Aus der Universitäts-Kinderklinik in Heidelberg.
(Direktor: Prof. E. Moro.)

Die Pathogenese der Tetanie im Kindesalter.¹⁾

Von Priv.-Doz. Dr. F. Lust.

Die Erkenntnis von der Bedeutung der Tetanie als einer der häufigsten Krankheiten des frühen Kindesalters ist noch jungen Datums.

Erst als speziell Escherich und sein Schüler Loos darauf aufmerksam gemacht hatten, daß jene Anomalie, die beim Erwachsenen zum Symptomenkomplex einer echten Tetanie führt, beim Kinde ungleich vielgestaltigere Ausdrucksformen annehmen kann, unter denen das eigentliche Tetaniebild ein verhältnismäßig seltenes und nur flüchtiges Symptom ist, wurde man sich der Bedeutung bewußt, die diese Erkrankung in der Pathologie des Kindesalters besitzt.

Wir wissen heute, daß die eigentliche Tetanie, der Laryngospasmus und die Eklampsie eine zusammengehörige Trias bilden, die nur der jeweils verschiedene Ausdruck ein und derselben Anomalie ist, nämlich einer mechanisch und elektrisch nachweisbaren Uebererregbarkeit des Nervensystems.

Nicht minder bedeutungsvoll für die Erkenntnis von der Häufigkeit dieser Anomalie im Kindesalter war dann die Feststellung einer zweiten Tatsache:

Jene drei eben erwähnten Symptomenbilder entstehen in der weitaus größten Mehrzahl der Fälle nicht plötzlich aus heiterem Himmel, sondern sie wachsen gewissermaßen nur aus einem bereits vorher präparierten Boden heraus. Sie sind, ich möchte sagen, nur die äußerlich erkennbare Entladung eines bereits vorher bestandenen, aber latent gebliebenen abnormen Erregbarkeitszustandes des Nervensystems, der nur dann entdeckt wird, wenn man besonders nach ihm fahndet. Das ist möglich mit Hilfe einer Prüfung auf das Vorhandensein der sogenannten Latenzsymptome, zu denen das Trousseau'sche, Erbsche, Fazialis- und Peroneus-Phänomen gehören, alles Symptome, die, wenn auch in verschiedener Weise, von der Uebererregbarkeit des Nervensystems Kunde geben. Wenn man solche Prüfungen systematisch vornimmt, so findet man, daß speziell unter den künstlich genährten, scheinbar gesunden Säuglingen ein ungeahnt hoher Prozentsatz Zeichen einer latent bestehenden Tetanie aufweist, die nun den Boden abgibt, auf dem, durch irgendwelche, oft recht geringfügige äußere Momente begünstigt, eines Tages plötzlich eine manifeste Tetanie in irgendeiner ihrer Formen zum Ausbruch kommen kann.

So vermochte z. B. Finkelstein an dem Säuglingsmaterial des Berliner Waisenhauses unter 474 Kindern im Alter von 3—12 Monaten bei nicht weniger als 264 = 55,7 % eines der wichtigsten, weil konstantesten Latenzsymptome, nämlich eine kathodische Uebererregbarkeit des peripherischen Nervensystems, festzustellen. „Diese Tatsache entkleidet die manifesten Formen der Tetanie ihrer Eigenschaft als besondere, scharf umrissene Erkrankung und führt dazu, in ihnen nichts weiter zu erblicken, als die extremsten Glieder eines Erreg-

¹⁾ Probevorlesung, gehalten zur Erlangung der Venia docendi an der Universität Heidelberg am 31. Januar 1913.

barkeitszustandes, für dessen Entstehung nahezu bei jedem Kinde die Möglichkeit gegeben ist“ (Finkelstein).

Man hat dieser neuen Auffassung auch durch einen neuen Namen Rechnung getragen, der nicht mehr ein einzelnes, dabei ein im Säuglingsalter noch relativ seltenes Symptom, wie die Tetanie es ist, in den Vordergrund stellt, dafür aber dem Dauerzustand, der Konstitutionsanomalie, auf deren Basis nur zeitweilig Krämpfe entstehen können, Ausdruck verleihen sollte.

Demzufolge spricht man neuerdings meist von einer Spasmophilie oder spasmophilen Diathese des Kindesalters.

Jeder Versuch, in das Wesen dieser Anomalie einzudringen, muß daher zwei Forderungen gerecht werden: Erstens ist die Frage zu beantworten: welche Veränderungen bestehen im Organismus spasmophiler Kinder gegenüber normalen, auch während eines von manifesten Krankheitssymptomen völlig freien Intervalles? Zweitens: welche Momente innerer oder äußerer Natur müssen hinzukommen, um bei einem Kinde mit derartig gesteigerter Anfälligkeit eine lange Zeit schon schlummernde Tetanie plötzlich zum Erwachen zu bringen? — Wir kennen nun eine Reihe von Faktoren, die erfahrungsgemäß das Auftreten manifester Symptome begünstigen. Von diesen soll heute jedoch nicht die Rede sein. Ich möchte mich ausschließlich darauf beschränken, in eine Diskussion derjenigen Punkte einzutreten, die in ursächliche Beziehungen zu dem eigentlichen Uebererregbarkeitszustande des Nervensystems gebracht werden, die also nur den Boden für die Entstehung der Krämpfe präparieren, wobei einmal die Frage außer acht gelassen werden soll, ob diese Faktoren nicht auch allein, ohne Hinzutreten besonderer Nebenumstände, zur Entstehung einer manifesten Tetanie führen können.

Zum Ausgangspunkt unserer Besprechung möchte ich aus Zweckmäßigkeitsgründen eine der klinisch wohl fundiertesten Tatsachen wählen: das ist der sichere Einfluß, den die Ernährung des Kindes auf das Entstehen einer spasmophilen Diathese ausübt.

In der erwähnten Untersuchungsreihe Finkelsteins wiesen unter sämtlichen, wahllos geprüften Kindern nur 2 % Brustkinder eine kathodische Uebererregbarkeit auf, gegenüber 55,7 % künstlich ernährter Säuglinge. Was lag daher näher, als in der Kuhmilch die causa peccans zu suchen, zumal man sich immer wieder davon überzeugen konnte, daß bei einer großen Anzahl von Tetaniekindern das bloße Aussetzen der Kuhmilch genügte, um die bedrohlichsten Erscheinungen zum Verschwinden zu bringen, während auf der anderen Seite nach einer milchfreien Periode oft schon die Darreichung sehr kleiner Kuhmilchmengen ausreichte, um die latent gewordene Tetanie wieder zu hellem Aufflackern zu entfachen.

Durch eine einfache Untersuchungsreihe ließ sich leicht zeigen, daß die Quelle für dieses Verhalten der Kuhmilch weder im Kasein, noch im Zucker oder Fett zu suchen sei. So lag es per exclusionem nahe, die Molke resp. einen in ihr gelösten Körper als Hauptschuldigen zur Verantwortung zu ziehen. Dazu kam, daß die eigentümliche Veränderung der elektrischen Erregbarkeit bei Tetaniekranken auf eine Beteiligung der Elektrolyte hinwies und somit eine Anomalie des Salzstoffwechsels wahrscheinlich machte. Diese Ueberlegung war von einschneidender Bedeutung für das ganze Studium der Tetaniegenese in den letzten Jahren, von dem man nur bedauern muß, daß es sich einseitig fast ausschließlich nur mit den Kalziumsalzen beschäftigte. Wir werden noch sehen, daß dadurch allein keine allseitig befriedigende Antwort bisher erhalten worden ist.

Diejenige Theorie, die zu allererst auf die Bedeutung der Kalksalze hinwies, hat niemals Anhänger gefunden und begegnet heute wohl nur noch historischem Interesse.

Für die Tatsache, daß die Kuhmilch ungleich häufiger als die Frauenmilch zur Spasmophilie führt, glaubte Stoeltzner ihren fünfmal so hohen Kalkgehalt verantwortlich machen zu müssen. Er sah demnach in der Tetanie nichts anderes als eine Vergiftung mit Kalziumsalzen, wozu er noch die Hypothese machen zu müssen glaubte, daß bei spasmophilen Kindern die Resorption des Kalks erhöht und obendrein auch noch die Fähigkeit zu seiner Ausscheidung vermindert sei. Diese

Theorie, der man wenigstens das eine Rühmliche nachsagen darf, daß sie, wäre sie richtig gewesen, die tetanigene Rolle der Kuhmilch vielfach besser hätte erklären können, als es uns mit der heute anerkannten Kalkhypothese möglich ist, hat weder klinischen noch experimentellen Untersuchungen standhalten können (Bogen, v. Pirquet, Riesel u. a.), und genau das Entgegengesetzte, nämlich die Annahme eines Kalkmangels, ist an ihre Stelle getreten und zu einem bisher nicht ernstlich erschütterten Dogma geworden.

Welche Tatsachen sprechen nun dafür, daß in der Pathogenese der Tetanie ein Kalkmangel von ausschlaggebendem Einfluß ist?

Zur Beantwortung dieser Frage müssen wir uns zwei Tatsachen vor Augen führen: Erstens die Beziehungen der Tetanie zur Rachitis, einer Erkrankung, von der wir wissen, daß ihr in jedem Falle eine Anomalie des Kalkstoffwechsels, und zwar im Sinne einer verschlechterten, wenn nicht sogar einer negativen Kalkbilanz zugrunde liegt, und zweitens, den erregbarkeithemmenden Einfluß, den die Anwesenheit von Kalksalzen auf das Nervensystem ausübt.

Beschäftigen wir uns zunächst mit der Frage: Tetanie und Rachitis.

Von einigen Autoren, an der Spitze Kassowitz, ist der Satz aufgestellt worden: keine Spasmophilie ohne Rachitis. Er sieht in sämtlichen Ausdrucksformen der spasmophilen Diathese nichts anderes als spezifisch rachitische Symptome. In dieser scharfen Fassung hat die Kassowitzsche Lehre fast allseitig den lebhaftesten Widerspruch gefunden. Man hat darauf hingewiesen, daß keinerlei Parallelismus bestehe zwischen der Schwere der Rachitis und dem Auftreten der Tetanie und daß andererseits auch ohne Zeichen von Rachitis Tetanie in Erscheinung treten könne.

Speziell dieser letzte Satz, der eine Hauptstütze für die Anschauung jener ist, daß die Tetanie zu der Rachitis in keinem direkten Abhängigkeitsverhältnis stehe, scheint mir durchaus anfechtbar. Zum Verständnis dieses Einwands ist es notwendig, mit einigen Worten auf den Kalkstoffwechsel der Rachitis einzugehen.

Wir wissen, daß im Stadium der floriden Rachitis der Kalkansatz mangelhaft ist, daß zu dieser Zeit meist mehr Kalk ausgeschieden als angesetzt wird. Im Augenblick, in dem die Heilungsperiode beginnt, biegt die gesunkene Kalkbilanzkurve um, und der Kalkansatz nähert sich wieder der Norm. Für unsere Frage ist aber nun vor allem eine Feststellung bedeutungsvoll, die besagt, daß eine subnormale Kalkbilanz wesentlich früher auftreten kann, als klinisch manifeste Erscheinungen beobachtet werden (Birk und Orgler). Das ist leicht verständlich; denn erst, wenn bereits während längerer Zeit ein minderwertiger Kalkansatz stattgefunden hat, erst dann werden die Symptome der Rachitis auch klinisch zur Wahrnehmung kommen können.

Man kann sich also sehr wohl vorstellen, daß ein Kind bereits einige Zeit unter dem Einfluß einer mangelhaften Kalkretention steht, ohne schon eine klinisch wahrnehmbare Rachitis aufzuweisen. Dieses Stadium kann möglicherweise aber schon durchaus genügen, um bei manchen, vielleicht hereditär oder sonstwie besonders disponierten Individuen von weittragender Bedeutung für den Erregbarkeitszustand des Nervensystems zu werden. Ich glaube danach, daß der Einfluß der Rachitis oder mindestens die auch der Rachitis zugrunde liegende Kalkstoffwechselanomalie für die Entstehung der Tetanie so lange nicht rundweg abgeleugnet werden darf, solange man sich nicht die Mühe genommen hat, bei jedem Kinde, das eine Tetanie ohne klinische Rachitis besitzt, eine Kalkbilanz aufzustellen und diese normal befunden wurde. Ein solches Ergebnis ist aber bisher noch niemals festgestellt worden (vgl. Czybulski).

Wenn wir dann uns noch weiter daran erinnern, daß die Frequenzkurve der Tetanie in den einzelnen Jahreszeiten fast absolut identisch ist mit der der Rachitis, daß ferner die verschiedenen Ernährungsformen den gleich begünstigenden oder gleich schützenden Einfluß auf beide Erkrankungen haben, und schließlich, daß durch Darreichung von Phosphorlebertran beide in der gleich spezifischen Weise beeinflusst werden, so haben wir allen Anlaß, die Bedeutung der Rachitis oder, vorsichtiger ausgedrückt, die auch der Rachitis zugrunde liegende Stoffwechselanomalie ganz in den Vordergrund für die Pathogenese der Tetanie zu rücken.

Mehr als von allen diesen Ueberlegungen wäre a priori

von Stoffwechselversuchen Aufklärung für das Verhalten der Kalkbilanz bei der Tetanie zu erwarten.

Solche Untersuchungen haben aber mit einer großen Schwierigkeit zu kämpfen. Da, wie wir soeben gehört haben, eine Rachitis nie mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann, in den allermeisten Fällen aber schon klinisch nachweisbar ist, so wären die Ergebnisse derartiger Prüfungen nur dann bemerkenswert, wenn sie zu einem von der Rachitis nennenswert abweichenden Resultate führten. Das ist aber nicht der Fall.

Wir wissen durch Schabad, daß der Kalkstoffwechsel einer Rachitis mit und ohne Tetanie in derselben Weise abläuft. Daraus können wir zum mindesten schließen, daß die Tetanie auch nach diesen Untersuchungen auf den Kalkansatz sicher keinen begünstigenden Einfluß ausüben kann. Es bleibt aber noch dahingestellt, ob die negative Kalkbilanz auch eine der Tetanie eigentümliche Eigenschaft ist, oder ob sie nicht ausschließlich auf der Kombination mit einer Rachitis beruht.

Man wird sich ferner einwenden müssen, daß auch eine negative Kalkbilanz noch keineswegs dafür spricht, daß alle Organe gleichmäßig einem Kalkdefizit ausgesetzt sind. Es wäre a priori durchaus denkbar, daß ein mangelhafter Kalkgehalt der weit aus kalkreichsten Organe, der Knochen, schon durchaus genügen könnte, um die abnorm niedrigen Kalkbilanzwerte hinreichend zu erklären, während die an und für sich relativ kalkarmen Organe des Nervensystems von dieser Störung ganz unbeeinflusst bleiben könnten. Es war darum unbedingt notwendig, gerade diese, in erster Linie bei der Tetanie interessierten Organe auf ihren Kalkbestand zu prüfen.

Auch diese Untersuchungen haben, wenn auch nicht ganz übereinstimmend, doch in der Mehrzahl der Fälle zu dem Resultat geführt, daß das Nervensystem von Tetaniekindern einen abnorm niedrigen Kalkgehalt aufweist.

In dieser Richtung verdienen die Untersuchungen Quests, dem auch das Verdienst gebührt, als Erster auf die Bedeutung eines Kalkmangels bei der Tetanie hingewiesen zu haben, besondere Beachtung. Quest fand einmal, daß menschliche Föten und Neugeborene über einen gegenüber dem Erwachsenen abnorm hohen Kalkgehalt (0,16 % Ca) verfügen, der aber bereits in den ersten Lebensmonaten rasch abnimmt und bei einem 4 Monate alten Kinde nur noch halb so groß ist (0,072 %). Diese Tatsache wirft ein helles Schlaglicht auf die klinische Erfahrung, daß die Tetanie die ersten Lebensmonate so gut wie völlig verschont und erst vom 4. bis 6. Monat ab sich etwas häufiger einzustellen pflegt, zu einer Zeit also, zu der schon physiologischerweise der Ca-Gehalt abgenommen hat.

In den Gehirnen von drei an Tetanie verstorbenen Säuglingen fand sich nun ein gegenüber der Norm merklich verminderter Kalkgehalt. Zu ähnlichen Resultaten kamen einige italienische Autoren (Silvestri, Ramacci, Provinciali). Auch an unserer Klinik sind von Aschenheim derartige Untersuchungen angestellt worden. Er konnte, mit Ausnahme eines Falles, in den Gehirnen von spasmophilen Kindern ebenso wie von experimentell tetanisch gemachten Hunden ebenfalls einen niedrigeren Kalk- (und Magnesia-) Gehalt als in den Kontrollfällen nachweisen. Im weiteren Verlauf seiner Untersuchungen kommt er allerdings zu einer etwas anderen Deutung seiner Resultate, die größeres Interesse verdient. Ähnlich wie Jacques Löb es schon vorher bei seinen Untersuchungen über die Erregbarkeit des isolierten Nervenmuskelpräparates getan hatte, berechnete Aschenheim das Verhältnis der Erdalkalien (Ca + Mg) zu den Alkalien (Na + K) resp. ihren Salzen.

Es käme darnach für die Entstehung einer Tetanie weniger darauf an, daß der absolute Kalkgehalt des Gehirns herabgesetzt sei, als vielmehr darauf, daß der Quotient $\frac{\text{Erdalkalien}}{\text{Alkalien}}$ sich nicht verkleinert. Dies kann einmal dadurch geschehen — und das scheint der weitaus häufigere Fall zu sein —, daß die Erdalkalien bei gleichbleibendem Alkaligehalt abnehmen. Zu der gleichen Verkleinerung des Quotienten kann es aber auch kommen, wenn bei unverändertem Erdalkaligehalt eine Anhäufung von Alkalisalzen statthat, von denen wir speziell wissen, daß sie die nervöse Erregbarkeit zu steigern vermögen.

Sollte die Konstanz dieser Proportion sich in weiteren Untersuchungen als bedeutungsvoller erweisen als die absoluten Werte der Kalksalze, so wird man sich auch darüber nicht mehr wundern dürfen, daß vereinzelt Untersucher (Leopold und v. Reuss, Cattanio und Cotta, Ramusino u. a.) die Lehre von der Bedeutung eines mangelhaften Kalkgehaltes bei tetaniekranken Kindern und Tieren nicht be-

stätigen konnten, da in allen diesen Fällen auf das Verhalten der Alkalien keine Rücksicht genommen worden war.

Wir kommen auf diesen Punkt gleich noch weiter zu sprechen.

Den Anhängern von der Lehre eines absoluten Kalkdefizits sind nun in neuester Zeit noch Untersuchungen zu Hilfe gekommen, die für die bisher noch recht rätselhafte günstige Beeinflussung von Spasmophilie-symptomen durch den Phosphorlebertran eine allerdings ganz in ihrem Sinne lautende Erklärung gefunden haben. An der spezifischen Einwirkung des Phosphorlebertrans auf die Symptome der Uebererregbarkeit kann heute kaum mehr gezweifelt werden.

Finkelstein und speziell Rosenstern haben seinen direkten Einfluß auf die pathologisch gesteigerte Kathodenöffnungszuckung feststellen können.

Wie kommt aber diese günstige Einwirkung zustande? Auch darüber wissen wir heute Bescheid. Durch Stoffwechseluntersuchungen (Schabad, Birk) sind wir darüber orientiert, daß die Darreichung von Lebertran, speziell in Verbindung mit Phosphor, den Kalkansatz ganz wesentlich befördert, allerdings — und diese Einschränkung müssen wir sofort machen — nur da, wo eine Anomalie des Kalkstoffwechsels vorliegt. Bei gesunden Kindern ruft Phosphorlebertran keine erkennbare Besserung des Kalkansatzes hervor. Diese setzen eben schon soviel Kalk an, als sie zu einem normalen Wachstum bedürfen. Anders das rachitische Kind. Hier wird die Kalkbilanz durch Phosphorlebertran unverkennbar gebessert, am meisten da, wo die Heilung der rachitischen Stoffwechselanomalie schon bereits eingeleitet ist, am wenigsten dort, wo die Tendenz zu vermehrter Kalkausscheidung noch sehr intensiv ist. Aus dieser Abhängigkeit vom Stadium der Erkrankung mag sich wohl auch zum größten Teil der verschiedenen rasche und verschieden eklatante Einfluß des Phosphorlebertrans bei der Tetanie erklären.

So schließt sich die Summe all der Tatsachen, die für die Lehre einer Anomalie des Kalkstoffwechsels bei der Tetanie anzuführen wären, zu einem auf den ersten Blick wohlgeschlossenen Kreis. Wir werden noch kurz davon zu sprechen haben, daß zu einer völlig befriedigenden Erklärung aller klinischen Tatsachen doch noch einige Lücken klaffen.

Zunächst sei nur die Frage noch gestreift, ob die bei der Tetanie nachgewiesene Kalkarmut überhaupt imstande ist, den spezifischen Uebererregbarkeitszustand zu erklären.

Ich übergehe die zwar durchaus in bejahendem Sinne diese Frage beantwortenden fundamentalen Untersuchungen Jacques Löbs, Overtons und Reiss' nur deshalb, weil sie ausschließlich am isolierten Nervenmuskelpräparat angestellt sind. Verwertbarer sind dagegen die Ergebnisse einiger italienischer Physiologen (Sabbatani und seiner Schule).

Darnach hängt die normale Erregbarkeit der Gehirnrinde des Hundes von einem ganz bestimmten Gehalt an wirksamem Kalk ab; nimmt dieser Kalkgehalt z. B. durch kalkentziehende Mittel ab, dann steigert sich die Erregbarkeit der Hirnrinde, unter Umständen sogar bis zum Ausbruch epileptiformer Krämpfe. Bringt man andererseits Kalklösungen auf die bloßgelegte Hirnoberfläche, so kann die Erregbarkeit der motorischen Zentren bedeutend herabgesetzt und die Toleranz gegen Krampfgifte wesentlich erhöht werden.

Es war nach all diesen Hinweisen für die innigen Beziehungen von Kalk und Nervensystem ein naheliegender Gedanke, die Probe aufs Exempel dadurch zu machen, daß man tetaniekranken Kindern und Erwachsenen Kalk zu therapeutischen Zwecken verabreichte.

Nach dem Urteil einer Reihe von Autoren (Netter, Rosenstern, Curschmann, Herbst, Zybelle u. a.) ist eine zum mindesten flüchtige Besserung der Tetaniesymptome nach Kalkgaben auch fast stets nachzuweisen, sodaß z. B. Rosenstern eine vorübergehende Deckung des Kalkdefizits annimmt.

Aber man muß doch sofort zugeben, daß die Kalkwirkung lange nicht so eklatant ist, als man nach der scheinbar so wohl fundierten Theorie hätte annehmen sollen. Erstens ist sie stets nur vorübergehend, zweitens bleibt sie in manchen Fällen ganz aus, ja zuweilen wird die Erregbarkeit sogar noch gesteigert statt gehemmt (Zybelle). Kurzum, die therapeutischen Erfolge sind nicht derart, daß wir mit ruhigem Gewissen von einer zweckmäßigen Kausaltherapie heute schon sprechen können.

Woran liegen diese bisher noch so bescheidenen

Erfolge? Eine Möglichkeit habe ich vorhin schon kurz gestreift. Wir haben bei der Wirkung des Phosphorlebertrans bereits erwähnt, daß eine maximale Kalkanreicherung sich nur in einem ganz bestimmten Stadium erreichen läßt, da nämlich, wo der Kalkstoffwechsel bereits von selbst wieder die Tendenz zeigt, zur Norm zurückzukehren, daß aber im Stadium der negativen Bilanzen die Besserung des Kalkansatzes ausbleibt oder doch ungenügend ist, um das Kalkdefizit völlig zu beheben. Man könnte sich weiter aber auch vorstellen, daß die bisherige Anwendung des Kalkes in Form von Kalksalzen nicht sehr zweckmäßig war, weil er in dieser Bindung vielleicht nicht in genügend innigen Konnex mit der Nervensubstanz kommen kann. Versuche, den Kalk in einer wirksameren Form dem Organismus des Kindes per os einzuverleiben, sind an unserer Klinik mit bereits einigen aussichtsreichen Erfolgen im Gang.

Aber an eine noch ganz andere Möglichkeit als Erklärung für die bisher recht unbefriedigenden Versuche mit der Kalktherapie ließe sich denken. Man könnte sich fragen, ob man auf der richtigen Fährte ist, immer ausschließlich einen Kalkmangel in den Vordergrund der tetanischen Stoffwechselanomalie zu stellen, und ob nicht das schon zitierte Verhältnis von Erdalkalien zu Alkalien auch für die Therapie mehr zu beachten sei, als es bisher geschehen ist. Eine Verschiebung dieser Proportion zugunsten der Alkalien ohne Beeinflussung der Erdalkalien könnte, wie wir gesehen haben, eine ganz ähnliche Wirkung auf den Erregbarkeitszustand des Nervensystems ausüben wie eine absolute Verminderung des Kalkes. Einige, allerdings bisher nur spärliche Andeutungen lassen die Verfolgung eines solchen Gedankens, der uns zurzeit beschäftigt, nicht von vornherein als aussichtslos erscheinen.

Ich denke hier z. B. an die Versuche Löbs über die erregende Wirkung der Na-Ionen bei bestimmten Konzentrationen. Ferner konnte Rosenstern z. B. bei latenter Tetanie durch Zulagen von 3 g NaCl pro die zur Nahrung vereinzelt eine Erhöhung der galvanischen Erregbarkeit beim Säugling konstatieren.

Ueber eine eigene, wohl hierher gehörende Beobachtung kann ich bei einem zurzeit noch in Behandlung stehenden Kinde berichten. Im Verlauf einer schweren chronischen Verdauungsinsuffizienz bei einem zweijährigen Mädchen stellten sich eines Tages sichtbare Oedeme ein, die in dem starken Steigen des Körpergewichtes (1 kg innerhalb weniger Tage) noch besser zum Ausdruck kamen. Gleichzeitig mit dem Erscheinen der Oedeme traten bei dem Kinde manifeste Symptome einer bisher nicht beobachteten echten Tetanie auf, die mit einer hochgradigen elektrischen Uebererregbarkeit des Nervensystems einhergingen. Beides verschwand in dem Augenblicke wieder, als die Oedeme, von denen wir ja wissen, daß sie in erster Linie NaCl zur Aufstapelung resp. zur Ausschwemmung bringen, wieder zurückgingen. Dieser Zusammenhang zwischen NaCl-Retention und Tetanie ließ sich während eines mehrfachen Wechsels von Perioden mit und ohne Oedeme immer wieder aufs neue konstatieren.

Wie kam dieses Kind nun aber plötzlich zu seiner Tetanie? Selbst wenn wir im weiteren Verlaufe unserer derzeitigen Untersuchungen zur Anschauung kommen sollten, daß ein Plus an Na-Ionen oder irgend eines anderen Alkali-Salzes ebenso gut wie ein Minus an Ca-Ionen zu einer Uebererregbarkeit des Nervensystems, unter Umständen bis zur Auslösung manifester Symptome führen kann, so wird man doch gewiß nie soweit gehen dürfen anzunehmen, daß damit allein nun der Schlüssel für die Pathogenese der Tetanie gefunden sei. Wir wissen, daß Kalkmangel u. a. zu Störungen des Knochenwachstums im Sinne einer Osteoporose oder Rachitis, ferner zu Störungen der Blutgerinnung, daß Na-Salze unter besonderen Umständen zu Oedemen führen können, zur Tetanie kommt es aber durch beide Momente allein gewiß noch lange nicht. Dazu gehört zweifellos noch das Vorhandensein eines besonderen Faktors, der nun, sei es als Ursache der Stoffwechselanomalie, sei es unabhängig neben dieser, jedenfalls aber erst zusammen mit ihr den tetanischen Zustand schafft. Man hat nach diesem lange vergeblich geforscht. Erst die letzten Jahre haben uns auch darüber mancherlei Aufklärungen gebracht.

Wir kommen damit zur Besprechung der Bedeutung einer Insuffizienz der Epithelkörperchen für das Auftreten tetanischer Erscheinungen im Kindesalter, jener Theorie, um deren Allgemeingültigkeit heute noch lebhaft gekämpft wird, fast will es in der allerletzten Zeit scheinen,

mit nicht mehr den gleich guten Aussichten für ihre Anhänger.

Man muß aber auch als nicht unbedingter Gefolgsmann dieser Lehre unumwunden zugeben, daß sie zunächst ungemein viel Bestechendes hat. Der Analogieschluß mit der parathyreoopriven Tetanie bei Erwachsenen und bei Tieren drängt sich ja jedem unwillkürlich auf. Ueber diese letztere als über eine wohlbegründete Lehre soll an dieser Stelle nicht gesprochen werden.

Die Fragen, die für uns heute zur Beantwortung stehen, lauten dagegen: 1. Welche Beweise liegen vor, daß auch zu der Tetanie der Kinder eine Insuffizienz der Nebenschilddrüsen führt? 2. Sind die Epithelkörperchen die einzigen Organe nach den bisherigen Erfahrungen, die zur Tetanie in Beziehung gebracht werden können?

Auf die erste Frage schienen die Untersuchungen Erdheims und Yanases an der Escherichschen Klinik in Wien anfangs eine befriedigende Antwort zu geben.

Erdheim hat zum erstenmal bei Säuglingen anatomische Veränderungen in den Epithelkörperchen nachgewiesen, und zwar teils in Form von frischen Blutungen, teils in Form von Residuen solcher in Gestalt von Zysten oder von Pigment. Yanase, der diese Untersuchungen in größerem Maßstabe fortsetzte, glaubte zeigen zu können, daß diese Befunde sich stets nur bei solchen Säuglingen fänden, bei denen eine zu Lebzeiten vorgenommene elektrische Prüfung das Vorhandensein einer Uebererregbarkeit hatte nachweisen lassen, während andererseits da, wo die galvanische Untersuchung normale Werte ergeben hatte, auch die Epithelkörperchen post mortem als normal angetroffen wurden.

Auf diese Tatsachen hin begründete Escherich die von ihm mit viel Temperament vertretene Lehre von der Kindertetanie als Ausdruck einer Insuffizienz der Epithelkörperchenfunktion.

Man wird selbst als prinzipieller Anhänger der Epithelkörperchenlehre, auch ohne die Resultate der späteren Nachprüfer zu kennen, sich eine Reihe schwerwiegender Einwände gegen die Escherichsche Theorie in dieser Form machen müssen. Man wird sich sagen, daß es a priori kaum sehr viel Wahrscheinlichkeit für sich hat, daß geringe, oft nur mikroskopisch wahrnehmbare Blutungen oder gar deren Residuen imstande sein können, die Tätigkeit des ganzen Organes in derselben Weise brachzulegen, wie es bei der totalen Entfernung der Epithelkörperchen bei der experimentellen Tetanie der Fall ist. Ebenso schwer erklärbar ist ein zweiter Einwand. Escherich macht für das Entstehen dieser Blutungen eine Kompression der Epithelkörperchen im Verlaufe des Geburtsaktes verantwortlich. Warum bleibt die Wirkung dieser Schädigung nun aber wochen- und monatelang, ja unter Umständen jahrelang latent und bricht erst mit einem Male hervor? Alle Widerlegungsversuche dieser Einwände, die sich, was man gerechterweise betonen muß, Escherich selbst schon gestellt hat, können nicht darüber hinwegtäuschen, daß sich in dieser Form die Lehre von der Epithelkörpercheninsuffizienz auf den Boden einer Hypothese begeben hat, die mir bereits heute kaum mehr ernstlich diskutabel erscheint, seitdem man durch eine sehr große Anzahl von Nachprüfungen weiß, daß Blutungen in diesen Drüsen in gar keinem direkten Zusammenhange mit dem Auftreten der Tetanie stehen können. Denn ebenso häufig hat man neuerdings bei Sektionen solche Blutungen ohne vorausgegangene Tetanie als Tetanie ohne Vorhandensein von Blutungen auffinden können (Thiemich, Auerbach, Schiffer, Grosser und Betke, Jürgensen u. a.).

Wenn man nach solchen Resultaten daher auch wohl die Lehre von den Blutungen in den Epithelkörperchen als eine der Hauptursachen der Tetanie bei Kindern als abgetan und erledigt ansehen darf, so wäre es doch durchaus verfehlt, damit nun überhaupt jegliche Bedeutung dieser Organe rundweg abzuleugnen. Man wird sich daran erinnern müssen, daß anatomisches Intaktsein durchaus noch nicht eine funktionelle ungeschwächte Leistungsfähigkeit garantiert. Vornehmlich sind es zwei Punkte, die doch immer wieder dazu auffordern, die Rolle der Epithelkörperchen in der Pathogenese der Kindertetanie von neuem zu revidieren: das sind 1. ihre einwandfreien Beziehungen zu der experimentellen Tetanie und 2. zu jener Stoffwechselanomalie, die uns bei der Tetanie am besten bekannt ist, d. i. zur Störung des Kalkstoffwechsels.

Schon Erdheim hat darauf aufmerksam gemacht, daß sich bei seinen partiell parathyreodektomierten Ratten Störungen des Knochenwachstums bemerkbar machten, und zwar ganz vorwiegend in Form von Veränderungen an den Nagezähnen, die schließlich selbst zur Fraktur eines derartig veränderten Zahnes führen können. Besonders interessant ist es nun, daß die gleichen Veränderungen auch an den Zähnen rachitischer Kinder vorhanden sein können (Fleischmann). Bemerkenswerter noch als diese anatomischen Befunde sind die chemischen Untersuchungen über den Kalkstoffwechsel bei experimenteller Tetanie. Ebenso wie dies eingangs schon bei der Spasmophilie der Kinder angeführt wurde, hat man auch bei tetanisch gemachten Tieren eine Verarmung des Organismus, speziell des Blutes, des Gehirns und Rückenmarks an Kalk konstatiert (Neurath, Mac Callum und Vögtlin), während andererseits durch intravenöse, subkutane oder intraperitoneale Zufuhr von Ca-Salzen die tetanischen Erscheinungen der Tiere für etwa 24 Stunden zum Verschwinden gebracht werden konnten.

Durch Stoffwechselversuche ließ sich ferner bei der experimentellen Tetanie eine Erhöhung der Kalkausscheidung im Urin und in den Faeces nachweisen, die die Autoren dieses Befundes — Mac Callum und Vögtlin — zu der Hypothese veranlaßte, daß die Epithelkörperchen eine Kontrolle über den Kalkstoffwechsel ausüben, derart, daß nach ihrer Exstirpation eine Verminderung der Assimilation und eine vermehrte Ausfuhr von Ca zu einer Kalkarmut des Organismus und dadurch zu einer Uebererregbarkeit des Nervensystems führe.

Dieser an und für sich ja recht einleuchtende Erklärungsversuch gilt aber streng genommen nur für die experimentelle Tetanie. Ob man die Kindertetanie aber mit dieser identifizieren will oder nicht, das bleibt vorläufig durchaus dem Geschmacke des einzelnen vorbehalten. Denn — das muß immer wieder betont werden — ein absolut exakter Beweis für diese Annahme existiert bisher immer noch nicht.

Müssen wir uns nun mit einem Non liquet schließlich bescheiden, oder eröffnen sich nicht doch noch nach irgend einer neuen Richtung hin aussichtsreiche Perspektiven? Man war bis in die allerletzte Zeit so im Bannkreis der Epithelkörperchentheorie gewesen, daß der Blick von der Erforschung neuer Wege in der Tetaniegenese völlig abgewandt war. Auf diese wenigstens hinzuweisen, soll zum Schlusse noch meine Aufgabe sein.

Bei den mannigfachen Beziehungen, die zwischen den Drüsen mit innerer Sekretion untereinander bestehen, liegt es nahe, auch die übrigen einmal unter die Lupe zu nehmen. Nach unseren bisherigen Kenntnissen sind es aber nur zwei, und zwar die Nebennieren und die Thymusdrüse, bei denen es lohnenswert erscheint, sie etwas eingehender auf etwaige tetaniegene Eigenschaften zu prüfen.

Am wenigsten wissen wir in dieser Beziehung bisher von den Nebennieren. Es läßt sich mit wenigen Worten abtun.

Quest konnte durch Nebennierensaft eine vermehrte Ca-Ausfuhr des Organismus hervorrufen, und Bondi erhielt sogar nach Adrenalininjektionen angeblich manifeste Symptome von Tetanie. Mit diesen beiden Befunden würden auch die Versuchsergebnisse H. und L. Hirschfelds, die an dem Material unserer Klinik gewonnen wurden, gut übereinstimmen. Sie prüften das Blut von Kindern mit Rachitis, mit exsudativer und mit spasmophiler Diathese auf seinen Gehalt an adrenalinartigen, vasokonstringierenden Substanzen und fanden, daß diese bei allen drei Krankheitsformen erhöht im Serum der Kinder vorhanden waren, am beträchtlichsten in dem von spasmophilen.

Durch diese Untersuchungen ist allerdings für die Frage der Pathogenese der Tetanie noch nicht viel gewonnen. Abgesehen davon, daß wir über die Natur dieser adrenalinartig wirkenden Substanzen noch unvollkommen orientiert sind, ist immer wohl zu bedenken, daß auch ein sicher vermehrter Adrenalingehalt noch nicht auf eine primäre Hyperfunktion der Nebenniere schließen läßt. Bei den Beziehungen zwischen Nebenniere und Epithelkörperchen im Sinne eines Antagonismus wäre es z. B. durchaus denkbar, daß die vermutete Epithelkörpercheninsuffizienz infolge des Fortfalls sympathikuslähmender Substanzen zu einer nur scheinbaren Hyperfunktion der Nebennieren führt.

Wesentlich besser fundiert sind dagegen heute schon die Hinweise, die dazu auffordern, die Thymusdrüse eingehend auf ihre Beziehungen zur Kindertetanie zu untersuchen, und es ist fast verwunderlich, daß trotz des bisher schon vorliegenden Materials dies, abgesehen von theoretischen Erwägungen Baschs, Kloses und Vogts, kaum noch versucht

worden ist. Ja man kann sagen, daß das Material, das wir besonders diesen Forschern verdanken, heute schon vollaufgenügen würde, um mit großer Berechtigung der Epithelkörperchentheorie harte Konkurrenz zu machen. Nachdem die angeblichen anatomischen Läsionen der Nebenschilddrüsen sich als unspezifisch erwiesen haben, liegt nichts vor, was die Anhänger dieser Lehre zu ihren Gunsten gegenüber der Hypothese einer Thymusinsuffizienz schwerwiegend in die Waagschale werfen könnten. Denn was ist heute bereits vom Ausfall der Thymusfunktion bekannt?

Exstirpiert man bei jungen Hunden möglichst in den ersten Lebenswochen die Thymusdrüse, so zeigen sich vornehmlich an zwei Organsystemen Veränderungen, und zwar an dem der Knochen und dem der Nerven.

Bereits drei Wochen nach der Operation machen sich die ersten manifesten Erscheinungen einer Störung des Knochenwachstums bemerkbar (Klose und Vogt): Die langen Röhrenknochen veraten eine deutliche elastische Biegsamkeit, das Längenwachstum bleibt allmählich zurück, die Rippen sind knorplig, und die Fontanellen schließen sich nicht. Endlich werden die Extremitätenknochen brüchig, Spontanfrakturen treten hinzu, die sich durch mangelhafte Kallusbildung und Beweglichbleiben der Bruchenden charakterisieren. Chemisch zeichnen sich die Knochen durch eine außerordentliche Armut an Ca-Salzen aus, die bis zur Hälfte der Norm reduziert sein können. Neben diesen Erscheinungen, die mit den rachitischen Veränderungen mannigfach Gemeinsames haben, machen sich Symptome am Nervensystem bemerkbar, von denen hier als besonders auffällig nur die Steigerung der galvanischen Erregbarkeit hervorgehoben werden soll.

Diese Kombination von Uebererregbarkeit der peripherischen Nerven mit einer Störung des Kalkstoffwechsels, die ungleich mehr dem klinischen Bilde von Tetaniekindern ähnelt, als dies nach Exstirpation der Epithelkörperchen der Fall ist, läßt die Aufgabe gewiß verlockend erscheinen, die Pathogenese der kindlichen Tetanie auch einmal von diesem Gesichtspunkte aus zu betrachten, zumal auch die klinische Symptomatologie einige nicht unbeachtenswerte Hinweise enthält. Ich erinnere hier nur an die täglich zu wiederholende Beobachtung, daß mit ganz besonderer Vorliebe Kinder mit pastösem Habitus von spasmophilen Symptomen befallen werden, Kinder also, bei denen vielfach ein Status thymico-lymphaticus, zu dem ja eine Hypertrophie der Thymusdrüse gehört, vorhanden ist. Es braucht kaum besonders betont zu werden, daß eine solche Hypertrophie gewiß nicht immer mit einer Steigerung der normalen Drüsenfunktion parallel zu gehen braucht.

Schließlich wäre aber noch mit einer weiteren Möglichkeit zu rechnen, die darin wurzelte, daß die Erkrankung der einen Drüse mit innerer Sekretion die anderen mit ihr in Korrelation stehenden notwendigerweise in Mitleidenschaft zieht und daß erst die Folge dieser pluriglandulären Sekretionsanomalie zu dem Auftreten spasmophiler Symptome führt. Dabei wäre es weiterhin wohl denkbar, daß im einen Falle die Funktion der einen, im anderen die einer anderen Drüse vorwiegend gelitten hat. In diesem verschiedengradigen Ergriffensein könnte dann vielleicht auch eine Handhabe für eine Erklärung jener auffallenden Tatsache gefunden werden, daß bald mehr tetanische, bald mehr eklamptische und laryngospastische Symptome das Krankheitsbild beherrschen.

Diese Andeutungen mögen zeigen, auf welche Weise sich der Tetanieforschung neue Wege erschließen lassen. Sie geben zum mindesten einen Anhalt, um aus der Sackgasse herauszukommen, in die die einseitige Erforschung der Epithelkörperchenfunktion des Kalkstoffwechsels geführt hat, und ermöglichen die Angehung neuer, und wie mir scheint, mindestens ebenso diskutabler Fragestellungen. Erst nach deren Beantwortung wird sich dann entscheiden lassen, ob das kunstvoll aufgebaute Lehrgebäude, wonach auch die Tetanie des Kindesalters ausschließlich an eine Störung der Epithelkörperchenfunktion gebunden ist, die auf dem Wege einer mangelhaften Kalkassimilation zur Uebererregbarkeit des Nervensystems führt, in der Tat auf so unerschütterlich festem Boden steht, wie dies vielfach angenommen wird.