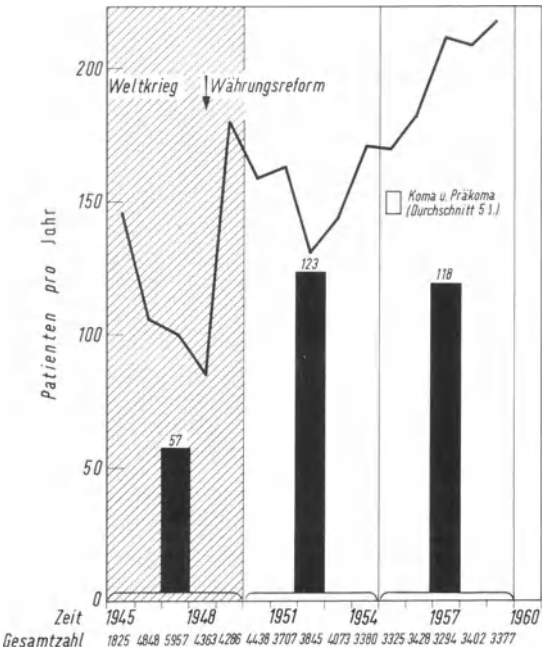


Abb. 4. Während in den Hungerjahren 1945—1947 die Fälle von *Diabetes mellitus* beachtlich abnahmen, ist eine deutliche Zunahme 1948/49 mit Einsetzen besserer Lebens- und *Ernährungsbedingungen* feststellbar. Zugleich häufen sich die Fälle von Coma und Praecoma diabeticum um das Doppelte im Vergleich zur Zeit vor der Währungsreform. In ähnlicher Weise nehmen auch die Fälle von *essentiellem Hochdruck* seit 1948 zu. Der Einfluß von *Übergewicht* auf die Zuckerkrankheit ist erwiesen. Bei Reihenuntersuchungen fand sich nach Mehnert bei 40% Übergewicht sechsmal häufiger Zuckerkrankheit als bei Normalgewichtigen. Die Überlebenschancen im Coma diabeticum sinken mit zunehmendem Übergewicht. [Nach Berechnungen von E. F. Pfeiffer aus I. Med. Univ.-Klinik, Frankfurt a. M., aus: Internist **7**, 319 (1960). Aus Heilmeyer, L., Holtmeier, H.-J., Schubert, R., Geriatrie. Stuttgart: G. Thieme 1966]

Tabelle 4. *Häufung von Zuckerkrankheit bei Übergewicht*

Körpergewicht	Auftreten von Zuckerkrankheit	
Normalgewicht	6,2	
Übergewicht		
10—19%	9,3	Personen auf 1000 Lebende
20—29%	20,0	
30—39%	16,2	
40—49%	40,0	
—50%	43,1	

Tabelle 5. *Gehäuftes Auftreten verschiedener Krankheiten bei Fettleibigkeit in % bezogen auf die Durchschnittsmorbidität = 100.* [Nach Königsfeld, in: Lebensversicher.-Med. **8**, 43 (1956)]

Erkrankung	Häufung bei Fettleibigkeit
Nierensteine	600%
Gallensteine	400%
Schlaganfall	300%
Gicht	300%
Asthma und Ekzeme	300%

wegung in allererster Linie von prophylaktischem Wert sind. Daraus resultiert, daß Einzelfaktoren in unseren Nährwertträgern (Eiweiß, Fett, Kohlenhydrate) erst an Bedeutung gewinnen, wenn körperliches Übergewicht einsetzt.

Joslin prägte den Ausspruch, ich möchte den Zuckerkranken sehen, der 10% Untergewicht hat (!). In der Tat sind *über 90% der Diabetiker übergewichtig.* Eigene umfangreiche Untersuchungen haben gezeigt, daß über 70% einer Gruppe von 80 Diabetikern, die stark übergewichtig waren, *ihren Diabetes mellitus vollständig verloren,* als wir ihr Körpergewicht auf ca. 10% Untergewicht reduziert hatten. Die restlichen Untersuchten zeigten einen weitgehenden Rückgang der gestörten Stoffwechsellage. In Tunis erregte vor einigen Jahren die Beobachtung Aufmerksamkeit, daß eine dort seit Jahren lebende *Sandratte,* bei der es in Tunis unter schlechten Ernährungsbedingungen kein Diabetes mellitus gab, nach Überführung in amerikanische Laboratorien mit überreichlicher Kost nahezu in allen Fällen eine Zuckerkrankheit zeigte. Heute wissen wir von einer ganzen Reihe derartiger Tierstämme, daß sie angeboren zur Zuckerkrankheit neigen, die aber niemals in Gegenden manifest wird, in denen die Tiere unter schlechten Ernährungsbedingungen leben müssen. Diese Beobachtung ist sicher im Prinzip *auch auf den Menschen übertragbar.*

Um allerdings diese Erkenntnis in den medizinischen Schulen unseres Landes zu verbreiten, wäre es erforderlich, erst einmal die Medizinstudenten über ernährungswissenschaftliche Probleme zu unterrichten. Pflichtvorlesungen dieser Art gibt es nur selten an einer unserer Universitäten.

III. Wandel im Energieumsatz (Änderung der körperlichen Bewegung)

Die Entwicklung von ernährungsabhängigen, degenerativen Krankheiten insbesondere von Übergewicht, wird wesentlich mit dadurch bestimmt, daß ein *vollständiger Wandel an körperlicher Tätigkeit* in den verschiedensten Berufsgruppen eingetreten ist. Die weitgehende Automation, als Voraussetzung einer fortschrittlichen industriellen Entwicklung, hat *selbst in Schwerstarbeiterberufen* die maschinelle Kraft an die Stelle körperlicher Aktivität gesetzt. Hierdurch kommt es zunehmend zu einem Mißverhältnis zwischen der Nahrungszufuhr und dem tatsächlichen Bedarf. *Tabelle 6* zeigt, in welchem Ausmaß sich der Anteil an körperlicher Arbeit in verschiedenen Berufsgruppen nach *Wirths* geändert hat. Der Anteil der Schwerstarbeiter beträgt heute unter 3%. 80% aller westdeutscher Bürger leisten nur noch Leichtarbeit und benötigen nicht mehr als 2400 Calorien.

Tabelle 6. *Prozentuale Abnahme des Anteils an Schwer- und Schwerstarbeitern. 1965 sind im Gegensatz zu 1880 über* $\frac{2}{3}$ *der westdeutschen Bevölkerung „Leichtarbeiter" und benötigen entsprechend weniger Kalorien.* [Nach Wirths, W., Max-Planck-Inst. f. Ernährungsphysiologie, Dortmund)

Jahre	1882	1925	1950	1965	(1970)
Leichtarbeiter (2400 kcal/Tag)	**21%**	24%	58%	61%	(ca. **75%**)
Mittelschwerarbeiter (3000 kcal/Tag)	39%	39%	21%	26%	
Schwerarbeiter (3600—3800 kcal/Tag)	26%	25%	16%	10%	
Schwerstarbeiter (über 4000 kcal/Tag)	14%	12%	5%	3%	
Erwerbstätige (Mill.)	16,9	32,0	32,2	39,6	
Gesamte Bevölkerung (Mill.)	45,7	63,2	50,0	59,0	

IV. Zum Wandel der Ernährungsgewohnheiten

Der Unterschied der gegenwärtigen Ernährungssituationen zu den Verhältnissen vor 100 Jahren läßt sich aus folgenden Zahlenangaben rekonstruieren. Während 1970 täglich um 125—130 g Fett pro Kopf der Bevölkerung verbraucht wurden, wurden nach 1850 (nach Rubner, Voit u.a.) in Königsberg 2394 Calorien, 31 g Fett, 84 g Eiweiß und 414 g Kohlenhydrate verzehrt, in München 3014 Calorien, 63 g Fett, 96 g Eiweiß und 492 g Kohlenhydrate, in Paris 2903 Calorien, 64 g Fett, 98 g Eiweiß und 465 g Kohlenhydrate, in London 2665 Calorien, 60 g Fett, 98 g Eiweiß, 416 g Kohlenhydrate. Typische Krankenhausernährungssätze waren in Deutschland z.B. in Halle 2257 Calorien, 30 g Fett, 92 g Eiweiß und 393 g Kohlenhydrate; London: 3266 Calorien, 69 g Fett, 107 g Eiweiß und 533 g Kohlenhydrate. Nach Voit und Pettenkofer galten als Kostmaß für kräftige Arbeiter 118 g Eiweiß (16,1%), 56 g Fett (17,6%) und 500 g Kohlenhydrate (66,3%) (=3000 Calorien); für ältere und

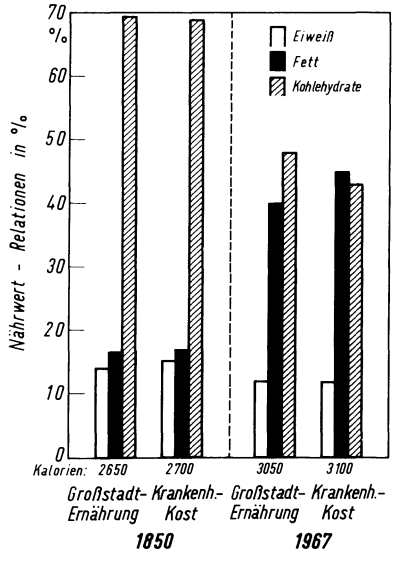


Abb. 5. Die Abbildung zeigt den gewaltigen Unterschied des Fettkonsums gegenwärtig und vor 100 Jahren in deutschen Städten (nach Rubner u. Voit, Handbuch Ernährungstherapie, S. 160. Stuttgart: G. Thieme 1897/1903) und eigenen Erhebungen (aus Holtmeier, H.-J., Diät bei Übergewicht und gesunde Ernährung, 4. Aufl. Stuttgart: G. Thieme 1969)

untätige Leute 80 g Eiweiß (18,3%), 30 g Fett (!) (15,1%) und 300 g Kohlenhydrate (66,6%) (=1800 Calorien). Im Vergleich hierzu beträgt der Fettkonsum 1963 fast 40%, Eiweiß 11—12%, Kohlenhydrate etwa 58%. Im Vergleich zu 1850 besteht also ein deutlicher Mehrverbrauch in Calorien (1850 um 2700 Calorien, 1970 um 3000 Calorien) und eine deutliche Verschiebung der Nährwertrelationen (Zunahme des Fettkonsums).

Die Bedeutung dieser Entwicklung wird erst verständlich, wenn sie in Relation zur gleichzeitigen Abnahme des Energie- bzw. Calorienbedarfs der Bevölkerung gesetzt wird. Der Anteil an Schwerst- und Schwerarbeitern hat seit 1880 nach Wirths beachtlich abgenommen (Tabelle 6), Berufe mit Leichtarbeit bzw. sitzender Tätigkeit und geringem Calorienbedarf überwiegen heute mit 60% alle anderen Berufsgruppen. Trotzdem nimmt der Calorienkonsum eher zu als ab und führt somit zu einem zunehmenden Mißverhältnis zwischen Energiebedarf und -angebot.

Mit der Industrialisierung ist in Deutschland auch eine Zunahme des Sozialproduktes mit Angleichung der verschiedenen Sozialklassen verbunden. Der bessere Verdienst der Masse der Bevölkerung gestattet dieser in unserem Jahrhundert in zunehmenden Maße anstelle einer kargen Ernährung die Ernährungsgewohnheiten der oberen Gesellschaftsschichten anzunehmen (Erklärung der Änderung der Ernährungsgewohnheiten).

Abb. 6 zeigt grob schematisch nach W. Wirths, daß seit 1950 in zunehmendem Maße die Diskrepanz zwischen Calorienbedarf und Calorienverbrauch größer wird. Leider wird auch von öffentlicher Seite nichts Wesentliches unternommen, um eine Reduktion der hochcalorischen Nahrungsprodukte in Westdeutschland besorgt zu sein. Derartige Maßnahmen sind dringend, da der Mensch einen natürlichen Drang und Anspruch auf ausreichenden Nahrungsverzehr besitzt. In der gegenwärtigen Situation ist das Nahrungsan-

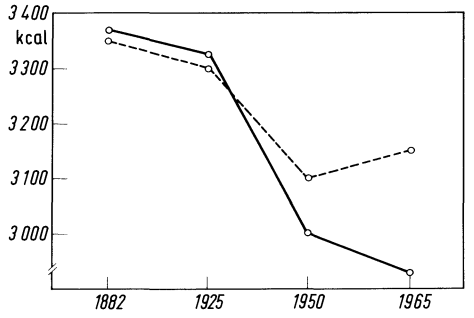


Abb. 6a. Calorienbedarf und Calorienverbrauch der Erwerbstätigen in Westdeutschland in der zeitlichen Entwicklung (kcal/Kopf/Tag). o—o Calorienbedarf; o---o Calorienverbrauch. (Nach Wirths, W.)

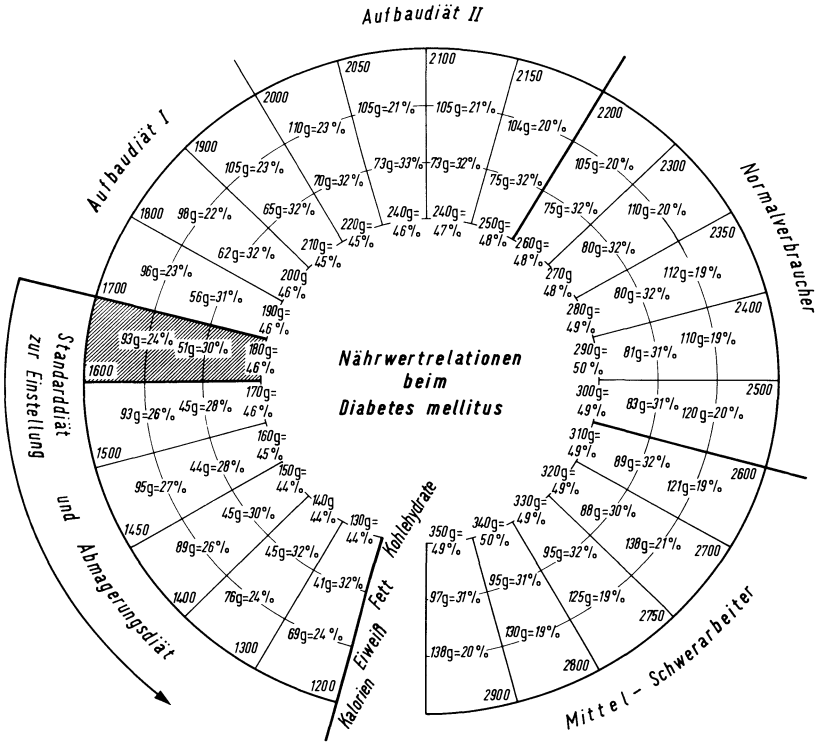


Abb. 6b zeigt die *Nährwertrelationen* für die Ernährung des *Zuckerkranken* in allen Calorienbereichen. Die Einstellung beginnt bekanntlich mit der Standarddiät mit 1600 Calorien. (Aus Holtmeier u. Heilmeyer, Rezepttaschenbuch der Diätetik. Stuttgart: G. Fischer 1967)

gebot durchweg so hochcalorisch, daß die Gefahr der Fettsuchtentwicklung täglich steigt. Die Gesetzgebung gestattet nahezu allen Wurstsorten, Käsesorten einen Fettanteil, der bis zu 70% ausmachen kann. Die gesetzliche Fetterhöhung von Margarine, Butter und Milch durch die Regierung läuft allen Gesundheitsbestrebungen zuwider.

V. Richtlinien der gesunden Ernährung

Die Richtlinien einer *gesunden Ernährung* können aus Platzgründen hier nur kurz umrissen werden. Wir verweisen auf verschiedene Werke wie: *„Handbuch der Ernährungslehre und Diätetik"*, 5 Bände, hrsg. von Cremer, Heilmeyer, Holtmeier, Hötzel, Kühn, Kühnau und Zöllner, G. Thieme, 1971; *„Fettsucht"* hrsg. von Heilmeyer, L. u. Holtmeier, H. J., Lehmann-Verlag, München 1968, mit Beiträgen über Ernährung im Bereich der verschiedenen medizinischen Disziplinen wie Gynäkologie, Chirurgie usw.; *„Diät bei Übergewicht und gesunde Ernährung"*, 4. Auflage, G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1969, sowie im gleichen Verlag vom gleichen Autor die Werke *„Ernährung des alternden Menschen"*, *„Diät des übergewichtigen Zuckerkranken"* und *„Rezepttaschenbuch der Diätetik"* von Holtmeier, H. J. u. Heilmeyer, L., G. Fischer-Verlag, Stuttgart 1967, usw. In diesen Werken finden sich sowohl im Hinblick auf die Rolle der Ernährung in der Prävention von Krankheiten als auch auf die klinische Diätetik ausführliche Hinweise.

Tabelle 7. *Calorien- und Nährwertbedarf verschiedener Personengruppen. (Relationen: 15% Eiweiß[a], 30% Fett, 55% Kohlenhydrate)*

Diese Empfehlungen gelten *nur*, wenn in den genannten Berufen noch entsprechende körperliche Schwerarbeit geleistet wird. *80% der Bevölkerung* gehören heute zur Gruppe I der *Normalverbraucher* mit 2000—2700 kcal/Tag.

Personengruppen	Calorien (kcal)		Eiweiß (g/Tag)		Fett (g/Tag)		Kohlenhydrate (g/Tag)	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Jugendliche 15—20 Jahre	2800 bis 3600	2400 bis 3000	102 bis 132	88 bis 110	90 bis 116	77 bis 97	375 bis 483	322 bis 402
I. Normalverbraucher								
Energieverbrauch in völliger Ruhe (im Liegen)	um 1500	um 1500						
Verbraucher ohne Arbeit (zu Hause) und alte Leute	2000	1900	95	95	60	55	260	240
Krankenernährung i. D.	2200	2200	96	96	71	71	279	279
Buchhalter, Studienrat, Beamter usw.	2400	2000	88	73	77	64	322	268
Uhrmacher, Friseur, Stenotypistin, Näherin usw.	2700	2250	99	82	87	72	362	302
II. Mittelschwerarbeiter								
Weber, Schneider, Mechaniker, prakt. Arzt usw.	3000	2500	110	91	97	80	402	335
Briefträger, Schlosser, Schreiner, Hausangestellte (8 Std) usw.	3300	2700	120	99	106	87	443	362
Metzger, Anstreicher, Montageschlosser, Hausfrau usw.	3600	3000	132	110	116	97	483	402
III. Schwerarbeiter								
Bauzimmerer, Kokereiarbeiter, Wegebauarbeiter, Waschfrau (Handarbeit) usw.	3900	3250	143	119	126	105	523	436
Ofenmann Walzwerk (Feinstraße bei Handbedienung), Winzer usw.	4200	—	154	—	135	—	563	—
IV. Schwerstarbeiter								
Kohlenhauer (günstige Lagerung), Holzfäller usw.	4500	—	164	—	145	—	604	—
Kohlenhauer (ungünstige Lagerung), Gleisbauarbeiter usw.	4800	—	176	—	155	—	645	—
Handmäher (während der Ernte), bestimmte Hochofenarbeiter, Fahrradrenner usw.	5100 und mehr		—	—	—	—	—	—
V. Militär								
In der Garnison	3100	—	121	—	83	—	446	—
Beim Manöver	3400	—	137	—	99	—	468	—
Im Kriege	3600 evtl. mehr		146	—	116	—	469	—

[a] Um eine tägliche Eiweißzufuhr von 12,3% zu erreichen, muß der Nahrungsanteil 15% Eiweiß betragen. Jugendliche, alte Leute, Militärpersonen und Krankenhauskost erfordern höhere Eiweißzufuhr.

Für die Ernährungsempfehlungen des *gesunden* und *alternden* (gesunden) *Menschen* finden sich nachfolgend einige Übersichtstabellen. Neben der erforderlichen *Calorienzufuhr* spielt heute die Berechnung sog. *Nährwertrelationen* eine ausschlaggebende Rolle. Die einzelnen Nährwertträger Eiweiß, Fett, Kohlenhydrate müssen in einem physiologischen Verhältnis zueinander zugeführt werden.

Die **wichtigste Nährwertrelation** ist gegenwärtig, diejenige für den Leichtarbeiter (der 80% ausmacht). Sie heißt:

Auf 2400 Calorien/Tag entfallen		
12—15% Eiweiß	30% Fett	55% Kohlenhydrate

Bei *steigendem Caloriengehalt* wird sich der relative *Fettanteil* zur Energiedeckung *erhöhen.* (Eine schädliche Wirkung erhöhter Fettzufuhr in höheren Calorienbereichen etwa um 3500 und mehr ist nicht zu erwarten, da dieses bei Schwerarbeit als Energiespender dient.) Bei *fallendem Calorienanteil* z.B. in der Ernährung des alternden Menschen mit einem Bedarf um 1800 Calorien usw. muß der *Eiweißanteil* relativ *steigen* (nicht der Fettanteil).

Tabelle 8. *Empfohlene tägliche Calorienzufuhr für Personen verschiedenen Alters und Gewichts nach Food and Nutrition Board, National Academy of Sciences — National Research Council, Washington, D.C. (USA) 1964. (Bei mittlerer Umgebungstemperatur von 20 °C [68 °F] und durchschnittlicher körperlicher Tätigkeit)*

Wünschenswertes Gewicht	Calorische Richtwerte		
	45 Jahre	25 Jahre	65 Jahre
Männer:			
50 kg	2300	2050	1750
55 kg	2450	2200	1850
60 kg	2600	2350	1950
65 kg	2750	2500	2100
70 kg	2900	2600	2200
75 kg	3050	2750	2300
80 kg	3200	2900	2450
85 kg	3350	3050	2550
Frauen:			
40 kg	1600	1450	1200
45 kg	1750	1600	1300
50 kg	1900	1700	1450
55 kg	2000	1800	1550
58 kg	2100	1900	1600
60 kg	2150	1950	1650
65 kg	2150	2050	1750
70 kg	2400	2200	1850

Anmerkung: Die Werte wurden auf 50 Kalorien abgerundet. (Die calorischen Richtwerte sollten zwischen 35—55 Jahren um 5% je Dekade und zwischen 55 und 75 Jahren um 8%, über 75 Jahre um 10% reduziert werden. Weiterhin sollten Körpergewicht und Körperbau Beachtung finden.)

Sowohl bei den Richtlinien der gesunden Ernährung als auch der klinischen Diätetik muß stets darauf *geachtet werden, Einseitigkeiten zu vermeiden.* Auch in einem Zeitalter, in dem vor allem eiweißreiche, fettarme Produkte bevorzugt werden, *führt Einseitigkeit zur Fehlernährung und Krankheit.* Die fettlöslichen Vitamine sind auf eine gewisse Fettzufuhr angewiesen, ebenso wie jeder erhöhte Eiweißkonsum z.B. eine erhöhte Zufuhr an bestimmten Mineralstoffen wie Kalium, Magnesium und an bestimmten B-Vitaminen verlangt. Nur die ausgewogene Zufuhr aller lebenswichtiger Nährstoffe, Vitamine, Mineralien usw. garantiert eine gesunde Ernährung. Nachfolgend finden sich in einigen Tabellen Anhaltspunkte für Nährwertrelationen für den Gesunden und zum Vergleich für den Diabetiker in verschiedenen Calorienbereichen.

Bei Tabelle 8 ist unbedingt zu beachten, daß die *Calorienempfehlung* bei 70 kg etwa 2900 Calorien *nur zutrifft, wenn* die betreffende Person als *Idealgewicht* 70 kg wiegen soll. Ein übergewichtiger Mann mit 70 kg Gewicht darf in diesem Fall nicht 2900 Calorien essen, da er sonst sein Übergewicht behält. Er muß die Zufuhr auf niedere Werte um 1000—1500 Calorien reduzieren, um abzunehmen. Hat er später eventuell sein Idealgewicht mit 60 kg erreicht, so zeigt ihm Tabelle 7, daß er 2600 Calorien verzehren darf.

Tabelle 9. *Calorienmehrbedarf bei Arbeit. (Nach DGE = Deutsche Gesellschaft für Ernährung Frankfurt a. M.)*

Mittelschwerarbeiter	männlich	75—150 kcal/Std
	weiblich	60—120 kcal/Std
Schwerarbeiter	männlich	150—225 kcal/Std
	weiblich	120 kcal/Std und mehr
Schwerstarbeiter	männlich	225 kcal/Std und mehr

Um dem Patienten zur Beurteilung von Übergewicht eine *Faustregel* zur Hand zu geben, hat sich folgendes bewährt:

Normalgewicht = Körperlänge in cm über 100 —10%

Das heißt, ein Mann mit 180 cm Körperlänge darf 80 kg minus 10% (=8 kg) also =72 kg wiegen.

10% Untergewicht haben die größten Lebenserwartungen
10% Übergewicht = vorzeitige Sterblichkeit + ca. 17%
30% Übergewicht = vorzeitige Sterblichkeit + ca. 50%

Tabelle 10. *Empfohlene tägliche Zufuhr von Nährstoffen in verschiedenen Altersklassen (nach Food and Nutrition Board, National Academy of Sciences — National Research Council; Richtlinien für die Nahrungszufuhr, Neubearbeitung 1963)* [a]. *Bestimmt für die Erhaltung eines guten Ernährungszustandes von praktisch allen gesunden Menschen in den USA* [b]. *(Die Richtlinien gelten für Menschen mit normaler Tätigkeit in einem gemäßigten Klima)*

	Alter [c] Jahre	Gewicht kg	Größe cm	Calorien	Protein g	Calcium g	Eisen mg	Vitamin A IE	Thiamin mg	Riboflavia mg	Niacin-Äquivalente mg [d]	Ascorbinsäure (mg)	Vitamin D IE
Männer	18—35	70	175	2900	70	0,8	10	5000 [f]	1,2	1,7	19	70	
	35—55	70	175	2600	70	0,8	10	5000	1,0	1,6	17	70	
	55—75	70	175	2200	70	0,8	10	5000	0,9	1,3	15	70	
Frauen	18—35	58	163	2100	58	0,8	15	5000	0,8	1,3	14	70	
	35—55	58	163	1900	58	0,8	15	5000	0,8	1,2	13	70	
	55—75	58	163	1600	58	0,8	10	5000	0,8	1,2	13	70	
Schwangere 2. u. 3. Trimester				+ 200	+ 20	+ 0,5	+ 5	+ 1000	+ 0,2	+ 0,3	+ 3	+ 30	400
stillende Frauen				+ 1000	+ 40	+ 0,5	+ 5	+ 3000	+ 0,4	+ 0,6	+ 7	+ 30	400
Kleinkinder	0— 1 [e]	8		kg × 115	kg × 2,5	0,7	kg × 1,0	1500	0,4	0,6	6	30	400
Kinder	1— 3	13	87	1300	32	0,8	8	2000	0,5	0,8	9	40	400
	3— 6	18	107	1600	40	0,8	10	2500	0,6	1,0	11	50	400
	6— 9	24	124	2100	52	0,8	12	3500	0,8	1,3	14	60	400
Jungen	9—12	33	140	2400	60	1,1	15	4500	1,0	1,4	16	70	400
	12—15	45	156	3000	75	1,4	15	5000	1,2	1,8	20	80	400
	15—18	61	172	3400	85	1,4	15	5000	1,4	2,0	22	80	400
Mädchen	9—12	33	140	2200	55	1,1	15	4500	0,9	1,3	15	80	400
	12—15	47	158	2500	62	1,3	15	5000	1,0	1,5	17	80	400
	15—18	53	163	2300	58	1,3	15	5000	0,9	1,3	15	70	400

[a] Siehe auch Glatzel, H., Umschau-Verlag, Frankfurt a. M., 1967 (deutsche Übersetzung).

[b] Die Richtwerte sollen die individuellen Schwankungen zwischen der Mehrzahl der Normalpersonen einbeziehen, soweit sie in den USA unter gewöhnlichen Umweltbelastungen leben. Die Richtwerte lassen sich mit vielerlei landesüblichen Nahrungsmitteln erreichen; dabei werden auch andere Nährstoffe zugeführt, für die sich keine genauen Bedarfszahlen angeben lassen.

[c] Die Werte für die Altersgruppen 18—35 Jahre gelten für das Alter von 25 Jahren. Alle anderen Angaben gelten jeweils für den Mittelwert der Altersgruppe: Die Werte für 1—3jährige Kinder für 2jährige Kinder (24 Monate alt), die Werte für 3—6jährige Kinder für $4\frac{1}{2}$jährige Kinder (54 Monate alt) usw.

[d] Zu den Niacin-Äquivalenten gehört das in der Nahrung enthaltene präformierte Vitamin und seine Vorstufe Tryptophan. 60 mg Tryptophan entsprechen 1 mg Niacin.

[e] Kalorien- und Eiweiß-Richtwerte je kg Körpergewicht nehmen nach Auffassung des Food and Nutrition Board von der Geburt an fortlaufend ab. Die Richtwerte für Calcium, Thiamin, Riboflavin und Niacin steigen proportional zu den Kalorien bis zu den angegebenen Maximalwerten.

[f] 1000 IE vorgebildetes Vitamin A und 4000 IE aus β-Karotin.

Tabelle 11. *Durchschnitts- und Idealgewicht erwachsener Männer*

Größe (in Schuhen) cm	Durchschnittsgewicht [a] (kg)								Idealgewicht [b] (kg), 25 Jahre und älter		
	15—16 Jahre	17—19 Jahre	20—24 Jahre	25—29 Jahre	30—39 Jahre	40—49 Jahre	50—59 Jahre	60—69 Jahre	leichter Knochenbau	mittelschwerer Knochenbau	schwerer Knochenbau
153	44,9	51,7	55,7	58,4	59,7	61,1	62,0	60,7			
154	45,6	52,1	56,2	58,9	60,3	61,6	62,5	61,2			
155	46,3	52,6	56,7	59,5	60,8	62,2	63,1	61,7			
156	47,2	53,2	57,2	60,0	61,3	62,7	63,6	62,2			
157	48,1	53,7	57,8	60,5	61,9	63,2	64,1	62,8	50,5—54,2	53,3—58,2	56,9—63,7
158	49,0	54,3	58,4	61,2	62,5	63,9	64,7	63,3	51,1—54,7	53,8—58,9	57,4—64,2
159	49,9	55,1	59,1	61,9	63,2	64,6	65,2	63,9	51,6—55,2	54,3—59,6	58,0—64,8
160	50,8	55,8	59,9	62,6	63,9	65,3	65,8	64,4	52,2—55,8	54,9—60,3	58,5—65,3
161	51,7	56,5	60,6	63,1	64,7	66,0	66,5	65,1	52,7—56,3	55,4—60,9	59,0—66,0
162	52,6	57,2	61,3	63,7	65,4	66,7	67,2	65,8	53,2—56,9	55,9—61,4	59,6—66,7
163	53,5	58,0	61,9	64,2	66,1	67,5	67,9	66,6	53,8—57,4	56,5—61,9	60,1—67,5
164	54,4	58,7	62,5	64,8	66,8	68,2	68,6	67,3	54,3—57,9	57,0—62,5	60,7—68,2
165	55,3	59,4	63,0	65,3	67,5	68,9	69,4	68,0	54,9—58,5	57,6—63,0	61,2—68,9

Tabelle 11 (Fortsetzung)

Größe (in Schuhen) cm	Durchschnittsgewicht[a] (kg)								Idealgewicht[b] (kg), 25 Jahre und älter		
	15—16 Jahre	17—19 Jahre	20—24 Jahre	25—29 Jahre	30—39 Jahre	40—49 Jahre	50—59 Jahre	60—69 Jahre	leichter Knochenbau	mittelschwerer Knochenbau	schwerer Knochenbau
166	56,1	60,1	63,5	66,0	68,2	69,6	70,0	68,7	55,4—59,2	58,1—63,7	61,7—69,6
167	57,0	60,8	64,1	66,7	68,9	70,3	70,8	69,4	55,9—59,9	58,6—64,4	62,3—70,3
168	57,9	61,6	64,6	67,3	69,7	71,1	71,5	70,2	56,5—60,6	59,2—65,1	62,9—71,1
169	58,8	62,2	65,1	67,9	70,4	72,0	72,4	71,1	57,2—61,3	59,9—65,8	63,6—72,0
170	59,7	62,9	65,7	68,4	71,1	72,9	73,3	72,0	57,9—62,0	60,7—66,6	64,3—72,9
171	60,6	63,6	66,4	69,1	71,8	73,6	74,1	72,7	58,6—62,7	61,4—67,4	65,1—73,8
172	61,5	64,3	67,1	69,8	72,5	74,3	74,8	73,4	59,4—63,4	62,1—68,3	66,0—74,7
173	62,4	65,1	67,8	70,5	73,2	75,0	75,5	74,2	60,1—64,2	62,8—69,1	66,9—75,5
174	63,3	65,8	68,5	71,2	73,9	75,8	76,2	75,1	60,8—64,9	63,5—69,9	67,6—76,2
175	64,2	66,5	69,2	71,9	74,7	76,5	76,9	76,0	61,5—65,6	64,2—70,6	68,3—76,9
176	64,9	67,2	69,9	72,6	75,5	77,3	77,8	76,9	62,2—66,4	64,9—71,3	69,0—77,6
177	65,7	67,9	70,6	73,4	76,4	78,2	78,7	77,8	62,9—67,3	65,7—72,0	69,7—78,4
178	66,4	68,6	71,4	74,1	77,3	79,1	79,6	78,7	63,6—68,2	66,4—72,8	70,4—79,1
179	67,1	69,3	72,1	74,8	78,0	79,8	80,5	79,5	64,4—68,9	67,1—73,6	71,2—80,0
180	67,8	70,1	72,8	75,5	78,7	80,5	81,3	80,4	65,1—69,6	67,8—74,5	71,9—80,9
181	68,5	70,9	73,6	76,3	79,5	81,3	82,2	81,3	65,8—70,3	68,5—75,4	72,7—81,8
182	69,2	71,8	74,5	77,2	80,4	82,2	83,1	82,2	66,5—71,0	69,2—76,3	73,6—82,7
183	70,0	72,7	75,4	78,1	81,3	83,1	84,0	83,1	67,2—71,8	69,9—77,2	74,5—83,6
184	70,9	73,4	76,1	79,0	82,0	83,8	84,7	84,0	67,9—72,5	70,7—78,1	75,2—84,5
185	71,7	74,1	76,8	79,9	82,7	84,5	85,4	84,9	68,6—73,2	71,4—79,0	75,9—85,4
186	72,6	74,8	77,5	80,8	83,5	85,3	86,2	85,8	69,4—74,0	72,1—79,9	76,7—86,2
187	73,5	75,5	78,2	81,7	84,4	86,2	87,1	86,7	70,1—74,9	72,8—80,8	77,6—87,1
188	74,4	76,2	79,0	82,6	85,3	87,1	88,0	87,6	70,8—75,8	73,5—81,7	78,5—88,0
189	75,3	76,9	79,7	83,3	86,2	88,0	88,9	88,5	71,5—76,5	74,4—82,6	79,4—88,9
190	76,2	77,7	80,4	84,0	87,1	88,9	89,8	89,4	72,2—77,2	75,3—83,5	80,3—89,8
191	77,1	78,4	81,0	84,7	88,1	89,9	90,8	90,3	72,9—77,9	76,2—84,4	81,1—90,7
192	78,0	79,1	81,5	85,4	89,2	91,0	91,9	91,4	73,6—78,6	77,1—85,3	81,8—91,6
193	—	79,8	82,1	86,2	90,2	92,0	92,9	92,5	74,4—79,3	78,0—86,1	82,5—92,5
194	—	80,5	82,6	86,9	91,3	93,1	94,0	93,6	75,1—80,1	78,9—87,0	83,2—93,4
195	—	81,2	83,2	87,6	92,4	94,2	95,1	94,6	75,8—80,8	79,8—87,9	84,0—94,3

[a] Nach Society of Actuaries (Hrsg.), Build and Blood Pressure Study (Chic.) **1**, 16 (1959). Auf metrische Maße umgerechnet. Aus Wissenschaftliche Tabellen Geigy, 6. Aufl. (Basel 1960).

[b] Nach Metropolitan Life Insurance Company, Statistical Bulletin 40 (1959). Auf metrische Maße umgerechnet. — Idealgewicht: Gewicht mit der höchsten Lebenserwartung.

Tabelle 12. *Durchschnitts- und Idealgewicht erwachsener Frauen*

Größe (in Schuhen) cm	Durchschnittsgewicht[a] (kg)								Idealgewicht[b] (kg), 25 Jahre und älter		
	15—16 Jahre	17—19 Jahre	20—24 Jahre	25—29 Jahre	30—39 Jahre	40—49 Jahre	50—59 Jahre	60—69 Jahre	leichter Knochenbau	mittelschwerer Knochenbau	schwerer Knochenbau
148	44,4	45,3	46,6	48,9	52,4	55,6	56,9	57,8	42,0—44,8	43,8—48,9	47,4—54,3
149	44,9	45,8	47,2	49,4	52,8	55,9	57,3	58,2	42,3—45,4	44,1—49,4	47,8—54,9
150	45,4	46,3	47,7	50,0	53,1	56,3	57,7	58,6	42,7—45,9	44,5—50,0	48,2—55,4
151	46,0	46,9	48,2	50,5	53,7	56,9	58,2	58,9	43,0—46,4	45,1—50,5	48,7—55,9
152	46,5	47,4	48,8	51,0	54,2	57,4	58,8	59,3	43,4—47,0	45,6—51,0	49,2—56,5
153	47,1	48,1	49,4	51,6	54,8	57,9	59,3	59,8	43,9—47,5	46,1—51,6	49,8—57,0
154	47,9	48,8	50,1	52,1	55,3	58,5	59,8	60,3	44,4—48,0	46,7—52,1	50,3—57,6
155	48,6	49,5	50,8	52,6	55,8	59,0	60,4	60,8	44,9—48,6	47,2—52,6	50,8—58,1
156	49,3	50,2	51,3	53,2	56,3	59,5	60,9	61,3	45,4—49,1	47,7—53,2	51,3—58,6
157	50,0	50,9	51,9	53,7	56,9	60,0	61,4	61,9	46,0—49,6	48,2—53,7	51,9—59,1
158	50,6	51,5	52,4	54,3	57,4	60,6	62,1	62,5	46,5—50,2	48,8—54,3	52,4—59,7
159	51,1	52,1	53,0	54,8	58,0	61,1	62,8	63,2	47,1—50,7	49,3—54,8	53,0—60,2
160	51,7	52,6	53,5	55,3	58,5	61,7	63,5	63,9	47,6—51,2	49,9—55,3	53,5—60,8
161	52,2	53,3	54,0	55,9	59,0	62,4	64,2	64,7	48,2—51,8	50,4—56,0	54,0—61,5
162	52,8	54,0	54,6	56,5	59,6	63,1	64,9	65,4	48,7—52,3	51,0—56,8	54,6—62,2
163	53,4	54,8	55,2	57,0	60,1	63,8	65,7	66,1	49,2—52,9	51,5—57,5	55,2—62,9
164	54,1	55,5	55,9	57,7	60,7	64,3	66,4	66,8	49,8—53,4	52,0—58,2	55,9—63,7
165	54,8	56,2	56,6	58,5	61,2	64,8	67,1	67,5	50,3—53,9	52,6—58,9	56,7—64,4

Tabelle 12 (Fortsetzung)

Größe (in Schuhen) cm	Durchschnittsgewicht[a] (kg)								Idealgewicht[b] (kg), 25 Jahre und älter		
	15—16 Jahre	17—19 Jahre	20—24 Jahre	25—29 Jahre	30—39 Jahre	40—49 Jahre	50—59 Jahre	60—69 Jahre	leichter Knochenbau	mittelschwerer Knochenbau	schwerer Knochenbau
166	55,5	56,7	57,3	59,2	61,9	65,5	67,8	68,2	50,8—54,6	53,3—59,8	57,3—65,1
167	56,2	57,3	58,1	59,9	62,6	66,2	68,5	68,9	51,4—55,3	54,0—60,7	58,1—65,8
168	56,9	57,8	58,7	60,5	63,2	66,9	69,2	69,7	52,0—56,0	54,7—61,5	58,8—66,5
169	57,4	58,3	59,2	61,1	63,8	67,6	69,9	70,4	52,7—56,8	55,4—62,2	59,5—67,2
170	58,0	58,9	59,8	61,6	64,3	68,4	70,6	71,1	53,4—57,5	56,1—62,9	60,2—67,9
171	58,6	59,6	60,5	62,3	65,0	69,1	71,3	71,8	54,1—58,2	56,8—63,6	60,9—68,6
172	59,4	60,3	61,2	63,0	65,7	69,8	72,1	72,5	54,8—58,9	57,5—64,3	61,6—69,3
173	60,1	61,0	61,9	63,7	66,4	70,5	72,8	73,2	55,5—59,6	58,3—65,1	62,3—70,1
174	60,8	61,7	62,6	64,4	67,1	71,2	73,5	73,9	56,3—60,3	59,0—65,8	63,1—70,8
175	61,5	62,4	63,3	65,1	67,9	71,9	74,2	74,7	57,0—61,0	59,7—66,5	63,8—71,5
176	62,2	63,1	64,0	65,8	68,6	72,8	75,1	75,4	57,7—61,9	60,4—67,2	64,5—72,3
177	62,9	63,8	64,7	66,6	69,3	73,7	75,9	76,1	58,4—62,8	61,1—67,8	65,2—73,2
178	63,6	64,6	65,5	67,3	70,0	74,6	76,8	76,8	59,1—63,6	61,8—68,6	65,9—74,1
179	—	65,5	66,4	68,2	70,9	75,5	77,7	—	59,8—64,4	62,5—69,3	66,6—75,0
180	—	66,4	67,3	69,1	71,8	76,4	78,6	—	60,5—65,1	63,3—70,1	67,3—75,9
181	—	67,3	68,2	70,0	72,7	77,2	79,6	—	61,3—65,8	64,0—70,8	68,1—76,8
182	—	68,2	69,1	70,9	73,6	78,1	80,7	—	62,0—66,5	64,7—71,5	68,8—77,7
183	—	69,1	70,0	71,8	74,5	79,0	81,8	—	62,7—67,2	65,4—72,2	69,5—78,6
184	—	70,0	70,9	72,7	75,4	79,9	82,9	—	63,4—67,9	66,1—72,9	70,2—79,5
185	—	70,9	71,8	73,6	76,3	80,8	83,9	—	64,1—68,6	66,8—73,6	70,9—80,4

[a] Nach Society of Actuaries (Hrsg.), Build and Blood Pressure Study (Chic.) **1**, 16 (1959). Auf metrische Maße umgerechnet. Aus Wissenschaftliche Tabellen Geigy, 6. Aufl. (Basel 1960).

[b] Nach Metropolitan Life Insurance Company, Statistical Bulletin 40 (1959). Auf metrische Maße umgerechnet. — Idealgewicht: Gewicht mit der höchsten Lebenserwartung.

VI. Richtlinien für die Ernährung des alternden Menschen

Die *Ernährung des alternden Menschen* hat zwei wichtige Faktoren zu beachten:

A. Die *Prophylaxe*, d.h. Beachtung der Regeln gesunder Ernährung bereits in jüngeren Jahren, um dem Auftreten degenerativer, ernährungsabhängiger Krankheiten im Alter vorzubeugen und der

B. Beachtung des *geänderten Nährstoffbedarfs im höheren Alter* (Umstellung der Ernährung zwischen 5.—6. Dezennium).

Infolge *Abnahme des Grundumsatzes im Alter* sinkt der Energieumsatz und Energiebedarf. Zusätzliche Beachtung verdient mangelnde oder verhaltene körperliche Betätigung. 5—10% Untergewicht sind empfehlenswert und haben die größte Lebenserwartung. In der Regel liegt der Calorienbedarf älterer Leute ohne besondere körperliche Betätigung zwischen 1800—2000 Calorien. 2200 Calorien/Tag sollen nicht überschritten werden.

Tabelle 8 zeigt übersichtlich den unterschiedlichen Calorienbedarf in verschiedenen Lebensdezennien für Frauen und Männer. Die Ansichten über den Grundumsatz und Calorienverbrauch im Alter sind nicht einheitlich. Für die praktische Nutzanwendung spielt dies jedoch nur eine untergeordnete Rolle. Alle Autoren sind sich einig, daß aus verschiedenen Gründen (Abnahme der Aktivität, der körperlichen Bewegung im Alter usw.) der Calorienbedarf abnimmt. Dieser ist übersichtlich aus Tabelle 7 und Tabelle 8 ersichtlich. Lyons (1956 USA), Durin (1961 Schottland), Oberdisse (1962 Deutschland) und Gsell (1962, 1965 Schweiz) beschreiben, daß im höheren Alter keine eigentliche Abnahme des Calorienbedarfs besteht. Die Empfehlungen, welche in den genannten Tabellen eine Reduktion des Calorienbedarfs von 5% pro Dekade zwischen 33. und 55. Lebensjahr und von 8% zwischen 55 und 75 Jahren, sowie um 10% über 75 Jahre empfehlen, wäre so zu interpretieren, daß dieser Mindestbedarf vor allem Folge der Aktivitätsminderung im Alter darstelle. Durch regelmäßige Bestimmung des Körpergewichts und Vermeidung von Übergewicht läßt sich für den praktischen Gebrauch ein guter Anhalt über einen Calorienmehr- oder -minderbedarf errechnen. Tabelle 10 zeigt übersichtlich für den alternden Menschen in verschiedenen Dekaden die erforderliche Zufuhr an Proteinen, Eiweiß, Fett, Kohlenhydraten, Vitaminen, Mineralien usw. Im übrigen wird auf

eine ausführliche Darstellung der Regeln gesunder Ernährung für den alternden Menschen bis ca. zum 55. Lebensjahr auf die einschlägige Literatur verwiesen.

In den letzten Jahren hat sich in zunehmenden Maße die Ansicht über eine *notwendige Ernährungsumstellung im 5. Lebensjahrzehnt* durchgesetzt. Diese besteht vor allem in der Notwendigkeit einer höheren Eiweißzufuhr bei entsprechender Verschiebung der anderen Nährwertträger. Selbstverständlich benötigt der ältere Mensch ausreichend Nahrung, wenn er weiterhin körperlich anstrengend arbeitet, wie dies häufig z. B. in der Landwirtschaft der Fall ist. In diesem Fall können die in Tabelle 10 angegebenen Werte für den *Calorienmehrbedarf* bei Arbeit für Männer und Frauen Verwendung finden. Nach Hochrein ergab die Befragung von 900 80—90jährigen, daß 85% in jungen Jahren oft gehungert hätten, karg und mäßig lebten, während 80% bis ins hohe Alter normgewichtig blieben.

Zahlreiche alternde, besonders körperlich tätige Menschen vertragen eine Vollkost, während bei anderen Unverträglichkeit von schweren und fetten Speisen mit zunehmendem Alter beobachtet wird, die z. T. einer zunehmenden Athrophie und Insuffizienz der Verdauungssekrete entsprechen, ohne daß eigentliche, krankhafte Störungen vorzuliegen brauchten. Jung u. Mitarb. beschreiben an 300 nicht hospitalisierten Personen zwischen 60—85 Jahren das prozentuale Vorkommen verschiedener Nebenwirkungen, die in Tabelle 13 und 13a dargestellt sind. In diesem Fall sind bekannte Schonkostempfehlungen, wie sie im Rahmen der Diätetik für Magen- und Darmleiden gelten, dem geänderten Nährstoffbedarf des alternden Menschen anzupassen und vorzuziehen. Tabelle 14 zeigt übersichtlich (nach Kraut und Wirths) den Unterschied der empfohlenen Ernährung eines jüngeren und älteren Menschen. Neben Angaben über Eiweiß-, Fett-, Kohlenhydratgehalt und Calorienbedarf zeigt diese Tabelle die Verteilung verschiedener Nährmittel, wie sie in unseren Breitengraden üblicherweise verzehrt werden.

Tabelle 13. *Nennenswerte Kauschwierigkeiten bei älteren Leuten (14%)*

Frühere Krankheiten der Verdauungsorgane	(40%)	Vorhandene Verdauungsbeschwerden	(61%)
Magen	15%	Obstipation	47%
Leber	15%	Meteorismus	18%
Gallenblase	20%	Sodbrennen	15%
Pankreas	2%	Diarrhoe	7%
Darm	5%	Leibschmerzen	5%

Tabelle 13a. *Unverträglichkeit verschiedener Lebensmittel*

Nüsse	13%	Rotkohl	25%
Pflaumen	11%	Weißkohl	20%
Stachelbeeren	8%	Grünkohl	16%
Schwarzbrot	26%	Zwiebeln	15%
Weißbrot	12%	Gurken	13%
Graubrot	6%	Sauerkraut	10%

Jung, G. F., Jahnke, K., Oberdisse, K.: Med. u. Ernähr. **11**, 257 (1963).

Tabelle 14. *Empfohlene Verbrauchsmengen an Nahrungsmitteln für Erwachsene unterschiedlichen Alters (je Kopf und Tag).* (Nach Kraut, H., u. Wirths, W., aus der Schriftenreihe „Mehr Wissen um Ernährung" E 15. Bundesausschuß für volkswirtschaftliche Aufklärung e. V., Köln)

	Alter	
	25 Jahre g/Tag	65 Jahre g/Tag
Brot	270	270
Nährmittel	50	40
Hülsenfrüchte	8	5
Zucker	65	30
Kartoffeln	300	200
Gemüse	200	150
Obst	150	150
Fett (Reinfett)	55	35
Fleisch	100	100
Vollmilch	400	500
Käse und Quark	20	45
Eier (Stück)	1/2	1
Fisch	20	20
Eiweiß	75	84
davon tierisches	40	53
Fett	93	77
Kohlenhydrate	340	283
Kalorien	2550	2250

VII. Praktische Hinweise

Eiweiß: Empfohlene Höhe beträgt *1,2 g/Tag/kg* Körpergewicht. Wichtig ist der Verzehr von hochwertigem Eiweiß wie mageres Fleisch, magerer Fisch, fettarme Milch-, Quark- und magere Käsesorten, Buttermilch, Joghurt usw. *0,5 g/kg* Körpergewicht sollen durch hochwertiges *tierisches Eiweiß* gedeckt werden. Der *Normalverbraucher* soll ca. 12—15% der täglichen Calorienzufuhr an Eiweiß erhalten, der *alternde Mensch* und Kranke 15—18%.

Fett: Auf Grund des hohen Caloriengehaltes von Fett und der nachteiligen Auswirkung großer Fettmengen und von gesättigten Fettsäuren auf die Förderung der Arteriosklerose sollte Fett entsprechend der Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Ernährung beim Normalverbraucher auf einen *Anteil von 25—30%* der täglichen Gesamtcalorien beschränkt werden. Im höheren Alter liegt die empfohlene Zufuhr eher noch niedriger. Unter den verwendeten

Fettprodukten sind solche mit hohem Anteil an hochungesättigten Fettsäuren (Sonnenblumenöl, Maiskeimöl, Baumwollsamenöl) und der Gebrauch entsprechender gleichartiger Margarine- und Speisefettprodukte vorzuziehen. Empfehlenswert sind heute neue *„fettarme" Margarineprodukte* mit 40% Fett an Stelle von 80%.

Die *Senkung erhöhten Cholesterinspiegels* ist aus verschiedenen Gründen (Infarktprophylaxe usw.) häufig erforderlich. Hierfür gelten folgende Richtlinien.

Der Organismus synthetisiert 20mal mehr an Cholesterin als wir essen können. Deshalb verzichtet man heute allgemein auf einen strengen Entzug cholesterinhaltiger Nahrungsmittel. Es sollten nur noch die besonders cholesterinreichen Nahrungsmittel entfallen. Trotzdem ist es erforderlich den *Cholesterinspiegel zu senken* und zwar mit *folgenden Methoden:*

1. *Reduzierte Calorienzufuhr*
2. *Erhöhte Eiweißzufuhr*
3. *Niedrige Gesamtfettzufuhr* (diese mit hohem Anteil an ungesättigten Fettsäuren)
4. *Magnesiumsalze*
5. *Stoffwechselsteigerung* (Sport, Bewegung).

Der optimale Fettbedarf entspricht etwa 1 g Fett pro 1 kg Körpergewicht täglich (d.h. 70 g Fett pro Tag bei einem 70 kg schweren Menschen) als Gesamtfettzufuhr.

Die Gesamtfettmenge unterteilt sich:

1. Streichfett (als Brotbelag) (ca. 20 g erlaubt)
2. Koch- und Bratfett (ca. 15 g erlaubt)
3. sog. „verborgenes" oder „verstecktes" Fett, das in den einzelnen Nahrungsmitteln von Natur aus in mehr oder weniger großen Mengen enthalten ist (macht erfahrungsgemäß meist 50% aus, also ca. 35 g). Diese Aufstellung zeigt, wie gering die erlaubte Zufuhr von Butter oder Margarine als Brotaufstrich ist.

Kohlenhydrate: Empfohlen wird ein prozentualer *Anteil von 50—65%* der Gesamtcalorien an leicht verdaulichen Kohlenhydraten, wie z.B. Gemüse, Obst einschließlich der Mengen Reis, Nudeln, Dampfkartoffeln (mengenmäßig beschränken, da hochcalorisch). Abgesehen von calorischen Gesichtspunkten gilt gegenwärtig die Aufnahme von leicht resorbierbaren Kohlenhydraten etwa in Form von Zucker, die rasch ins Blut übergehen, nachteilig und fördert die Arteriosclerose. Zu beachten ist die leichte Umwandlung dieser Kohlenhydrate in Fett. *Vitamine, Mineralstoffe, Spurenelemente:* Bei gemischter Kost werden in der Regel Vitamine, Mineralstoffe und Spurenelemente ausreichend zugeführt. Im Winter und Frühjahr wirkt sich jedoch die medikamentöse Verabreichung von *Poly-Mineral-Vitamintabletten* mit Spurenelementen günstig aus, zumal der alternde Mensch über 55 Jahren verringert Nahrung zu sich nimmt und hierdurch in Wintermonaten leicht einen Mangel an Vitaminen und Spurenelementen aufweisen kann. Dies gilt u.a. auch für den Gehalt der Nahrung an Magnesium, welches für degenerative Knochenveränderungen im Alter von Bedeutung ist. Nach neueren Untersuchungen wird durch die moderne Kunstdüngung, welche einen Magnesiummangel aufweist, und vorwiegend eine Natrium-Kalium-Phosphat-Stickstoff-Düngung darstellt, die Aufnahme von Magnesium weitgehend gemindert. Eine besondere Bedeutung stellt für den alternden Menschen auch die Zufuhr ausreichender Gaben von Calcium und Phosphor dar, die gegebenenfalls medikamentös zugeführt werden sollten.

1969 wurde für den Volksdurchschnitt ein erheblicher *Mangel* in der Zufuhr *an Vit. B1* (Aneurin, Thiamin) festgestellt. Sie lag im Mittel *um 1,0 mg/Tag, sollte aber* 1,7 *mg/Tag betragen.* Infolge Anwendung moderner Schälmaschinen enthält dunkles Mehl heute nur noch geringe Mengen an B-Vitaminen. Der Rückgang im Verzehr an Getreiden, Kartoffeln usw. aus calorischen Gründen reduziert die Zufuhr der B-Vitamine zusätzlich. Die ausreichende Zufuhr an Vit. B1 ist von größter Bedeutung wegen seiner neurotropen Wirkung. Bei Mangelzuständen kommt es zur gesteigerten neuromuskulären Erregbarkeit mit Symptomen welche der vegetativen Dystonie entsprechen aber auch zu depressiven Bildern. Vit. B1 ist für die Resorption anderer lebenswichtiger Mineralien z.B. Magnesium mit verantwortlich. (Ausführliches über Magnesium s. Kap. „Elektrolythaushalt".)

Unverträglichkeiten bei Anwendung mehrerer Arzneimittel

FRITZ KÖCHEL

1. Die zunehmende medikamentöse Kombinations-Therapie führt zwangsläufig in erhöhtem Umfange zu Arzneimittel-Wechselwirkungen. Für den Patienten können sich daraus Nachteile ergeben, die sich durch genaue Beachtung der Literatur und der in den Beipackzetteln der Arzneimittelspezialitäten enthaltenen Hinweise manchmal vermeiden lassen. Außerdem ist es wichtig zu wissen, welche Medikamente der Patient vorher eingenommen hat und ob dabei Nebenwirkungen (z. B. allergische Erscheinungen) aufgetreten sind.

Arzneimittel-Wechselwirkungen können vor allem auf folgende Weise entstehen:

a) im Intestinaltrakt oder auf anderen Resorptions- und Transportwegen zum Wirkungsort;

b) durch andere Einwirkungen im biologischen System infolge Beschleunigung oder Verlangsamung des Arzneimittelabbaus und der Ausscheidung;

c) durch Arzneimittelmischungen in der Mischspritze und Mischinfusion, wobei nicht selten pH-Veränderungen, Trübungen, Fällungen, Komplexbildungen usw. auftreten. Diese Unverträglichkeiten sind oft visuell nicht erkennbar, sondern verlaufen in Form larvierter chemischer Umsetzungen oder Komplexbildungen.

2. Die Art der Wechselwirkungen zeigt sich bei Anwendung mehrerer Medikamente hauptsächlich durch:

a) Aufhebung des Wirkungseffektes einer Komponente durch eine andere (z. B. Protamin und Heparin);

b) chemische Reaktionen z. B. Chelatbildung, die bei der Behandlung von Schwermetallvergiftungen nützlich ist (Desferrioxamin-Therapie bei Eisenvergiftung oder Siderophilie [s. S. 124]);

c) Einfluß auf die Receptorwirkung durch physiologische Antagonisten (Adrenalin, Histamin) oder durch konkurrierende Einflüsse wie zwischen Adrenalin und Regitin (Pentolamin);

d) Verzögerung des Pharmakon-Abbaus durch Blockierung der für die Biotransformation verantwortlichen Enzyme. Die Folge dieser Enzymhemmung ist, daß die Wirkungsstärke oder die Wirkungsdauer von Medikamenten bzw. beide Faktoren mehr oder weniger stark erhöht werden können;

e) Abschwächung der Pharmakon-Wirkung durch Induktion pharmakaabbauender Enzyme;

f) erhebliche Varianten in der Enzymausstattung des Organismus, wobei zwischen allergischen, dosisunabhängigen Reaktionen bei sensibilisierten Personen, ferner toxischen, durch Überdosierung ausgelösten Reaktionen und unerwarteten toxischen Nebenwirkungen bei üblicher Dosierung unterschieden wird.

3. Die beabsichtigte Pharmakon-Wirkung kann durch Stoffwechselreaktionen oder Änderung des Abbauweges fraglich sein, wobei durch Geschlecht, Alter, Körpertemperatur und hauptsächlich Erkrankungen starke individuelle Reaktionsunterschiede sowie die Bildung toxischer Substanzen möglich ist.

4. Die Behandlung mit mehreren Medikamenten sollte daher stets unter Berücksichtigung eventueller Arzneimittel-Wechselwirkungen und nur erfolgen, wenn sie einen deutlichen Vorteil für die Kranken darstellt.

5. *Hinweise für die Benutzung der tabellarischen Übersichten.* Die Erkenntnisse über Arzneimittel-Wechselwirkungen sind noch unvollständig und erfahren unter anderem auch durch ständig neu erscheinende Arzneispezialitäten fortlaufende Ergänzungen. Aus diesem Grunde können die nachstehenden Übersichten in Tabelle 1 und Tabelle 2 keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben. **Bei Benutzung der Tabellen ist zu berücksichtigen, daß zur Vermeidung von Wiederholungen die einzelnen Arzneimittel in Wirkstoffgruppen zusammengefaßt wurden. Die erste und zweite Spalte der Übersichten sind dabei als gleichwertig anzusehen, da nur die wichtigsten Medikamente bzw. Wirkstoffgruppen in beiden Spalten erscheinen.**

Tabelle 1. *Unverträglichkeiten bei Anwendung mehrerer Arzneimittel*

Präparat	Kombinationen	Ergebnis der Wechselwirkung	Mechanismus der Wechselwirkung
Alkohol	Antidiabetica vom Typ der Sulfonylharnstoffe (z. B. Artosin, Rastinon, Invenol, Nadisan, Chloronase, Diabetoral, Euglucon)	Variable Wirkungssteigerung der Pharmaka, mitunter Antabusreaktion, manchmal vorübergehend starke Hautrötung	
	Antihistaminica	Variable Wirkungssteigerung der Pharmaka	
	Barbiturate	Variable Wirkungssteigerung der Pharmaka	Alkohol induziert wahrscheinlich Leberenzyme
	Chinin	Verstärkte Alkoholwirkung	
	Distraneurin (Clomethiazol) i. v. Infusion	Bei akuter Alkoholintoxikation Kreislaufkollaps und Apnoe möglich	
	Hypnotica, Isoniazid, Lokalanaesthetica, Pyrazolon-Derivate (z. B. Irgapyrin, Osadrin, Pyramidon, Tanderil, Tomanol)	Variable Wirkungssteigerung der Pharmaka	Eventuell Hemmung der Acetaldehydoxydase
	Kalkstickstoff	Selbst durch kleine Dosen Kalkstickstoff (während der Arbeit eingeatmet) treten durch Alkoholgenuß (10 Std vorher und noch 20 Std nachher) lebensgefährliche Zustände auf	
	Nitroglycerinhaltige Pharmaka	Mitunter toxische Effekte und zeitweilige Psychosen	
	Psychopharmaka		
	1. Tranquilizer, Ataraktica (z. B. Adumbran, Atarax, Librium, Mogadan, Nobrium, Valium)	Alkohol-Pharmaka-Synergismus möglich, individuell unterschiedlicher Effekt	
	2. Neuroleptica wie Phenothiazine (besonders Megaphen), Thioxanthen-Derivate (z. B. Taractan, Truxal), Prothipendyl (z. B. Dominal, Itridal)	Alkoholwirkung oft verstärkt	Wirkungsverstärkung eventuell auch durch gestörten Alkoholabbau bedingt
	3. Antidepressiva a) Thymoleptica, Imipramine (z. B. Insidon, Pertofran, Tofranil), Amitriptyline (z. B. Laroxyl, Saroten, Tryptizol, Nortrilen)	Alkoholwirkung verstärkt	
	b) Monoaminooxydase-(MAO-) Hemmer (z. B. Nardil)	ZNS-Depression durch Monoaminooxydase-(MAO-)Hemmer möglich	Hemmung des Pharmakon-Abbaus
	4. Psychostimulantia (z. B. Weckamine wie Benzedrin, Elastonon, Pervitin)		
	5. Psycholytica (z. B. Lysergsäurediäthylamid)		
	Scopolamin, Sedativa (z. B. Noludar)	Variable Wirkungssteigerung der Pharmaka	
Amphetamine (Benzedrin, Elastonon, Pervitin)	Desipramin (Pertofran)	Wirkungssteigerung der Amphetamine	Eventuell Hemmung des Amphetamin-Abbaus durch verminderte Hydroxylierung in der Leber
	Diphenylhydantoin (Citrullamon, Zentronal, Zentropil), Ethosuximid (Simatin, Suxinutin), Phenobarbital	Verringerung der anticonvulsiven Wirkung	Eventuell Beeinflussung der Resorption
Anabolica auf Steroidbasis	Anticoagulantien vom Cumarin-Typ (s. dort Spalte 1)		

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Präparat	Kombinationen	Ergebnis der Wechselwirkung	Mechanismus der Wechselwirkung
Analeptica (manche z. B. Cardiazol, Lobelin, Micoren)	Phenothiazine (z. B. Megaphen)	Kreislaufwirkung unterbleibt, krampfsteigernde Wirkung erhöht	
Anticoagulantien vom Cumarin-Typ (z. B. Coumadin, Marcumar, Sintrom, Tromexan)	Starker Alkoholgenuß + Phenylbutazon-Derivate	Abfall des Quick-Wertes	
	Antidiabetica vom Typ der Sulfonylharnstoffe, Chloramphenicol, Methylthiourazil, Sulfofurazol (Gantrisin), Tetracycline	Gesteigerte Anticoagulantien-Wirkung	Hemmung der für den Abbau der Anticoagulantien erforderlichen mikrosomalen Leberenzyme
	ACTH, manche Anabolica auf Steroidbasis, manche Antirheumatica und Gichtmittel (z. B. Amuno, Butazolidin, Irgapyrin, Oluprin, Tanderil), Clofibrat (Regelan), Diphenylhydantoin, Salicylate, D-Tyroxin	Gesteigerte und verlängerte Anticoagulantien-Wirkung durch Konzentrationserhöhung im Plasma sowie Verlängerung der Plasma-Halbwertszeit, Hämorrhagien möglich	Verdrängung der Anticoagulantien aus der Serum-Plasmabindung
	Atropin, Digitalis, Diuretica, Ganglienblocker, orale Ovulationshemmer, Purinkörper, Vitamin K (auch in Vitaminkombinationen)	Verminderte Anticoagulantien-Wirkung	
	Barbiturate, Chloralhydrat, Doriden, Griseofulvin (Fulcin, Likuden M), Tranquilizer (manche wie Haloperidol, Miltaun), Neuroleptica, Rifampicin (Rifa, Rimactan)	Verminderte Anticoagulantien-Wirkung, nach Absetzen der genannten, schon vorher verordneten Pharmaka sind Hämorrhagien möglich	Steigerung des Anticoagulantien-Abbaus durch Stimulierung der mikrosomalen Leberenzyme
Anticholinesterasen (Mestinon, Prostigmin)	Curare, Muskelrelaxantien (z. B. Curarin, Flaxedil)	Aufhebung der Curarisierung	Anhäufung von Acetylcholin verdrängt das Relaxans
	Depolarisierende Muskelrelaxantien (z. B. Lysthenon, Pantolax, Succinylcholin)	Paralyse-Potenzierung und Verlängerung	Hemmung der Hydrolyse durch Cholinesterase
Antidiabetica vom Typ der Sulfonylharnstoffe (z. B. Artosin, Rastinon, Invenol, Nadisan, Chloronase, Diabetoral, Euglucon)	Alkohol (s. dort Spalte 1)		
	Anticoagulantien (orale), Corticosteroide, Monoaminooxydase-(MAO-)Hemmer, Pyrazolone (manche wie Butazolidin, Irgapyrin, Olupren, Tanderil) Sulfonamide (manche wie Orisul), Tuberkulostatica	Verstärkte blutzuckersenkende Wirkung (Hypoglykämiegefahr)	Verdrängung der Antidiabetica aus der Serumbindung
Antiepileptica wie Diphenylhydantoin (Citrullamon, Zentronal, Zentropil) und Carbamazepine (Tegretal)	Anticoagulantien vom Cumarin-Typ	Wirkungssteigerung und Erhöhung der Anticoagulantien-Halbwertszeit, verstärkte Nebenwirkungen	Hemmung des Pharmaka-Abbaus
	Barbiturate, Corticosteroide	Verminderung der Hydantoin-Halbwertszeit	Stimulierung der Stoffwechselenzyme
	Disulfiram (Antabus, Exhorran)	Diphenylhydantoin-Intoxikation durch Disulfiram möglich	Hemmung der Leberaldehydoxydase durch Disulfiram
	Isoniazid (z. B. Neoteben, Rimifon)	Akute Leberzellschädigung möglich, infolge starken Anstiegs des Hydantoinspiegels und wahrscheinlich gleichzeitiger Kumulation von Isoniazid	Individuell starke Hemmung des arzneimetabolisierenden, mikrosomalen Enzymsystems der Leber
	Phenylbutazon (Butazolidin), Phenyramidol (Cabral), Sulfonamide (manche z. B. Orisul)	Erhöhung des Hydantoinspiegels und der Nebenwirkungen	Hemmung des Hydantoin-Abbaus

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Präparat	Kombinationen	Ergebnis der Wechselwirkung	Mechanismus der Wechselwirkung
Antihistaminica (z. B. Atosil, Calcistin, Soventol, Synpen, Tavegil)	Hypnotica und Sedativa (z. B. Doriden, Mogaden, Nobrium), Parasympatholytica (Cholinolytica wie Atropin)	Verstärkte Wirkung der Antihistaminica (toxische Dosen), Hypnotica und Sedativa sowie Parasympatholytica können zu Übererregung, Krämpfen, terminaler Lähmung lebenswichtiger Zentren im Gehirn führen	Spezifische Wirkung der Antihistaminica auf das Zentralnervensystem
Antihypertonica	Antibiotica (manche wie Neomycin, Streptomycin), Monoaminooxydase-(MAO-)Hemmer (z. B. Nardil), Phenothiazine (z. B. Megaphen), Thiazid-Diuretica	Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung, Erregung des ZNS möglich	
	Calcium-Titriplex (Na_2-Ca-Edetat)	Schwere Hypotonie	Adrogene Speicher reagieren durch Antihypertonica auf Änderungen der Calciumkonzentration bei schon vorhandener Beeinflussung sehr drastisch
Antihypertonica, manche wie Ismelin, Leron, Presinol	Psychopharmaka, manche wie a) Amphetamine (z. B. Benzedrin, Elastonon, Pervitin) und ähnliche Pharmaka b) Thymoleptica (z. B. Decentan, Insidon, Laroxyl, Melleril, Neurocil, Pertofran, Taxilan, Tegretal, Tofranil)	Aufhebung der blutdrucksenkenden Wirkung	Sensibilisierung von Katecholamin-Receptoren
Anturano (Sulfinpyrazon)	Benemid (Probenecid)	Verstärkte Hemmung der Harnsäureausscheidung im sauren und alkalischen Harn	
Barbiturate, speziell Phenobarbital (Luminal) und Hexobarbital (Evipan)	Alkohol (s. dort Spalte 1)		
	Antiepileptica (s. dort Spalte 1)		
	Anticoagulantien (s. dort Spalte 1)		
	Corticosteroide	Erhöhung des toxischen Effektes der Barbiturate möglich	
	Griseofulvin (z. B. Fulcin, Likuden M)	Senkung des antibiotischen Blutspiegels	Pharmakon-Stoffwechsel-Enzym-Stimulierung und Vitamin K-ähnliche Wirkung einiger Barbiturate
	Psychopharmaka 1. Tranquilizer (z. B. Allotropal, Miramel forte, Omnisedan) 2. Neuroleptica wie Phenothiazine (z. B. Dominal, Itridal, Megaphen, Taractan, Truxal) 3. Antidepressiva a) Thymoleptica wie Amitriptyline (z. B. Laroxyl, Saroten, Tryptizol, Nortrilen) b) Monoaminooxydase-(MAO-) Hemmer (z. B. Nardil)	Variable Wirkungssteigerung der Barbiturate	Pharmakon-Stoffwechsel-Enzym-Stimulierung durch Luminal nicht durch Evipan
	4. Psychostimulantia Amphetamine (z. B. Benzedrin, Elastonon, Pervitin)	Quantitative Wirkungsverschiebung auf das ZNS	Kombination hat andere Wirkung als Einzelkomponenten, daher „Purple-heart"-Problem

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Präparat	Kombinationen	Ergebnis der Wechselwirkung	Mechanismus der Wechselwirkung
Corticosteroide	Antirheumatica und Gichtmittel (manche z. B. Amuno, Anturano, Butazolidin, Salicylate)	Erhöhung der ungebundenen Gewebskonzentrationen um das Zwei- bis Dreifache	Verdrängung der Corticosteroide
	Barbiturate (s. dort Spalte 1)		
	Goldpräparate	Erhöhung der toxisch-allergischen Nebenwirkungen der Goldpräparate	
	Herzglykoside	Kardiale Arrhytmien möglich	
	Thiazid-Diuretica	Verstärkte Hypokaliämie	
Curare Muskelrelaxantien	Antibiotica (manche z. B. Colistin parenteral, Kanamycin, Neomycin, Polymyxin B, Streptomycin)	Verstärkung der Curarisierung	Manche Antibiotica eventuell als schwache curareähnliche Relaxantien wirkend
	Thiazide (z. B. Chlotride) und ähnliche orale Diuretica	Dauer-Curarisierung, Steigerung der kardiotoxischen Wirkung	K-Ionen-Verarmung
Depolarisierende Muskelrelaxantien (z. B. Lysthenon, Pantolax, Succinylcholin)	Anticholinesterasen (z. B. Mestinon, Prostigmin)	Paralyse-Potenzierung und -Verlängerung	Hemmung der Hydrolyse durch Cholinesterase
	Promazin (Protactyl, Verophen)	Apnoe verlängert	
	Trasylol	Relaxantien-Wirkung erhöht	
	Trifluoperazin (Jatroneural)	Paralyse-Aufhebung	Interferenz an Synapse
Digitalis und sonstige Herzglykoside	Amphotericin B	Verstärkte Hypokaliämie	
	Calcium, Phenothiazine, Salidiuretica wie Thiazide (Chlotride) und sonstige kaliumentziehende Pharmaka	Wirkungssteigerung mit toxischen Reaktionen (durch unvorsichtige Kombination mit Calcium i.v. eventuell Herzstillstand) möglich, bei mangelnder Kaliumsubstitution kardiale Arrhythmien	K-Ionen-Verarmung
	Chinidin, Diphenylhydantoin, Novocamid	Erhöhte Digitaliswirkung, Bradykardie möglich	
	Corticosteroide	Kardiale Arrhythmien möglich	
	Reserpin und Kombinationspräparate (z. B. Nortensin)	Kardiale Arrhythmien und Verstärkung der durch Digitalis bewirkten Bradykardie möglich	
Diphenylhydantoin (Citrullamon, Zentronal, Zentropil) und Carbamazepin (Banocide, Hetrazan)	Dicumarol (Cuemid, Dicuman), Phenylbutazon (Butazolidin), Phenyramidol (Cabral), Sulfaphenazol (Orisul)	Toxische Effekte durch zu hohe Körperkonzentrationen von Diphenylhydantoin bewirken eventuell parenchymatische, degenerative Veränderungen im Kleinhirn	Hemmung der p-Hydroxylierung des Diphenylhydantoins in der Leber wahrscheinlich
	Disulfiram (Antabus, Exhorran), PAS und Sulthiame (Ospolot)	Diphenylhydantoin-Intoxikation möglich	Diphenylhydantoin-Metabolisierung gehemmt
	Isoniazid (z. B. Neoteben, Rimifon)	Akute Leberzellschädigung möglich	Hemmung des arzneimittelmetabolisierenden, mikrosomalen Enzymsystems der Leber und gleichzeitige Kumulierung von Isoniazid wahrscheinlich

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Präparat	Kombinationen	Ergebnis der Wechselwirkung	Mechanismus der Wechselwirkung
Distraneurin (Clomethiazol)	Akute Alkoholintoxikation	Kreislaufkollaps und Atemstillstand bei i.v. Infusion von Distraneurin möglich	
	Barbiturate, manche Psychopharmaka und Phenothiazine (z. B. Verophen)	Wirkungssteigerung möglich	
Ganglienblocker (z. B. Arfonad, Mevasine)	Manche Antihypertonica	Wirkungssteigerung, manchmal mit toxischen Effekten	Synergismus
Guanethidin (Ismelin)	Amphetamine, Ephedrin, Sympathicomimetica	Verminderte Wirkung durch Guanethidin	Entspeichernde Wirkung dieser Pharmaka in den adrenergen Nervenfasern durch Guanethidin verhindert
	Imipramin (Tofranil) und ähnliche Substanzen	Verminderte blutdrucksenkende Wirkung	Antagonismus
Halothan (Fluothane)	Metaraminol (Aramine, Icoral B, Presonex), Lachgas	Vorzeitige Herzkammerkontraktion (Extrasystolie)	
Heparine	Pyrazolon-Derivate (z. B. Oluprin, Tanderil)	Steigerung und Verlängerung der Anticoagulantien-Wirkung	
Hypnotica (z. B. Abasin, Adalin, Barbiturate, Centalun, Doriden, Doroma, Mogadan, Noludar, Persedon, Revonal, Valamin)	Neuroleptica wie Rauwolfia-Derivate (z. B. Reserpin), Phenothiazine (z. B. Atosil, Decentan Megaphen, Melleril, Neurocil, Omca, Pacatal, Protactyl, Psyquil, Verophen), Thiaxanthene (z. B. Ciatyl, Taractan, Truxal), Butyrophenone (z. B. Dipiperon, Haloperidol, Luvatrena)	Verstärkte Wirkung der Hypnotica	
Insecticide (manche wie DDT, Lindan)	Barbiturate, Pyrazolone	Pharmaka-Wirkung (z. B. hypnotischer Effekt, Fiebersenkung) stark vermindert bei den viel mit Insecticiden arbeitenden Personen	
	Phenothiazine	Toxicitätssteigerung der Organophosphat-Insecticide (z. B. Ethion, Fenthion, Malathion, Parathion)	
Insuline	Chlorpromazin (Megaphen), Isoniazid, narkotische Analgetica (manche wie Dolantin, Morphin), Reserpin, Salicylate	Verstärkte Wirkung dieser Pharmaka infolge besserer Gewebsaufnahme durch Insulin	
Isoniazid (z. B. Neoteben, Rimifon)	Antiepileptica (s. dort Spalte 1)		
	Medikamente mit krampfauslösender Komponente (z. B. Cardiazol, Pantocain, Pyrazolone (z. B. Butazolidin, Irgapyrin usw.)	Bei bestehender Krampfbereitschaft und schweren Herz- und Nierenerkrankungen Exitus möglich	
Larodopa (L-Dopa)	Antihypertonica (manche wie Presinol, Sembrina, Ganglienblocker, Reserpin)	Hypotonie möglich	
	Monoaminooxydase-(MAO-)Hemmer (z. B. Nardil), Psychopharmaka	Wirkungssteigerung, Hypotonie möglich	
	Sympathicomimetica	Wirkungssteigerung der Sympathicomimetica möglich	

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Präparat	Kombinationen	Ergebnis der Wechselwirkung	Mechanismus der Wechselwirkung
Monoaminooxydase-(MAO-)Hemmer (z. B. Nardil). Nach einer mit MAO-Hemmern durchgeführten Behandlung muß bis zur Applikation eines anderen (synergistischen) Medikaments mindestens 14 Tage gewartet werden	Alkohol (s. dort Spalte 1)		
	Aminhaltige Nahrung (z. B. junge dicke Bohnen mit Hülsen, Hefeextrakt, Heringssalat, Fleischextrakt, Joghurt, Käse, Rotwein, Wildbret)	Gefährliche Blutdruckerhöhung	Verzögerter Abbau pressorischer Amine wahrscheinlich
	Anti-Parkinson-Präparate (z. B. Artane, Dibutil, Larodopa)	Wirkungssteigerung mit Erregung des ZNS und Hypotonie möglich	
	Antihypertonica	Blutdrucksenkende Wirkung verstärkt, Hypotonie möglich	
	Narkotische Analgetica (Opiate und synthetische Abkömmlinge)	Gefährliche Blutdruckerhöhung	Freisetzung von stimulierenden Aminen im ZNS durch analgetische Narkotica wahrscheinlich
	Noradrenalin (z. B. Arterenol), Phenylephrin	Wirkungssteigerung	Denervierungs-Überempfindlichkeit und Receptoren gegen Pressoren
	Psychopharmaka, manche wie		Erhöhung der Empfindlichkeit von sympathischen ZNS-Receptoren, eventuell anticholinergische Effekte beteiligt
	1. Tranquilizer (z. B. Valium)	Wirkungssteigerung	
	2. Neuroleptica (z. B. Reserpin, Taxilan)		
	3. Thymoleptica (z. B. Laroxyl, Saroten, Nortrilen, Sinquam, Tofranil, Tryptizol)	Steigerung der antidepressiven Wirkung, MAO-Hemmer-Krise (nur kompatibel in der Reihenfolge Thymoleptica, später MAO-Hemmer und Dosisminderung)	
	4. Psychostimulantia, Weckamine (z. B. Pervitin), sonstige Stimulantia (z. B. Ritalin, Tradon)	Gesteigerte ZNS-Erregung, hypertonische Krise Gesteigerte ZNS-Erregung	
	Regitin (Phentolamin), sympathicomimetische (achenomimetische) Amine	Gefährliche Blutdruckerhöhung	
	Thiazide (z. B. Chlotride) und ähnliche Diuretica	Blutdrucksenkende Wirkung gesteigert, ZNS-Erregung möglich	Hemmung sympath. Ganglienüberleitung
Narkose-Mittel wie Halothan (Fluothane) Trichloräthylen	Adrenalinhaltige Lokalanaesthetica	Kardiale Arrhythmien möglich, bei kardialer Vorschädigung gegebenenfalls verhängnisvoll	
	Guanethidin (Ismelin), Methyldopa (Presinol, Sembrina), Reserpin	Plötzlicher Blutdruckabfall während der Narkose (bessert sich nur langsam, mitunter erst innerhalb 8—14 Tagen) hervorgerufen evtl. durch Methyldopa	
	Metaraminol (Aramine, Icoral B, Pressonex), Lachgas	Vorzeitige Herzkammerkontraktion (Extrasystolie)	
Narkotica (Anaesthetica)	Antibiotica (manche z. B. Colistin, Kanamycin, Polymyxin B, Streptomycin)	Störung der Kreislaufregulation möglich	
	Antiepileptica, manche Antihistaminica, Antihypertonica, MAO-Hemmer, narkotische Analgetica, Phenothiazine, Reserpin, Steroide, Sympathicomimetica	Eventuell Verlängerung der Narkotica-Wirkung, Herz- und Kreislauftätigkeit verändert (Hypotension)	
	Psychopharmaka, manche wie Tranquilizer (z. B. Librium, Valium, Adumbran, Persumbran, Mogadan)	Gesteigerte Narkotica-Wirkung	Synergismus

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Präparat	Kombinationen	Ergebnis der Wechselwirkung	Mechanismus der Wechselwirkung
Narkotische Analgetica (Opiate und synthetische Abkömmlinge)	Barbiturate, manche Psychopharmaka (z. B. Tranquilizer, Neuroleptica), Scopolamin	Gesteigerte narkotische Wirkung	Synergismus
Neomycin	Cytostatica vom Typ Methotrexat	Toxicitätserhöhung von Methotrexat durch Neomycin möglich	
Nogram (Nadilixinsäure)	Nitrofurantoin (Furadantin, Fua-Med, Ituran)	Aufhebung der Nogram-Wirkung (Therapie-Umstellung auf Nogram kann anfangs wirkungslos sein)	Antagonismus
Ovulationshemmer	Barbiturate, Sulfonamide, Sulfonylharnstoffe	Rascherer, sehr stark dosis-, zeit- und individuumsabhängiger Abbau der Ovulationshemmer (Konzeptionsmöglichkeit)	Induzierung der Leberenzyme, wodurch Sexualhormonspiegel rascher absinken kann
—, orale	Starke Laxantien (Erbrechen, Durchfälle)	Bei ungenügender Resorption Konzeptionsmöglichkeit	Keine sichere Hypophysenblockade
Paraaminosalicylsäure (PAS)	Vitamin B 12	Verringerte Resorption von Vitamin B 12 durch PAS	Intestinale Resorptionsstörung möglich
Phenothiazine, manche a) Chlorpromazin (Megaphen) b) Promazin (Protactyl, Verophen)	Amphetamine (z. B. Pervitin), Decentan, Reserpin	Wirkungssteigerung mit toxischen Effekten, Hemmung der zentralerregenden Wirkung	
	Trifluperazin (z. B. Psyquil)	Variable Wirkungssteigerung	
Piperazin-Salze (z. B. Eraverm, Stadaverm, Tasnon, Uvilon)	Psychopharmaka (manche z. B. Protactyl, Verophen)	Krampfanfälle bei Kindern und Erwachsenen mit cerebralen Vorerkrankungen	Wirkung der Piperazine auf ZNS
Pyrazolone (manche z. B. Butazolidin, Tanderil) und Salicylate	Anticoagulantien vom Cumarin-Typ	Prothrombinzeit verlängert, Hämorrhagien möglich	Verdrängung der Anticoagulantien aus der Serumbindung
	Antidiabetica vom Typ der Sulfonylharnstoffe	Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung (Hypoglykämiegefahr)	Aufhebung der Sulfonylharnstoff-Plasmabindung
	Serumbilirubin (bei Neugeborenen)	Durch freies Bilirubin eventuell Kernikterus mit Gefahr von Geistesschwäche oder Exitus	Bilirubin-Verdrängung aus der Serumbindung
Salicylate	Insuline	Hypoglykämie	Eventuell Salicylat-Äquivalenz
	Langzeitsulfonamide	Zunahme aktiver oder toxischer Sulfonamide	Verdrängung der Sulfonamide aus der Serumbindung
	Methotrexat	Verstärkung toxischer Symptome	Freisetzung von Methotrexat aus der Serumbindung
	Probenecid (Benemid)	Antagonismus der Harnsäureausscheidung	Kompetitiv in den Nierentubuli

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Präparat	Kombinationen	Ergebnis der Wechselwirkung	Mechanismus der Wechselwirkung
Sulfonamide	Antidiabetica (s. dort Spalte 1)		
	Hexamethylentetramin und Kombinationspräparate	Unlösliche Verbindung, in den Nierentubuli ausfallend und möglicherweise zur Anurie führend	
	Procain (Novocain) und procainhaltige Geriatrica	Hemmung der bakteriostatischen Sulfonamid-Wirkung durch Procain (nicht dagegen durch Nicotinoylprocain)	
	Serumbilirubin (bei Neugeborenen)	Durch freies Bilirubin eventuell Kernikterus mit Gefahr von Geistesschwäche oder Exitus	
Tetracycline	Antacida (z. B. Aluminiumhydroxid, Calciumcarbonat, Magnesiumoxid)	Wirkungsminderung der Tetracycline	Verringerte Resorption der Tetracycline infolge Chelatbildung durch Kationen
Thiazide wie Chlotride und ähnliche orale Diuretica	Antihypertonica	Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung, Erregung des ZNS möglich	
	Corticosteroide	Verstärkte Hypokaliämie	
	Curare Muskelrelaxantien	Dauer-Curarisierung, Steigerung der kardiotoxischen Wirkung	K-Ionen-Verarmung
	Digitalis-Glykoside	Wirkungssteigerung mit toxischen Effekten durch kaliumentziehende Mittel bei ungenügender Kaliumsubstitution	Verringerung der intracellulären K-Ionen
	Monoaminooxydase-(MAO-) Hemmer (z. B. Nardil)	Blutdrucksenkende Wirkung gesteigert, ZNS-Erregung möglich	
Tyrosin	Cumarine, Diphenylhydantoin, Salicylate	Zuerst erhöhte Freisetzung von Tyrosin, auf die Dauer Erniedrigung der Tyrosin-Serumkonzentration	Allmähliche Hemmung der Tyrosin-Bindung
Valium (Diazepam)	D-Tubocurarin (Curarin)	Verstärkte Curarisierung möglich	

Tabelle 2. *Unverträglichkeiten durch Arzneimittel-Anwendung bei Enzymdefekten*

	Präparat	Ergebnis der Wechselwirkung	Mechanismus der Wechselwirkung
Enzymdefekte, Enzymvarianten	Anthrachinone (in dicken Bohnen), manche Antimalariamittel (wie Plasmochin, Resochin), Acetanilid, Chloramphenicol, Nitrofurane (Furadantin), Phenacetin, Phenylhydrazin, bestimmte Sulfonamide und eventuell weitere Medikamente	Hochgradige hämolytische Krise, hämolytische Anämie oder Pancytopenie möglich (s. I, S. 364). Nitrofuranderivate (z. B. Furadantin, Fua-Med, Ituran) hemmen zusätzlich selektiv die Restaktivität der Glutathionreductase	Erbbedingter Enzymdefekt mit mangelhafter Aktivität der Glucose-6-phosphatdehydrogenase, die zu vorzeitigem Zelluntergang führt (vgl. I, S. 364)
	Dicke Bohnen + Refagan	Hochgradige Hämolyse möglich	Erbbedingter Enzymdefekt
	Isoniazid (z. B. Neoteben, Rimifon)	Variable Ausscheidungsgeschwindigkeit, polyneuritische Beschwerden bei Langsamausscheidern	Polymorphismus der Acetylaseproteine der Leber
	Strophantin	Überempfindlichkeit	Mangel an strophantinhemmbarer ATPase in den Blutzellen
	Suxamethonium (z. B. Lysthenon, Pantolax, Succinylcholin)	Relaxierung und Apnoe bis zu Stunden anhaltend	Polymorphismus der Pseudocholinesterase

Sachverzeichnis

Die **halbfett** gesetzten Ziffern weisen auf ausführliche Besprechung des Stichwortes im Text hin; die *kursiv* gesetzten Seitenzahlen beziehen sich auf Abbildungen.

Abdomen, äußere Untersuchung, Leber 96
akutes, bei akuter hepat. Porphyrie 125
—, bei Coma diabeticum 346
bretthartes, sog., bei Ulcusperforation 45
A-beta-Lipoproteinämie 74, **361**
Abklatschulcus, sog. 41
Abort bei Diabetes mellitus 342
Absceß, Douglas-Absceß 153
paranephretischer **259**
paratyphlitischer 88
periappendicitischer 88
periproktitischer 92
perityphilitischer 153
subphrenischer 153
—, bei Appendicitis 88
Abwehrspannung, Abdomen, bei Ulcusperforation 45
Acanthocytosis 361
Acanthosis nigricans bei Magen-Ca 27
Acetylcholin 277
Achalasie, Auerbach-Plexus, Degeneration 11
Cholinesterasemangel 11
Diff. Diagn. 17
—, Kardiospasmus 10
s. Oesophagusdilatation, idiopath. **10**
Achillenssehnenreflex, verlängert, bei Hypothyreose 294
Achlorhydrie bei Verner-Morrison-Syndrom 149
Achselbehaarung, fehlende, bei Sheehan-Syndrom 284
spärliche, bei Lebercirrhose 115
Achylie bei chron. Gastritis 38
Acidität, aktuelle 26
Acidose **161**
bei akuter Oxydose 473
bei Coma diabeticum 344
Definition 176
bei Diabetes mellitus 332
nach Essigsäureintoxikation 502
hyperchlorämische, bei Cystinose 357
bei isotoner Dehydration 166
metabolische **177**
—, bei ANV 204
—, bei chron. Niereninsuffizienz 112
—, bei chron. Urämie 216
Acidose, metabolische, bei Coma diabeticum 344
bei Methylalkoholintoxikation 497
respiratorische **177**
tubuläre **255**
—, bei IN 248
—, primäre (Lightwood-Albright) 255
Acidosebehandlung bei Barbituratvergiftung 495
Acidoselösungen, sog. *178*
Acne bei AGS 317
A-Cöruloplasminämie bei Wilsonscher Sklerose 117
Acranil bei Lambliasis 79
ACTH 281, 330
s. adrenocorticotropes Hormon 279
bei Gicht 394
ACTH-Belastung 313
ACTH-Spiegel im Blut, Synopsis 289
ACTH-Tagesrhythmik 288
ACTH-Therapie bei NS 223
Actinomycin C 456
Adam-Stokes-Anfälle und Flugmedizin 481
Addis-Count, sog., s. Harnsediment, quantitatives 187
Addisonismus, sog., s. partielle NNR-Insuffizienz 314
Addison-Krise 315
Adenohypophyse 513
Adenome, Pankreas 46
villöse, Rectum 93
Adenosarkom, embryonales, Niere **257**
Adenosinmonophosphat-System, cyclisches, s. AMP-System 279
Aderlaßtherapie bei akuter GN 231
bei Porphyria cutanea tarda 126
bei sekundären Siderosen 125
Adipositas bei Cushing-Syndrom 315
hochgradige *366*
bei Stein-Leventhal-Syndrom 329
Adiuretin 282
Adnexitis des Mannes 270
Adnexkongestion 270
Adrenalin 279, 319
adrenocorticotropes Hormon s. ACTH 279
adrenogenitales Syndrom s. AGS 316
Adynamie bei Cushing-Syndrom 315
bei Mb. Cushing 288
ÄDTA-Belastung bei Hypoparathyreoidismus 304
Aero-Otitis, Flugmedizin 480
Aerophagie s. Luftschlucken **533**
Äthylalkoholintoxikation **496**
Äthylalkoholtherapie bei Methylalkoholintoxikation 497
Afferent-Loop-Syndrom nach Magenoperation 55
Aflatoxin **368**
AG-AK-Komplex und Glomerulonephritis 228
Aganglionäres Colonsegment s. Megacolon 82
AG s. Antigen **412**
Agranulocytose bei Arzneimittelallergie 429
und Stomatitis ulcerosa 1
AGS s. adrenogenitales Syndrom **316**
AGS, isosexuelles 316
Ahornsirupkrankheit s. Leucinose **357**
AK s. Antikörper **414**
Akrocyanose 530, **286**
Akromegalie *287*
und Diabetes mellitus 333
Aktinomykose, Colon 89
Aktivkohle bei akuter Enteritis 65
Alabasterhaut bei Mb. Addison 314
Albinismus **356**
Albinismus totalis et universalis **356**
Albrightsche Lösung bei chron. Urämie 216
Albright-Syndrom 372
Diff. Diagn. 308
Albuminurie bei Serumkrankheit 428
Albuminverlust bei Ménétrier-Syndrom 52
Aldosteron 221, 312
Aldosteronantagonisten bei NS-Therapie 225
bei sek. Hyperaldosteronismus 318
Aldosteronbestimmung bei Conn-Syndrom 318
Aldosteronismus, sekundärer, und RAAS 249
Aliphat. Chlorkohlenwasserstoffe, Intoxikation 499
Alkalireserve **177**
Alkalisierung, Blut, bei chron. Urämie 216
—, bei Barbituratvergiftung 495
Alkalose **161**
bei Conn-Syndrom 318
Definition 176
metabolische **177**
—, bei Chloridverlust 166
—, Diff. Diagn. 305
—, und Harnsteine 263
—, bei Magensaftverlust 166
respiratorische **177**
Alkaloselösungen, sog. *178*
Alkal. Serumphosphatase, erhöht, bei Gallengangsverschluß 132
—, bei Mb. Paget 388
—, bei P.B.C. 118
bei Vitamin D-Mangel 402
Alkaptonurie **356**
Alkohol, Arzneimittelunverträglichkeit 582
und Diabetes mellitus 338
und Suicidversuch 489
Alkoholgenuß, Diff. Diagn. 405
Alkoholintoxikation, akute **496**
Alkoholneuritis, Diff. Diagn. 405
Alkohol-Probetrunk 27
Alkylantien, vgl. Band I
Dosierung **456**
und Immunreaktionen **455**
allerg. Diathese bei Colica mucosa 89
Allergene, nutritive, bei Sprue, tropischer 70
Allergie **411**
gastrointestinale **438**
Reaktionstypen **419**
Soforttyp **419**
allergische Reaktionen vom analphylaktischen Typ I 419
vom Arthustyp III 421
vom cytotoxischen Typ II 420
Soforttyp I, II, III, Synopsis *422*
vom Spättyp 422, **444**
— bei CLL 444
— bei Infektionskrankheiten, Synopsis *445*
— bei Lymphosarkom 444
— bei Mb. Boeck 444
— bei Mb. Hodgkin 444
— bei Reticulosarkom 444
Allgemeinbefinden, gestörtes, bei vegetativer Dysregulation 519

Allopurinol bei Gicht 394
alternder Mensch, Ernährung 577
Altershyperthyreose 298
Alterskachexie, Diff. Diagn. 295
Altersulcus, sog. 40
Altinsulin 340
bei Hyperkaliämie 210
Amaurose bei endokriner Ophthalmopathie 299
vorübergehende, bei Migräne 442
Amenorrhoe bei Anorexia nervosa 366
bei Cushing-Syndrom 315
bei Hypothyreose 294
primäre, bei Turner-Syndrom 328
bei Sheehan-Syndrom 284
bei Stein-Leventhal-Syndrom 329
nach Strahlenkrankheit 466
Aminoacidurie **254**
bei Cystinose 357
bei Galaktosämie 254
bei Galaktosurie 353
und Harnsteine 263
bei Mb. Wilson 254
Aminopterin 456
Aminosäureanaloge und Immunreaktionen 453
Aminosäurenhormone 279, **279**
Aminosäureresorption, gestörte **355**
Aminosäurestoffwechsel **354**
Ammoniak bei Coma hepaticum 104
Ammoniakintoxikation, Lebercirrhose, Synopsis *105*
Ammoniumchlorid bei Pervitinintoxikation 499
Amphetamine, Arzneimittelunverträglichkeit 582
Amphetaminintoxikation **498**
Amphotericin B, Arzneimittelunverträglichkeit 585
AMP-System s. Adenosinmonophosphat-System, cycl. 279
Amylase 138
Amylnitrit bei Blausäureintoxikation 505
Amyloidkropf 292
Amyloidnephrose, Verschlechterung d. Steroide 224
Amyloidose, Leber 125
Amyotrophien bei Diabetes mellitus 336
Anabolica, Arzneimittelunverträglichkeit 582
bei chron. Urämie 215
bei Involutionsosteoporose 373
bei Steroidosteoporose 374
Anacidität, histaminrefraktäre, nach chron. Gastritis 38
—, bei Polyposis ventriculi 46
bei Hypothyreose 294
Anämie bei ANV 205
Anämie, aplastische, bei chron. Strahlenschädigung 467
—, bei Strahlenkrankheit 466
bei chron. Pyelonephritis 244
und Flugmedizin 481
bei Galaktosurie 353
bei Goodpasture-Syndrom 237
Anämie, hämolytische, bei Arzneimittelallergie 429
—, nach Penicillintherapie 429
—, bei thrombot.-thrombocytopen. Purpura 237
—, bei Zieve-Syndrom 120
Anämie, hypochrome, bei Colitis ulcerosa 84
—, bei Hiatushernie 33
—, bei Hypothyreose 294
—, bei Mb. Crohn 67
—, bei Pyridoxin-Mangel 407
—, bei Sprue 69
—, bei Spulwurmbefall 79
immunhämolytische 454
bei IN 248
bei Magencarcinom 50
makrocytäre, bei Folsäuremangel 408
Malabsorptionssyndrom 68
Anämie, megaloblastäre, bei chron. Gastritis 38
—, bei Fischbandwurmbefall 77
—, bei Lebercirrhose 116
—, nach Magenoperation 55
Anämie, normochrome, bei chron. Urämie 214, 216
bei Unterernährung 367
bei Wurmbefall 77
Anästhesin-Dragees bei Stomatitis catarrhalis 1
Anästhetica, Arzneimittelunverträglichkeit 587
Analeptica, Arzneimittelunverträglichkeit 583
Analfissur 92
Analfisteln bei Mb. Crohn 66
Analgetica, narkotische, Arzneimittelunverträglichkeit 588
An-Alpha-Lipoproteinämie 361
Analprolaps 92
Anamnese, biographische **516**
anaphylaktischer Schock, alimentärer 438
bei Arzneimittelallergie 429
bei Insektenstichallergie 433
Anaphylatoxin, sog. 451
Anaphylaxie **411**
bei Vitamin B_1-Therapie 405
Androgene 312
Aneurin 404
Angelhakenmagen, sog. 25
Angina abdominalis **64**
bei Panarteriitis nodosa 64
Angina Ludovici s. Mundbodenphlegmone 1
Angina pectoris Anfall d. Oesophagus-Kompressionssonden 6
Diff. Diagn., Gallensteinkolik 131
Angiographie, selektive, Magenuntersuchung 29
Angiokeratoma corporis diffusum universale **360**
Angiopathia diabetica 335
Angiotensin I u. II 249
und Natriumhaushalt 164
Angiotensinogen 249
Anguillulosis 79
animales Nervensystem 507
Anionen 158
Ankylostoma duodenale **79**
Anorchie 272
anorectale Neuralgie 92
Anorexia nervosa **366**
Diff. Diagn. 284, 295
Ernährung 75
Anorexie bei Pervitinintoxikation 498
Anosmie bei Kallmann-Syndrom 326
anovulatorischer Cyclus 327
Antacida, Arzneimittelunverträglichkeit 589
bei Ulcus ventriculi 44
Antcholinergica bei Ulcus ventriculi 44
Antibiotica bei akuter GN 231
bei akuter Pyelonephritis 242
Arzneimittelunverträglichkeit 584, 587, 589
und Hypovitaminosen 410
und Immunreaktionen 456
bei Niereninsuffizienz, Synopsis *208, 209*
bei Pyelonephritis, chron. 247
bei Strahlenkrankheit 466
Anticholinesterasen, Arzneimittelunverträglichkeit 583
Anticoagulantien, Arzneimittelunverträglichkeit 583
und Flugmedizin 481
Antidepressiva, tricyclische, Intoxikation **498**
Antidiabetica, Arzneimittelunverträglichkeit 583
orale 333, **339**
—, bei Diabetes mellitus 337
—, Kontraindikationen 339
Antidiurese 164
antidiuretisches Hormon s. ADH 196
Antiemetica und Flugmedizin 481
Antiepileptica, Arzneimittelunverträglichkeit 583
Anti-Gamma-Globulinfaktor bei chron. aggress. Hepatitis 459
Antigen s. AG **412**
Antigen-Antikörperreaktion s. AAR **417**
Antigenbeladung, spezifische, und Immunreaktionen 453
Antigendeterminanten 412
Antigen-Inhalationstest, Allergietestung **425**
Antihistaminica, Arzneimittelunverträglichkeit 584
Antihypertonica bei akuter GN 231
Arzneimittelunverträglichkeit 584
bei chron. Urämie 216
Nebenwirkungen *174*
Antikörper s. AK **414**
nephrotoxische 228
Antikörperbildung 415
informative 449
primäre 448
selektive 449
Synopsis *416*
Antikörperfragment 415
Antikörpertherapie 457
und Immunreaktionen 457
Anti-Lymphocyten-Serum 421, 453
Antimetabolite und Immunreaktionen 453
Antinatriurese 165
Antiparkinsonmittel, Arzneimittelunverträglichkeit 587
bei Phenothiacinintoxikation 498
Antirenin 251
Antirheumatica, Arzneimittelunverträglichkeit 583
Antivitamine 396
Antrieb und Persönlichkeit 516
Antriebsarmut bei Hypothyreose 293
Anturano, Arzneimittelunverträglichkeit 584
Anurie 203
Definition **197**
glomeruläre 197
postrenale 197
reflektorische 198, 535
totale, bei akuter Glomerulonephritis 207
—, bei Kollagenkrh., akuter Schub 207
—, bei komplettem Harnabflußstop 207
—, bei Leukämiebehandlg., Hyperurikämie 207
—, bei Mb. Ormond 207
—, bei Nierenarterienverschluß, bds. 207
—, bei Nierenrindennekrose 207
ANV s. akutes Nierenversagen **202**
Diff. Diagn. 230
renale Ursachen, Synopsis 203
Stadieneinteilung 204
Therapie 207
Aortenisthmusstenose, Diff. Diagn. 251
bei Turner-Syndrom 328
Aortographie bei Cushing-Syndrom 316
bei Nierenarterienstenose *252*
bei Nierentumoren 258
Aphonie d. Struma 292

Aphthen, habituelle, s. Stomatitis ulcerosa 1
Apomorphin bei Alkoholintoxikation 496
bei Vergiftungen 491
Apoplex bei chron. Urämie 214
und Fettleibigkeit 570
bei Gicht 394
Apoplexie, Diff. Diagn. 496
und Flugmedizin 481
Appendicitis **87**
chron., sog. 88
Diff. Diagn., akute Pyelonephritis 241
Appendix 81
Appetit **364**
gesteigerter, bei Hyperthyreose 296
Appetitlosigkeit bei akuter Gastritis 35
Appetitzügler bei Fettsucht 365
Arabinosurie 353
argentaffine Zellen bei Carcinoid 67
Arginin 355
Argininbelastung, i.v., bei STH-Mangel **286**
bei Sheehan-Syndrom 284
Ariboflavinose 406
Arrhenoblastome 329
Arrhythmie, absolute, und Flugmedizin 481
Arrhythmien bei ANV 205
bei chron. Urämie 214
bei hypoglyk. Anfall 349
bei Hypokaliämie 172
Arsenpolyneuritis 530
Arsenvergiftung und Stomatitis ulcerosa 1
Arteriosklerose bei Diabetes mellitus 335
Arthritiden, Diff. Diagn. 394
Arthritis nach Colitis ulcerosa 86
Arthropathien bei Arzneimittelallergie 429
Arthus-Phänomen 411, 421
Arzneimittelallergien *429*
Arzneimittelwirkungsweise und vegetative Dysregulation 519
Ascaris lumbricoides **78**
Ascites, chylöser 152
Diff. Diagn. **151**
galliger 152
hämorrhagischer 152
bei Lebercirrhose *116*
bei Lebervenenthrombose 122
bei Magencarcinom 50
bei Mb. Whipple 72
milchiger 152
bei Pfortaderhochdruck 123
pseudochylöser 152
Ascitespunktion, Methodik 152
Ascorbinsäure 409
Aspergillus flavus und Aflatoxin 368
Aspermie bei Klinefelter-Syndrom 324
Asthma bronchiale **436**
bei gastrointestinaler Allergie 438
Asthma des Dickdarms, sog., s. Colica mucosa 89
und Fettleibigkeit 570
infektionsallergisches 437
Asthma, inhalationsallergisches 436
Ataxie bei CO-Intoxikation 504
Atebrin bei Lambliasis 79
Atemdepression bei Benzodiazepinintoxikation 498
bei Morphinintoxikation 499
Atemdiagramm 526
Ateminsuffizienz bei Schlafmittelvergiftung 493
Atemlähmung bei E 605-Vergiftung 501
Atemmuskellähmung bei E 605-Vergiftung 501
Atemneurosen 531
Atemnot bei Hypokaliämie 172
Atemstillstand bei Hyperthermie 462
bei Starkstromunfall 468
bei Unterkühlung 461
Atomabsorptionsspektrometrie 167
Atomblitzverbrennung 486
Atompilz und Strahlenmedizin 486
Atropin bei E 605-Vergiftung 501
bei Muscarin-Syndrom 503
und Rö.-Unters., Oesophagus 7
Atropinvergiftung, Diff. Diagn. 305
AT 10 s. Dihydrotachysterin 302
AT 10-Überdosierung und Harnsteine 263
Auerbach-Plexus-Degeneration s. Achalasie 11
Aufstoßen s. Ructus 31
Augenbrauen, spärliche, bei Sheehan-Syndrom 284
Augenjucken bei Pollenallergie 435
Augenmuskelparesen, isolierte, bei Hyperthyreose 297
Augenschäden nach lokaler Bestrahlung 467
Augenschmerzen bei Methylalkoholintoxikation 497
Augenveränderungen bei chron. Urämie 214
Ausgußsteine 264
bds., Rö.-Befund *266*
AU/SH-Antigen s. Australia-Antigen 107
Ausscheidungscholangitis **133**
Ausscheidungscolitis, sog. 81
Diff. Diagn. 86
Austauschtransfusionen bei akuter Leberdystrophie 114
Australia/SH-Antigen 107
Auto-Antigene 413
Auto-Antikörper **447**
gegen Leberprotein bei chron. aggress. Hepatitis 459
gegen Leberzellen bei chron. aggress. Hepatitis 459
Autodigestion, sog., bei Pankreatitis 142
autogenes Training **558**
Autoimmunerkrankung, frgl., bei Colitis ulcerosa 84
frgl., Mb. Crohn 66
Autoimmunreaktion **447**
partielle 450, 453
Autonephrektomie, sog., bei UGT 262
autonomes Nervensystem 508
AV-Block und Flugmedizin 481
Avenin aus Hafereiweiß 69
AVK bei Diabetes mellitus 336
Axerophthol 399
Axonreflex 512
Azathioprin und Immunreaktionen 458
6-Azathymin 456
6-Azauracil 456
6-Azauridin 456
A-Zell-Tumoren, Pankreas 148
Azoospermie bei Strahlenkrankheit 466
Azulfidine 86
bei Mb. Crohn 67

Bacillenschauer, sog., und UGT 262
Backwash-Phänomen, sog., bei Colitis ulcerosa 84
bad trip, sog., bei LSD-Intoxikation 499
Bakteriurie 187
asymptomatische 239
signifikante, bei Pyelonephritis 238
Balanitis bei Diabetes 269
erosiva, Diff. Diagn. 276
— et gangraenosa 276
bei Phimose 269
bei venerischen Infektionen 269
Balkenblase bei Prostatahyperplasie 273
Ballonbauch, sog., bei Megacolon 83
BAL bei Quecksilbervergiftung 210
Bandkeratopathie bei Hyperparathyreoidismus 307
Bandwürmer s. Cestoden **76**
Banti-Syndrom 123
Barbiturate, Arzneimittelunverträglichkeit 584
bei LSD-Intoxikation 499
bei Pervitinintoxikation 499
Barbituratnachweis, Urin, Blut, bei Barbituratvergiftung 494
Barotrauma **471**
Barr-Chromatinkörper 323
Basalganglienverkalkungen bei Hypoparathyreoidismus 303
Basalsekretion 27
erhöht bei Ulcus duodeni 45
max. gesteigert bei Zollinger-Ellison-Syndrom 27
Basaltemperatur 327
Base-Excess (BE) s. Basenüberschuß (BÜ) 347
Basenbedarf bei Coma diabeticum 347
Basendefizit bei Coma diabeticum 347
Basenüberschuß (BÜ) s. Base-Excess (BE) 347
negativer, bei Coma diabeticum 347
Basophilendegranulation s. Allergietestung 426
basophiles Hypophysenadenom bei Mb. Cushing 288
Bassen-Kornzweig-Syndrom 361
Bauchfell, Anatomie u. Physiologie **151**
Bauchhautödeme bei Unterernährung 367
Bauchhoden, Diff. Diagn. 272
Bauhinsche Klappe 81
Beckenniere 260
Beckenveränderungen bei Vitamin D-Mangel 402
Begleitpneumonie, linksbasal, bei Pankreatitis, akuter 143
belegte Zunge, sog., klin. Bedeutung 2
Belegzellen 25
Bence-Jones-Eiweiß 186
Benz-Bromaronum bei Gicht 394
Benzinintoxikation **500**
Benzodiazepinintoxikation **498**
Benzodioxan bei Phaeochromocytom 321
Bergkrankheit **481**
Beriberi **404**
feuchte 405
kardiale oder perniciöse 405
Bestrahlung und Immunreaktionen **454**
Beta-Receptoren **319**
Betazol 27
Beutelmagen, sog. 42
Bewegungskrankheit 483
Bewußtlosigkeit bei Coma diabeticum 345
bei Hyperthermie 462
bei Hypoparathyreoidismus 303
bei Schlafmittelvergiftung 493
bei Serumschock 428
bei Wasservergiftung, sog. 166
B-Galle, sog., bei Cholecystitis 133
Bialsche Orcinprobe bei Pentosurie 353
Bicarbonat 158, 176
Bicarbonatpuffer **177**
Bicarbonat-Therapie bei Coma diabeticum 347
Bienenstichallergie 433
Biguanide **339**
B_I u. B_{II}-Magen s. $^2/_3$ Magenresektion 45
Bilharzien **79**
Bilirubin **100**
ätherlösliches 100
direktes, erhöht, bei Gallengangsverschluß 132
— u. indirektes 100
Serum, Arzneimittelunverträglichkeit 589
Bilirubincylinder, Harnsediment 202
Bindegewebsmassage bei vegetativen Störungen 563
Bindegewebsschwäche und Ren mobilis 260

Biotin 399, **408**
Biotinmangel 409
Bisacodyl bei Vergiftungen 492
Bitotsche Flecken, sog., bei Vitamin A-Mangel 400
Blähbauch bei Obstipation 90
nach Oligosacchariden, galaktosehaltig. 74
Blähsucht bei Sprue 69
Blasenfunktion, vegetative Regulation 527
Blasenpunktion, suprapubische, bei akutem Harnstop 269
Blasensteine **267**
Blasentamponade nach akuter Harnverhaltung 273
Blaukommen der Taucher, sog., s. Barotrauma 472
Blausäureintoxikation **505**
Bleikoliken, sog., Diff. Diagn. 144
Bleistiftstuhl bei Coloncarcinom 93
bei Darmstenose 63
Bleivergiftung, Diff. Diagn. 305
und spast. Ileus 64
und Stomatitis ulcerosa 1
Blinddarmentzündung s. Appendicitis **87**
Blind-Loop-Syndrom und bakt. Dünndarmbesiedlung 60
nach Magenoperation 55
Blitzschlagverletzung **468**
Blumbergsches Zeichen s. Appendicitis 88
Blut, okkultes, Darm, Benzidinprobe 60
—, Nachweismethode 82
—, im Stuhl 140
Blutbild bei Osteopetrose 370
Blutcortisol, Normalwerte 313
vermind. bei AGS 317
Blutdruck, diastolischer, Abfall bei Beriberi 405
Blutdruckabfall, akuter, bei Serumschock 428
und akutes Nierenversagen 203
Bluterbrechen bei Ulcus ventriculi 42
Blutkrankheiten, allergische **440**
Blutmenge, zirkulierende, verm. bei Hyperthyreose 296
Blut-pH **177**
bei Coma diabeticum 347
Bluttransfusion bei chron. Urämie 216
Blutzucker, postprandialer 333
Blutzuckerbestimmung 333
B-Lymphocyten, bursaabhängige 448
Boasscher Druckpunkt bei Ulcus ventriculi 41
Bougierung bei Kardiospasmus 12
nach Oesophagusverätzung 20
Brachyalgia paraesthetica nocturna 521
Brachyoesophagus 9, 32
Bradykardie bei hypoglyk. Anfall 349
Bradykardie bei Hypogonadismus 324
bei Hypothyreose 293
Bradykinin **142**
s. Mediatorstoffe 418
Brechreiz bei chron. Gastritis 38
bei Ulcus duodeni 45
Brennwert, physiologischer 364
Brescia-Shunt, sog., bei HD 217
Broca-Gewicht 364
Broca-Index 338
5-Bromouracil 456
Bromsulphalein, Erscheinungszeit 129
-Test **100**
Bronchialsekretion, starke, bei E 605-Vergiftung 501
Bronchiektasen bei Mucoviscidose 146
Bronchitis, chron., bei Mb. Whipple 72
bei Mucoviscidose 146
Bronchopneumonie bei Spulwurmbefall 78
Bronze-Diabetes s. Hämochromatose 125, 337
Broteinheiten, sog. **338**
Bubonen bei Ulcus molle 276
Budd-Chiari-Syndrom **122**
Büffelnacken bei Cushing-Syndrom 315
bei Mb. Cushing 288
Bulbi, weiche, bei Coma diabeticum 346
Bulbus cavernosus-Thrombose 271
Burnett-Syndrom, Diff. Diagn. 308
Burning-Feet-Syndrome bei Pantothensäuremangel 407
Bursaäquivalente und Antikörperbildung 447
Bursa fabricii und Antikörperbildung 447
Bursektomie 453
und Antikörperbildung 447
Bush-Tea-Disease s. Budd-Chiari-Syndrom 122
Buthiopurin 456
B-Zelleninsuffizienz, inkompl., bei Erwachsenendiabetes 339

Café-au-lait Flecken bei Mb. Jaffé-Lichtenstein 372
Caissonkrankheit **474**
Calciferol 401
Calcitonin 301
Calcitoninausschüttung, gesteigert, bei medull. Schilddrüsencarcinom 310
—, bei Osteopetrose 310
Calcium 158
Arzneimittelunverträglichkeit 585
Calciumbedarf des Organismus 302
calciumbindendes Protein s. CABP 302
Calciummangel bei Enteropathie, exsudativer 73
Calciumoxalatsteine *264*
Calciumphosphat-Carbonatsteine *264*
Calciumstoffwechsel, Störungen **175**
und Vitamin D 302
Calciumtherapie bei Involutionsosteoporose 373
Calcium-Titriplex, Arzneimittelunverträglichkeit 584
Calixdestruktion bei chron. Pyelonephritis *245*
Calorienbedarf bei Diabetes mellitus 338
Calorienmehrbedarf bei Arbeit 574
Calorienverbrauch u. -bedarf 572
Calorienzufuhr, tgl., optimale, alters- u. geschlechtsabhängige 574
Capillaritis bei GN 229
Caput medusae *116*
bei Lebercirrhose 115
Caput quadratum bei Vitamin D-Mangel 402
Carbamatintoxikation 501
Carboanhydrase 138
Carboanhydrasehemmer bei akuter Pankreatitis 144
und Harnsteine 263
Carbo medicinalis bei Vergiftungen 491
Carbopeptidase 138
Carcinoid des Dünndarms 67
und medull. Schilddrüsencarcinom 310
Carcinoid-Syndrom, Diff. Diagn. 321
Carcinomhyperthyreose 297
Caroli-Test 129, 139
β-Carotin **399**
Carpopedalspasmen bei Hypoparathyreoidismus 303
Casalscher Kragen bei Pellagra 407
Castle-Faktor 408
Cavernitis 271
Cavographie bei Nierentumoren 258
Cercarien 79
Cereomonas intestinalis 79
Cestoden **76**
Chagas-Krankheit und Megacolon 10
und Megaoesophagus 10
und Myokarditis 10
und Speicheldrüsenschwellung 10
Charlin-Syndrom 521
Cheilosis s. Mundwinkelstomatitis 1
bei Sprue 69
Chemotaxis 418
Chemotherapeutica bei Niereninsuffizienz, Synopsis *208*, *209*
Chemotherapie und Immunreaktionen **454**
Chilaiditi-Syndrom 82
Chiropraktik bei vegetativen Störungen 557
Chlorid 158
Chloridhaushalt 173
Chloroformintoxikation **499**
und akute Leberdystrophie 113
Cholangiographie **130**
intravenöse 130
Cholangiographie, perkutane, bei negativ. i.v.-Cholangiogramm **132**
— (transhepatische) *130*
perorale 130
Cholangiohepatitis **133**
Cholangiolitis bei Colitis ulcerosa 86
Cholangitis **133**
ascendierende, intrahepatische 133
und Diabetes mellitus 336
Diff. Diagn. 109
lenta 134
sklerosierende 134
Cholecalciferol 401
Cholecystitis **133**
Diff. Diagn. 64, 144
—, akute Pyelonephritis 241
Cholecystoduodenostomie bei sklerosierender Cholangitis 134
Cholecystokinin **59**, 129
Cholecystopathien 134
Cholekinetica 129
Cholelithiasis **131**
und Diabetes mellitus 336
Cholémie simple familial (Gilbert) **103**
Choleretica 135
Cholesterin, erhöht bei Hypothyreose 294
stark erhöht bei P.B.C. 118
Cholesterinbestimmung, Leberfunktionsprobe 100
Cholesterinestersturz, sog., bei akuter Leberdystrophie 113
Cholesterinspiegelsenkung 579
Cholesterinsynthese, gesteigerte, bei NS 220
Cholesterinurie bei NS 223
Cholinesterasehemmung bei E 605-Vergiftung 501
Chondrodystrophie **369**
Diff. Diagn. 286, 295, 402
Chondrome 384
epiexostotische 370, 384
Chondromyxome 385
Chondromyxosarkom 370, 386
Chorionepitheliome **327**
Choriongonadotropin 322
s. HCG 279
chromaffine Zellen 277, 319
Chrom-Albumin-Test bei Ménétrier-Syndrom 52
Chromocholoskopie 100
Chromoproteincylinder 210
Chromosomenanalyse 323
bei Klinefelter-Syndrom 325
Chronaxie **511**
Chvosteksches Zeichen bei Hypoparathyreoidismus 304
bei Ménétrier-Syndrom 52
Chylomikronenbildung, Fettverdauung, Synopsis 60
Chylurie **202**
bei Filariasis 202
bei Nierentumoren 202
Chymotrypsin 138
Cimino-shunt, sog., bei HD 217

C_{In} s. Inulin Clearance
circadiane Rhythmik, Hormonhaushalt 281
Circumcision **269**
Citronensäure-Citrat bei Gicht 395
Citrusfrüchteallergie 438
CK s. CPK
Clearance bei Nephropathien **195**
osmotische, s. C_{osm} 192
seitengetrennte 194
Clearances bei Nierenkrankheiten *196*
Normalwerte 193
Clearanceveränderungen bei NS 219
Clearance-Verfahren **193**
Clitorishypertrophie bei AGS 317
Clone-selection, Theorie **417**
Clonorchis sinensis 128
Coagulationsnekrose 19
Coccygodynie 92
Ceocum mobile 82
Cöliacographie bei Hyperinsulinismus 148
bei Insulinom 349
bei Metastasenleber 127
Pankreasdiagnostik 138
Cöruloplasminurie bei NS 222
Coffein-Probetrunk 27
Coitus interruptus 535
Colchicin 456
bei Gicht 394
Colektomie bei Colitis ulcerosa 86
Colica mucosa **89**
und gastrointestinale Allergie 439
Colitis gravis s. Colitis ulcerosa **83**
mucosa, sog., s. Colica mucosa 90
postoperative, bei kachekt. Patienten 86
nach Strahlenkrankheit 466
ulcerosa **83**
— und gastrointestinale Allergie 439
—, Rö. Befund *85*
—, Stadieneinteilung 85
bei Vitamin A-Mangel 400
Colliquationsnekrose 19
Coloncarcinom **93**
Diff. Diagn. 86
Colon-cutt-off sign, sog., bei Pankreatitis, akuter 143
Colondilatation, toxische, bei Colitis ulcerosa 86
Colondoppelkontrastdarstellung 81
Colonerkrankungen **81**
Colon irritabile und gastrointestinale Allergie 439
Colon, irritables, sog., s. Colonspasmen 90
Colonkontrasteinlauf 81
Colonspasmen 90
Coma basedowicum **298**
Coma diabeticum **344**
Behandlung 173
hyperosmolares, mit und ohne Acidose, Synopsis 346
Coma hepaticum **104**
bei Lebercirrhose 117
Comedonen bei Vitamin A-Mangel 400
Conn-Syndrom s. Hyperaldosteronismus, primärer **318**
Cor pulmonale und Flugmedizin 481
Corpus luteum 322
-Insuffizienz 327
Corticosteroide, Arzneimittelunverträglichkeit 585
Cortisol **311**
Cortisol-Spiegel im Blut 289
nach totaler Adrenalektomie 289
Cortison und Immunreaktionen 454
Cortisontest nach Dent bei Hyperparathyreoidismus 307
Courvoisiersches Zeichen **136**
bei Pankreascarcinom 147
Coxa vara idiopathica 383
CO_2-Bicarbonatpuffer und ANV 204
CO_2-Bicarbonatsystem, sog., Blut, Normalwerte **177**
CO_2—O_2-Beatmung bei CO-Intoxikation 505
CO_2-Partialdruck bei Coma diabeticum 347
C_{PAH} s. P_{AH}-Clearance 193
C-Peptid und Pro-Insulin 330
CPK s. CK
CPK-Erhöhung bei Barbituratvergiftung 494
Craniotabes bei Vitamin D-Mangel 402
Crigler-Najjar-Syndrom **103**
Crush injuries, sog., nach Oesophagoskopie 19
Crustaceenallergie 438
Cruveilhier-Baumgarten-Syndrom 122
^{51}Cr-Albumin-Test bei Enteropathie, exsudativer 73
Curschmann-Batten-Steinert-Syndrom s. Myotonia dystrophica 326
Cushing-Syndrom 315
Diff. Diagn. 317
Cutan-Test **424**
indirekter, bei allerg. Reakt. vom Spättyp 426
Cutis marmorata **530**
Cyanocobalamin *408*
Cyanose bei E 605-Vergiftung 501
bei Hypoxydose, Flugmedizin 479
bei Morphinintoxikation 499
obere Körperhälfte, bei Methylalkoholintoxikation 497
bei perniziöser Beriberi 405
bei Serumschock 428
Cyanwasserstoffintoxikation **505**
Cyclophosphamid 456
und Immunreaktionen 458
Cyclops 77
Cylindrurie **201**
Cystathionurie **357**
Cystenniere 259, *260*
Cysticercus 76
Cysticercus cellulosae 77
Cystin 355
Cystinlysinurie 254
Cystinose 254
s. Cystinspeicherkrankheit 357
bei Gluco-Amino-Phosphat-Diabetes 358
und Harnsteine 263
Cystinspeicherkrankheit **357**
Cystinsteinbildung bei Cystinurie 355
Cystinsteine 264
Cystinurie, idiopath. **355**
Cystitis, chron. rezidivierende, bei chron. Pyelonephritis 244
Cystoenterostomie bei Pankreascysten 147
Cytolyse 418
Cytostatica vgl. Band I
bei Mb. Paget 390
bei Nierentumoren 258
bei Wilms-Tumor 257
Cytostaticabehandlung und Harnsteine 263
Cytotoxicität, direkte 453
passive 451
cytotoxische Reaktionen, Allergie, Antilymphocytenserum 421
—, Organtransplantationen 421
Cytoxan 456

D'Acosta-Syndrom s. akute Bergkrankheit **481**
Darmbilharziose 79
Darmbrand s. Enteritis necroticans 66
Darmfisteln bei Mb. Crohn 66
Darmgrippe, Diff. Diagn. 108
Darminfarzierung, hämorrhag. 64
Darmparasiten **75**
Darmsekrete, Elektrolytkonzentration 160
Darmsteife bei Dünndarmstenose 63
Darmverlagerungen d. Tumoren 82
Darmverschluß s. Ileus **63**
komplett u. inkomplett 63
Darmwandgangrän bei Ileus 63
Dauerkatheter bei Prostatahyperplasie 273
DDT-Intoxikation **501**
Defektheilungen, sog., nach akuter GN 232
Defibrillation, elektrische **469**
Dehydration, celluläre, bei Diabetes mellitus 331
isotone 166
Dehydroascorbinsäure 409
Dekompressionstabelle, Prophylaxe, Caissonkrankheit *474*
del Castillo-Syndrom *325*
Delirien bei akuter Leberdystrophie 113
Delirium bei Hyperthermie 462
Demand-Schrittmacher 470
Dentition, verzögerte, bei Vitamin C-Mangel 410
depolaris. Muskelrelaxantien, Arzneimittelunverträglichkeit 585
Depotfett **364**
Depressionen bei Magnesiummangel 170
bei Pellagra 406
bei Tiefenrausch 473
de Ritis-Quotient 107
Transaminasen bei akuter Hepatitis 107
Dermatitis exfoliativa bei Vitamin H-Mangel 409
Dermographia elevata *524*
Dermographismus **524**
roter, bei Hyperthyreose 296
Desensibilisierung bei Asthma bronchiale 437
bei Insektenstichallergie 433
bei Insulinallergien **341**
bei Pollenallergie 436
bei vegetativen Störungen 557
Desferrioxamin bei sekundären Siderosen 125
Desoxyribonuclease 138
de Toni-Debré-Fanconi-Syndrom 254, 358, 376
Dexamethasonhemmtest 313
Diabetes der bärtigen Frauen, sog. 282
hepatogener, sog. 336
Diabetes insipidus 534
Diff. Diagn. 198, 380
bei Mb. Hand-Schüller-Christian 390
renalis bei chron. Pyelonephritis 245
s. Wasserharnruhr **282**
Diabetes mellitus **329**
asymptomatischer 332
und Begutachtung 343
und Berufswahl 343
bei Cushing-Syndrom 315
Diff. Diagn. 283
bei Gicht 394
bei Hämochromatose 125
juveniler 333
im Kindesalter 342
latenter 332
lipoatrophischer 337
manifester 332
und Narkose 342
und Operation 342
und Pankreascarcinom 147
nach Pankreatitis 333
bei Pankreatitis, chron. 145
u. Phäochromocytom 321
potentieller 332
mit sek. Glykogenose s. Mauriac-Syndrom 337
und Schwangerschaft 342
und Stress 342
traumatischer 332
Diabetes, renaler, bei Cystinose 357
s. Diabetes innocens 254
Diff. Diagn. 335
s. Glucosuria innocens **199**
Diabetes salinus, sog. 112
Diät bei Diabetes mellitus 337
zur Harnsteinprophylaxe 267

Diät, milchzuckerfreie, bei Lactasemangel-Syndrom 72
bei NS-Therapie 225
purinarme, bei Gicht 395
Diäternährung und Hypovitaminosen 410
diagnostisches Gespräch 516
Dialyse, chron. intermittierende **217**
Dialyseverfahren **216**
Diamox bei akuter Pankreatitis 144
Diaphanoskopie bei Hydrocele testis 271
Diarrhoe, blutige, bei alimentärem anaphyl. Schock 438
bei Carcinoid 67
bei chron. Urämie 215
bei Dumping-Syndrom 56
bei funktionell. Verdauungsstörungen 532
gastrogene 39
bei Hypercalcitonismus 310
bei Lactase-Mangel 61, 71
Malabsorptionssyndrom 68
bei Mb. Whipple 72
bei Pankreascarcinom 147
bei Pellagra 406
psychische, Diff. Diagn. 65
bei Saccharoseintoleranz 354
bei Serumkrankheit 428
bei Sprue 69
bei Strahlenkrankheit 466
unstillbare, bei Verner-Morrison-Syndrom 149
bei Wasservergiftung, sog. 166
bei Zollinger-Ellison-Syndrom 149
Diazoreaktion, direkte 100
Dibothriocephalus latus s. Fischbandwurm *77*
Dickdarm **81**
s. Colon 81
Dickdarmcarcinom 93
Dickdarmdivertikulose *83*
Dickdarmpolypen 93
Dickdarmsyphilis **89**
Dickdarmtuberkulose **89**
Diff. Diagn. 86
Dickdarmtumoren **93**
Dicumarol, Arzneimittelunverträglichkeit 585
Diencephalon 513
Dieulafoysche Erkrankung s. Exulceratio simplex 40
Digitalis, Arzneimittelunverträglichkeit 585
und Calcium 175
Digiti mortui 530
Dihydrotachysterin s. AT 10 302
Dijodtyrosin 290
Dioesophagie 8
Diphenylhydantoin, Arzneimittelunverträglichkeit 585
Disaccharidresorption **60**
Distomum hepaticum 128
Distraneurin, Arzneimittelunverträglichkeit 586
Disulfiram, Arneimittelunverträglichkeit 583
Diurese 164
osmotische 196
Diuretica bei chron. Urämie 216
Diverticulitis, Colon 83
Divertikel, falsche, sog., Oesophagus 15
Divertikulose u. Divertikulitis, Oesophagus 13
Dopamin 319
Doppelkontrastmethode bei Magencarcinom 49
Doppelniere 259
Doppelschichtleukocytenagglutination **426**
Doppelureter 259
D-Penicillamin bei Cystinose 357
bei Cystinurie 355
Dräger-Röhrchen bei Alkoholintoxikation 496
Drahtschlingenglomerula bei LE-Niere 235
Drip-Feeding s. Sondenernährung 75
Drogenikterus, sog., d. Phenothiazine 120
Drogenulcus, sog. 40
Druckfallkrankheit s. Caissonkrankheit **474**
Druckstoßschädigung 484
Druckulcera nach Oesophagoskopie 19
Drumsticks 323
Dry weight, sog., und RAAS 250
Dubin-Johnson (Sprinz-Nelson)-Syndrom **103**
Duct. santorini 137
Duct. wirsungianus 137
Dünndarm, Anatomie u. Physiologie **59**
Dünndarmaktinomykose 65
Dünndarmdilatation, prästenotische 63
Dünndarmdivertikel **68**
Dünndarmepithelschädigung bei Strahlenkrankheit 466
Dünndarmerkrankungen, Diff. Diagn. 367
Dünndarmflora, sog. 60
Dünndarmhormone **59**
Dünndarmlues 65
Dünndarmreaktionen, unterschiedl., bei gastrointestinaler Allergie 439
Dünndarmsaugbiopsie **61**
lupenmikroskop. u. histolog. Bild *62*
Dünndarmstenosen **62**
d. Ascariden-Knäuel 63
bei Colotis ulcerosa 62
bei Darmtumoren 63
bei Enteritis regionalis 62
d. Gallensteine 63
kompensierte, dekompensierte 63
nach Tuberkulose 62
nach Ulcus duodeni **62**
Dünndarmtuberkulose **65**
Dünndarmtumoren **67**
gutartige 67
Dumping-Syndrom 534
nach Magenoperation **55**
Mechanismus 56
Dunkeladaptation, gestört, bei Vitamin A-Mangel 400
Duodenalcarcinom 57
Duodenaldivertikel 57
Duodenalsaft **140**
Duodenalsondierung 129
Pankreasdiagnostik 139
Duodenalstenose 57
bei Pancreas anulare 137
Duodenographie, hypotone 138
Duodeno-Pankreatektomie bei Papilla Vateri-Carcinom 136
Duodenoskopie, Pankreasdiagnostik 139
bei Ulcus duodeni 45
Duokrinin **59**
Dupuytrensche Kontraktur bei Diabetes mellitus 337
bei Lebercirrhose 115
Durchfälle bei Carcinoid 67
bei gastrointestinalen Allergien 438
bei Hypercalcitonismus 310
bei Hyperthyreose 298
profuse, bei Hungerkachexie 368
Durchwanderungsperitonitis bei Ileus 63
Durst bei Gluco-Amino-Phosphat-Diabetes 358
Durstgefühl, quälendes, bei Diabetes insipidus 198
Durstversuch bei Diabetes insipidus 198, 283
D-Xylose-Test **61**
bei Sprue, einheimischer 69
Dysbakterie 81
Dyschezie 90
Dyskinesien, Gallenwege 130, **134**
— bei funktionell. Verdauungsstörungen 532
bei Phenothiacinintoxikation 498
Dysostose, epiphysäre, multiple 369
Dysostosen, polytope, enchondrale **369**
Dyspepsie, Diff. Diagn. 108
Dyspepsien bei Pankreascarcinom 147
Dysphagie **6**, 8
Dysphagien bei Aortenaneurysma 9
bei Hiatushernie 33
bei Kardiainsuffizienz 33
bei Kardiospasmus 11
bei Kyphoskoliose, BWS 9
bei Lungenfibrose 9
bei Mediastinaltumoren 9
bei Mitralvitien 9
bei Ölplomben 9
bei Oesophaguscarcinom 23
bei Pellagra 407
nach Pneumektomie 9
nach Pneumothorax 9
bei Senkungsabsceß, Tbc. 9
bei Sklerodermie 18
bei Struma retrosternalis 9
bei Ulcus pepticum oesophagi 16
Dyspnoe nach Oesophagusperforation 19
Dysproteinämie bei NS 219
vgl. Eiweißverlustsyndrom
Dystrophie, agastrische, Diff. Diagn. 368
Dysurie 198
bei akuter Pyelonephritis 241
allergische 443
bei UGT 262

E 605-Vergiftung, Diff. Diagn. 305
Echinococcus 76
EEG-Veränderungen bei ANV 205
bei Schlafmittelvergiftung 493
bei Vitamin B_6-Mangel 407
Eiereiweißallergie 438
Einflußstauung, obere, d. Struma 292
Eingeweideschmerz, autochthoner 521
Eingeweidewürmer **75**
Eisen, Serum, vermehrt bei Porphyria cutanea tarda 126
Eisenmangel, Cheilosis 1
bei Colitis ulcerosa 84
bei Enteropathie, exsudativer 73
bei Goodpasture-Syndrom 237
nach Magenoperation **55**
bei NS 222
Eisenresorption, erhöht bei Siderophilie 125
Eisenspeicherkrankheit (v. Recklinghausen) **124**
Eisenstoffwechsel **124**
Eisenvermehrung, Serum, bei Hämochromatose 125
Eiweiß bei Diabetes mellitus 338
Eiweißbeschränkung bei akuter GN 231
bei chron. Urämie 215
bei NS-Therapie 225
Eiweißdiarrhoe s. Enteropathie, exsudative **73**
Eiweißhormone 279
Eiweißkatabolismus bei Diabetes mellitus 332
bei NS 220
Eiweißmangelernährung und Amöbiasis 368
und Bilharziose 368
und Leberschädigung 368
und Schwangerschaft 368
und Tbc 368
Eiweißstoffwechsel **98**, **354**
Elektrophorese 98
Funktionsproben 98
Immunelektrophorese 98
Serumlabilitätsproben, sog. 98
Testacid-Probe 98
Eiweißunverträglichkeit nach Magenoperation 55
Eiweißverlust, enteraler, Gordon-Test 61
bei Gastroenteropathia exsudativa 52
Eiweißverlustsyndrom, enterales, s. Enteropathie, exsudative **73**
sekundäres **73**
— bei Colitis ulcerosa 73
— bei Duct. thoracicus-Kompression 73
— bei Enteritis regionalis 73

Eiweißverlustsyndrom, sekundäres, bei Mb. Whipple 73
— bei Ménétrier-Syndrom 73
— bei Pericarditis constrictiva 73
— bei Rechtsherz-insuffizienz 73
— bei Sprue 73
— bei Strahlenenteritis 73
— bei Tumoren 73
Eiweißzufuhr im Alter 577
tägliche 578
Ejaculatio praecox 535
Ejakulation 323
EKG-Veränderungen
bei ANV 204
bei Barbituratvergiftung 494
bei CO-Intoxikation 504
bei Coma diabeticum 346
bei Conn-Syndrom 318
bei Hypokaliämie 172
bei Hypoparathyreoidismus 303
bei Hypothyreose 294
bei Pankreatitis, akuter 143
Eklampsie und Nierenfunktion 256
Ekzem der Erwachsenen s. Neurodermitis Brocq 442
Ekzeme bei Phenylketonurie 356
Elastase 138, 142
Elektrolytbedarf bei Coma diabeticum 347
Elektrolythaushalt **157**
Elektrolyt-Koma, sog., bei Coma hepaticum 104
Elektrolytlösungen, physiologische *178*
Elektrolytstörungen
bei Ileus 63
bei Ménétrier-Syndrom 52
Elektrolytveränderungen bei ANV 205
Elektrolytverlust bei polyurischer Phase, ANV 206
Elektrolytzufuhr, täglicher Bedarf *167*
Elektromyogramm, pathol., bei Magnesiummangel 170
Elektronenstrahlung **465**
Elektrophorese, Harn, bei NS *220*
bei Lebercirrhose 116
Serum, bei NS *220*
Elektroschockbehandlung **470**
Elephantiasis des Scrotum 271
Ellsworth-Howard-Test bei Hyperparathyreoidismus 307
bei Hypoparathyreoidismus 304
Emanzipation und Psychotherapie **546**
Emboliegefahr bei polyurischer Phase, ANV 206
Emphysem bei Mucoviscidose 146
Empyeme bei Strahlenkrankheit 466
Encephalopathie bei GN 230
bei Hyperthyreose 298
Endobrachyoesophagus 9
Endocarditis lenta, Diff. Diagn. 231
Endokarditis bei Mb. Whipple 72
Endokardfibrose, re. Herz, bei Carcinoid 67
endokrine Regulation, Problematik **277**
endokrinologische Erkrankungen **277**
primäre u. sekundäre, Definition 279
Endophlebitis hepatica obliterans (Budd-Chiari-Syndrom) 122
Endoxan 456
Endwirt 76
Energiebedarf **364**
Energieumsatz und körperliche Bewegung 571
Enostose 384
Enteritis, akute, d. Arsen 64
—, d. Bakterientoxine 65
—, d. Darmbakterien 65
—, s. Darmkatarrh 64
—, d. Enteroviren 65
—, d. Nahrungsmittelinfektion 64
—, d. Obst, rohes 64
—, d. Salicylate 64
—, d. Schwermetalle 64
allergische 72
chron. **65**
— nach B_{II}-Magen 65
— bei Zollinger-Ellison-Syndrom 65
necroticans s. Darmbrand 66
regionalis, Diff. Diagn. 65
—, Mb. Crohn **66**
— und Milchallergie 439
Enterocolitis **64**
bei gastrointestinalen Allergien 438
Enterogastron 26, **59**
Enterohormone 330
Enteropathie, exsudative, Diff. Diagn., NS 220
Enteroptose 34, 82
s. Glénardsche Krankheit 82
und Ren mobilis 260
Enthelminthen
s. Eingeweidewürmer 75
Entwicklungsländer, Ernährung, Problematik 368
Enuresis nocturna 535
Enzymdefekte und Aminosäurestoffwechsel 354
Arzneimittelunverträglichkeit 589
Enzyminhibition bei akuter Pankreatitis 144
Enzyminhibitoren aus Pankreas 138
Eosinopenie bei Coma diabeticum 346
bei Cushing-Syndrom 315
eosinophiles Adenom, HVL, und Akromegalie 286
Knochengranulom 390
Eosinophilie bei Colica mucosa 89
bei Hyperthyreose 297
Eosinophilie, mäßige, bei Hypothyreose 294
bei Wurminfektionen 75
EPF 296
erhöht, bei Ophthalmopathie **299**
s. Exophthalmus produzierender Faktor 292
epibronchiale Divertikel, Oesophagus 13
Epicutanprobe, Allergietestung 426
Epidermiolysis bullosa bei Porphyria cutanea tarda 126
Epididymitis, akute 272
tbc. 272
bei UGT 263
Epigastralgie, sog., bei Hiatushernie 32
Epilepsie, Diff. Diagn. 305
Epilepsie-like-Syndrome bei Magnesiummangel 170
Epilepsie und Schlingkrämpfe 10
Epiphrenische Divertikel, Oesophagus **14**
Epiphyse 277
Epiphysenhormon, Melatonin 282
Epiphysenlösung bei Vitamin C-Mangel 410
Epiphysiolysen bei renaler Osteodystrophie 380
Epiphysiolysis capitis femuris 383
Epithelkörperchen 301
Epithelkörperchenadenom 306
bei Harnsteinen 265
hyperplasiogenes 380
Epitheloidzellgranulome bei Mb. Crohn 66
Epulis bei Hyperparathyreoidismus 307
Erblindung bei Retinopathia diabetica 335
Erbrechen, explosives, bei gastrointestinalen Allergien 438
galliges und nichtgalliges, nach Magenoperation 54
bei Hyperthyreose 298
kaffeesatzartiges 32
Mechanismus 26
bei Serumkrankheit 428
spontanes, bei Anorexia nervosa 366
bei Strahlenkrankheit 466
unstillbares, bei alimentärem anaphyl. Schock 438
bei Wasservergiftung, sog. 166
Erbsches Phänomen bei Hypoparathyreoidismus 304
Erdbeerallergie 438
Erektion 323
Erfordernishochdruck, fragl. 253
Erfrierungen, Stadieneinteilung 462
Ergotropie 553
Erlebnisreaktion, abnorme 544
qualitativ abnorme 546
Erlebnisverarbeitung, beeinflussende Faktoren 553
qualitativ abnorme 547
Ernährung des alternden Menschen 577
nach Dünndarmresektion 74
gesunde **573**
parenterale, bei Dünndarmerkrankungen 75
—, Eiweißhydrolysate 75
—, Fettemulsion 75
—, —, Überladungssyndrom 75
—, Glucose 75
—, Mineralien 75
—, Vitamine 75
Ernährungsgewohnheiten 571
Erregungsrückbildungsstörungen d. Oesophagus-Kompressionssonden 6
Erregungszustände bei akuter Leberdystrophie 113
Ertrinkungstod **476**
Erwachsenendiabetes 333
Therapie 339
Erythema fugax 524
Erythema nodosum bei Arzneimittelallergie 429
bei Colitis ulcerosa 86
bei Mb. Crohn 66
Erythralgie 530
Erythrocyanosis crurum 462
Erythrocytenantikörper 441
Erythrocytencylinder 202
Erythrocytenkonzentrat bei chron. Urämie 216
Erythrocytenüberlebenszeit bei Goodpasture-Syndrom 237
Erythrodermien bei Arzneimittelallergie 429
Erythrophobie 524
Erythropoietinmangel bei chron. Urämie 214
Essigwasser bei Laugenvergiftung 502
Eßkultur bei vegetativen Störungen 558
Estersturz, sog., bei akuter Leberdystrophie 113
Eunuchen, fertile, sog. 326
Eunuchismus 324
eunuchoider Hochwuchs bei HVL-Insuffizienz, partieller 285
Eunuchoidismus 324
mit Spermiogenese 326
Euphorie bei Tiefenrausch 473
EUROTRANSPLANT, Leyden, Holland, s. Nierentransplantation 217
Evans-Blau Clearance bei NS 220
Ewing-Sarkom 386
Exantheme, generalisierte, bei Arzneimittelallergie 429
Excitation bei E 605-Vergiftung 501
Exokarenz s. Nahrungsmangel 366
Exophthalmus bei Hyperthyreose 296
bei Mb. Hand-Schüller-Christian 390
Exophthalmus-Produzierender-Faktor s. EPF 292
Exostose 384

Exostosen, kartilaginäre, multiple 370
Expositionsprobe, Allergietestung **424**
Exsiccose bei Diabetes mellitus 332
Extrasystolen d. Oesophagus-Kompressionssonden 6
Extrauteringravidität, Diff. Diagn. 264
Exulceratio simplex (Dieulafoy) 40

Facies abdominalis
bei Peritonitis 152
gastrica, sog. 26, 40
hippocratica bei Peritonitis 152
Fadenwürmer **78**
Fäulnisdyspepsie **68**
Fallout, radioaktiver, und Strahlenmedizin 485
Faltenstern, sog., Rö. Befund bei Ulcus ventriculi 42
Fanconi-de Toni-Debré-Syndrom 254, 358, 376
Fanconi-Syndrom, Diff. Diagn. 402
Fasciola hepatica 128
Federnallergie 434
Feedback-Mechanismus, endokrines System 278
feminisierende Tumoren und weibl. Hypergonadismus 329
Fermoseren **428**
Fett und Diabetes mellitus 338
Fettausnutzung, Prüfung 61
Fettbilanz **60**
mit ^{131}Jod 61
Fettgewebsnekrosen bei akuter Pankreatitis 140
Fettkonsum 571
Fettleber **120**
bei Alkoholismus 120
bei Colitis ulcerosa 86
bei Diabetes mellitus 120, 336
bei Eiweißmangel 120
bei Kohlenhydratmast 120
Stadieneinteilung 121
bei Überernährung 120
Fettleibigkeit und Krankheitshäufungen 570
Fettnachweis im Stuhl, mikroskop. 60
Fettresorption 60
Fettstoffwechselstörungen bei NS 220
Fettstoffwechseluntersuchung, Leberfunktionsprobe 100
Fettsucht **364**
endogene 365
Fettverdauung **60**
Micellenbildung 60
Fettzufuhr im Alter 577
tägliche 578
Feuersteinleber s. Lebersyphilis 119
FF s. Filtrationsfraktion 194
bei Nephropathien 195
Normalwerte 194
Fieber bei Serumkrankheit 428
Filtrationsfraktion (FF), Nierenfunktionsprüfung 194
Fingernagelveränderungen
bei Hypoparathyreoidismus 303
bei Hypothyreose 293
bei Lebercirrhose 115
Finnen s. Cysticercen 76
Fischbandwurm *77*
Fischeiweißallergie 438
Fischmaul, sog., bei Hypoparathyreoidismus 303
Fischmaulatmung, sog., bei Hypokaliämie 172
Fissura ani 92
Fistel, gastro-colische, bei Magencarcinom 50
Flagellaten 79
Flankenödem bei paranephritischem Absceß 259
Flankenschmerz bei paranephritischem Absceß 259
Flankenwechsel, sog., bei Ascites 152
Flapping sign, sog., bei ANV 205
Flatulenz bei funktionell. Verdauungsstörungen 532
nach Oligosacchariden, galaktosehaltig. 74
Fleckfieber 567
Flimmerskotom bei Hitzekollaps 463
bei Migräne 442
Flüssigkeit, interstitielle **157**
Flüssigkeitslunge, sog., bei chron. Urämie 214
sog., s. Fluid lung, sog. 214
Flüssigkeitsrestriktion und Harnsteine 263
Flugfähigkeit des Kranken, Problematik 481
Flugmedizin **477**
Fluid lung bei ANV 204
bei chron. Niereninsuffizienz 112
bei chron. Urämie 214
sog., s. Flüssigkeitslunge, sog. 214
Fluktuation bei Ascites 152
5-Fluorouracil 456
Flush bei Carcinoid 67
bei Phaeochromocytom 320
Foetor ex ore bei Stomatitis catarrhalis 1
hepaticus bei akuter Leberdystrophie 113
uraemicus bei chron. Urämie 213
Fokalsanierung bei vegetativen Störungen 557
Follikel 322
follikelstimulierendes Hormon s. FSH 279
Folsäure 398, **408**
Folsäureinhibitoren, Dosierung **456**
Folsäuremangel **408**
bei Sprue 69
Folsäuretherapie bei Methylalkoholintoxikation 497
Folsäureantagonisten vgl. Band I
forcierte Diurese bei Barbituratvergiftung 495
bei Vergiftungen 492
Fragilitas ossium hereditaria **371**
Fredrickson-Lees-Einteilung, Hyperlipoproteinämien **362**
Freiberg-Köhlersche Erkrankung 383
Freisetzung von Mediatorstoffen, Synopsis *419*
Freizeitgestaltung bei vegetativen Störungen 558
Freysche Probe bei Lymphogranuloma inguinale 87
Frigidität 535
Froschbauch, sog., bei Ascites 152
bei Vitamin D-Mangel 402
Frostbergsches Zeichen, Rö. Befund, Pankreascarcinom 148
Fruchtzucker und Diabetes mellitus 338
Fructosurie, alimentäre u. essentielle **353**
bei Leberinsuffizienz 353
Frühjahrsdermatitis bei Pellagra 407
Frühschmerz, sog., bei Ulcus pepticum oesophagi 16
bei Ulcus ventriculi 41
FSH 281, 322
s. follikelstimulierendes Hormon 279
Fundoplicatio u. Myotomie bei Kardiospasmus 13
transabdominale, bei Hiatushernie 34
Fundusveränderungen
bei GN 230
bei NS 223
bei Schwangerschaftsnephropathie 256
Funiculitis 272
Funiculo-Orchidolyse bei Testis mobilis 326
Funktionskreis, endokriner 277
Furadantin, Arzneimittelunverträglichkeit 588
Furunkulose bei Diabetes mellitus 335
Fußsohlenbrennen bei Diabetes mellitus 336
F 0-Wert s. Harnfarbwert 100

Gärungsdyspepsie **68**
Galaktosämie und Aminoacidurie 254
Galaktosebelastung, Leberfunktion 97
galaktosefreie Diät bei Galaktosurie 354
Galaktosurie, alimentäre u. essentielle **353**
bei Leberinsuffizienz 353
Gallenblasencarcinom 135
Gallenblasenempyem **133**
Gallenblasenpolypen 135
Gallenenzyme, sog., stark erhöht bei P.B.C. 118
Gallenfarbstoffwechsel 100
Gallenflüssigkeit, Elektrolytkonzentration 160
Gallengangsadenom 135
Gallengangsverschluß, Diff. Diagn. 109
komplett u. inkomplett 132
Gallenkolik 131
Gallensäurenstoffwechsel **100**
Gallensekretion **100**
Gallensteine *129*
und Fettleibigkeit 570
Morphologie u. Entstehungsursachen 131
Gallensteinkolik, Diff. Diagn. 144
Gallenwege, Anatomie u. Physiologie 129
Gallenwegsdyskinesien **134**
Gallenwegserkrankungen **129**
Gallenwegstumoren **135**
Gallereflux, Gallensteineinklemmung, akute Pankreatitis 142
Gamma-Globulinmangel bei NS 223
Gamma-Strahlen **464**
Ganglienblocker, Arzneimittelunverträglichkeit 586
Gangliosidosen **359**
neuroviscerale 360
Gangrän, diabetische 336
Ganzkörperbestrahlung **465**
s. Strahlenkrankheit 465
Gargoylismus 360, 369
Gasser-Syndrom s. hämolyt.-urämisches Syndrom 237
Gastrektomie, totale 55
—, bei Magencarcinom 50
Gastricsin 25
Gastrin **25**, 277
Wirkung **28**
Gastrinaktivität, immunchemische Analyse 31
Gastrinbildung, extragastrale 46
—, bei Zollinger-Ellison-Syndrom 40
Gastrinpeitsche, sog., bei Zollinger-Ellison-Syndrom 46
gastrinproduzierende Tumoren **149**
Gastritis **34**
akute **35**
—, Diff. Diagn. Digitalis 35
—, —, Salicylate 35
—, —, Sulfonamide 35
chron. **35**
—, bei Allergien 39
—, bei Diabetes mellitus 39
—, bei Diphtherie 39
—, bei Gallenwegserkrankungen 39
—, bei Lebercirrhose 39
—, bei Magencarcinom
—, bei Pankreatitis 39
—, bei Polyposis ventriculi 39
—, nach Ruhr 39
—, nach Scharlach 39
—, Therapie 39
—, bei Tonsillitis, chron. 39
—, bei Tuberkulose 39
—, bei Tumoren, extragastralen 39
—, nach Typhus 39
—, bei Ulcus 39
bei gastrointestinalen Allergien 438
hypersekretorische 38
hypertrophische 38
phlegmonöse 39

Gastrodiagnostik 29
Gastroduodenitis bei gastrointestinaler Allergie 438
Gastroenteritis, akute **64**
Gastroenteropathia exsudativa 39
gastrointestinale Allergien **438**
Gastrointestinaltrakt, Regulationsmechanismen, Synopsis *59*
Gastropathia exsudativa, Rö.-Befund *53*
Gastropathien, funktionelle **51**
Gastropexie bei Hiatushernie 34
Gastrophotographie 30
Gastroptose **34**
Gastroskopie **30**
bei Magencarcinom 50
Geburtshelferstellung, Hände, bei Hypoparathyreoidismus 303
Gedächtsnisschwäche bei Hypothyreose 294
Gefäßarrosion bei Oesophaguscarcinom 23
Gefäßerkrankungen, allergische **440**
Gefäßverkalkungen bei Steroidosteoporose 374
Gelbfieber, Diff. Diagn. 109
Gelenkbeschwerden bei Serumarthritis 443
bei Serumkrankheit 428
Gelenkschäden bei Caissonkrankheit 475
Gelenkschmerzen bei Caissonkrankheit 474
Gelenktuberkulose **382**
Gelenkveränderungen, degen., bei Alkaptonurie 356
bei Vitamin C-Mangel 409
Genitalfunktionen, vegetative Regulation 527
Genomtypus 517
Genußmittelwirkungsweise und vegetative Dysregulation 519
Gerinnungsfaktoren, Leber 98
bei Lebercirrhose 116
und NS 222
Germinalzellaplasie s. del Castillo-Syndrom *325*
Gesamtcholesterin, stark erhöht bei NS 220
Gesamtcorticoide, Urin, vermind. bei Sheehan-Syndrom 284
Gesamtlipide, stark erhöht bei NS 220
— — bei P. B. C 118
Gesamtsterblichkeit 567
Geschlechtschromatin 323
Geschlechtscyclus 322
Geschlechtsorgane, männliche **269**
Gesichtsfarbe, schlechte, bei IN 248
Gesichtsfeldausfälle bei Migräne 442
Gestose und Nierenfunktion 256
Getreideallergie 438
Gewebshormone 277
Gewebsverkalkung bei Magnesiummangel 169
Gewichtsabnahme bei Anorexia nervosa 366
bei Diabetes mellitus 332, 334
Malabsorptionssyndrom 68
obligate, bei polyurischer Phase, ANV 206
bei Phaeochromocytom 320
Gewichtszunahme bei Hypothyreose 293
GFR s. glomeruläre Filtrationsrate und Serumkreatinin u. -harnstoff *189*
Giant folds gastritis s. Riesenfaltengastritis 53
Gicht **391**
und Arteriosklerose 391
Diff. Diagn. 308
und Fettleibigkeit 570
und Harnsteine 263
sekundäre 394
Stadieneinteilung 391
Gichtmittel, Arzneimittelunverträglichkeit 583, 585
Gichttophi 394
Giftaufnahme, percutane u. perorale 491
Gigantismus **286**
Giovanetti-Diät bei chron. Urämie 215
Gittercyanose, sog., bei Pankreatitis, akuter 143
glanduläre Hyperplasie bei Zollinger-Ellison-Syndrom 28
Glaskörperblutungen bei Retinopathia diabetica 335
Glaubersalz bei Vergiftungen 492
GLDH 99
Gleithoden 325
Glénardsche Krankheit **82**
Gliadin aus Weizen- u. Roggeneiweiß 69
gliadinfreie Kost bei Sprue 70
Gliederschmerzen bei Caissonkrankheit 474
Glitzerzellen, sog., bei akuter Pyelonephritis 241
bei Pyelonephritis 201
19 S-Globuline 448
Globusgefühl im Hals, Diff. Diagn. 293
Glockenthorax bei Osteomalacie 377
bei Vitamin D-Mangel 402
glomeruläre Filtrationsrate s. GFR 190
Glomerulonephritis, akute 226, **227**
—, typische Anamnese, Synopsis 232
chron. **233**
—, Definition 227
diffuse, Allergie 443
—, Verlaufsformen, Synopsis *233*
exsudative, Definition 226
s. GN **226**
hämorrhag., Definition 226
herdförmige, Definition 226
membranöse **218**
—, Definition 226
Glomerulonephritis, perakute 226
postakute 226
proliferative **218**
—, Definition 226
Stadieneinteilung **226**
nach Streptokokkeninfekt 228
subakute 226
Glomerulosklerose, diabetische, Diff. Diagn. 234
—, s. Kimmelstiel-Wilson-Syndrom 335
Glomerulum *184*
Glomerulumläppchen, Querschnitt, Schema *227*
Glomustumor **521**
Glucagon 148, 279, 330
Glucagonbelastung bei Insulinom 349
Gluco-Amino-Phosphat-Diabetes 358
Glucocorticoide 279, **311**
Glucosebelastung 140
Glucose-Clearance 193, 200
Glucosetoleranz, herabgesetzte, bei chron. Urämie 215
Glucosetoleranztest 140
oraler u. intravenöser **334**
Glucosuria innocens **199**
Glucosurie **199**, 330
bei Diabetes mellitus 332
bei Lactosurie 354
bei Pankreatitis, akuter 143
renale **254, 352**
—, nach Cyanintoxikation 352
—, bei Fanconi-Syndrom 352
—, bei Glucoaminosäure-Diabetes 352
—, bei Nephritis 352
—, nach Phlorrizinintoxikation 352
—, bei Phosphatdiabetes 352
—, bei Pyelonephritis 352
—, nach Quecksilbersalzintoxikation 352
—, bei renalem Diabetes 352
—, bei tubulärer Nekrose 352
—, nach Uransalzintoxikation 352
Glucuronyltransferase 100
Glucuronyltransferasemangel 103
Gluten bei gluteninduzierter Enteropathie 69
gluteninduzierte Enteropathie s. Sprue, einheimische 69
Glycinurie 254
Glykogenmangelkrankheit **351**
Glykogennephrose bei Mb. v. Gierke 351
Glykogenose, hepato-renale **351**
Typ I s. Mb. v. Gierke 351
Typ II s. Mb. Pompe **352**
Typ III s. Leber-Muskel-Glykogenose 351
Glykogenose, Typ IV s. Amylopectinose **352**
Typ V s. Mb. Mc.Ardle **352**
Typ VI A und B 352
Glykogenspeichercirrhose bei Mb. v. Gierke 351
Glykogenspeicherkrankheiten **351**
Leber 125
Glykogenspeicherung bei Mauriac-Syndrom 337
Glykoside, Arzneimittelunverträglichkeit 585
GN s. Glomerulonephritis 223, **226**
GN, akute, diffuse, nach Coxsackie-B-Virusinfektionen 228
—, nach Echo-Virus-Infektionen 228
—, nach Fleckfieber 228
—, nach infekt. Mononucleose 228
—, klassische Symptome **228**
—, bei Lues 228
—, bei Malaria 228
—, nach Mb. Bang 228
—, nach Mb. Weil 228
—, monosymptomatische u. abortive 228
—, nach Staphylokokkeninfekten 228
—, nach Streptokokkeninfekten 228
—, bei Tuberkulose 228
—, nach Varicellen 228
Goldblatt-Mechanismus und RAAS 249
Gold-Präparate, Arzneimittelunverträglichkeit 585
Gonaden 277
Anatomie u. Physiologie **322**
Gonadendosis s. Strahlenbelastung 465
Gonadendysgenesie 328
Gonadotropine 322
Fehlen bei Sheehan-Syndrom 284
Gonokokkenperitonitis 153
Gonorrhoe **275**
Gonosomen 323
Goodpasture-Syndrom **236**
bei GN 230
Gordon-Test bei Enteropathie, exsudativer 73
bei Ménétrier-Syndrom 52
GOT 99
GOT-Erhöhung bei Barbituratvergiftung 494
GPT 99
Graafscher Follikel 322
Graefesches Zeichen bei Hyperthyreose 297
granulierte Cylinder 202
Granulocytenchemotaxisfaktor 453
Granulocytentransfusionen bei Strahlenkrankheit 466
Granuloma venereum, Diff. Diagn. 276
Grass 498
graues Spätstadium, sog., bei Hyperthermie 462
Graves disease s. Hyperthyreose 295

Grawitz-Tumoren, Niere **257**
Griseofulvin, Arzneimittelunverträglichkeit 584
Grubenwurm **79**
Grundumsatz, erhöht bei
Phaeochromocytom 320
bei Hyperthyreose 297
bei Hypothyreose 294
vermind. im Alter 577
vermind. bei Unterernährung 367
Gruppenpsychoanalyse **562**
Gruppenpsychotherapie **562**
Guanethidin, Arzneimittelunverträglichkeit 586
Gunn-Ratten, sog., und Ikterus 103
Guthrie-Test bei Phenylketonurie 356
Gynäkomastie bei
Chorionepitheliom 327
bei Conn-Syndrom 317
bei Klinefelter-Syndrom 324
bei Lebercirrhose 115

Haarausfall bei Hypoparathyreoidismus 303
bei Strahlenkrankheit 466
nach Thalliumintoxikation 502
Haarnadel-Gegenstrom-Multiplikationssystem **191**
Haarveränderungen bei Hypothyreose 293
Haarwuchs, spärlicher, bei Hyperthyreose 296
Haarzunge, schwarze, sog. 2
hämagglutinierende AK nach Penicillintherapie 431
Hämarthros bei Vitamin C-Mangel 410
Hämaskos bei Vitamin C-Mangel 410
Hämatemesis 32
bei Hiatushernie 33
bei Oesophagusvaricen 21
bei Ulcus pepticum oesophagi 16
bei Ulcus ventriculi 42
Hämaturie **200**
bei chron. Pyelonephritis 245
bei GN 228
bei UGT 263
Ursachen, Synopsis **201**
Hämochromatose und Diabetes mellitus 336
s. Siderophilie **124**
Hämodialyse bei akuter Leberdystrophie 114
bei ANV 207
bei chron. Urämie 215
s. HD **217**
bei Knollenblätterpilzvergiftung 492
bei Vergiftungen 492
Hämoglobincylinder 202
Hämolyse und akutes Nierenversagen 203
nach Essigsäureintoxikation 502
hochgradige, bei Gasser-Syndrom 237
nach Spülmittelvergiftung 502
Hämolyse nach Starkstromunfall 468
Hämolyt.-urämisches Syndrom s. Gasser-Syndrom 237
Hämoptoe bei GN 230
bei Goodpasture-Syndrom 236
hämorrhag. Diathese bei akuter Leberdystrophie 113
bei chron. Urämie 214
bei Cushing-Syndrom 315
bei Strahlenkrankheit 466
bei Vitamin C-Mangel 409
bei Viamin K-Mangel 404
Hämorrhoiden **92**
und Proktitis 92
Hämosiderinzellen, Sputum, bei Goodpasture-Syndrom 237
Hämosiderose bei Goodpasture-Syndrom 237
sekundäre, nach Bluttransfusionen 124
Hämospermie bei Prostatitis 270
Hafertag, sog., bei Diabetes mellitus 338
Haifischhaut, sog., bei Hypothyreose 293
Hairless women 328
Hakenkranz, Würmer 76
Hakenwurm **79**
Halbantigen s. Hapten 413
Halbelektrolytlösungen 166
Halluzinationen bei hypoglyk. Anfall 349
Halothan, Arzneimittelunverträglichkeit 586
Hamstergesicht, sog. 3
Hanotsche Lebercirrhose 117
Hapten s. Halbantigen 413
Harn, hochgestellter, sog., s. Oligurie 197
hypo- u. isosthenurischer 197
spezifisches Gewicht 185
Harnabgang bei akuter Oxydose 473
Harnalkalisierung bei ANV 210
Harnamylase, erhöht, bei Pankreatitis, akuter 143
Harndrang bei Hyperthermie 462
bei hypoglyk. Anfall 349
Harneiweiß 186
Harnelektrophorese bei NS 219
Harnfarbe, normale u. pathologische 185
Harnfarbwert s. FO-Wert (Heilmeyer) 185
reduzierter, s. FO-Wert 100
Harngries 264
Harnkonzentrierung u. -verdünnung, Schema *192*
Harnleiterstein, Rö.-Befund *266*
Harnleiterstenosen 260
Harnmenge, gesteigert bei polyurischer Phase, ANV 206
Harnosmolarität bei Diabetes insipidus 198
harnpflichtige Substanzen, Serumkonzentration, Normalwerte *191*
—, Tagesausscheidung, Urin *191*
Harn-pH 186
Harnretention bei Prostatahyperplasie 273
Harnröhrencarcinom 270
Harnröhrencondylome 270
Harnröhrenmißbildungen **269**
Harnröhrenpapillome 270
Harnröhrensaprophyten 238
Harnröhrenstriktur *269*
Harnsäurekonzentration im Serum **190**
Harnsäurekristalle, Niere, bei Cytostaticatherapie 263
Harnsäurespiegel, Normalwert 391
Harnsäuresteine *264*
Harnsäurestoffwechsel **391**
Harnsediment 186
angereichertes, bei UGT 263
quantitatives 187
Harnstau bei Nierentumoren 259
bei UGT 262
Harnsteinbildung bei idiopath. Hypercalciurie 376
Harnsteindiathese bei Gicht 392
Harnsteingebiete, endemische 263
Harnsteinleiden **263**
Harnsteintherapie **267**
Harnsteinwelle, sog. 263
Harnstoff **190**
Harnstoff-Clearance 193
Harnstop, akuter, Therapie 269
Harnstrahl, dünner, nach Beckenbrüchen 269
—, bei Blasenhalsadenom 269
—, bei Fibroelastose 269
—, nach Gonorrhoe 269
—, bei Harnröhrenklappen 269
—, bei Harnröhrenstriktur 269
—, bei Prostatacarcinom 269
Harnuntersuchung **185**
bakteriologische 187
Harnverhaltung, akute, bei Prostatahyperplasie 273
Harnwegsdiagnostik, röntgenol. 187
Harnwegstumoren **257**
Harnzuckerbestimmung bei Diabetes mellitus 334
Hartnupsche Erkrankung 254
Hartnup-Sydrom **355**
Haschich s. Marihuana 498
Hauptzellen (Parietalzellen) 25
Hausstauballergie 435
Haut, trockene, bei Sheehan-Syndrom 284
Hautblutungen bei chron. Urämie 214
Hautemphysem nach Oesophagusperforation 18
Hautfältelung, periorale, bei Sheehan-Syndrom 284
Hautfarbe bei chron. Pyelonephritis 245
bei chron. Urämie 214
dunkle, bei Hämochromatose 125
bei Hypothyreose 293
bei Mb. Addison 314
Hautkrankheiten, allergische **441**
Hautpigmentierung bei Mb. Jaffé-Lichtenstein 372
Hautschrift s. Dermographismus **524**
Hautschuppenallergie 434
Hautveränderungen bei chron. Urämie 214
bei Hypothyreose 293
bei Pankreatitis, akuter 143
bei Pellagra 406
bei Peutz-Jeghers-Syndrom 68
bei Phenylketonurie 356
bei Sudeck-Syndrom 384
nach Teilkörperbestrahlung **466**
typische, bei Barbituratvergiftung 494
bei Vitamin A-Mangel 400
HCG 322
s. Choriongonadotropine 279
HD s. Hämodialyse **217**
Headsche Zonen **522**
bei Gallensteinkolik 131
Heimdialyse 217
Heißhunger bei Hypoglykämie 342
Hemeralopie bei Vitamin A-Mangel 400
Hemianopsie bei Migräne 442
Hemmung und Persönlichkeit 516
Henderson-Hasselbalch-Gleichung, Nomogramm 176
Heparin 419
Heparinbehandlung bei thrombot.-thrombocytopen. Purpura 237
Heparine, Arzneimittelunverträglichkeit 586
Hepar lobatum s. Lebersyphilis 119
Hepatitis, aggressive oder progrediente 111
alkoholische 120
anikterische 108
cholestatische 108
chron. **111**
— aggressive 112
— — und Immunsuppression 455
— persistierende 112
—, primäre u. sekundäre 111
Diff. Diagn. **109**
epidemica, Serumhepatitis, Diff. Diagn., Synopsis *106*
— s. Virushepatitis **105**
fulminante **108**, 113
granulomatöse **112**
—, bei Brucellose 112
—, bei Lymphogranulomatose 112
—, bei Mb. Bang 112
—, bei Mb. Boeck 112
—, bei Tuberkulose 112
lupoide, s. chron. aggress. Hepatitis 112

Hepatitis, persisitierende 111
vgl. Virushepatitis 105
Hepatitisvirus A u. B 106
Hepatoduodenostomie bei sklerosierender Cholangitis 134
Hepatome 127
Hepatosen, cholestatische, nach Ajmalin 120
—, nach Cytostatica 120
—, Diff. Diagn. 109
—, nach Methyltestosteron 120
—, nach Ovulationshemmern 120
—, nach Phenothiazinen 120
Herdnephritis 228
allergische 443
Heredopathia atactica polyneuritiformis s. Refsum-Syndrom **361**
Hermaphroditismus verus 326
Hernie, paraoesophageale 32
Heroinintoxikation 499
Herpes genitalis, Diff. Diagn. 276
Herzglykoside, Arzneimittelunverträglichkeit 585
Herzinfarkt 567
und akutes Nierenversagen 203
bei chron. Urämie 214
bei CO-Intoxikation 504
bei Diabetes mellitus 336
bei Gicht 394
bei hypoglyk. Anfall 349
bei NS 222
Herzinsuffizienz, Diff. Diagn. 109
digitalisrefrakt., bei Hyperthyreose 298
bei Hyperthyreose 297
Herzkrankheiten, allergische **439**
Herz-Kreislauf-Gefäßleiden 567
Herzmassage, externe **477**
nach Starkstromunfall 469
Herzneurosen, sog. **529**
Herzrhythmusstörungen bei Unterkühlung 461
Herzstillstand bei Starkstromunfall 468
Herzvergrößerung bei Akromegalie 286
bei Beriberi 405
bei GN 229
Herzvitien und Flugmedizin 481
Hetero-Antigene 414
Heufieber 435
Heuschnupfen **435**
Hexamethylentetramin, Arzneimittelunverträglichkeit 589
HHL s. Hypophysenhinterlappen 279
Hiatus oesophagicus 5
Hiatushernie **15, 32**
oesophagogastrische 32
Rö.-Befund *16*
röntgenol. Nachweis 33
High-output liver failure, sog., bei NS 220
H-Ionensekretion bei chron. Pyelonephritis 246
Hirnblutungen bei akuter Bergkrankheit 482
Hirndrucksteigerung bei Hypoparathyreoidismus 303
Hirnleistungsschwäche, organisch-cereb. Defektsyndrom 538
Hirnödem bei Hyponatriämie 204
Hirnschaden, frühkindlicher u. kindlicher 540
nach Hungerdystrophie 540
hypoxämischer 540
toxischer 540
traumatischer 539
Hirntumoren, Diff. Diagn. 305
Hirschsprungsche Krankheit **82**
Hirsutismus **329**
bei AGS **316**
bei Cushing-Syndrom 315
idiopath., bei AGS 317
ovarieller 329
bei Stein-Leventhal-Syndrom 329
Hirtenstabfemur, sog., bei Mb. Jaffé-Lichtenstein 372
Hißscher Winkel, Refluxoesophagitis, Hiatushernie 16
Histalog 27
Histamin 277
s. Mediatorstoffe 418
Histaminabgabe, Leukocyten, s. Allergietestung 425
Histamininaktivierung, gestört bei Lebercirrhose 40
Histaminkopfschmerz, sog. 443
Histaminprovokationstest bei Phaeochromocytom 320
Histaminulcera, sog. 40
Histidinämie **358**
Histokompatibilitätsantigen 414
Histotoxicität, direkte 453
Hitzekollaps s. Sonnenstich **463**
Hitzekrämpfe **463**
und NaCl-Verlust 463
Hitzschlag **462**
s. Hyperpyrexie 463
d. Kurzwellentherapie 463
H-Ketten **414**
Hoden 279, 322
Hodenaplasie 324
Hodenatrophie, bilaterale, bei Klinefelter-Syndrom 324
bei Conn-Syndrom 317
bei Klinefelter-Syndrom *325*
bei Sheehan-Syndrom 284
Hodenbiopsie 323
Hodenbruch, Diff. Diagn. 271, 272
Hodendystopie 271
Hodennekrose nach Hodentorsion 272
Hodentorsion, akute 272
Hodentrauma, Diff. Diagn. 272
Hodentumoren **272, 327**
Höhenanpassung s. Flugmedizin **480**
im Gebirge **481**
Höhenhypoxydose 479
Höhen-Lungenödem 482
Höhenpolyglobulie bei chron. Bergkrankheit 483
Höhenzonen und Flugmedizin 479
Hörstörungen bei Mb. Paget 388
Holzgeistintoxikation **497**
Homocystinurie **357**
Homöostase, endokrinologische 277
Hookworm 79
Hordein aus Gersteneiweiß 69
Hormone, effektorische 277
glandotrope 277
kontrainsuläre 331
menschliche, Synopsis 279
Hormonmangel und Organinsuffizienz 279
Hormonnachweis im Blut 281
Hormonproduktion, humorale Steuerung 277
Hormonsubstitution bei Sheehan-Syndrom 285
Hormontherapie und Immunreaktionen **454**
Hormonüberschuß und Organüberfunktion 279
Hormonwirkungsmechanismus 279
Hornerscher Symptomenkomplex bei Oesophaguscarcinom 23
Hornersches Syndrom 523
Hornhautschädigung bei endokriner Ophthalmopathie 299
Hornissenstichallergie 433
Hühnerbrust bei Vitamin D-Mangel 402
Hülsenfrüchte 74
Hufeisenniere 259
Humatin bei Oesophagusvaricenblutung 22
Hundebandwurm 76
Hunger **366**
Hungergefühl bei hypoglyk. Anfall 349
Hungerkachexie **368**
Hungerödem **367**
Hungerversuch bei Hyperinsulinismus 148
bei Insulinom 349
Hustenreiz bei Caissonkrankheit 475
HVL-Ausfall, totaler **284**
HVL-Erkrankungen **283**
HVL s. Hypophysenvorderlappen 278
HVL-Insuffizienz, Diff. Diagn. 351
partielle, s. hypophysärer Zwergwuchs 285
hyaline Cylinder 201
Membranen nach Sauerstoffbeatmung, Säuglinge 473
Hydatidenschwirren, sog., bei Leberechinococcus 127
Hydramnion bei Diabetes mellitus 342
Hydrarthrosis intermittens **443**
Hydrocele funiculi spermatici 271
testis 271
Hydronephrose nach Harnsteineinklemmung 265
kongenitale 260
Hydropneumothorax nach Oesophagusspontanperforation 19
5-Hydroxyindolessigsäure bei Carcinoid 67
Hydroxyprolinausscheidung, erht. bei Hyperthyreose 297
vermind. bei Hypothyreose 294
Hypalbuminämie bei NS 220
bei Strahlenkrankheit 466
Hyperacidität bei funktionell. Verdauungsstörungen 532
Hyperaldosteronismus, primärer, s. Conn-Syndrom **318**
sekundärer **318**
—, bei Herzinsuffizienz 318
—, bei Lebercirrhose, Ascites 318
—, bei nephrot. Syndrom 318
Hyperaminoacidurie 354
hyperbare Therapie **477**
bei Caissonkrankheit 477
bei CO-Vergiftung 477
bei Gasbrand 477
bei Herzinfarkt 477
bei hypämischer Hypoxydose 477
bei Lungenüberdruckunfall 477
vor Tumorbestrahlung 477
Hyperbilirubinämie, funktionelle 103
—, Synopsis 104
posthepatitische 109
Hypercalcämie bei chron. Niereninsuffizienz 213
und chron. Pankreatitis 140
idiopath., Diff. Diagn. 308
bei Osteodystrophia fibrosa generalis. 377
Ursachen, Synopsis *175*
Hypercalcitonismus 310
Hypercalciurie, idiopath. 376
Hyperchlorämie, Ursachen, Synopsis *175*
Hypercholesterinämie mit Hypertriglyceridämie, Typ III 362
bei Sheehan-Syndrom 284
Typ II 362
Hypercorticismus, iatrogener 380
bei Mb. Cushing 288
Hyperemesis gravidarum, Diff. Diagn. 405
Hyperglykämie 330
diabetische, Ursachen 331
bei Pankreatitis, akuter 143
Hypergonadismus 323, **327**
weibl. **329**
Hyperhydration, hypertone, Definition 166
Hyperinsulinismus **148**
fetaler 350
Hyperkaliämie 173
bei ANV 204

Hyperkaliämie, bedrohliche, und Altinsulin 210
—, ANV-Therapie 210
—, und Ionenaustauscher 210
Hämodialyse 211
bei Mb. Addison 314
Natriumbicarbonattherapie 210
Natriumlactattherapie 210
Peritonealdialyse 211
bei Strahlenkrankheit 466
Hyperkapnie s. Kohlendioxydvergiftung **473**
Hyperkeratosen bei Vitamin A-Mangel 400
Hyperlipidämie
bei Mb. v. Gierke 351
bei NS 220
bei Pankreatitis, akuter 143
Hyperlipoproteinämien **358**
Einteilung nach Fredrickson, Lees **362**
primäre **362**
sekundäre 363
—, bei Alkoholismus 363
—, bei biliärer Lebercirrhose 363
—, bei Diabetes mellitus 363
—, bei Glykogenosen 363
—, bei Hyperthyreose 363
—, bei Nephrose 363
—, bei Pankreatitis 363
—, bei Schwangerschaft 363
—, bei Zieve-Syndrom 363
Hypermagnesiämie 171
Hypermotorik des Darmes bei Zollinger-Ellison-Syndrom 46
Hypernatriämie bei Conn-Syndrom 318
Ursachen, Synopsis *174*
hypernephroide Carcinome **257**
Hypernephrom **257**
Hyperosmolalität bei Diabetes mellitus 331
Hyperoxalurie, primäre, s. Oxalose 255
Hyperparathyreoidismus **306, 309**
und chron. Pankreatitis 140
Formen, Synopsis *379*
und Harnsteine 263
primärer **306**
quartärer 309
quintärer 309
sekundärer **309**
—, bei chron. Niereninsuffizienz 213
—, bei Hepatopathien 309
—, bei Nierenversagen 309
—, bei Pankreatopathien 309
—, bei Sprue 309
tertiärer 309
—, bei chron. Urämie 216
Hyperperistaltik 26
bei Dünndarmstenose 63
bei gastrointestinaler Allergie 439
Hyperphosphatämie bei Hypoparathyreoidismus 304
bei renaler Osteodystrophie 380
Hyperpnoe bei Hyperthyreose 297
Hyperpyrexie **462**
Hyperreflexie bei ANV 205
bei Hyperthermie 462
Hypersekretion bei akuter Gastritis 35
bei Reizmagen 51
Hypersensitivity angiitis 236
Hypertension, portale Entstehungsmechanismen, Synopsis **123**
portale, bei Lebercirrhose 115
Hyperthermie, exogene **462**
Hyperthyreose, Diff. Diagn. 65, 321, 334
s. Mb. Basedow **295**
Hypertonie, akute, bei GN 228, 230
anfallsartige, bei Phaeochromocytom 319
bei chron. Pyelonephritis 245
bei chron. Urämie 214
bei Conn-Syndrom 318
bei Cushing-Syndrom 315
essentielle 570
—, Diff. Diagn. 251
—, und RAAS 250
— und renovascul., Diff. Diagn. *252*
und Flugmedizin 481
bei Kimmelstiel-Wilson-Syndrom 335
kontinuierliche, bei Phäochromocytom 320
maligne, Diff. Diagn. 231
—, bei Gicht 393
—, und RAAS 250
bei NS 223
bei Pervitinintoxikation 498
portale, bei Mucoviscidose 146
primär renale, Verselbständigung, sog. 251
pulmonale, bei Mucoviscidose 146
renale **248**
—, Ursachen, Synopsis *249*
reninabhängige *250*
—, bei chron. Urämie 214
renoprive **251**
—, bei bilateraler Nephrektomie 251
salz-, wasserabhängige *250*
salzwasserabhängige, bei chron. Urämie 214
bei Schwangerschaftsnephropathie 256
bei Thalliumintoxikation 502
Therapie bei chron. GN 234
—, bei Schwangerschaftsnephropathie 257
Hypertriglyceridämie, calorieninduzierbare, Typ V 362
fettinduzierbare, Typ II 362
bei Gicht 394
Hyper- u. Hypohidrosis 525
Hyperuricämie **391**
bei CO-Vergiftung 392
bei Cytostaticatherapie 392
bei Endokrinopathien 392
bei Hypercholesterinämie Typ I 392
bei Ketosen 392
bei Leukämie 392
nicht gichtige 392
bei Niereninsuffizienz 392
bei Perniciosa 392
bei Pneumonie 392
bei Polycythämie 392
bei Psoriasis 392
bei Pyrazinamid 392
bei Sulfonamidsaluretica 392
Hyperventilation **531**
bei CO-Intoxikation 504
bei Hypoparathyreoidismus 303
Hyperventilationsversuch 526
bei Hypoparathyreoidismus 304
Hypervolämie bei Conn-Syndrom 318
Hypnotherapie **559**
Hypnotica, Arzneimittelunverträglichkeit 584, 586
Hypocalcämie und akute Pankreatitis 140
bei chron. Niereninsuffizienz 213
bei Hypoparathyreoidismus 304
Malabsorptionssyndrom 68
bei Ménétrier-Syndrom 52
bei Pankreatitis, akuter 143
bei renaler Osteodystrophie 380
Ursachen, Synopsis *175*
Hypocalcitonismus **310**
Hypo-Gamma-Globulinämie bei Strahlenkrankheit 466
Hypoglycaemia factitia 342
Hypoglykämie 148, 342
bei Ahornsirupkrankheit 348
bei akuter u. chron. Pankreatitis 350
nach Alkoholgenuß 348
bei A-Zellenmangel 348
bei B-Zellcarcinom 349
extreme, bei Alkoholintoxikation, Kinder 496
familiäre, leucinempfindliche 349
bei Fructoseintoleranz 348
bei Fructosurie 353
bei Galaktoseintoleranz 348
bei Glykogenmangelkrankheit 348
bei Glykogenspeicherkrankheit 348
bei Hunger 348
bei HVL-Ausfall 348
bei Hyperinsulinismus 348
bei Insulinom 349
Hypoglykämie bei Lebererkrankungen, finalen 348
bei Mb. Addison 314
bei Mb. v. Gierke 351
bei Muskelarbeit, schwerer 348
bei NNR-Insuffizienz 348
bei renaler Glucosurie 353
bei Sheehan-Syndrom 284
bei Spät-Dumping-Syndrom 350
spontane **348**
—, bei Dumping-Syndrom 56
Therapie 351
bei Tumoren 348
bei Unterernährung 367
Ursachen **348**
hypoglykämischer Anfall **349**
Hypogonadismus 271, 323
nach chron. Allgemeinerkrankungen 326
d. Cytostatica 326
bei Diabetes mellitus 327
bei HVL-Insuffizienz, partieller 285
hyper- u. hypogonadotroper 324
nach ionisierenden Strahlen 326
bei Kachexie 327
bei Lebercirrhose 327
nach Mumps 326
nach Östrogentherapie 327
primärer 324
sekundärer 326
nach toxischer Schädigung 326
nach Traumen 326
nach Wärmeeinfluß 326
Hypokaliämie 171
bei chron. Pyelonephritis 245
bei Coma hepaticum 104
bei Conn-Syndrom 318
bei Cushing-Syndrom 315
bei Cystinose 357
häufigste Ursachen, Synopsis 172
bei kardialen Ödemen 172
bei Leberkrankheiten 172
bei Ménétrier-Syndrom 52
nach Salidiuretica 172
bei Verner-Morrison-Syndrom 149
Hypolipoproteinämien **358**
primäre **361**
Hypomagnesiämie 305
Hyponatriämie und Hirnödem 204
bei NS 222
Ursachen, Synopsis *174*
Hypoparathyreoidismus **302**
Diff. Diagn. 402
latenter 304
Hypophosphatämie bei Osteodystrophia fibrosa generalis. 377
hypophysärer Zwergwuchs, Diff. Diagn. 295
s. HVL-Insuffizienz, partielle 285
Hypophyse 277, 513

Hypophysenadenom, basoph., und Diabetes mellitus 333
Hypophysenhinterlappen s. HHL 279
Hypophysenvorderlappen, Hormonsekretion, Synopsis *280*
s. HVL 278
Hypophysin bei Diabetes insipidus centralis 197
Hypopituitarismus s. Sheehan-Syndrom 328
Hypoproteinämie, idiopath., s. Enteropathie, exsudative **73**
bei Kimmelstiel-Wilson-Syndrom 335
nach Magenoperation 55
bei Mb. Crohn 67
bei Ménétrier-Syndrom 52
bei NS 219
Hyposthenurie bei polyurischer Phase, ANV 206
Hypothalamus 277
Hypothalamuserkrankungen **281**
Hypothalamus-Hypophysen-System **279**
Hypothermie 461
Hypothermiebehandlung bei Barbituratvergiftung 495
Hypothyreoidismus d. Hypoproteinämie bei NS 222
Hypothyreose **293**
Diff. Diagn. 351
bei HVL-Insuffizienz, partieller 285
nach Hyperthyreosetherapie 293
d. Jodmangel 293
kongenitale 293
nach Strumektomie 293
nach Thyreoiditis 293
hypothyreotisches Koma 294
bei chron. Urämie 214
bei Hypothyreose 293
bei Mb. Addison 314
bei Sheehan-Syndrom 284
Hypo- u. Hyperkaliämie bei Pankreatitis, akuter 143
Hypovitaminosen, iatrogene **410**
Hypovolämie bei Dumping-Syndrom 56
Hypoxämie und Flugmedizin 478
Hypoxanthin-guanin-phosphoribosyltransferase-Mangel bei Gicht 392
Hypoxie und Flugmedizin 478
Hypoxydose, alimentäre 479
und Flugmedizin 478
histotoxische 479
hysterische Phänomene bei Frauen 515

ICSH 281, 322
ICSH sive LH s. zwischenzellstimulierendes Hormon 279
Icterus catarrhalis **105**
Icterus juvenilis intermittens (Meulengracht) **103**
Icterus simplex **105**
Idealgewicht für Frauen 576
für Männer 575
Idiotie, kongenit., mit Amaurose 359
Ikterus **102**
Diff. Diagn. 98, 102
—, Synopsis **110**
extrahepatischer, Diff. Diagn. 109
bei Fructosurie 353
hämolytischer, nach Virushepatitis 111
intrahepatischer 102
bei Pankreatitis, akuter 143
prä- u. posthepatischer 102
Regurgitationsikterus 103
Retentionsikterus 102
und Schwangerschaft 121
Shunt-Hyperbilirubinämie 102
Synopsis *102*
Überproduktionsikterus 102
Verdinikterus 108
Ileitis regionalis s. Mb. Crohn **66**
terminalis acuta 66
Ileocöcalklappenprolaps 82
Ileocöcaltumor bei Dünndarmtuberkulose 65
Ileo-Colitis 84
Ileus bei Coloncarcinom 93
s. Darmverschluß **63**
bei Hypokaliämie 172
bei Mb. Crohn 66
Ileus, mechanischer **63**
—, d. Carcinome 63
—, d. Hernie, eingeklemmte 63
—, d. Narbenstrikturen 63
Ileus, paralytischer **64**
—, bei akuter Pankreatitis 144
—, bei Bauchtraumen, stumpfen 64
—, bei Colitis ulcerosa 86
—, bei Darmgefäßveränderungen 64
—, bei Gallensteinkolik 63
—, bei Hodenverletzungen 64
—, bei Nierensteinkolik 63
—, bei Ovarialcysten, stielgedrehten 64
—, bei Pankreatitis 64
—, bei Peritonitis, diffuser 63, 152
—, bei Uterustumoren 64
bei Rectumcarcinom 93
Ileus, spastischer, bei Bleivergiftungen 64
—, bei Porphyria acuta 64
Iminoglycinurie 355
Immunantwort, Primär- u. Sekundärantwort 417
Immunglobuline **414**
IG A **414**
IG D **414**
IG E **414**
IG G **414**
IG M **414**
Ig G-Antikörper, Aufbau *415*
Immunisierung, Mechanismus **448**
Immunität, celluläre 449
Definition **412**
humorale 449
immunkompetente Zellen 416
Immunmechanismus, fragl., bei NS 219
Immunoblast 448
und Antikörperbildung 415
Immunogenität 413
Immunopathologie **447**
Immunpräcipitatbildung 418
Immunreaktion, Beeinflussungsmöglichkeiten **453**
celluläre **451**
cytotoxische 450
histotoxische 450
humorale 450
pathogene **450**
sekundäre, s. anamnestische Reaktion 448
vom Sofforttyp 418
vom Spättyp 418
Immunseren, Serumschock 428
Immunsuppressiva **449**
bei chron. aggress. Hepatitis 455
bei chron. GN 234
bei Goodpasture-Syndrom 230, 237
bei Immunovasculitis **457**
und Immunreaktionen **455**
bei lupoider Hepatitis 113
bei Mb. Crohn 67
bei NS 219, 223
Immuntoleranz **449**
Impotentia coeundi nach Priapismus 271
Impotenz 535
bei Hämochromatose 125
Inanition bei Magencarcinom 50
Inappetenz, hochgradige, Ernährung 75
psychogene **366**
Indocyaningrün 100
Induratio penis plastica 271
Infantilismus 324
renaler 380
sexueller 326
Infektanfälligkeit bei ANV 205
bei Unterernährung 368
Infektionsallergie **444**
Informationsträger, endokrinolog., s. Hormone 278
Infrarot-Star 464
Infrarotstrahlentherapie 464
Infusionslösungen, übliche **178**
Infusionspyelogramm **188**
Inhalationsallergene **434**
inhalativer Antigenpneumometrietest **425**
INH und Vitamin B_6 407
Inkompatibilitäten, Arzneimittelunverträglichkeit 581
IN s. Nephritis, chron. interstitielle **247**
Insektenstauballergie 434
Insektenstichallergie **433**
Insektizide, Arzneimittelunverträglichkeit 586
Inselhyperplasie, sog., bei Verner-Morrison-Syndrom 149
Inselzelltumoren **148**
Insuffizienzcylinder, sog., bei Niereninsuffizienz, finaler 202
Insulin 279
menschliches, Aminosäuresequenz 330
Insulinämie bei Insulinom 349
Insulinallergie 431, **341**
vom Sofforttyp 431
vom Spättyp 432
Insulinbedarf, täglicher 330
Insuline, Arzneimittelunverträglichkeit 586
Wirkungsunterschiede 340
Insulinhypoglykämie bei Sheehan-Syndrom 284
bei STH-Mangel **286**
Insulinhypoglykämietest 314
Insulinlipodystrophien 432
Insulinmangel **329**
intermediär. Stoffwechsel *331*
insulinproduzierende Tumoren **148**
Insulinresistenz **341**, 432
Insulinsekretion 330
Insulintherapie **340**
bei Coma diabeticum 347
Komplikationen 341
Insulinwirkung, Synopsis *331*
verminderte, Synopsis *345*
Intact-nephronhypothese bei chron. Niereninsuffizienz 112
Intelligenz, herabgesetzte, bei Klinefelter-Syndrom 325
Intelligenzdefekte bei Phenylketonurie 356
Intentionstremor bei Hyperthyreose 298
Intermediärinsulin 340
Intestinalisation, sog. 26, 38
Intracutanprobe **424**
Intracutan-Test **426**
intrahepatischer Block, Leber 122
Intrinsic-Factor **26**, 408
Intrinsic Factor-Mangel bei Perniciosa 408
bei Sprue, tropischer 408
Intubation, endotracheale, bei Vergiftungen 491
Inulin-Clearance 193
Invagination des Darmes 63
Inversionsgastroskopie bei Magencarcinom 50
Involutionsosteoporose, präsenile u. senile **373**
Rö. Befund *373*
Ionenaustauscher bei Hyperkaliämie 210
Iridocyclitis bei Colitis ulcerosa 86
Irradiationsphänomen 513
Ischuria paradoxa bei Prostatahyperplasie 273
Iso-Antigene 414
Isochromosom 328

Isomaltase 60
Isomaltose 60
Isoniacid, Arzneimittelunverträglichkeit 586
Isosthenurie bei polyurischer Phase, ANV 206
Isotopendiagnostik, Pankreas 138
Isotopennephrogramm *189*, 252
Isotopennephrographie, ^{131}Jod-Hippuran 188
i.v.-Urogramm **188**

Jackson-Anfälle bei hypoglyk. Anfall 349
Jejunoileitis Crohn 66
Jejunum-Colon-Fistel nach Magenoperation 54
^{127}Jod und ^{131}Jod s. PBJ
^{131}Jod-Bengalrot 101
^{131}Jod-Hippuran 188
Jodumsatz 291

Kachexie bei Magencarcinom 50
Kälteempfindlichkeit bei Hypothyreose 293
Kälteschäden, örtliche 461
Kältetod 461
Käseallergie 438
Kahnbauch, sog., bei Peritonitis 152
Kalium 158
Kaliumhaushalt 171
Kaliumsubstitution **178**
bei Coma diabeticum 347
diätetische 173
Kaliumvergiftung bei ANV 204
Kaliumverlust bei chron. Pyelonephritis 245
bei polyurischer Phase, ANV 206
Kalkmetastasen, Haut, bei Hyperparathyreoidismus 307
Kalkstickstoff, Arzneimittelunverträglichkeit 582
Kallidin **142**
Kallikrein 138, 142
Kallikreinogen 138, 142
Kallmann-Syndrom 326
Kammerdefibrillation, elektrische **469**
Kammerflimmern nach Starkstromunfall 468
bei Unterkühlung 461
Kardia **6**
Kardiainsuffizienz **33**
Kardiaring, Sprengung bei Kardiospasmus 12
Kardiomyotomie bei Kardiospasmus 12
Kardiospasmus 532
chron. 9
bei Magnesiummangel 170
s. Oesophagusdilatation, idiopath. 10
Kardioversion **469**
Karenzprobe, Allergietestung **424**
Kartenherzbecken bei Osteomalacie 377
Kartoffel-Ei-Diät, sog., bei chron. Urämie 215
Kaskadenmagen **34**
Kastrationssyndrom 324
Katabolismus und ANV 204
Katarakt bei Diabetes mellitus 336
bei Galaktosurie 353
bei Hypoparathyreoidismus 303
bei Tubulopathie 254
Katastrophenmedizin **484**
Katastrophenreaktion 554
Katecholaminausscheidung bei Phaeochromocytom 320
Katecholaminausschüttung bei hypoglyk. Anfall 349
Katecholaminbiosynthese, Synopsis 321
Kationen 158
Katsch-Probetrunk 27
Katzenleberegel 128
Kaufmann-Kur bei Unfruchtbarkeit 328
Kausalgie **521**
Kehlkopfneurose **531**
Keilexcision, Ovar, bei Stein-Leventhal-Syndrom 329
Keimdrüsen 322
Keimdrüseninsuffizienz und Diabetes mellitus 337
Keimzahlbestimmung nach Kass bei Pyelonephritis 238
Kelchhalsstenose bei UGT 262
Keratomalacie bei Vitamin A-Mangel 400
Ketoacidose bei Coma diabeticum 344
Ketogenese bei Coma diabeticum, Synopsis 344
Ketonämie bei Coma diabeticum 344
Ketonkörpernachweis bei Diabetes mellitus 334
Ketosteroidausscheidung, erhöht bei AGS 317
17-Ketosteroide, Normalwerte 313
Khat 498
Kienböcksche Lunatummalacie 383
Kimmelstiel-Wilson-Syndrom **335**
Kineradiographie bei Magencarcinom 49
Kinetosen **483**
d. anguläre Beschleunigung 484
und Flugmedizin 483
d. Lateralbeschleunigung 484
d. Transversalbeschleunigung 483
d. Vertikalbeschleunigung 484
Kinine **142**, 277
s. Mediatorstoffe 418
Kissing ulcerus, sog. 41
Kitt-Niere, pyonephrotische, bei UGT 262
Kletterkurve, sog., bei Ulcus duodeni 45
Klimakterium **329**
virile, sog. 273, 326
Klinefelter-Syndrom 324
Klopfschmerz, Nierenlager, bei akuter Pyelonephritis 241
Kluthe-Diät bei chron. Urämie 215
Knochen, Inaktivitätsatrophie 374
Knochenatrophie bei Sudeck-Syndrom 384
Knochenbiopsie bei Hyperparathyreoidismus 307
Knochencarcinose 387
Knochenchondromatose **370**
Knochencysten 386
Knochendysplasie, fibröse, bei Mb. Jaffé-Lichtenstein 372
Knocheneinschmelzung, kalte, s. Knochentbc. 382
Knocheneiterungen
nach Mb. Bang 381
nach Paratyphus 381
nach Typhus abdominalis 381
Knochenerweichung bei Mb. Paget 389
Knochenfibrome 385
Knochengeschwülste, parostale 387
Knochengummen 382
Knochenhämangiome 385
Knocheninfarkt **383**
bei Caissonkrankheit 383, 475
nach Cortisontherapie 383
bei Hypercorticismus 380
bei iatrogenem Hypercorticismus 380
Knochenkrankheiten **369**
Knochenlues **382**
erworbene 382
konnatale 382
Knochenmark und Antikörperbildung 415
Knochenmarktransplantationen bei Strahlenkrankheit 466
Knochenmetastasen 387
und Harnsteine 263
Knochennekrosen, aseptische **383**
—, bei iatrogenem Hypercorticismus 380
nach Osteomyelitis 381
Knochenschmerzen bei Magersucht 367
Knochensequester nach Osteomyelitis 381
Knochentuberkulose **381**
Knochentumoren, benigne 384
maligne 386
Knochenveränderungen bei Vitamin C-Mangel 410
Knollenblätterpilzvergiftung und akute Leberdystrophie 113
Knopflochpylorus, sog. 43
Knorpelmatrize, sog. 369
kochsalzarme Diät bei chron. Urämie 215
kochsalzarme und streng kochsalzarme Diät, Definit. 172
Köhlersche Erkrankung 383
Körperflüssigkeiten, Elektrolytkonzentration *160*
Körper, menschlicher, Gesamtmasse, chem. Analyse 164
—, Pufferkapazität *176*
Körpergewicht **364**
Körperwasser, Elektrolytkonzentration, Synopsis *157*
Gesamtmenge 157
Kohlenhydrataustauschtabelle 338
Kohlenhydratstoffwechsel **330**
gestört bei Thiaminmangel 404
Kohlenhydratstoffwechselstörung, hepat., Diff. Diagn. 334
Kohlenhydratzufuhr im Alter 577
Kohlenmonoxyd und Suicidversuch 489
Kohlenmonoxydintoxikation **503**
Kohlensäure 176
Kohlenwasserstoffe, chlorierte, Intoxikation **501**
Koliken bei akuter hepat. Porphyrie 125
bei alimentärem anaphyl. Schock 438
Kollagenosen und Niere **235**
Koller-Test 98
Koma bei akuter Leberdystrophie 113
bei Benzinintoxikation 500
bei CO-Intoxikation 504
bei GN 230
hyperosmolares 335
—, bei ANV 205
—, bei Coma diabeticum 347
bei Hypokaliämie 172
ketoacidotisches 335
Kommotionssyndrom **543**
Komplement C′ 418
Komplementbindung, Schema 418
Komplementfixation 451
Kongelationen **461**
Konservierungsmittelallergie 438
Kontaktallergie **444**
Kontaktdermatitis **445**
bei Arzneimittelallergie 429
häufigste Ursachen, Synopsis *446*
nach Penicillintherapie 431
Konversionsneurose 547
Konzentrierungsversuch, Niere **191**
Koordinationsstörungen bei Hypoxydose, Flugmedizin 479
Koprolithen s. Kottumoren 91
Kottumoren, sog. 91
Krämpfe bei Hypoglykämie 342
tonisch-klonische, bei E 605-Vergiftung 501
Krampfanfälle, generalisierte, bei akuter Oxydose 473
bei Hyperthermie 462
bei Phenylketonurie 356
Krampfbereitschaft 526
Krampftod bei Strahlenkrankheit 466
Krankheiten, Exacerbation, im Hochgebirge 482
Kreatinin, endogenes 190
Kreatininanstieg bei Chloridverlust 166
bei Natriumverlust 166
Kreatinin-Clearance 193
Kreatininerhöhung bei Barbituratvergiftung 494
Kreislaufkollaps bei Schlafmittelvergiftung 493

Kretinismus **295**
Diff. Diagn. 402
Kreuzschmerzen bei Ulcus duodeni 45
Krötenhaut, sog., bei Vitamin A-Mangel 400
Kropf s. Struma **292**
Kropfherz, sog. 292
Kryptorchismus 271, **325**
Küchmeister-Test bei Vitamin C-Mangel 410
künstliche Niere, sog. **211**
Kupfer, Serum, Normalwert 110
Kupfererhöhung bei Colitis ulcerosa 84
bei Malignom 110
bei P.B.C. 118
bei Wilsonscher Sklerose 117
Kupfermangel bei NS 222
Kupferverminderung bei Enteropathie, exsudativer 73
Kurzgliedrigkeit bei Chondrodystrophie 369
Kurzwellentherapie 463
Kußmaulsche Atmung bei Coma diabeticum 346
Kwashiorkor 115, **368**
Diff. Diagn., NS 220
Kyphose bei Hypogonadismus 324

Lacklippen, sog., bei Lebercirrhose 115
Lactacidose 347
Diff. Diagn. 346
Lactase 60
Lactaseaktivität 72
Lactasemangel, sekundärer 71
—, bei B_{II}-Magen 71
—, bei Enteritis, chron. 71
—, bei Sprue 71
—, bei Strahlenenteritis 71
Lactasemangelsyndrom **71**
Lactoflavin 405
Lactose 60
Lactoseintoleranz bei Lactasemangel 354
Lactose-Malabsorption **71**
Lactose-Resorptionstest **61**
Lactose-Toleranztest 71
Lactosurie **354**
Lactotropin s. LTH 279
Lähmungen bei akuter hepat. Porphyrie 126
Laennecsche Cirrhose 114
Läppchenprobe, Allergietestung 426
Lärmschäden **487**
Lärmschutz 487
Lävallorphan bei Vergiftungen 491
Lagophthalmus bei endokriner Ophthalmopathie 299
bei Hyperthyreose 297
Lamblia intestinalis 79
Lambliasis **79**
Langerhanssche Inseln 277, 330
Langzeittherapie, antibiotische, bei chron. Pyelonephritis 247
Lanzscher Punkt s. Appendicitis 88
Laparoskopie **101**, 139
bei Lebercirrhose 117
bei Metastasenleber 127
Methodik **151**
LAP, stark erhöht bei P.B.C. 118
Larodopa, Arzneimittelunverträglichkeit 586
Larynxkrämpfe bei Hypoparathyreoidismus 303
Laserstrahlen 464
LATS 296
s. Long Acting Thyroid Stimulator 291
Laugenintoxikation **502**
Laurence-Moon-Biedl-Syndrom 282
Laxantien bei Oesophagusvaricenblutung 22
bei Vergiftungen 492
LDH 99
Leber, äußere Untersuchung 96
Anatomie u. Physiologie 95
Ausscheidungsfunktion **100**
Entgiftungsfunktion, Hippursäureprobe 101
und Schwangerschaft 121
Topographie *97*
Leberabsceß **119**
bei Amöbenruhr 119
bei Appendicitis 119
bei Colitis ulcerosa 119
bei Pylephlebitis 119
Leberausfallskoma **104**
Leberblindpunktion **101**
und Chilaiditi-Syndrom 82
Lebercarcinom, primäres 127
—, bei Lebercirrhose 117
Lebercirrhose **114**
besondere Formen 117
biliäre 114, **117**
—, feinknot., bei Mucoviscidose 146
cholangitische 134
und Diabetes mellitus 336
Diff. Diagn. 295
bei Galaktosämie 117
bei Hämochromatose 117, 125
und Histamininaktivierung, gestörte 40
bei Leber-Muskel-Glykogenose 351
bei Mb. Banti 117
bei Mb. v. Gierke 351
posthepatitische 111, 114
postnekrotische 114
primär biliäre (P.B.C.) 114, **117**
splenomegale 118
Therapie 118
bei Tyrosinose 356
bei Wilsonscher Sklerose 117
xanthomatöse, biliäre 118
Leberdelir 104
Leberdiagnostik, bioptische 101
Suchteste *101*
Testbatterien, sog. *101*
Leberdurchblutung, Meßmethoden 97
Leberdystrophie, akute, bei CCl_4-Intoxikation 113
—, bei Chloroformintoxikation 113
—, bei Knollenblätterpilzvergiftung 113
Leberdystrophie, akute, bei Phosphorintoxikation 113
— u. subakute **113**
—, bei Virushepatitis 113
Leberechinococcus **127**
Lebergel 128
Leberendotheliome, maligne 127
Lebererkrankungen, Diff. Diagn. 351
Leberexstirpation, totale 97
Leberfibrosen bei Mucoviscidose 146
Leberfunktionen **97**
Leberfunktionsproben, sog., Fettstoffwechselunters. 99
bei Lebercirrhose 116
s. Eiweißstoffwechsel 98
s. Koller-Test 98
s. Quick-Wert 98
s. Serumfermente 98
Lebergeruch, Atemluft, bei akuter Leberdystrophie 113
Leberkavernome 127
Leberkoliken, sog. 116
Leberkoma **104**
endogenes u. exogenes 104
bei Mucoviscidose 146
Leberkrankheiten **95**
Leberläppchen 96
Leber-Muskel-Glykogenose **351**
Leberpathologie **97**
Leberperfusion, heterologe, bei akuter Leberdystrophie 114
Leberschäden, alkoholbedingte 120
toxische 120
—, d. Arsen 120
—, d. Atophan 120
—, d. CCl_4 120
—, d. Chloroform 120
—, d. Phalloidin 120
Leberschädigung d. Chlorkohlenwasserstoffe 500
bei Colitis ulcerosa 84
Leberstupor 104
Lebersyphilis **119**
Leberszintigramm *97*
Leberszintigraphie bei Metastasenleber 127
Lebertuberkulose **119**
Lebertumoren **127**
Lebervenenthrombose **122**
Leberveränderungen bei Porphyria cutanea tarda 126
Lebervergrößerung bei Akromegalie 286
Diff. Diagn. 101
bei Galaktosurie 353
bei Lebercirrhose 115
bei Mauriac-Syndrom 337
bei Mb. Hand-Schüller-Christian 390
bei Mb. v. Gierke 351
Leberverhärtung, Diff. Diagn. 101
Leberzerfallskoma **104**
nach Knollenblätterpilzvergiftung 503
LE, Diff. Diagn. 231, 394
LE-Niere, Diff. Diagn. 234
sog. 235
LE-Syndrom bei Arzneimittelallergie **429**
Leermedikation 554
Leichenfinger 530
Leichtketten 414
Lendenschmerz bei akuter Pyelonephritis 241
Leontiasis ossea bei Mb. Jaffé-Lichtenstein 372
Lesch-Nyhan-Syndrom 392
Leucinose **357**
Leukämie nach chron. Strahlenschädigung 467
und Stomatitis ulcerosa 1
Leukocytenagglutinationstest, Allergietestung 425
Leukocytenantikörper 440
Leukocytencylinder 202
im Harn 201
Leukocytopenie bei Strahlenkrankheit 466
Leukocytose bei Barbituratvergiftung 494
bei CO-Intoxikation 504
bei Coma diabeticum 346
Leukodystrophie, metachromatische **360**
Leukoplakie, Mundschleimhaut, Präcancerose 2
Leukotaxin s. Mediatorstoffe 418
Leukurie **201**
Leydigsche Zwischenzellen 322
Leydigzell-Tumoren 327
Leydig-Zwischenzelltumor 272
LH 281, 322
s. ICSH 279
Libido 323
fehlende, bei Hypogonadismus 324
Libidostörungen bei kongestiver Orchitis 270
Libidoverlust bei AGS 317
bei Conn-Syndrom 317
bei Hypothyreose 294
bei Sheehan-Syndrom 284
bei Unterernährung 367
Lichtcoagulation, Therapie bei Retinopathia diabetica 335
Lichtdermatose bei Porphyria cutanea tarda 126
Lichtscheu bei Methylalkoholintoxikation 497
Lichtstrahlenschädigung 464
Lidödeme bei Allergien 230
bei endokriner Ophthalmopathie 299
bei GN 230
bei Hyperthyreose 297
bei Hypothyreose 293
bei infekt. Mononucleose 230
bei Trichinose 230
bei Unterernährung 367
bei Urticaria 230
Lingua dissecata sive scrotalis 2
geographica 2
villosa nigra 2
Linksinsuffizienz und Flugmedizin 481
Linksschenkelblock, kompl., und Flugmedizin 481
Linsendislokation bei Homocystinurie 357
Lipase **138**

Lipidurie bei NS 223
Lipocaic bei Fettleber 121
Lipodystrophia progressiva, Diff. Diagn. 367
Lipodystrophie, Diff. Diagn. 367
bei Insulintherapie 341
Lipoidnephrose, reine 223
Lipoidosen 358
Einteilung, Synopsis **359**
Lipoidspeicherkrankheiten **358**
Lipolyse bei Diabetes mellitus 332
verstärkt bei Phaeochromocytom 320
β-Lipoproteine bei NS 220
lipotrope Faktoren 100
Lippenpigmentierung, dunkle, bei Peutz-Jeghers-Syndrom 27
Lippenveränderungen bei Vitamin B_2-Mangel 406
Liquor, Elektrolytkonzentration 160
Liquordruck, erhöht bei Hitzekollaps 463
lithogenetische Substanzen 263
Lithotriptor bei Blasensteinen 267
L-Ketten **414**
L-Leucinbelastung bei Insulinom 349
Löffler, eosinoph. Infiltrat, bei Spulwurmbefall 78
Long Acting Thyroid Stimulator s. LATS 291
Long u. short feedback s. endokrine Regelung 278
Loosersche Umbauzonen, sog., bei Osteomalacie 377
Lorain-Smith-Effekt bei akuter Oxydose 473
Lordoseversuch bei lordotischer Proteinurie 199
Loslaßschmerz, sog., s. Appendicitis 88
LRH 279
LSD-Intoxikation **499**
LTH 281, 322
s. Lactotropin 279
Lues **275**
Lues connata, Diff. Diagn. 402
Luftembolie, cerebrale, bei Caissonkrankheit 476
Luftschlucken bei funktionell. Verdauungsstörungen 532
Luftsichel unter dem Zwerchfell, Diff. Diagn. 143
bei Ulcusperforation 45
Lungenabsceß bei Mucoviscidose 146
Lungenembolie und akutes Nierenversagen 203
Lungenfibrose bei Goodpasture-Syndrom 237
nach lokaler Bestrahlung 467
Lungenhämosiderose, idiopath., Diff. Diagn. 237
Lungenödem, akutes Höhen-Lungenödem **482**
bei ANV-Therapie 210
bei Benzinintoxikation 500
nach Brandgasintoxikation **504**
Lungenödem bei E 605-Vergiftung 501
interstitielles, bei chron. Urämie 214
—, bei Wasservergiftung, sog. 166
bei Thalliumintoxikation 502
Lungenschädigung d. Barotrauma 471
Lupus erythematodes visceralis 454
Lupus-Nephritis, sog. 235
Lustsches Zeichen bei Hypoparathyreoidismus 304
Lymphadenitis mesenterialis Masshof 65
Lymphangiektasien bei Enteropathie, exsudativer **73**
Lymphfisteln bei Enteropathie, exsudativer **73**
Lymphknoten und Antikörperbildung 415
Lymphocyten und Antikörperbildung 415
immunkompetente 453
Lymphocytenmigrationshemmtest, Allergietestung 427
Lymphocytentransformationstest, Allergietestung 426
Lymphocytose bei Unterernährung 367
Lymphogranulomatose, Leber 119
Lymphogranuloma venereum inguinale 276
Diff. Diagn. 86
Lymphome bei Mb. Whipple 72
bei Serumkrankheit 428
Lymphopenie bei Cushing-Syndrom 315
bei Enteropathie, exsudativer 73
bei Strahlenkrankheit 466
Lysergsäurediäthylamid LSD 499
Lysin 355

Madenwurm **78**
mäq s. Milliäquivalent **159**
Magen, Anatomie u. Physiologie **25**
Entleerungszeit 26
operierter **53**
Rö.-Untersuchung 29
Magenatonie, komplette 64
Magenausheberung, fraktionierte 27
Magenbrennen bei gastrointestinalen Allergien 438
Magencarcinom **47**
gastroskop. Befund **49**
Rö.-Befund *48*, *49*
versenkte Nische, sog. 48
Wandstarre 48
Magenentleerungsstörungen nach Magenoperation 54
Magenenzyme 25
Magengrippe, Diff. Diagn. 108
Magenhypo- oder -atonie bei gastrointestinaler Allergie 439
Magenkrankheiten 31
Magenneurosen **532**
sog., s. Reizmagen, nervöser 51
Magenperforation, Diff. Diagn. 64
Magenpolypen 46
Magenresektion, $^2/_3$, nach Billroth, I oder II 45
Magensäurestimulierung d. Betazol 27
Magensaft, Elektrolytkonzentration 160
Gesamtacidität 27
Gesamtsekretion 27
Magensaftanalyse bei chron. Gastritis 38
Magensaftsekretion nach Pentagastrin *28*, *29*
Magensarkom **51**
Magensaugbiopsie **30**, *36*, *37*
bei akuter Gastritis 35
Magenschleim, Zusammensetzung **26**
Magenschleimhaut, Histologie 25
path., histol. Befund 38
sekretor. Funktionsanalyse 27
Magenschleimhautatrophie, Perniciosa 26
Magenschleimhauterosionen bei gastrointestinaler Allergie 438
Magenschleimhauthyperämie bei gastrointestinaler Allergie 438
Magenschleimhauttuberkulose, Diff. Diagn. 50
Magenschmerzen, nahrungsabhängig 32
Magenspülung, gezielte, Carcinomdiagnostik 30
Problematik **491**
Magenstraße, sog. 25
Magenstumpf-Carcinom 56
Magensyphilis, Diff. Diagn. 50
Magentumoren **46**
Magenuntersuchung, Pharmakoradiographie 29
Magenvaricen 21
Magenverweilsonde 75
Magenvolvulus **34**
Magersucht **364**, 366
bei Anorexia nervosa 366
Magnesium 158
und Myokardstoffwechsel 169
physiol. Wirkung **168**
Magnesium-Ammoniumphosphatsteine *264*
Magnesiumbestimmung 167
Magnesiummangel 579
Magnesiummangelsyndrom bei Alkoholismus 168
primäres u. sekundäres 168
Stadieneinteilung **170**
Ursachen 168
Magnesiumresorptionsstörung 169
Magnesiumstoffwechsel **166**
Magnesiumverlust bei polyurischer Phase, ANV 206
Makroangiopathie bei Diabetes mellitus 335
Makroglossie bei Hypothyreose 293
Makrohämaturie **200**
bei GN 228
bei Nierentumoren 257
Makrolithen 263
Makrophagen und Antikörperbildung 415
Makrophageninhibitionsfaktor 453
Malabsorption bei A-β-Lipoproteinämie 68
bei Amyloidose 68
bei Angina abdominalis 68
d. Antibiotica 68
bei Blind-Loop-Syndrom 68
d. Cholestyramin 68
d. Cytostatica 68
bei Darmparasiten 68
bei Disaccharidasemangel 68
nach Dünndarmresektion 68
bei Endokrinopathien 68
bei Enteritiden, akut. u. chron. 68
bei Immunoglobulinmangel 68
nach inneren Fisteln 68
bei Lebercirrhose 68
nach Magenoperation 54
bei mesenter. u. retroperiton. Tumoren 68
bei Pankreatitis, chron. 145
bei Proteinmangel 68
bei Sklerodermie 68
bei Sprue 68
Malabsorptionssyndrom **68**
und bakt. Dünndarmbesiedelung 60
Diff. Diagn. 305
nach Pankreatektomie 141
Malassimilationssyndrom, Diff. Diagn. 367
Synopsis 68
Maldigestion 68
bei Gallesekretion, vermind. 68
nach Magenresektion 68
bei Pankreasinsuffizienz 68
bei Pankreatitis, chron. 146
s. Verdauungsinsuffizienz, Synopsis 68
Mallorys-alkoholisches Hyalin 120
Mallory-Weiß-Syndrom bei Hiatushernie 33
bei Ulcus pepticum oesophagi 16
Maltase 60
Malteserkreuze, sog., Urin, bei NS 223
Maltose 60
Managerkrankheit und Psychotherapie **546**
Mannitinfusionen bei Barbituratvergiftung 495
Mannit-Test 207
MAO-Hemmer, Arzneimittelunverträglichkeit 587
Marihuana s. Haschisch 498
Markfibrose bei Osteodystrophia v. Recklinghausen **306**
Markscheidendegeneration bei Beriberi **404**

Marmorknochenkrankheit s. Osteopetrose 310, **370**
Marsupalisation bei Pankreascysten 147
Mastdarmfunktion, vegetative Regulation 527
Mastfettsucht, exogene 365
Mastzellendegranulation 422
Masugi-Nephritis, sog. 219
Mauriac-Syndrom 337
Mb. Abt-Letterer-Siwe **391**
Mb. Addison **314**
bei Amyloidose 314
nach Autoimmunmechanismen, frgl. 314
Diff. Diagn. 112, 245, 295, 407
nach totaler Adrenalektomie 314
nach verkäsender Nebennierentbc. 314
bei Waterhouse-Friederichsen-Syndrom 314
Mb. Albers-Schönberg **370**
Mb. Boeck, Mb. Crohn, Diff. Diagn. 66
Mb. Crohn des Colon 66
Diff. Diagn. 86
des Duodenum 66
s. Enteritis regionalis **66**
des Magens 66
des Oesophagus 66
Mb. Cushing **288**
Diff. Diagn. 251
Mb. Fabry **360**
Mb. Fröhlich 282
Mb. Gaucher **360**, 390
Mb. Hand-Schüller-Christian **390**
Mb. Jansky-Bielschowsky **359**
Mb. Kufs-Hallervorden **359**
Mb. Leiner s. Biotin-Stoffwechselstörung 409
Mb. Ménétrier s. Riesenfaltengastritis 39
Mb. Moeller-Barlow s. Skorbut 409
Mb. Morquio 369
Mb. Niemann-Pick **360**
Mb. Ollier 370
Mb. Osler, Diff. Diagn. 27
Mb. Paget 310. **388**
Diff. Diagn. 308
und Harnsteine 263
mon- u. polyostotischer 389
Mb. Raynaud 530
Mb. Recklinghausen und Harnsteine 263
Mb. Spielmeyer-Vogt **359**
Mb. Tangier 361
Mb. Tay-Sachs **359**
Mb. v. Gierke s. Glykogenose, hepato-renale **351**
Mb. Waldenström, Knochen 388
Mb. Weil, Diff. Diagn. 109
Mb. Whipple s. Lipodystrophia intestinalis 72
symptomatischer 73
Mb. Wilson 254
und Aminoacidurie 254
Mc. Burneyscher Punkt s. Appendicitis 88
MCT s. medium-chain-triglycerides 146
bei Mucoviscidose 146
bei Pankreatitis, chron. **146**
Mecholyltest bei Achalasie 12
Meckelsches Divertikel **68**
Mediastinalemphysem bei Caissonkrankheit 476
Mediastinalphlegmone bei Oesophaguscarcinom 23
nach Oesophagusverletzungen 18
Mediastinitis, eitrige, nach Oesophagusverletzungen 18
Mediatorstoffe **418**
Medium-chain-triglycerides nach Dünndarmresektion 74
Megacolon, funktionelles 83
—, bei Akromegalie 83
—, nach Anticholinergica 83
—, bei Colitis ulcerosa fulminans 83
—, bei Hypothyreose 83
—, bei Kaliummangel 83
—, bei ZNS-Erkrankungen 83
s. Hirschsprungsche Krankheit 82
Megaloureter 260
Megaoesophagus, Diff. Diagn. 10
funktioneller, bei Chagas-Krankheit 10
—, bei Hypothyreose 10
—, bei Morphinabusus 10
—, bei Schädeltrauma 10
—, bei Virusencephalitis 10
Megaphen bei LSD-Intoxikation 499
bei Pervitinintoxikation 499
Melaena 32
bei Hiatushernie 33
bei Mucoviscidose 146
bei Oesophagusvaricen 21
bei Ulcus ventriculi 42
Melanosarkome im Rectum 94
Melanotropin s. MSH 279
Melatonin 279
Ménétrier-Syndrom **52**
Menière-Syndrom 443
Meningismus bei Hitzekollaps 463
Menopause 329
Menstruation 322
Meprobamatintoxikation **498**
6-Mercaptopurin 456
Merseburger-Trias bei Hyperthyreose 297
Mesenterialarterienembolie **64**
bei Endocarditis 64
bei Herzwandaneurysma 64
bei Mitralstenose 64
Mesenterialdrüsentuberkulose **155**
Mesenterialvenenthrombose **64**
nach Appendicitis 64
Diff. Diagn. 144
nach Peritonitis 64
Mesenterium 151
Metalcaptase bei Cystinurie 355
Metaraminol, Arzneimittelunverträglichkeit **587**
Meteorismus bei gastrointestinalen Allergien 438
Methämoglobin bei IN 248
Methämoglobinbildung bei Pankreatitis, akuter 143
Methionin u. Cystinurie 355
Methionin-Malabsorption 355
Methotrexat, Arzneimittelunverträglichkeit 588
Methylalkoholintoxikation **497**
Metopiron-Test bei Sheehan-Syndrom 284
Mexaform bei akuter Enteritis 65
Micellenbildung, Fettverdauung, Synopsis 60
Microangiopathia diabetica 335
Migräne **442**
und Migräneäquivalente **536**
Mikroaneurysmen bei Retinopathia diabetica 335
Mikrohämaturie **200**
bei allerg. Herdnephritis 443
Mikrolithen 263
Mikuliczs, symptomat., Hamstergesicht 3
—, bei Lymphadenose 3
—, bei Lymphgranulomatose 3
—, bei Tuberkulose 3
Mikuliczscher Symptomenkomplex 3
Milch-Alkali-Syndrom, Diff. Diagn. 308
Milchallergie 72, 438
Milchpisser, sog., Diff. Diagn., Chylurie 202
Milchzuckerresorptionstest **61**
Milchzuckerunverträglichkeit **71**
Milieuwechsel bei vegetativen Störungen 558
Milliäquivalent **159**
Millival **159**
Milz und Antikörperbildung 415
Milzinfarkt, Diff. Diagn. 144
Milztumor bei Akromegalie 286
bei Galaktosurie 353
bei Lebercirrhose 115
bei Lebervenenthrombose 122
bei Mb. Hand-Schüller-Christian 390
bei Pankreascarcinom 147
bei Pfortaderhochdruck 123
Milzvenenthrombose **123**
Minderwuchs bei Glucoamino-phosphat-Diabetes 358
bei Histidinämie 358
bei Hypoparathyreoidismus 303
proportionierter, bei Cystinose 357
—, bei Pubertas tarda 326
bei Turner-Syndrom 328
Mineralocorticoide 279, **312**
Mineralzufuhr im Alter 577
Minorscher Schweißversuch *525*
Mirocidien 79
Miserere bei Ileus 63
nach Magenoperation 54
Mißbildungen, Nervensystem **527**
Mißwuchs bei polytop. enchondr. Dysostosen 369
Mitosehemmer vgl. Band I
Dosierung **456**
und Immunreaktionen 456
Mittelohrschädigung d. Barotrauma 471
Mittelschwerarbeiter, Nährwertbedarf **573**
Mittelstrahlharn 187
Möbiussches Zeichen bei Hyperthyreose 297
Mongolismus, Diff. Diagn. 295
Monoaminooxydase-Hemmer, Arzneimittelunverträglichkeit 587
Monojodtyrosin 290
Mononucleosis infectiosa, Diff. Diagn. 109
Morgagni-Syndrom 282
Morphinintoxikation 499
Mortalitätsstatistik bei Oesophagusvaricenblutung 21
Mottenfraßnekrosen bei aggressiver Hepatitis 111
6-MP und Immunreaktionen 455
MSH 281
s. Melanotropin 279
MSH-Produktion, vermehrt bei Mb. Addison 314
MTX, Arzneimittelunverträglichkeit 588
und Immunreaktionen 458
Mucocele nach Appendicitis 88
Mucoprotein u. Mucoproteose, Magen **26**
Mucoviscidose **146**
Mundbodenphlegmone s. Angina Ludovici 1
Mundfäule s. Stomatitis ulcerosa 1
Mundhöhlentumoren 2
Mundschleimhautveränderungen bei Mb. Osler 27
Mundwinkelrhagaden bei Vitamin B_2-Mangel 406
Mundwinkelstomatitis s. Cheilosis 1
Mund-zu-Mund-Beatmung 477
Mund-zu-Nase-Beatmung 477
Muscarin-Syndrom bei Pilzvergiftung 503
Muskatnußleber, sog., s. Stauungsleber 122
Muskelatrophie bei Beriberi 404
bei Cushing-Syndrom 315
Muskelblutungen bei Vitamin C-Mangel 409
Muskelhypotonie bei Coma diabeticum 346
Muskelparesen bei Diabetes mellitus 336
Muskelrelaxantien, depolaris., Arzneimittelunverträglichkeit **585**

Muskelschmerzen bei Vitamin C-Mangel 409
bei Vitamin H-Mangel 409
Muskelschwund bei Diabetes mellitus 332
Muskeltonus 526
Muskelzittern bei Unterkühlung 461
Muskelzuckungen bei akuter Oxydose 473
bei chron. Urämie 214
fibrilläre, bei E 605-Vergiftung 501
mval s. millival **159**
Myalgien bei Diabetes mellitus 336
bei Serumkrankheit 428
Mykosen bei Diabetes mellitus 335
Myoglobincylinder 202
Myoglobinurie **199**
Myokardstoffwechsel und Magnesium 169
Myoklonien bei Phenothiacinintoxikation 498
myostatisches Nervensystem 508
Myotonia dystrophica 326
Myrrhentinktur bei Stomatitis catarrhalis 1
Myxochondrom 370
Myxödem **293**
Myxödemherz 294

Nachtblindheit bei Vitamin A-Mangel 400
Nährklysmen bei Dünndarmerkrankungen 75
Nährstoffbedarf **364**
im Alter 577
Nährwertbedarf, berufsabhängiger, Synopsis *573*
Nährwertrelation bei Diabetes mellitus *572*
Nahrungsfett und Diabetes mellitus 338
Nahrungsmittelallergie 72, 438
Nahrungsmittelallergietest nach Coca 425
Nahrungsmittelintoleranz, spezif. u. unspezif. 74
Narcotica, Arzneimittelunverträglichkeit 587
Narkosemittel, Arzneimittelunverträglichkeit 587
Narkotherapie **560**
Nasennebenhöhlenschädigung d. Barotrauma 472
Nasolabialfalten 40
Facies gastrica 26
Natrium 158
und Überwässerung 250
Natriumbelastung bei Conn-Syndrom 318
Natriumbicarbonat bei Hyperkaliämie 210
Natriumfluorid bei Involutionsosteoporose 373
Natriumhaushalt **173**
Regulationsmechanismen 164
Natriumlactat bei Hyperkaliämie 210
Natriumnitrit bei Blausäureintoxikation 505
Natriumpumpe, sog. 191
Natriumstoffwechsel *165*
Natriumsulfat bei Vergiftungen **492**
Natriumtransport, tubulärer, und RAAS 249
Natriumverlust bei Strahlenkrankheit 466
Natriurese 165
Nebennierenmark 277
Anatomie u. Physiologie **319**
s. NNM 279
Nebennierenmarkerkrankungen **319**
Nebennierenrinde 277
Anatomie u. Physiologie **311**
s. NNR 279
Nebennierentumoren **317**
Nebenschilddrüse 277, **301**
Anatomie u. Physiologie **301**
Nebenschilddrüseninsuffizienz **302**
Necator americanus s. Hookworm 79
Nekrobiosis lipoidica diabeticorum 336
Nelson-Syndrom nach totaler Adrenalektomie 289
Nematoden **78**
Neomycin, Arzneimittelunverträglichkeit 588
bei Oesophagusvaricenblutung 22
Neosalvarsan bei Stomatitis gangraenosa 1
Nephritis, abakterielle, nicht destruierende, interstit. 243
bakterielle, destruktive, interstitielle 243
chron. intersitielle, endemische, Balkan 247
—, nach Impfungen 247
—, s. IN **247**
—, bei Intoxikationen 247
—, bei Mb. Bang 247
—, nach Rickettsiosen 247
—, bei Typhus abdominalis 247
—, nach Virusinfektionen 247
mit nephrotischem Einschlag, sog. 233
Nephritis-Nephrose 225, **233**
Nephritisödem, periorbitales 229
nephritogene Streptokokken 227
Nephrocalcinose bei Hyperparathyreoidismus 307
bei Oxalose 225
Nephron, Schema *184*
Nephropathien s. Kaliummangel **255**
immunreaktive **226**
Nephropexie bei Ren mobilis 261
Nephrosklerose, sekundäre, Diff. Diagn. 234
nephrotisches Syndrom, Diff. Diagn. 234, 294
s. NS **217**
Stadieneinteilung **218**
Ursachen, Synopsis **218**
Nervendegeneration, reversible, bei Beriberi **404**
Nervenzusammenbruch und Schizophrenie 517
Netz s. Omentum maius **151**
Neuralgien bei Diabetes mellitus 336
neurasthenische Reaktion **543**
Neuritis, allergische 442
diabetische 336
Neurodermitis Brocq **442**
Neurofibromatose u. Phaeochromocytom 319
Neurohypophyse 513
neurologische Symptome bei akuter hepat. Porphyrie 125
Neuropathia diabetica 335
Neuropathie und spast. Ileus 64
Neurose **546**
Diff. Diagn. 557
iatrogene 546
Neurosekretion *513*
Neutralfette im Harn bei NS 223
Neutronenstrahlung **465**
Nicht-B-Zell-Tumoren, Pankreas 148
Niclosamid bei Bandwurmbefall 78
Nicotinamid 398, **406**
Nicotinsäure 406
Niere, Anatomie u. Physiologie **183**
Nieren, hypoplastische 260
malrotierte 260
polycystische Degeneration 260
Nierenangiographie **188**
Nierenarterienstenose und RAAS 249
und renale Hypertonie 248
Nierenbeckenerweiterung bei chron. Pyelonephritis *245*
Nierenbiopsie **188**
bei akuter Pyelonephritis 241
bei NS 223
Nierencarcinom, primäres 257
Nierenerkrankungen, allergische 443
Nierenfunktion bei akuter Pyelonephritis 241
bei GN 230
Nierenfunktionsprüfungen **191**
Nierengefäße, aberrierende 260, **211**
Niereninsuffizienz **202**
chron. **211**
—, bei Amyloidose 211
—, bei Cystennieren 211
—, bei Cystinose 211
—, bei Diabetes mellitus 211
—, Diff. Diagn. 295
—, bei Gicht 211
—, nach Glomerulonephritis 211
—, bei Kollagenkrankheiten 211
—, bei LE 211
—, bei maligner Hypertonie 211
—, bei Oxalose 211
—, bei Periarteriitis nodosa 211
—, nach prim. glomerulär. Nephropathien **211**
Niereninsuffizienz, chron., bei prim. Hyperparathyreoidismus 211
—, nach prim. tubulär.-interstit. Nephritis 211
—, nach Pyelonephritis 211
—, bei Sklerodermie 211
bei GN, chronischer 234
nach isotoner Dehydration 166
bei Kimmelstiel-Wilson-Syndrom 335
kompens. u. dekompens. 211
bei Lebercirrhose 117
bei Oxalose 255
bei Prostatahyperplasie 273
u. renale Osteodystrophie 380
bei Tyrosinose 356
Niereninsuffizienz, akute **202**
Nierenkolik **264**
nierenkolikartige Schmerzen bei akuter Pyelonephritis 241
Nierenkoliken bei Nierentumoren 259
Nierenlager, klopfschmerzhaftes, bei akuter Pyelonephritis 241
Nierenrindennekrosen, akute, bei ANV 206
totale, und totale Anurie 207
Nierenschmerz bei akuter Pyelonephritis 241
Nierenschwelle, sog., s. renaler Diabetes 200
Nierensteine und Fettleibigkeit 570
bei Hyperparathyreoidismus 306
bei Mb. Paget 389
bei Oxalose 255
Nierensteinerkrankungen **263**
Nierenszintigramm, Radiosalyrgan 188
Nierentomographie 188
Nierentransplantation **216**
Nierentumoren **257**
Nierenveränderungen bei Gicht 393
bei Goodpasture-Syndrom 237
Nierenversagen, akutes, nach akutem Blutverlust 203
—, nach akutem Natriumverlust 203
—, nach akutem Wasserverlust 203
—, s. ANV **202**
—, nach Ascitesbildung 203
—, bei Hämolysen 203
—, bei Herzinfarkt 203
—, d. nephrotoxische Gifte 203
—, nach Ödemen 203
—, nach Pleuratranssudaten 203
—, postren. 203
—, —, bei Harnabflußstörungen 203
—, bei Verbrennungen 203
—, bei Verletzungen, ausgedehnten 203
—, nach vermind. Nierendurchblutung 203

Nierenversagen bei Pankreatitis, akuter 143
Niesreiz, quälender, bei Pollenallergie 435
Nigrities linguae d. Mucor niger 2
Nitrofurantoin, Arzneimittelunverträglichkeit 588
nitroglycerinhaltige Pharmaka, Arzneimittelunverträglichkeit 582
NNM s. Nebennierenmark 279
NNR s. Nebennierenrinde 279
NNR-Androgene 279
NNR-Insuffizienz **314**
Diff. Diagn. 351
sekundäre, bei HVL-Insuffizienz, partieller 285
sekundäre, bei Sheehan-Syndrom 284
NNR-Überfunktion und Diabetes mellitus 333
Nogram, Arzneimittelunverträglichkeit 588
Noma, Wangenbrand, Wasserkrebs, s. Stomatitis gangraenosa 1
Noradrenalin 277, 279, 319
Normalgewicht **364**, *569*
Normalverbraucher, Nährwertbedarf **573**
Norphenefrin bei Vergiftungen 491
Notfallbehandlung bei Insektenstichallergie 433
Notfallchirurgie bei Ulcusperforation 45
Notfallgastroskopie, sog., bei akuten Magen-Darmblutungen 30
Novadral bei Alkoholintoxikation 496
N. recurrens Parese 292
bei Oesophaguscarcinom 23
NS s. nephrotisches Syndrom **217**
und Tuberkulose 224
Ursachen, Synopsis **218**
Nüchternblutzucker 333
Nüchternschmerz 32
bei Ulcus duodeni 45
Nykturie **198**
bei chron. Niereninsuffizienz 198
bei Conn-Syndrom 318
bei Harnblasenreizung 198
bei Mb. Addison 198
bei peripheren Ödemen 198
Nystagmus bei Benzinintoxikation 500

O-Beine bei Vitamin D-Mangel 402
Oberbauchschmerzen bei akuter Pyelonephritis 241
Oberflächenschmerz 520
Obidoxin bei E 605-Vergiftung 501
Obstipation **534**
bei akuter hepat. Porphyrie 125
bei Anorexia nervosa 366
atonische 90
bei funktionell. Verdauungsstörungen 532
Obstipation, habituelle 90
proktogene 90
spastische 90
Obstipation / Diarrhoe, Wechsel bei Coloncarcinom 93
Obturationsileus, Diff. Diagn. 144
Ochronose bei Alkaptonurie 356
Octapressin bei Oesophagusvaricenblutung 22
Ödeme bei GN 228
hochgradige, bei Enteropathie, exsudativer **73**
bei Kimmelstiel-Wilson-Syndrom 335
prätibiale, bei Beriberi 405
und Progesteronwirkung 256
bei Schwangerschaftsnephropathie 256
bei Serumkrankheit 428
Ödementstehung bei NS 220
Ölkur, sog., bei Gallensteinen 134
Oesophagealfisteln 8
Oesophagismus s. Oesophagospasmus 9
Oesophagitis **15**
Diff. Diagn. 12
nach Diphtherie 17
dissecans 19
bei Epidermiolysis bullosa 17
bei Herpes zoster 17
bei Impetigo herpetiformis Duhring 17
luetica **18**
d. Monilia albicans 17
nekrotis., bei Agranulocytose 17
—, bei Grippe 17
—, bei Leukämie 17
—, bei Scharlach 17
—, bei Sepsis 17
—, bei Typhus 17
—, nach Verätzungen 17
bei Pemphigus 17
phlegmonöse, nach Traumen 17
bei Pocken 17
tbc. **18**
Oesophago-Bronchialfistel, Aspirationspneumonie 14
Oesophago-Jejunostomie bei Magencarcinom 50
Oesophago-Oesophagealfisteln bei Dioesophagie 8
Oesophagoskopie 6
bei Oesophaguscarcinom 23
bei Ulcus pepticum oesophagi 17
Oesophagospasmus 532
bei Ulcus pepticum oesophagi 16
Oesophago-Trachealfistel 8
Oesophagus, Agenesie 8
Anatomie und Physiologie **5**
Peristaltik 6
physiol. Engen 5
Pulsionsdivertikel 5
röntgenol. Untersuchung 7
Sensibilität 6
nach Verätzung, Rö. Befund *20*
Oesophagusatonie, komplette 64
Oesophaguscarcinom 22
Diff. Diagn. 12, 33
Rö. Befund *24*
Oesophaguscysten 8
Oesophagusdilatation, idiopath. 9
— s. Achalasie, Megaoesophagus **10**
Oesophagusdivertikel, Rö. Befund *14*
Oesophaguskrampf 9
Oesophagusmißbildungen 8
Oesophagusperforation bei Oesophagusdivertikel 14
Oesophagussarkom 24
Oesophagusskopie **7**
Oesophagussondierung 6
Oesophagusspontanperforation 19
Oesophagusstrikturen nach Verätzung 19
Oesophagustumoren **22**
Oesophagusvaricen **20**
bei Lebercirrhose *21*
bei Mediastinaltumoren 21
nach Milzvenenthrombose 21
bei Pfortaderhochdruck 123
Oesophagusvaricenblutung bei Lebercirrhose **21**, 22, 115, 117, **123**
Oesophagusverletzungen 18
Oestradiol 322
Oestriol 322
Oestrogene 279, 322
Oestron 322
Ohrensausen bei Hitzekollaps 463
Okklusionsileus 64
nach Colitis ulcerosa 86
Oligodipsie 534
Oligophrenia phenylpyruvica 356
Oligosaccharide, galaktosehaltige 74
Oligurie 203
bei akuter Glomerulonephritis 197
bei akuter Niereninsuffizienz 197
bei Blutdruckabfall 197
Definition **197**
bei foudroyanter Pyelonephritis 197
bei Herzinsuffizienz 197
nach isotoner Dehydration 166
primäre 534
bei prolif. Glomerulonephritis 218
reflektorische 198
oligurische Phase bei ANV 204
Omentum maius **151**
Onanie 535
onkotischer Druck, Definition 162
onkotischer Sog und Tubulusnekrose 203
Ophthalmopathie, endokrine **299**
—, bei Akromegalie 299
—, bei Hyperthyreose 299
—, bei Mb. Cushing 299
Opiatsucht bei Pankreatitis, chron. 145
Opisthorchis felineus 128
Opsin 400
Opsonierung 418
Orchidopexie bei Testis mobilis 326
Orchitis, akute 272
nach Gonorrhoe 272
kongestive 270
bei Parotitis epidemica 272
bei Prostatitis 272
bei Sepsis 272
bei Tbc 272
bei Typhus abdominalis 272
Organinsuffizienz mit Hormonmangel 279
Organneurose 547
Organtransplantation 421
Organüberfunktion mit Hormonüberschuß 279
Ornithin 355
Osgood-Schlattersche Erkrankung **383**
Osmo-Diurese 196
bei Diabetes mellitus 196
d. Glucose 196
d. Harnstoff 196
d. Kochsalz 196
d. Mannit 196
bei Urämie, beginnender 196
Osmolalität, Definition 162
Osmolarität, Harn/Plasma, bei akuter Tubulusnekrose 207
osmotischer Druck **160**
Osteochondrolysen, dissezier., bei Hypercorticismus 380
Osteochondrome 385
Osteochondrosis deform. coxae juvenilis (Perthes) **383**
Osteodysplasia exostotica **370**
Osteodystrophia deformans **388**
fibrosa generalis. (v. Recklinghausen) **306**, 377
Osteodystrophie, renale 377, 379
Osteogenesis imperfecta **371**
congenita seu letalis **371**
Diff. Diagn. 402
Osteoid 375, 377
Osteolyse und Parathormon 302
progressive, kryptogenet. 390
Osteom 384
Osteomalacie **375**
bei Cystinose 357
Diff. Diagn. 305
pseudohypovitaminotische 375
Therapie, Synopsis *378*
bei Vitamin D-Mangel 401
Osteomyelitis, unspezifische **381**
Osteomyelosklerose 388
Osteopathie, dysplastische **369**
glucosurische 375
hyperparathyreotische 377
—, s. Mb. v. Recklinghausen **377**
infektiöse **381**
myelogene 388
renale, bei chron. Niereninsuffizienz 213
—, bei chron. Urämie 216

Osteopetrose s. Marmorknochenkrankheit 310
s. Mb. Albers-Schönberg **370**
Osteophthise 390
Osteoporose 310, **372**
Diff. Diagn. 308
bei Gluco-amino-phosphat-Diabetes 358
und Harnsteine 263
bei Hypogonadismus 324
idiopath. 374
bei Klinefelter-Syndrom 324
kryptogenetische 374
nach Magenoperation 55
Malabsorptionssyndrom 68
bei Mb. Cushing 288
nach Pankreatektomie 148
postmenopausische 373
bei Sheehan-Syndrom 284
Osteopsathyrose, idiopath. **371**
Ostitis 381
fibrosa generalisata cystica (v. Recklinghausen) 306
pubis 384
Ovarialcyste, stielgedrehte, Diff. Diagn. 264
Ovarialinsuffizienz 327
postpartale 328
Ovarialtumoren, maskulinisierende 329
Ovarien 279, 322
polycystische, bei AGS 317
—, bei Stein-Leventhal-Syndrom 329
Ovulationshemmer, Arzneimittelunverträglichkeit 588
Oxalose **255**
und Harnsteine 263
Oxalurie, Diff. Diagn. 309
Oxamid und Harnsteine 263
Oxydationswasser, nahrungsabhängiges 163
Oxydose, akute, s. Sauerstoffvergiftung **473**
Oxyphenylurie s. Tyrosinose **356**
Oxytocin 279
Oxyuris vermicularis **78** *79*
O_2-Überdruckbeatmung bei CO-Intoxikation 505

PAH-Clearance 193
und Sekretionsreserve, sog. 195
Palmarerythem bei Lebercirrhose 115
Panarteriitis nodosa
s. allerg. Gefäßerkrankungen 440
Diff. Diagn. 394
s. Periarteriitis nodosa
Pancreas anulare 137
Pankreasabsceß nach akuter Pankreatitis 144
Pankreasadenomatose 148
bei Zollinger-Ellison-Syndrom 46
Pankreasanomalien 137
Pankreasapoplexie 144
Pankreascarcinom **147**
Pankreascysten **146**
nach Pankreatitis, chron. 145
Pankreascytologie, Pankreasdiagnostik 139
Pankreasdiagnostik **138**
Pankreasenzyme im Urin 139
Pankreaserkrankungen, Diff. Diagn. 367
Pankreasfibrose, cystische, s. Mucoviscidose **146**
Pankreasfunktionsprüfung 140
Pankreasinsuffizienz, Diff. Diagn. 65
exokrine **141**, 145
— nach Pankreatektomie **141**
Pankreaskachexie, Diff. Diagn. 368
Pankreaskopfcarcinom, Rö. Befund 148
Pankreasprovokationstests 139
Pankreassaft, Elektrolytkonzentration 160
Pankreassequestrierung nach akuter Pankreatitis 144
Pankreassklerose, sekundäre 145
Pankreasszintigramm 139
Pankreasteilresektion bei Hyperinsulinismus 148
Pankreastumoren **146**
Pankreatektomie, totale **141**
—, und Diabetes, pankreopriver 148
bei Verner-Morrison-Syndrom 149
Pankreaticographie, Pankreasdiagnostik 139
Pankreatin 148
Pankreatitis, akute 139
— u. chron. 141
—, Diff. Diagn. 305
akut rezidivierende 145
bei Cholecystitis 133
chron. **145**
— rezidivierende 145
Diff. Diagn. 64
hämorrhag. 142
—, bei Benzinintoxikation 500
ödematöse 142
Pathogenese, Synopsis 141
sklerosierende 145
verkalkende 145
Pankreatopathie 137
Pankreocymin **59**, 138, 330
Pankreozymintest 139
Panmyelopathien nach Virushepatitis 111
Pantherina-Syndrom bei Pilzvergiftung 503
Pantocain-Tabl. bei Stomatitis catarrhalis 1
Pantothensäure 398, **407**
Papeln, schmerzlose, bei Lues I 275
Papilla Vateri-Carcinom 136
Papillennekrosen, abgehende, Diff. Diagn. 264
bei Diabetes mellitus 336
bei IN 248
Papillensklerose **132**
Papillenstenose u. akute Pankreatitis 142
Papillitis stenosans **132**
Para-Aminohippursäure s. PAH 193
Para-Aminosalicylsäure (PAS), Arzneimittelunverträglichkeit 588
Paraesthesien bei akuter hepat. Porphyrie 126
bei Beriberi 405
bei Diabetes mellitus 336
Paraffinum liquidum bei Benzinintoxikation 500
Paraganglien 319
Paramethropathia spastica 535
Paranephritis **259**
Paraphimose s. spanischer Kragen 269
Paraplegie bei Caissonkrankheit 475
Parasiten der Leber 127
Parasympathicus **510**
Parasympathicuswirkstoffe *512*
Parasystolie bei Schrittmacher 470
Parathormon 279, 301
und Harnsteine 263
paraneoplastische Sekretion 306
Wirkorte 377
Parathyreoidea-Suppressionstest bei Hyperparathyreoidismus 307
Parathyreoidektomie, subtotale 309
parathyreotoxische Krise 308
Paresen bei chron. Urämie 214
bei Pellagra 407
Parietographie bei Magencarcinom 49
Parkinson-Syndrom bei CO-Intoxikation 504
Paronychien bei Hypoparathyreoidismus 303
Parotismischtumor 3
Parotitis bei chron. Urämie 213
PAS, Arzneimittelunverträglichkeit 588
Pasqualini-Syndrom 326
Pasteurella pseudotuberculosis s. Lymphadenitis mesenterialis 65
Patch-Test, Allergietestung 426
Paul-Bert-Effekt bei akuter Oxydose 473
P.B.C. s. primär biliäre Cirrhose 117
PBJ s. proteingebundenes ^{127}Jod u. ^{131}Jod 291
PCP, Diff. Diagn. 394
PD s. Peritonealdialyse **217**
Peitschenwurm **79**
Peliosis hepatis 119
Pelipathia vegetativa 535
Pellagra-Anämie und Folsäuremangel 408
Pellagra-Preventiv-Factor s. PP-Faktor 406
Pellagra sine pellagra, sog. 406
Pellagra-Trias **406**
Pelveoperitonitis gonorrhoica 153
Penicillinallergie **430**
d. Penicillinsalben u. -puder 431
Penis **269**
Peniscarcinom nach Phimose 269
Pentagastrin 29, 149
Pentosurie, alimentäre u. essentielle **353**
Pepsin 25
Peptidhormone **279**
Perforation, freie, bei Ulcusleiden 41
nach Magenoperation 54
Periarteriitis nodosa, Diff. Diagn. 231
Niere **136**, **236**
s. Panarteriitis nodosa
Periarthritis humeroscapularis 530
Pericarditis uraemica bei chron. Urämie 214
Perihepatitis (Fitz-Hugh-Curtis) nach Gonorrhoe 275
Perikarderguß bei chron. Urämie 214
Perikardfibrose nach lokaler Bestrahlung 467
Perikarditis bei Mb. Whipple 72
urämische, bei ANV 205
Periostitis 381
Peritonealcarcinose **155**
Peritonealdialyse s. PD **217**
bei Vergiftungen 492
Peritoneum 151
Peritonitis **152**
akute **152**
chron. **153**
—, bei Polyserositis 154
—, bei Rechtsherzinsuffizienz 154
—, bei Urämie 154
diffuse, bei Appendicitis 88
—, nach Ulcusperforation 45
bei Mb. Crohn 66
bei Mb. Whipple 72
bei Pankreatitis, akuter 143
tuberculosa 154
Perniciosa, Diff. Diagn. 295, 407
und Vitamin B_{12}-Mangel 408
Perniones bei Endokrinopathien 462
s. Frostbeulen 462
bei vegetativen Störungen 462
Peronäusphänomen bei Hypoparathyreoidismus 304
Pertechnetat, Magenuntersuchung 30
Perthessche Erkrankung 383
Pervitin bei Alkoholintoxikation 497
Pervitinintoxikation **498**
Pest 567
Peutz-Jeghers-Syndrom 47
Diff. Diagn. 27
Pfeiffer Hepatitis, sog., Diff. Diagn. 109
Pflanzenschutzmittel und Suicidversuch 489
Pflanzenschutzmittelintoxikation **500**
Pfortaderhochdruck **123**
Pfortaderthrombose **122**
akute **123**
bei Appendicitis 88
bei Pankreascarcinom 147
bei Pankreatitis, chron. 145
Pfriemenschwanz **78**

Pfropfgestose und Nierenfunktion 256
Phäochromocytom **319**
Diff. Diagn. 251
und medull. Schilddrüsencarcinom 310
Phagocytose, komplementabhängige und -unabhängige **450**
Phagocytosevermind., Leukocyten, bei ANV 205
Phalloides-Syndrom bei Knollenblätterpilzvergiftung 503
Pharmakoradiographie bei Magencarcinom 48
Pharmakotherapie bei vegetativen Störungen **563**
pharyngo-oesophageale Divertikel, Oesophagus 13
2-Phasen-Test, Schilddrüse 291
Phenacetinabusus und IN 248
Phenacetinniere, Diff. Diagn. 245
Phenolrot-Clearance bei chron. Pyelonephritis 246
Phenolrotprobe, Nierenfunktionsprobe 192
Phenolsulfonphthalein-Test s. PSP-Test 192
Phenothiazine, Arzneimittelunverträglichkeit 583, 588
bei Pantherina-Syndrom 503
Phenothiazinintoxikation **497**
Phentolamintest bei Phäochromocytom 321
Phenylalanin 355
phenylalaninarme Diät bei Phenylketonurie 356
Phenylbutazon bei Gicht 394
Phenylketonurie **254, 356**
Phimose **269**
nach Balanitis erosiva 276
Phosphat 158
Phosphatdiabetes 254
Phosphatpufferausscheidung bei chron. Niereninsuffizienz 213
Phosphatstau, Beeinflussung, bei chron. Urämie 216
sog., bei chron. Urämie 213
Phosphaturie 535
renale **254**
Phospholipase A 138, 142
Phosphorintoxikation und akute Leberdystrophie 113
Phosphorsäureester, organische, Intoxikationen **501**
Photodermatosen nach Bergamotteölapplikation 464
Diff. Diagn. 407
nach Dimethylchlor-Tetracyclin 464
nach eosinhaltigen Kosmetika 464
bei erythropoet. Koproporphyrinämie 464
bei hepat. Porphyrie 464
Photodermatosen bei Porphyria congenita 464
bei Protoporphyrinämie 464
nach Sulfonamiden 464
Photophobie bei Cystinose 357
Photosensibilität bei akuter hepat. Porphyrie 125
Phrenokardie **531**
Phthisis bulbi bei endokriner Ophthalmopathie 299
Phytomenadion 403
Picksche Stauungscirrhose 117
Pickwick-Syndrom **365,** *366*
piece-meal-necrosis bei chron. aggress. Hepatitis 111, 459
Pigmentarmut bei Phenylketonurie 356
Pigmentschwund bei Sheehan-Syndrom 284
Pilomotorik **525**
Pilzvergiftungen **502**
Pinocytose, Nährstoffaufnahme 59
Piperazin bei Rundwurmbefall 79
Piperazin-Salze, Arzneimittelunverträglichkeit 588
Pitressin-Tannat bei Diabetes insipidus 198
Pituitarismus, basophiler, s. Mb. Cushing 288
Placebo-Effekt 554
Placenta 277
Plätschern, sog., Stoßpalpation, Darmstenose 63
Planktonkrebse 77
Plasma, Gefrierpunktserniedrigung 162
Plasmabicarbonatkonzentration **177**
Plasmaeiweißkörper, Leber 98
Plasmaosmolarität, erhöht bei Diabetes insipidus 198
erniedrigt bei psychogener Polydipsie 198
Plasmaproteinverlust, Darm, Gordon-Test 61
—, Lymphfisteln 61
—, Lymphstauungen 61
—, Nachweismethode 61
—, ^{51}Chrom-Albumin-Test 61
Plasmazellen und Antikörperbildung 415
Plasmocytom, Diff. Diagn. 308
und Harnsteine 263
Knochen 387
Plathelminthen s. Plattwürmer 76
Plattwürmer *76,* **76**
Pleuraempyem nach Oesophagusverletzungen 18
Pleurafibrose nach lokaler Bestrahlung 467
Pleuritis, Diff. Diagn. akute Pyelonephritis 241
bei Mb. Whipple 72
Plummer-Vinson-Syndrom **406**
Diff. Diagn. 10
nach Magenoperation **55**
Pneumokokkenperitonitis 153
Pneumonie, Diff. Diagn. 109
Pneumoperitoneum bei Laparoskopie 151
Pocken 567
Podagra s. Gicht 391
Pollakisurie bei akuter Pyelonephritis 241
allergische 443
bei UGT 262
Pollenallergie 434
Pollenasthma 435
Pollenextrakte 436
Polyadenomatose des Magens s. Ménétrier-Syndrom 52
und medull. Schilddrüsencarcinom 310
(Vermer-Syndrom) 306
Polyarthritis bei Mb. Whipple 72
Polydipsie 534
bei Conn-Syndrom 318
bei Diabetes mellitus 332
bei Hyperparathyreoidismus 307
psychogene, Diff. Diagn. 198, 283
Polyglobulie bei Cushing-Syndrom 315
bei Nierentumoren 257
bei Pickwick-Syndrom 365
Polyneuritis, allergische 442
Diff. Diagn. 405
Polyneuropathie, diabetische 336
Polyphagie 534
Polyposis intestini 93
Diff. Diagn. 86
Polyposis ventriculi 46
bei Perniciosa 46
Polyradiculitis, allergische 442
Polyserositis bei Beriberi 404
Polyurie bei Cystinose 357
Definition 196
bei Diabetes mellitus 332
bei Hyperparathyreoidismus 307
reflektorische 534
polyurische Phase bei ANV 206
Porphyria acuta und spast. Ileus 64
cutanea tarda **126**
variegata 126
Porphyrie, akute, hepatische **125**
Diff. Diagn. 407
hepatische **125**
Porphyrismus, sog. 125
Portagen bei Dünndarmerkrankungen 75
portale Hypertension **123**
portaler Hochdruck bei Lebercirrhose 115
Porto-cavaler Shunt bei Oesophagusvaricenblutung 22
bei Pfortaderhochdruck 123
Post-Cholecystektomie-Syndrom, sog. 135
Posthepatitis-Syndrom, sog. 109
postsinusoidaler Block, Leber 122
Pot 498
Potenz, fehlende, bei Hypogonadismus 324
Potenzstörungen bei kongestiver Orchitis 270
Potenzverlust bei Unterernährung 367
Potomanie 197
PP-Faktor s. Pellagra-Preventiv-Factor 406
Präeklampsie und Nierenfunktion 256
Präservativschanker, sog., bei Lues I 275
präsinusoidaler Block, Leber 122
Prausnitz-Küstner-Reaktion **424**
Prednisolon-Dauertropf bei akuter Leberdystrophie 114
Prednison und Immunreaktionen 458
Pregnantriolausscheidung, erhöht bei AGS 317
Priapismus **271**
nach Beckenfrakturen 271
bei Bulbus-cavernosus-thrombose 271
bei Cavernitis 271
bei Hypertonie 271
bei Leukämie 271
bei Rückenmarkverletzungen 271
bei Sichelzellanämie 271
bei Tumormetastasen 271
Prick-Test **424**
bei Insektenstichallergie 433
primär biliäre Cirrhose s. P.B.C. 117
Primordialfollikel 232
Probeexcision, gezielte, bei Magencarcinom 50
bei Ulcus ventriculi 43
Probenecid, Arzneimittelunverträglichkeit 584, 588
bei Gicht 395
Procain, Arzneimittelunverträglichkeit 589
Proctalgia fugax 92
Proctitis **87**
eosinophile 87
bei gastrointestinaler Allergie 438
bei Hämorrhoiden 92
luica 89
bei Lymphogranuloma inguinale 87
Proctoskopie **82**
Proctostase 90
Proenzyme, sezernierte, Dünndarm 59
Progesteron 279, 322
Proglottiden 76
Pro-Insulin 330
Prostataabscesse nach Prostatitis 270
Prostataadenom 270
Prostatacarcinom 270, **274**
Prostatahyperplasie, Therapie 274
Prostatakavernen bei UGT 271
Prostataphosphatase **274**
Prostatasarkom 270
Prostatasteine 267
Prostatatumoren **273**
Prostatektomie **274**
Prostatitis 270
bei Analfissuren 270
bei Angina 270
chron. 270
bei Furunkulose 270

Prostatitis nach Gonorrhoe 270
bei Hämorrhoiden, infizierten 270
nach Katheterisierung 270
bei Oxyuren 270
bei Sepsis 270
bei Typhus 270
Prostatopathien 270
Prostatorrhoe bei kongestiver Orchitis 272
Prostatovesiculitis 270
Protactyl bei Haschischintoxikation 498
Proteinclearance bei NS 219
Proteinmangelsyndrome 354
proteinreiche Kost bei Leber-Muskel-Glykogenose 352
Proteinstoffwechsel **98**
Proteinsynthese, gesteigert bei NS 220
Proteinsynthesehemmung und Immunreaktionen 453
Proteinurie **198**
bei Conn-Syndrom 318
funktionelle, sog., s. orthostatische Proteinurie 199
bei Galaktosurie 353
bei GN 228
hochgradige, bei akut. u. chron. Nephritis 199
—, Definition 199
—, bei Glomerulosklerose 199
—, bei LE-Niere 199
—, bei Lipoidnephrose 199
—, bei maligner Nephrosklerose 199
—, bei Nierenamyloidose 199
—, bei Nierenvenenthrombose 199
bei Kimmelstiel-Wilson-Syndrom 335
konstante, bei Nephropathie 199
leichte, bei akuter Pyelonephritis 241
lordotische, s. orthostatische Proteinurie 199
bei Marchiafava-Anämie 199
bei NS 219
prärenale, bei Plasmocytom 199
bei Schwangerschaftsnephropathie 256
bei UGT 263
Proteohormone **279**
Prothrombin, vermind. bei Serumkrankheit 428
Protozoen **75**
Prurigo Besnier **442**
Pruritus ani bei gastrointestinaler Allergie 438
Ursachen 87
bei Caissonkrankheit 475
bei Diabetes mellitus 336
genitalis bei Diabetes mellitus 335
Pseudocholinesterasesynthese bei NS 220
Pseudocysten, Pankreas 146
Pseudodiarrhoen, sog., bei Rectumcarcinom 94
Pseudoendokrinopathien 537
Pseudofettsucht bei Hypothyreose 293
Pseudofrakturen bei Cystinose 357
Pseudohermaphroditismus d. Arrhenoblastome 329
femininus 316
Pseudohypoparathyreoidismus 310
s. Seabright-Bantam-Syndrom 305
Pseudomyxoma peritonei nach Mucocelenperforation 88
bei Mucocelenperforation 154
Pseudopolyglobulie bei akuter Bergkrankheit 482
Pseudopolypen bei Colitis ulcerosa 84
Pseudopseudohypoparathyreoidismus **305**
Pseudopubertas praecox 316
Psoasreizung bei Appendicitis 88
Psoaszeichen bei perityphlitischem Absceß 153
bei paranephritischem Absceß 259
PSP-Test, Nierenfunktionsprobe 192
Psychoanalyse **562**
Psychoneurose 546
Psychopathie **548**
Psychopharmaca, Arzneimittelunverträglichkeit 582, 584, 588
und Suicidversuch 489
Psychopharmacaintoxikation **497**
Psychosen bei akuter hepat. Porphyrie 126
bei chron. Urämie 214
Diff. Diagn. 554
endogene **548**
bei Hyperinsulinismus 148
psychosomatische Entstehungstheorie der Colitis ulcerosa 84
Psychostimulantia, Arzneimittelunverträglichkeit 582, 584
Psychotherapie **507**
bei Anorexia nervosa 367
bei Colica mucosa 90
bei Colitis ulcerosa 86
Indikation u. Kontraindikation **564**
Pteroylglutaminsäure 408
Pterygium colli bei Turner-Syndrom 328
Pubertas praecox 328
bei Leydigzell-Tumoren 327
bei Mb. Jaffé-Lichtenstein 372
und weibl. Hypergonadismus 329
Pubertas tarda 282, 326, 328
symptomatische, bei Coeliakie 327
Pubesbehaarung, verstärkt bei AGS 317
Pufferkapazität des Blutes *176*
Pulsabfall bei Hypoxydose, Flugmedizin 479
Pulsionsdivertikel, Oesophagus 13
Pupillen, enge, bei E 605-Vergiftung 501
erweiterte, bei Hitzekollaps 463
stecknadelkopfgroße, bei Morphinintoxikation 499
weite, bei Coma diabeticum 346
Pupillenspiel **523**
Purininhibitoren vgl. Band I Dosierung **456**
Puromycin und Immunreaktionen 453
Purpura, anaphylaktische, bei gastrointestinaler Allergie 439
cerebri bei Hitzekollaps 463
idiopath. thrombopenische 454
Schönlein-Henoch, Niere 236
Pusteln bei Lues I 275
Putzmittelintoxikation 489
P-Wellen-gesteuerter Schrittmacher 470
Pyelogramm, i. v., bei Cushing-Syndrom 316
retrogrades **188**
—, Harnsäuresteine 265
Pyelographie, retrograde, bei Nierentumoren 259
Pyelonephritis, akute **241**
ascendierende Infektion 239
chron. **243**
—, Diff. Diagn. 234
—, bei Hyperparathyreoidismus 307
—, rezidivierende, Synopsis 244
bei Diabetes mellitus 336
Entstehungsmechanismen 240
hämatogene Entstehung 239
häufigste Erreger 238
s. PN **237**
primäre u. sekundäre 238
Verlaufsformen, Synopsis 238
Pyeloskopie bei Nierentumoren 258
Pylephlebitis nach Appendicitis 88
Pyloroplastik **57**
Pylorospasmus bei gastrointestinaler Allergie 439
bei Magenneurosen 532
Pylorusstenose, benigne 42
dekomp., Ursachen 26
kompensiert u. dekompensiert 43
Pyopneumothorax subphrenicus 153
Pyospermie bei Prostatitis 270
bei UGT 263
Pyramidenbahnzeichen bei hypoglyk. Anfall 349
Pyrazolone, Arzneimittelunverträglichkeit 588
Pyridoxin 407
Pyrimidininhibitoren vgl. Band I
Dosierung **456**
Pyrosis 32
Pyrosis bei Pellagra 407
s. Sodbrennen 15
Pyurie 201
bei Hydronephrose 201
bei Nierentuberkulose 201
bei Pyelitis 201
bei UGT 263

Quecksilbervergiftung und Stomatitis ulcerosa 1
Quick-Test 98
Quincke-Ödem s. angioneurotisches Ödem **441**
bei Arzneimittelallergie 429
bei gastrointestinaler Allergie 438
bei Insulinallergie 431

RAAS, Schema *249*
s. Renin-Angiotensin-Aldosteron-System **249**
Rachitis **375**
bei Cystinose 357
Diff. Diagn. 305
bei Gluco-Amino-Phosphat-Diabetes 358
hypovitaminotische 375
renale 380
—, Diff. Diagn. 402
bei Tyrosinose 356
und Osteomalacie, Diff. Diagn., Synopsis *376*
bei Vitamin D-Mangel 401
—, Diff. Diagn. 254
Vitamin D-refraktäre 254, **375**
rachitischer Zwergwuchs, Diff. Diagn. 295
RAD s. radiation absorbed dose 465
Radarwellentherapie 464
Radiosalyrgan, ^{203}Hg, s. Nierenszintigramm 188
Raffinose 74
Raumfahrt und Harnsteine 263
Rauschgiftintoxikation **498**
Reagine **414**, 419
Rechtsherzversagen bei Caissonkrankheit 475
Rectoskopie **82**
Rectoskopiebefund bei Colitis ulcerosa 84
Rectum 81
Rectumcarcinom **93**
Rectumsaugbiopsie 82
Rectumtastbefund, normaler 82
bei Rectumcarcinom 94
Rediffusionsmaximum, Niere 192
Reduktionsdiät bei Fettsucht 365
Reflexabschwächung bei Beriberi 405
Reflexverlust bei Schlafmittelvergiftung 493
Reflexzonen, vegetative *522*
Refluxoesophagitis 9, **15**
bei Kardiainsuffizienz 33
bei Sklerodermie 18
Refraktionsanomalien bei Diabetes mellitus 335
Refsum-Syndrom **361**
Regelkreis, endokriner 277
—, Synopsis *278*
Regurgitation, schmerzloses Erbrechen 8

Reifungsstörungen, Nervensystem 527
Reisefähigkeit des Kranken, Problematik **480**
Reiter-Syndrom, Diff. Diagn. 394
Reizblase, nervöse 535
Reizgastritis, chron. 35
Reizmagen, nervöser **51**, 533
Reiztherapie, unspezifische, bei vegetativen Störungen **563**
Releasing-Hormone, endokrines System 278
REM s. Röntgen Equivalent Man 465
renaler Plasmafluß s. RPF 193
Renin und Natriumhaushalt 164
Renin-Angiotensin-Aldosteron-System s. RAAS **249**
Reninbestimmung bei Conn-Syndrom 318
Reninfreisetzung d. Angiotensin 249
d. Hypovolämie 249
d. Katecholamine 249
d. Natriummangel 249
d. neurale Faktoren 249
d. Vasopressin 249
Reninkonzentration, Nierenvenenblut, bei Nierenarterienstenose 253
reninproduzierender Nierentumor 318
Ren mobilis, Rö.-Befund *261*
s. Senkniere, s. Wanderniere 260
Renovasographie, selektive, bei Nierentumoren 258
Reserpin, Arzneimittelunverträglichkeit 585
Resonium A bei Hyperkaliämie 210
Resorptionsinsuffizienz 68
s. Malabsorption **68**
Resorptionsstörungen **68**
Resorptionstests 140
Respiratio insensibilis 204
Respirationsstörungen bei akuter Bergkrankheit 482
Resthämaturie nach akuter GN 232
Restharn bei Prostatahyperplasie 273
Rest-N-Anstieg bei Chlorid-Verlust 166
bei isotoner Dehydration 166
bei Natriumverlust 166
Rest-N-Konzentration im Serum **190**
Restproteinurie nach akuter GN 199, 232
Retention, kompensierte, bei chron. Niereninsuffizienz 112
Retentionscysten, Pankreas 146
Reticulosarkom, Knochen 386
Retinablutungen bei akuter Bergkrankheit 482
Retinol 399
Retinopathia diabetica 335
Retotheliosen, Knochen 388
Retroperistaltik bei funktionell. Verdauungsstörungen 532
Retropneumoperitoneum bei Cushing-Syndrom 316
bei Nierenanomalien 260
rheumat. Fieber, Diff. Diagn. 394
Rhinitis vasomotorica **436**
Rhodopsin 400
Rhythmusstörungen bei Magnesiummangel 170
Riboflavin 405
Ribonuclease 138
Riedelscher Lappen, Leber 101
Riedelsche Thyreoiditis 300
Riesenfaltengastritis, Diff. Diagn. 53
sog., s. Mb. Ménétrier 39
Riesenkinder, sog., bei Diabetes mellitus der Mutter 342
Riesenurticaria, sog., bei Insulinallergie 431
Riesenwuchs, disproportionierter, bei Hypogonadismus 324
Riesenzellentumoren, Knochen 385
Right-sided-colitis, sog., Colitis ulcerosa 84
Rinderbandwurm *76*
Ringwallcarcinom 48
Ritalin bei Alkoholintoxikation 497
Rivaltasche Probe bei Ascites 151
Rö.-Befund bei Achalasie *12*
Röhrenskotom bei akuter Oxydose 473
bei Hypoxydose, Flugmedizin 479
Römheldscher Symptomenkomplex 533
Röntgenstrahlen **464**
harte, Definition 465
Rö.-Pendelbestrahlung bei Pankreascarcinom 148
Rö.-Strahlen und Immunreaktionen 453
Rosenkranzthorax, sog., bei Vitamin D-Mangel 402
bei Vitamin C-Mangel 410
rotes Frühstadium, sog., bei Hyperthermie 462
Rotor-Syndrom **103**
Rowe-Suchdiät bei gastrointestinaler Allergie 438
Rowsingsches Zeichen s. Appendicitis 88
RPF s. renaler Plasmafluß 193
R s. Röntgeneinheit 465
Rubeosis iridis bei Diabetes mellitus 336
Ructus s. Aufstoßen 31
bei gastrointestinaler Allergie 438
Rückenschmerzen bei akuter Pyelonephritis 241
bei Nierentumoren 259
bei Ulcus duodeni 45
unklare, bei UGT 262
Rückkopplungsmechanismus, endokrines System 278
Rumination bei funktionell. Verdauungsstörungen 532
Rumpel-Leede-Phänomen, positiv bei Vitamin C-Mangel 410
Rundherde, Lunge, bei Nierentumoren 257
Rundwürmer 78
R-Zacken-gesteuerter Schrittmacher 470

Saccharin und Diabetes mellitus 338
Saccharose 60
Saccharoseintoleranz 354
Säuglingsdysenterie und Milchallergie 439
Säure-Basenhaushalt **175**
Säureintoxikation **502**
Säuren, organische 158
Salbeitee bei Stomatitis catarrhalis 1
Salbenstuhl 60
Salicylate, Arzneimittelunverträglichkeit 588
Salicylazosulfapyridin 86
Saliuretica, Nebenwirkungen *174*
Salt-losing Nephritis, sog. 112
bei chron. Pyelonephritis 245
Salvarsan-Ikterus 119
salzarme Diät bei Schwangerschaftsnephropathie 256
Salzmangelexsiccose 166
Salzverlustniere, sog. 112
Samenkanälchen 322
Samenstrangneuralgie 272
Sammelurin bei Diabetes mellitus 333
Sanduhrmagen, sog. 42
Sarkoidose, Diff. Diagn. 308
Sarkome, osteogene 386
Sauerstoffvergiftung s. Oxydose **473**
scarlatiniformes Exanthem bei Serumkrankheit 428
Schädlingsbekämpfungsmittel, Intoxikation **500** und Suicidversuch 489
Schafskot, sog., bei Obstipation, spastischer 90
sog., bei Ulcus ventriculi 41
Schallschäden **487**
Schambehaarung, fehlende, bei Sheehan-Syndrom 284
bei Hypogonadismus 324
spärliche, bei Lebercirrhose 115
Schanker, weicher, Diff. Diagn. 276
—, s. Ulcus molle 276
Scheinzwitter, sog. 328
Schienbeinschmerzen bei Mb. Paget 388
Schildbrust bei Turner-Syndrom 328
Schilddrüse 277
Anatomie u. Physiologie **290**
Jodspeicherung 291
Schilddrüsenentzündungen **300**
Schilddrüsenhormone, erniedrigte, bei Sheehan-Syndrom 284
Schilddrüsenhormone, Wirkung 291
Schilddrüsensuppressionstest 291
Schilddrüsenszintigramm 291
Schilddrüsentumoren **301**
Schilddrüsenüberfunktion **295**
Schilling-Test **61**, 140
Schimmelpilzallergie 434
Schistosoma japonicum 79
mansoni 79
Schistosomen **79**
Schizophrenie, Diff. Diagn. 554
Schlafmittel, Arzneimittelunverträglichkeit 584, 586
u. Suicidversuch 489
Wirkungsdauer *493*
Schlafmittelintoxikation **493**
Stadieneinteilung 493
Schlaf und vegetative Dysregulation 519
Schlafsucht bei Pickwick-Syndrom 365
Schleimhäute, trockene, bei Hypothyreose 293
Schleimhautpigmentierungen bei Peutz-Jeghers-Syndrom 68
Schleimhautprolaps, transpylorischer 57
Schlingenkatheter bei Harnsteineinklemmung 265
Schlingkrämpfe bei Botulismus 10
bei Epilepsie 10
bei Lyssa 10
bei Meningitis 10
bei Strychninvergiftung 10
bei Tetanie 10
Schluckauf 532
s. Singultus 32
Schluckstörung s. Dysphagie 6
Schmerz, animaler 520
kausalgischer 521
reflektierter 522
vegetativer 520
Schmerzen, abdominelle, bei akuter hepat. Porphyrie 125
—, bei gastrointestinalen Allergien 438
—, bei Methylalkoholintoxikation 497
—, starke, bei E 605-Vergiftung 501
—, —, bei Knollenblätterpilzvergiftung 503
periumbilicale, bei gastrointestinaler Allergie 439
retrosternale, bei Hiatushernie 7, 33
—, bei Kardia-Carcinom 7
—, bei Oesophaguscarcinom 23
—, d. Oesophagus-Kompressionssonden 6
—, bei Ulcus pepticum oesophagi 16
Schmerzunempfindlichkeit bei Schlafmittelvergiftung 493
Schmidtsche Probekost 140

Schock bei akuter Bergkrankheit 482
und akutes Nierenversagen 203
anaphylaktischer **411, 427**
bei Essigsäureintoxikation 502
hypoglykämischer 335
—, Diff. Diagn. 346
bei Pankreatitis, akuter 143
bei Ulcusperforation 45
Schrittmacher **469**
Schrittmacherparasystolie 469
Schrumpfleber s. Lebercirrhose 114
Schrumpfnieren nach chron. GN 234
Schülerneurose 550
Schulter-Hand-Syndrom **529**
Schulzeit und Persönlichkeitsbildung **517**
Schwachsinn bei Cystathionurie 357
bei Histidinämie 358
bei Homocystinurie 357
bei Pellagra 406
Schwangerschaft und Flugmedizin 481
und Leber 121
Schwangerschaftsanämie und Folsäuremangel 408
Schwangerschaftsfettleber, akute **122**
Schwangerschaftsglucosurie 255
und IN 248
Schwangerschaftsikterus, Diff. Diagn. 109
rekurrierender, benigner **121**
Schwangerschaftsnephropathie **255**
Schwangerschaftstoxikose und Nierenfunktion 256
Schweinebandwurm *76*
Schweiß, Elektrolytkonzentration 160
Schweißproduktion, vermehrt, bei Hyperthyreose 296
Schweißsekretion, sistierende, bei Hyperthermie 462
starke, bei E 605-Vergiftung 501
Schweißtest bei Mucoviscidose 146
Schweißversuch, Minorscher 525
Schwerarbeiter, Nährwertbedarf **573**
Schwerhörigkeit bei Osteopsathyrose 371
Schwerketten 414
Schwerstarbeiter, Nährwertbedarf **573**
Schwindelanfälle bei Caissonkrankheit 475
Scolex 76
Scribner-Shunt, sog., bei HD 217
Scrotalekzem 271
Scrotalfisteln bei UGT 263
Scrotalkrebs 271, *272*
Scrotalödeme bei Unterernährung 367
Scrotum 322
^{75}Se s. ^{75}Selenmethionin
Seabright-Bantam-Syndrom **305**
Second messenger s. AMP-System 279
Sectio caesarea bei Diabetes mellitus 343
Sedativa und Suicidversuch 489
Segmenttherapie bei vegetativen Störungen **563**
Sehfeldeinengung bei Hypoxydose, Flugmedizin 479
Sehnervenatrophie bei endokriner Ophthalmopathie 299
Sehpurpur 400
Sehstörungen bei Methylalkoholintoxikation 497
Sehvorgang, Schema **400**
Sekretin **59**, 129, 138, 277, 330
Sekretintest 139
Sekretion, innere 277
Sekundenherztod, sog., bei Kaliumzufuhr, intravenöser 173
^{75}Selenmethionin-Szintigraphie **308**
Pankreasdiagnostik 138
Epithelkörperchenadenome 308
Seminome **327**
Sengstakensonde bei Oesophagusvaricenblutung 22
Senium 326
Senkniere 260
Sepsis und akutes Nierenversagen 203
Diff. Diagn. 109
bei Strahlenkrankheit 466
Serotonin 277
s. Mediatorstoffe 418
Serotonin-Antagonisten bei Carcinoid 67
Serotoninbildung bei Carcinoid 67
Serotyping, sog., vor Nierentransplantation 217
Sertolizellen 322
Sertolizell-Syndrom *325*
Sertolizell-Tumor 272
Serum, milchiges, bei NS 220
Serumallergie s. Serum-Krankheit 427
Serumamylase, erhöht bei Pankreatitis, akuter 143
Serumarthritis **443**
Serumbilirubin, Arzneimittelunverträglichkeit 589
Serumcalcium bei Pankreaserkrankungen 140
Serumcalciumspiegel, Normalwert 302
Serumeisen, vermind. bei Hiatushernie 33
Serumelektrolyte, Konzentration, Normalwerte *191*
Umrechnungsfaktoren *158, 159, 160*
Serumelektrophorese bei NS 219
Serumfermente, Leberdiagnostik, Synopsis *99*
Serumhepatitis **105**
Seruminsulinbestimmung 351
Serumkaliumveränderungen und EKG-Veränderungen, Synopsis *205*
Serumkrankheit **422, 427**
bei Arzneimittelallergie 429
Serumlipase, Pankreasdiagnostik 139
Serumphosphatase, saure, erhöht bei malignen Knochenerkrankungen 274
—, — bei Mb. Gaucher 274
—, — bei Mb. Hodgkin 274
—, — bei Prostatacarcinom 274
—, — nach Prostatapalpation 274
—, — bei Thrombocytenzerfall 274
Serumschock **422**
primärer 427
Sexualhormone, Synopsis 322
Sheehan-Syndrom **283**, *284*, 328
nach Geburtsblutungen, massiven 284
d. granulomatöse Erkrankungen 284
postpartales u. NNR-Insuffizienz 314
nach Schock 284
d. Tumoren 284
d. Zirkulationsstörungen, lokale 284
Shunt-Hyperbilirubinämie 100, 102
Shunt-Operation nach Oesophagusvaricenblutung 22, **123**
Shunttechnik bei HD 217
Shwartz-Watson-Test bei akuter hepat. Porphyrie 126
Sialorrhoe **2**
bei Arsen-, Blei-, Quecksilberintox. 2
bei E 605-Vergiftung 501
bei Gastritis 2
bei Gravidität 2
bei neurolog. Krankheiten 2
bei Pankreatitis 2
bei Stomatitis 2
Sichelzellanämie und Flugmedizin 481
Siderophilie **124**
s. Hämochromatose 124
Siderosen der Leber, sekundäre 125
Sigma elongatum 82
Sigmoido-recto-myotomie bei Megacolon 83
Singultus 532
bei chron. Urämie 213
bei Encephalitis 32
bei N. phrenicus Reizung 32
bei Peritonitis 32
s. Schluckauf 32
bei Syringomyelie 32
SKANDIA-TRANSPLANT, Dänemark, s. Nierentransplantation 217
Skeletveränderungen bei Vitamin D-Mangel 402
Skleren, blaue, bei Osteogenesis imperfecta 371
Skleren, blaue, bei Osteopsathyrose 371
Sklerodermie, Diff. Diagn. 17
Niere **237**
Rö.-Befund, Oesophagus *18*
Skorbut **409**
infantiler, Diff. Diagn. 402
Skybala bei Proctitis 87
Slow-Reacting-Substances (SRS) s. Mediatorstoffe 418
Sluder-Syndrom 521
Sludge Phänomen bei ANV 207
Smegmabakterien, Diff. Diagn. Mycobact., bei UGT 263
Sodbrennen 9, 32
bei funktionell. Verdauungsstörungen 532
bei Hiatushernie 16, 33
s. Pyrosis 15
bei Ulcus pepticum oesophagi 16
Somatoneurose 546
Sommerdiarrhoe, sog. 65
Sondenernährung s. Dripfeeding 75
bei Oesophaguscarcinom 24
Sonnenstich s. Hitzekollaps **463**
Soorstomatitis 1
Sorbit und Diabetes mellitus 338
Spätrachitis **375**
Spätschmerz bei Ulcus ventriculi 41
Spaltureter 260
Spanischer Kragen s. Paraphimose 269
Spasmophilie bei Vitamin D-Mangel 402
Speichel, Elektrolytkonzentration 160
Speichelcyste 3
Speicheldrüsen **2**
Speicheldrüsencarcinom 3
Speicheldrüsenentzündung bei Encephalitis epid. 3
bei Fleckfieber 3
bei Sepsis 3
bei Typhus 3
Speichelfluß bei hypoglyk. Anfall 349
Speichelsekretion, vermind. bei Diabetes insipidus 3
— bei Diabetes mellitus 2
— bei Mikulicz-Syndrom 3
— bei Sjögren-Syndrom 3
— bei Vitamin A-Mange 400
Speichelsteine 3
Spendernieren, sog., s. Nierentransplantation 217
Spermaanalyse, Normalwerte 323
Spermatocele 272
Spermatocystitis 270
Spermiogenese 322
bei Testis mobilis 325
Spider-naevi bei Lebercirrhose 115
Spiegelbildung, Rö.-Befund bei Ileus 63
Spinatallergie 438

Spinnennaevi, sog., bei Lebercirrhose 115
Spirochäten **275**
Splanchnomegalie bei Akromegalie 286
Splenoportogramm *124*
Splenoportographie 21, 138
spleno-renaler Shunt bei Pfortaderhochdruck 123
Spontanfrakturen bei Mb. Paget 388
Spontanhypoglykämie **148**
Spontanpriapismus 271
Sprue, Diff. Diagn. 405
einheimische s. Erwachsenen-Cöliakie 69
symptomatische, bei Amyloidose 70
—, nach Antibiotica 70
—, nach Cholestyramin 70
—, sive sekundäre 70
—, bei Sklerodermie 70
—, bei Strahlenenteritis 70
tropische **70**
Sprue-Anämie und Folsäuremangel 408
Sprue-Syndrom **68**
Spulwürmer **78**
Sputum, blutiges, bei Höhen-Lungenödem 482
SRS s. Mediatorstoffe 418
Stachyose 74
Stammfettsucht bei Hypogonadismus 324
bei Mb. Cushing 288
Stammzelle 453
Stand-by-Schrittmacher 470
Starkstromunfall **467**
Starling-Konzept, sog., und NS 222
Starlingsches Gleichgewicht und Ödementstehung 220
Status dysraphicus 527
Stauungscirrhose (Pick) 117
Stauungsgallenblase, hypertonische 129
Stauungsleber, sog. **122**
bei Lungenemphysem 122
bei Mitralstenose 122
bei Pericarditis constrictiva 122
bei Pulmonalsklerose 122
Steatorrhoe 140
und bakt. Dünndarmbesiedlung 60
idiopath., s. Sprue, einheimische 69
nach Magenoperation 55
Malabsorptionssyndrom 68
bei Mb. Whipple 72
bei Pankreascarcinom 147
bei Pankreatitis, chron. 145
bei Sprue 69
Stehurogramm bei UGT 263
Steineinklemmung 265
Stein-Leventhal-Syndrom **329**
Stellwaagsches Zeichen bei Hyperthyreose 297
Stenokardien bei Magnesiummangel 170
Sterbeziffer, häufigste Krankheiten, Synopsis *568*
Stercoraldiarrhoen 91
Sterilität bei Stein-Leventhal-Syndrom 329
bei Turner-Syndrom 328
Sternheimerzellen, sog., bei akuter Pyelonephritis 241
Steroiddiabetes bei NS-Therapie 224
Steroide bei akuter GN 231
anabole, bei chron. Urämie 215
bei chron. GN 234
bei Goodpasture-Syndrom 237
und Immunreaktionen 453, 454
Steroidhormonbiosynthese Synopsis *312*
Steroidhormone 279, **279**
Steroidosteoporose bei Hypercorticismus 374
bei iatrogenem Hypercorticismus 380
Rö.-Befund *374*
Steroidtherapie und Diabetes mellitus 333
bei NS 219, 223
STH 281, 330
s. Wachstumshormon 279
STH-Mangel **286**
STH-Überproduktion bei Akromegalie 286
STH-Wirkung 286
Stickstoffnarkose s. Tiefenrausch **473**
Stierhornmagen, sog. 25
Stiff-Hands-Syndrom bei Diabetes mellitus 337
Stiller-Habitus, sog., und Ren mobilis 260
Stoffwechselanomalien, kongenitale, Diff. Diagn. 295
Stoffwechselkoma, Diff. Diagn. 496
Stoffwechselkrankheiten **277**
Stomacae, Mundfäule, s. Stomatitis ulcerosa 1
Stomatitis angularis bei Vitamin B_2-Mangel 406
aphthosa 1
catarrhalis 1
bei chron. Urämie 213
desquamativa bei Pellagra 407
gangraenosa 1
bei gastrointestinalen Allergien 438
ulcerosa 1
Strahlenbelastung, natürliche 465
Strahlendermatitis nach UV-Strahlentherapie 464
Strahlenkrankheit, akute 465
Stadieneinteilung **466**
Strahlenmedizin 486
Strahlenpneumonitis nach lokaler Bestrahlung 467
Strahlenschutzvorschriften 465
Strahlentherapie bei Oesophaguscarcinom 24
Streptobact. haemophilus Ducreyi s. Ulcus molle 276
Streptokokken, β-hämolytische 227
Stress und Magnesiummangel 169
Striae, rotblaue, bei Mb. Cushing 288
Stridor, funktionell dyspnoischer 531
Stridoratmung bei Struma 292
Strongyloides stercoralis 79
Strophantin, Arzneimittelunverträglichkeit 589
und Calcium 175
Struma basedowificata 296
colloides 292
eisenharte (Riedel) 300
endemische 292
hyperthyreote 292, 297
hypothyreote 292
s. Kropf **292**
lymphomatosa (Hashimoto) 300
maligna **301**
—, Diff. Diagn. 300
parenchymatosa 292
retrosternale 292
Strumektomie 299
Strychninvergiftung, Diff. Diagn. 305
Stuhl, eitriger, bei Colitis ulcerosa 84
fäkulenter, bei Colitis ulcerosa 84
glasiger, bei Colica mucosa 89
Stuhlabgang bei akuter Oxydose 473
bei E 605-Vergiftung 501
Stuhldrang bei hypoglyk. Anfall 349
Stuhlfettausscheidung **60**
erhöht bei Mb. Crohn 67
tägliche 140
Stuhlfettbestimmung 140
Stuhlgewicht, normales 140
Stuhl-pH, diagn. Bedeutung 61
Stuhluntersuchungen 140
Stupor bei Coma diabeticum 345
episodischer, bei Lebercirrhose 117
Subacidität bei Ménétrier-Syndrom 52
subaquale Darmbäder bei Harnsteinen 265
Subikterus bei Gallengangsverschluß, inkompl. 132
Substanz P s. Mediatorstoffe 418
Succussio Hippokratis bei subphrenischem Absceß 153
Sudeck-Syndrom **375**, **383**
Sudomotorik **525**
Süswasserfische, Fischbandwurm 77
Suggestivtherapie **559**
Suicidversuch 489
Sulfat 158
Sulfat-Clearance 193
Sulfhämoglobin bei IN 248
Sulfinpyrazon bei Gicht 395
Sulfonamide bei akuter Enteritis 65
Arzneimittelunverträglichkeit 589
und Harnsteine 263
Sulfonylharnstoffe **339**
bei Diabetes mellitus 330
Suxamethonium, Arzneimittelunverträglichkeit 589
Sympathalgia facialis 521
Sympathicomimetica, Arzneimittelunverträglichkeit 586
bei Fettsucht 365
Sympathicotoniker, sog. 511
Sympathicus 319, **510**
Sympathicuswirkstoffe *512*
sympathisches Nervensystem 508
Syndrom der zuführenden Schlinge nach Magenoperation 54
Syphilis 567
des Colon **89**
Mundhöhle, plaques muqueuses 2
Szintigraphie bei Insulinom 349
bei retrosternaler Struma 292

Tachykardie bei Hyperthyreose 296
bei Hypokaliämie 172
paroxysmale, und Flugmedizin 481
bei Pervitinintoxikation 498
bei Phenothiacinintoxikation 498
Taenia echinococcus *76*
nana *76*
saginata *76*
solium *76*
Taucherschlag, sog., bei Caissonkrankheit 475
Tauchmedizin **470**
TBG s. thyroxinbindendes Globulin 291
Tc^{99m}, Magenuntersuchung 30
Technetium 99 m s. Tc^{99m}
Teerstuhl 32, 60
bei Ulcus ventriculi 42
Teilkörperbestrahlung **466**
Telekobaltstrahlen **465**
Temperatur-Regelzentrum 461
Tenesmen bei Nierentumoren 259
Teratome **327**
testiculäre Feminisierung 326
Testis mobilis 325
Testosteron 279, **322**
Testosteronmangel 323
Testosteronönanthat, Therapie bei Hypogonadismus 324
Testosteronpropionat, Therapie, bei Hypogonadismus 324
Tetanie 536
bei Atropinvergiftung 305
bei Bleivergiftung 305
bei chron. Urämie 214
bei Conn-Syndrom 318
bei Epilepsien 305
bei E 605-Vergiftung 305
bei Geburten 305
bei Hirntumoren 305
bei Hyperventilationssyndrom 305
bei hypoglyk. Anfall 349
bei Hypokaliämie 172
bei Hypomagnesiämie 305

Tetanie bei Hypoparathyreoidismus 302
latente, Diff. Diagn. 537
bei Magnesiummangel 170
bei Ménétrier-Syndrom 52
bei metabol. Alkalose 305
parathyreoprive 303
bei Sprue 69
strumiprive 303
bei Strychninvergiftung 305
thyreoprive 299
viscerale, bei Hypoparathyreoidismus 303
bei Vitamin D-Mangel 402
Tetrachlorkohlenstoff und akute Leberdystrophie 113
Tetrachlorkohlenstoffintoxikation **499**
Tetracycline, Arzneimittelunverträglichkeit 589
Tetracyclinmarkierung, Knochen, bei Hyperparathyreoidismus 307
Δ^1-trans-Tetrahydrocannabinol 498
Thalliumintoxikation **502**
Thesaurismosen **358**
Thiamin 404
Thiazidtherapie und Diabetes mellitus 333
Thiazide, Arzneimittelunverträglichkeit 589
6-Thioguanin 456
6-Thioguanosin 456
Thrombangiitis obliterans s. allerg. Gefäßerkrankungen 440
Thrombocytenantikörper 440
Thrombocytentransfusion bei Strahlenkrankheit 466
Thrombocytopenie bei Cystathionurie 357
bei Lebercirrhose 116
bei Strahlenkrankheit 466
Thrombopenie bei Arzneimittelallergie 429
bei Gasser-Syndrom 237
bei Insulinallergie 431
Thrombophlebitis migrans bei Pankreascarcinom 147
Thromboplastinzeit s. Quick-Wert 98
Thrombosegefahr bei polyurischer Phase, ANV 206
Thromboseneigung bei NS 222
Thrombosen, periphere, bei Pankreascarcinom 147
—, bei Pankreatitis, chron. 145
thrombot.-thrombocytopen. Purpura (Moschcowitz), Niere 237
Thymektomie 453
und Antikörperbildung 447
Thymus und Antikörperbildung 416, 447
Thyreocalcitonin 279, **290**
und Harnsteine 263
thyreoideastimulierendes Hormon s. TSH 278
Thyreoiditis **300**
Diff. Diagn. 292
subakute, granulomatöse (de Quervain) 300
Thyreostatica **299**
Thyreotoxikose, Diff. Diagn. 308
thyreotoxische Krise, Therapie **299**
Thyreotropin s. TSH 279
Thyreotropin Releasing Factor s. TRF 291
Thyreotropin-Releasing-Hormon s. TRH 278
Thyroxin 279
thyroxinbindendes Globulin s. TBG 291
Tiefenrausch **473**
Tierhaarallergie 434
Tierversuch, Morgenharn, bei UGT 263
Tinct. opii simplex bei akuter Enteritis 65
T-Lymphocyten, thymusabhängige 448
Tm für Albumin, Normalwerte 194, 198
s. Transportmaximum 194
Tocopherol 403
Todesursachen **567**
Tolbutamidtest bei Insulinom 349
intravenöser **334**
Toleranzinduktion und Immunreaktionen 453
Tomographie bei Magencarcinom 49
Totgeburt bei Diabetes mellitus 342
Toxikomanie **498**
toxisches Adenom **295**, 297
Toxogonin bei E 605-Vergiftung 501
Tracheomalacie bei Struma 292
Tränenfluß bei hypoglyk. Anfall 349
Traktionsdivertikel, Oesophagus 13
Transaminasen 99
Transfer-Faktor 423, 449, 452
Transferrinurie bei NS 222
Transportfähigkeit des Kranken, Problematik 481
Transportmaximum, Tm, Nierenfunktionsprüfung 194
Transsudate, Elektrolytkonzentration 160
Trasylol bei akuter Pankreatitis 144
Treponema pallidum **275**
TRF 296
s. Thyreotropin Releasing Factor 291
TRH 279
s. Thyreotropin-Releasing-Hormon 278
Triboulet'sche Probe 82
Trichlorethylenamin 456
Trichocephalus dispar **79**
Trichterbrust bei Vitamin D-Mangel 402
Triglyceride, mittelkettige, Zufuhr bei Chylothorax 74
—, — bei Chylurie 74
—, — nach Dünndarmresektion 74
—, — bei Enteropathie, exsudativer 74
Trijodthyronin 279
Tripper **275**
Trockenheit, Schleimhäute, bei Vitamin A-Mangel 400
Trommelfelle, blaue, bei Osteopsathyrose 371
Trophik **525**
Trophotropie 553
Trousseausches Phänomen 526
Trousseausches Zeichen bei Hypoparathyreoidismus 304
bei Ménétrier-Syndrom 52
Trypsin 138, 142
Trypsinogen 138
Tryptophan-Malabsorption 355
Tryptophanresorption, vermind. bei Hartnup-Syndrom 355
TS s. Thyreotropin 279
TS-160 s. Trichlorethylenamin 456
TSH 281, 291, 296
s. thyreoideastimulierendes Hormon 278
Tuberkulinreaktion **444**, 452
Tuberkulose 567
Colon **89**
und Diabetes mellitus 337
tubuläre Acidose 376
Harnsäuerung 254
Kaliumsekretion 254
Rückdiffusion von Harnstoff 254
Rückresorption von Aminosäuren 254
— von Eiweiß 254
—, fakult, von Wasser 254
— von Glucose 254
— von Harnsäure 254
Syndrome bei chron. Pyelonephritis 245
tubulärer Defekt bei Fanconi-de Toni-Debré-Syndrom 254
Tubulopathie **254**
oculo-cerebro-renales Syndrom 254
Tubulorhexis bei ANV 202
Tubulusnekrose 203
akute **202**
Tubulusschädigung, allergische 443
nach Pilzvergiftung 503
Turner-Syndrom **328**
Chromosomenanalyse *328*
Diff. Diagn. 286
männl. u. weibl. 326
Tween 80 bei Epicutan-Test 426
Tyramintest bei Phaeochromocytom 320
Tyrosin 355
Arzneimittelunverträglichkeit 589
T_3 s. Trijodthyronin 290
T_3-Test, Schilddrüse 291
T_4 s. Tetrajodthyronin, -thyroxin 290

Überdruckbeatmung, Therapie bei Caissonkrankheit 475
Überernährung und Diabetes mellitus 332
Übergewicht und Diabetes mellitus 332
u. Lebenserwartung 574
Übergewichtigkeit 567
Überlaufblase, sog., bei Prostatahyperplasie 273
Überproduktionsikterus, sog. 102
Überwärmung **462**
Überwässerung bei ANV 204
und Natrium 250
UHF-Dezimeterwellentherapie 463
Uhrglasnägel bei Lebercirrhose 115
Ulcus callosum 42
—, Diff. Diagn. 50
cruris nach Frostbeulen 462
duodeni **45**
—, Diff. Diagn. 109
hepatogenes, sog., bei Lebercirrhose 116
molle s. weicher Schanker 276
oesophagi 9
pepticum jejuni 54
— oesophagi **15**
tbc. oesophagi, Diff. Diagn., Ulcus pepticum oesophagi 17
ventriculi **41**
— et duodeni bei Oesophagusvaricen 21
—, gastroskop. Befund *43*
—, maligne Entartung 43
—, Osteochondrose WS., Diff. Diagn. 41
—, Rö. Befund *42*
—, Therapie 44
Ulcusblutung 44
Ulcusdiathese 40
foudroyante bei Zollinger-Ellison-Syndrom 46, 149
Ulcusentstehung, Theorien 40
Ulcusgesicht 40
Ulcuskonstitution, sog. 26
Ulcusleiden **39**
Komplikationen 32, **44**
Ulcusnische 42
Ulcuspenetration 44
Ulcusperforation 44
Diff. Diagn. 144
Ulcuspersönlichkeit, sog. 40
ultimobranchiale Zellen 301
Ultraschallithotripsie 267
Ultraschalltomographie, Pankreasdiagnostik 139
Umweltfaktoren **517**
Undulationsphänomen bei Ascites 152
Unfruchtbarkeit 327
Unruhezustände bei Schlafmittelvergiftung 493
Unterdruck-Barotrauma **471**
Unterernährung 366
in Entwicklungsländern, Problematik 368
nach Magenresektion *367*
Untergewicht bei Glucoamino-phosphat-Diabetes 358
u. Lebenserwartung 574
Unterkühlung **461**
bei Intoxikationen 461

unwillkürliches Nervensystem 508
Upside-down-stomach, sog. **34**
Urämie **211**
akute, bei Gasser-Syndrom 237
chron. **213**
Hämodialyse 211
Peritonealdialyse 211
bei prolif. Glomerulonephritis 218
stille, bei chron. Pyelonephritis 244
Uratsteine *264*
Ureterstenosen, Diff. Diagn. 264
prävesicale, bei UGT 262
subpelvine, bei UGT 262
Urethralsegel 269
Urethritis, catarrhalische 270
gonorrhoica 275
bei Harnröhrendivertikeln 270
bei Harnröhrenpapillomen 270
nach Katheterisierung 270
posterior 271
d. Trichomonaden 270
Urethrocystogramm bei UGT 263
Uricosurica bei Gicht 394
Urinabgang bei E 605-Vergiftung 501
Urinbefund bei akuter Pyelonephritis 241
Urinfistel 267
Uringeruch, spezifischer, bei Leucinose 357
Urinphlegmone 271
Urogenitalsystem, Anomalien 259
Urogenitaltuberkulose und Lungentuberkulose 262
s. UGT **261**
Urogramm, Auswaschurogramm 252
Frühurogramm 252
intravenöses 251
Urolithiasis **263**
Uroroseinreaktion, positiv bei Pellagra 407
Uro-Screen-Methode 187
Urticaria **441**
bei Arzneimittelallergie 429
bei Serumkrankheit 428
Uveitis bei Colitis ulcerosa 86
UV-Strahlentherapie 464

Vaginalsmear, cytologische Untersuchung 323
Vaginismus 535
Vagotomie, selektive **57**
Vagotoniker 511
Valium bei Alkoholintoxikation 496
Arzneimittelunverträglichkeit 589
bei Haschischintoxikation 498
bei LSD-Intoxikation 499
Vanillinmandelsäurebest. bei Phaeochromocytom 320
Varicocelen, idiopathische 272
symptomatische 272
—, bei Nierentumoren 257
Vasculitis allergica 440
bei Arzneimittelallergie 429
Vasolabilität 553
Vasomotorik **523**
Vasoneurose 553
Vasopressin 279, 282
V. cava-Verschluß und NS 222
vegetative Dystonie 511, 553
Labilität, konstitutionelle **542**
Regulation, Heßches Gesetz 509
—, humorale Steuerung 509
—, neurale Steuerung 509
—, psychische Beeinflussung 513
Selbststeuerung 512
Störungen **514**
— und Flugmedizin 481
—, Organbetonung 544
— bei organischen Hirnschäden 537
—, soziale Schichtung 515
—, Therapie **556**
vegetativer Anfall **536**
Atavismus 512
Status 519
vegetatives Nervensystem 507
Venendruck, zentraler, bei ANV 207
—, Normalwert 207
venerische Infektionen **275**
Veno-occlusiv-disease s. Budd-Chiari-Syndrom 122
Verätzungen des Oesophagus 19
Veratmungspyelogramm bei paranephritischem Absceß 259
Verbascose 74
Verbrauchscoagulopathie bei akuter Bergkrankheit 482
bei Essigsäureintoxikation 502
bei Hitzekollaps 463
Verbrauchs-Thrombocytopenie bei thrombot.-thrombocytopen. Purpura 237
Verbrennungen bei Starkstromunfall 468
Verdauungsfermente **138**
Verdauungsinsuffizienz 68
pankreatogene 140, 145
Verdinikterus bei Gallengangsverschluß 132
Verdünnungsversuch, Niere **191**
Vergiftungen, akute **489**
—, allgemeine Therapie 491
Verner-Morrison-Syndrom **149**
Verschlußikterus, intrahepatischer 120
bei Pankreascarcinom 147
bei P.B.C. 118
Verstopfungsnieren bei Cytostaticatherapie 263
Verwirrtheitszustände bei hypoglyk. Anfall 349
Verzögerungsinsulin 340
Vibrationsschäden **487**
Virchowsche Drüse, sog., bei Magencarcinom 50
Virilisierung d. Arrhenoblastome 329
Virilismus, adrenaler 317
dissoziierter, s. isosexuelles AGS 316
Virushepatitis **105**
Australia/SH-Antigen 107
Therapie 109
Verlaufsformen, Synopsis *108*
Virusinfektionen und cellulläre Immunreaktionen 452
viscerale Reflexe 512
viscerales Nervensystem 508
viscero-kardialer Reflex bei Kardiospasmus 11
Vitamine **395**
Vitamin A 397
A s. Retinol, s. Axerophthol **399**
A-Mangel bei Fettresorptionsstörungen 401
— bei Fettverdauungsstörungen 401
—, nutritiver 401
B_1 397, **404**
B_2 398, 405, **405**
B_2-Mangel, Cheilosis 1
B_6 398, **407**
B_6 und INH 407
B_{12} 399, **408**
B_{12}-Mangel bei Fischbandwurmbefall 408
— bei Gastrektomie 408
— bei Sprue 69
B_{12}-Resorptionstest s. Schilling-Test **61**
B_{12}-Verbrauch d. Dibothriocephalus latus 77
C 399, **409**
D 397, **401**
D und Calciumstoffwechsel 302
D-Intoxikation 306, **403**
D-Mangel 375
D-resistente Rachitis, genuine 375
D-Therapie bei chron. Urämie 216
D-Überdosierung und Harnsteine 263
E 397, **403**
H **408**
K_1 397
K-Mangel bei Acholie 403
— bei Antibiocatherapie 404
Vitaminantagonisten 396
Vitaminbedarf *396*
Vitaminkonzentrationen im Plasma, Normalwerte *396*
Vitaminmangel 396
d. Exo-, Entero- u. Endokarenz 396
Vitaminmangelerscheinungen bei Unterernährung 368
Vitaminmangelkrankheiten, Malabsorptionssyndrom 68
Vitaminmangelzustände und Therapie, Synopsis *397*, *398*, *399*
Vitaminzufuhr im Alter 577
Völlegefühl bei chron. Gastritis 38
Volhardscher Konzentrationsversuch **192**
Volhardscher Verdünnungsversuch **192**
Vollmondgesicht bei Cushing-Syndrom 315
bei Mb. Cushing 288
Volumenreceptoren und Wasserhaushalt 164
Volvulus s. Darmverschlingung 63
Diff. Diagn. 144
Vomitus matutinus bei chron. Urämie 213
Vorhautödem bei Ulcus molle 276
Vorhofdefibrillation, elektrische **469**
Vorhofflimmern bei Hyperthyreose 297

Wachscylinder 202
Wachstumshormon s. STH 279
Wadenkrämpfe bei Diabetes mellitus 336
bei Ileus 63
bei Magnesiummangel 170
Wärmehaushalt **461**
und vegetative Dysregulation 519
Wärmestrahlentherapie 464
Wanderniere 260
Wa. R., falsch positiv bei Lebercirrhosen 119
Waschmittel und Suicidversuch 489
Wasser, extra- u. intracelluläres 157
Wasseraufnahme 162
Wasserausscheidung 163
Wasserbedarf bei Coma diabeticum 347
täglicher 162
Wasserbruch, sog., s. Hydrocele testis 271
Wasser-Clearance 193
Wasserdiurese **196**
bei ADH-Mangel 196
bei Diabetes insipidus centralis 197
bei Diabetes insipidus, nephrogenem 197
bei Polydipsie, psychogener 197
Wasserharnruhr s. Diabetes insipidus **282**
Wasserhaushalt **157**
Meßgrößen *165*
Regulationsmechanismen 164
Störungen **165**
— bei Diarrhoen 166
— bei Erbrechen 166
— bei Lobärpneumonie 166
— bei Magensonden 166
— bei Peritonitis 166
— bei Schwitzen 166
— und Thrombosen 166
Wasserretention bei Hypothyreose 293
Wasservergiftung, sog. 166
Wasserverlust, extrarenaler, Normalwert 204
bei polyurischer Phase, ANV 206
täglicher, unsichtbarer 163
Water-losing-nephritis **197**

Watschelgang, sog., bei Osteomalacie 376
Wegenersche Granulomatose, Niere 236
Weichteilatrophie bei Sudeck-Syndrom 384
Wespenstichallergie 433
Whipple-Trias **148**
s. Hypoglykämie 349
Wiederbelebung bei Ertrinkungstod 476
bei Kindern **477**
Wilms-Tumor **257**
Windtripper, sog., s. Urethritis catarrhalis 275
Wirbelhämangiome 385
Wirbelnekrosen, aseptische 383
Wire-loop-glomerula bei LE-Niere 235
Wismutvergiftung und Stomatitis ulcerosa 1
Witzelfistel, sog., bei Oesophaguscarcinom 24
Wöhlk-Probe bei Lactosurie 354
Wurmeier *75*
Wurmeiernachweis 75
Wurmfortsatz s. Appendix 81
Wurminfektionen **75**

Xanthinsteine 264
Xanthoma diabeticorum 336
Xanthosis diabetica 336
Xerophthalmie bei Vitamin A-Mangel 400
Xerosis conjunctivae bei Vitamin A-Mangel 400
Xylosurie 353
X-Beine bei Vitamin D-Mangel 402
X-Chromatinbestimmung bei AGS 317
X-Chromosom 323
XXY-Chromosom bei Klinefelter-Syndrom 325
XX0-Chromosom bei Turner-Syndrom *328*
XY-Chromosom bei testiculärer Feminisierung 326
X0-Chromosom bei Turner-Syndrom, männlichem 326

Yomesan bei Bandwurmbefall 78

Zahnbett, knöchernes, verändert bei Hyperparathyreoidismus 307
Zahnentwicklung, gestörte, bei Vitamin D-Mangel 402
Zahnfleischblutungen bei Vitamin C-Mangel 409
Zahnschmelzdefekte bei Vitamin D-Mangel 402
Zahnveränderungen bei Hypoparathyreoidismus 303
bei Osteopetrose 370
Zeiss-Schlinge bei Harnsteineinklemmung 265
Zellklon und Antikörperbildung 415
Zell-Lyse, komplementabhängige 450
Zenkersches Divertikel, Oesophagus 13
Ziegelmehl 264
Zieve-Syndrom, Fettleber, alkoholische 120
ZNS-Schäden bei Hyperinsulinismus **148**
ZNS-Veränderungen bei chron. Urämie 213
Zollinger-Ellison-Syndrom 27, 40, **46**, **149**
Diff. Diagn. 53
Zottenatrophie, partielle u. subtotale 61
—, bei Sprue 69
Zuckergußleber, sog. 154
Zuckergußmilz, sog. 154
Zuckerkrankheit **329**
Zungenbelag, klin. Bedeutung 2
Zungenbiß bei akuter Oxydose 473
Zungenbrennen bei Sprue 69
bei Vitamin B_2-Mangel 406
Zungenschleimhautatrophie, Achylia gastrica 2
Bothriocephalusanämie 2
Eisenmangel 2
Lebercirrhose 2
Pellagra 2
Sprue 2
Vitamin B_2-Mangel 2
Zungenveränderungen bei Hypothyreose 293
bei Magen-Ca 26
bei Perniciosa 26
Zwangspolyurie, sog., bei chron. Niereninsuffizienz 112
Zweitkrankheit, sog., s. GN 228
Zwerchfellhernien und Flugmedizin 481
Zwerchfellneurose 531
Zwerchfelltonus, Prüfung 526
Zwergbandwurm 77
Zwergfadenwurm 79
Zwergwuchs, Diff. Diagn. 402
renaler 380
Zwischenhirnzentren 512
Zwischenwirt 76
zwischenzellstimulierendes Hormon s. ICSH sive LH 279
Zymogene 59

Sonderdruck aus

Innere Medizin Ein Lehrbuch für Studierende der Medizin und Ärzte Teil 2

Begründet von L. Heilmeyer

3. neubearbeitete Auflage herausgegeben von H. A. Kühn

© by Springer-Verlag Berlin · Heidelberg 1971