Die Nebennieren und die Osteomalacie.

Von

Prof. Dr. **M. L. Bossi,**

Director der Universitäts-Frauenklinik in Genua.

(Hierzu eine Lichtdrucktafel und 8 Textfiguren.)

Hönnicke aus Greifswald erklärte auf dem in München im April 1906 gehaltenen Congress für innere Medicin bei Besprechung der Pathologie der Schilddrüse, dass der Ursprung der Osteomalacie nicht in den Eierstöcken zu suchen sei, sondern in der Schilddrüse und besonders deshalb, weil nach seinen Beobachtungen in jenen Gegenden die Osteomalacie einheimisch ist, in denen auch der Kropf am häufigsten vorkommt.

Bei seinen systematischen Untersuchungen in Würzburg über die Beziehungen der Osteomalacie und des Kropfes fand er, dass auf 33 Osteomalacische 19 Kropfleidende kamen und bei 7 sich die Anzeichen des Kropfes bemerkbar machten.

Die Herren Dr. Tolot und Sarvonat¹⁾ schlossen sich dieser Ansicht an und berichteten über einen ihnen bei der Autopsie vorgekommenen Fall und über andere 11 Fälle.

Man möchte bei diesen Berichten wirklich an das Bestehen ernster Beziehungen zwischen der Function der Schilddrüse und der Osteomalacie glauben, zudem bei dem Studium der Pathogenese dieser sonderbaren Krankheit dieses Organs Rechnung getragen werden muss.

Das einzig Positive jedoch, was wir darüber wissen, ist, dass die Osteomalacischen auch unter den schwersten Umständen durch die totale Abtragung der Eierstöcke genesen, dass die Osteomalacie meistens, um nicht zu sagen fast immer, während der Schwangerschaft entsteht und sich bei der nächsten allmähig verschlimmert,

1) Revue de Médecine. 10. Mai 1906. No. 5. S. 455.

während sie in den Zwischenpausen stille steht. Im Allgemeinen verlaufen drei und auch mehr Schwangerschaften, bis sich solche osteomalacische Knochenläsionen bilden, dass sie ein Geburtshinderniss darstellen.

Diese Thatsachen konnte ich im Allgemeinen bei fast allen Osteomalacischen (37), welche meiner Behandlung unterstellt waren, beobachten.

Es ist nichts darüber bekannt, dass bei den wegen Eierstocks- und Uterusläsionen castrirten Frauen auffallende Erscheinungen bezüglich der Schilddrüse wahrgenommen wurden.

Ich hielt selbst viele Fälle von Frauen in Beobachtung, welche wegen verschiedener absoluter Indicationen¹⁾ von mir operirt worden waren und konnte nicht nur diesbezügliche Thatsachen nicht beobachten, sondern bei den Störungen des Auflösungsvermögens in Folge der Castration versuchte ich vergeblich die Schilddrüsencur.

Eine bekannte Thatsache ist dann, dass die Schwangerschaft sehr häufig eine Vergrösserung der Schilddrüse unabhängig von Osteomalacie mit sich bringt und ich kann behaupten:

1. dass ich eine grosse Anzahl von Kröpfen während der Schwangerschaft ohne jede osteomalacische Begleiterscheinung beobachtete;

2. dass ich bei keinen, auch den am schwersten an Osteomalacie Erkrankten, welche ich in Behandlung hatte, einen wirklichen Kropf feststellen konnte.

Ich muss hier hervorheben, dass auch für Italien die Annahme des gleichzeitigen Bestehens der Endemie von Kropf und Osteomalacie nicht der Wahrheit entspricht.

In den Gegenden von Piemonte und der Lombardei, in welchen die Osteomalacie herrscht, ist der Kropf nicht zu Hause; in jenen Gebieten dagegen, wie z. B. im Bergamaskischen, wo grosse Kropfendemie herrscht, sind die Fälle von Osteomalacie sehr selten.

Von der Liguria wurde bisher angenommen und in den Abhandlungen wiederholt, dass die Osteomalacie nur äusserst selten vorkomme. Seitdem ich an die Klinik von Genua kam, begegnete ich hingegen vielen äusserst vorgeschrittenen osteomalacischen Fällen, welche vorher als solche nicht diagnosticirt worden waren. Manche

---

1) Ich gebrauche diese Benennung mit Absicht, da ich stets ein eifriger Apostel für die conservative Chirurgie sein werde, soweit dies in den Grenzen der Möglichkeit liegt.

von diesen Patientinnen ist von einem Krankenhause zum anderen gewandert und wurde an Rheumatismus chronic. deform. behandelt.

Jetzt kommen jedes Jahr zwei oder drei Osteomalacische aus der Liguria in die Klinik, und in dieser Gegend ist gerade der Kropf gar nicht endemisch.

Ich erwähne eines Falles bei einer in Sampierdarena, bei Genua, geborenen und wohnhaften Frau, R. C., welche während 10 Jahre an Osteomalacie litt, bis sie in meine Poliklinik mit argen Knochendeformitäten gebracht und von mir in der Klinik am 27. Septbr. 1904 operirt wurde. Die Castration heilte sie dann vollkommen.

T. G., geboren und wohnhaft in Genua, blieb so lange osteomalacisch, obwohl sie monatelang in Krankenhäusern untergebracht war, dass sie sich mir in bedauernswerthestem Zustand der Kachexie vorstellte, mit Puls von 120, mit hochgradiger Anämie und mehrfachen Brüchen der Beckenknochen und langen Knochen, sowie der Rippenbögen. In meiner Klinik operirte ich sie durch Castration und sie genas, man möchte sagen, wunderbarer Weise.

Sie wurde vor der Operation und 4 Monate darnach photographirt, und der Fall in No. 30 der Gazzetta degli Ospedali 1895, Milano, veröffentlicht.

Eine in Genua geborene und wohnhafte Frau C. T. gelangte durch 8 Schwangerschaften nach und nach zu solchen Knochendeformitäten und zu solch' schwerer osteomalacischer Kachexie, dass ich an ihr den entfernenden Kaiserschnitt vor dem Schwangerschaftstermine am 14. April 1897 ausführen musste; glücklicherweise genas auch sie.

Die in der Liguria geborene und seit ihrer Kindheit in Genua wohnhafte Frau G. gelangte nach 3 von Osteomalacie begleiteten Schwangerschaften bei der vierten zu sehr traurigem Zustande der Knochen und der allgemeinen Ernährung, dass sie während der letzten drei Schwangerschaftsmonate immer unbeweglich zu Bette in meiner Privatklinik liegen musste. Ich operirte sie dann am 16. Juni 1898, indem ich den entfernenden Kaiserschnitt an ihr ausführte, worauf sie genas.

Ich führe endlich noch eine gewisse R. B. an, welche in Rivarolo, bei Genua, geboren und wohnhaft ist.

Die osteomalacischen Alterationen bei dieser Patientin, welche ebenfalls Monate in Krankenhäusern verbracht hatte, waren so schwer, dass sie seit vielen Wochen zusammengekauert und mit fortdauernden grossen Schmerzen im Bette bleiben musste. Unter anderen Läsionen wies sie einen Bruch des ersten Lendenwirbels auf mit schweren Folgeerscheinungen des Druckes auf das Mark.

Sie wurde in der Universitäts-Frauenklinik untergebracht, wo ich sie am 17. Novbr. 1904 durch Castration glücklich operirte und Genesung erzielte.

Ähnliche schon von mir und meinen Assistenten veröffentlichte Fälle (s. l. c.) aus meiner Statistik könnte ich noch mehrere anfügen. Sie sind charakteristisch und beweisen durch ihre Langwierigkeit und den vorgeschrittenen Zustand, in welchem die Frauen zur Operation kamen, dass Jahre hindurch die Läsionen nicht

diagnosticirt wurden und folglich und unglücklicherweise der operative Eingriff erst verspätet stattfinden konnte. Die Patientinnen blieben somit Jahre lang den grausamsten Schmerzen ausgesetzt und stellten sich mir in solch' herabgekommenem Zustande vor, dass ich mich bei mancher schwankend und fast angstvoll zu dem operativen Acte entschloss.

Ich meine, dass es noch mehrere solche osteomalaciefrei angenommene Gegenden geben wird, während es sich um die nicht diagnosticirte Osteomalacie handelt.

Ein ähnlicher Fall ereignete sich in Pressburg, so dass Velits die Collegen darauf aufmerksam machte.

In Bezug auf die Aetiologie der Osteomalacie können mithin bedenkliche Irrthümer vorkommen, wenn deren Charakter von dem Glauben an osteomalaciefreie und davon inficirte Gegenden abhängig gemacht wird.

Das vereinigte Auftreten der Endemie des Kropfes und der Osteomalacie ist ausser der grossen Seltenheit der Letzteren in den Bergamasco'schen Gebieten, welche ob der Kröpfe sprichwörtlich sind, noch durch die folgenden, mir von den Drr. Gallix und Soli über Piemont gelieferten Daten widerlegt.

Es erhellt aus ihnen, dass vom Jahre 1861 bis heute die geburtshülfliche Klinik in Turin 34 Fälle von Osteomalacie zu verzeichnen hat, welche sich, wie folgt, vertheilten:

16	aus Turin und Umgebung,	
2	„ Viù (Colli di Lanzo-Voralpen),	
1	„ Villar Focchiardo (Valle Susa),	
1	„ Rubiana (Valle di Susa),	
1	„ Azeglio (Collina),	
1	„ Veneria Reale (pianura),	
1	„ Ivrea (Voralpen),	
1	„ Ginora,	
2	„ Corio (Voralpen),	
1	„ Moncalieri (pianura),	
1	„ Casalborgone,	
1	„ Castellamonte,	
1	„ Vaude di Froul,	
1	„ Usseglio,	} Provinz Cuneo.
1	„ Pradives,	
1	„ Cornate,	
1	„ Villafaletti,	

Zu den Gegenden von Piemont, welche das Material für die geburtshülfliche Klinik von Turin liefern, gehört Valle d'Aosta, wo der Kropf und Cretinismus äusserst häufig, wirklich endemisch sind und keiner der osteomalacischen Fälle stammt aus diesem Thale, während alle die 34 aus Gebieten sind, wo Kropf und Cretinismus keineswegs einheimisch sind. Und kein einziger dieser 34 Fälle von Osteomalacie wies Kropf auf.

Kann die Behauptung Hönnicke's, Tolot's und Sarvonat's besser widerlegt werden?

Vor Kurzem versicherte mir auch Prof. von Herff in Basel, dass ihm, während in der Umgegend von Basel und in Basel selbst der Kropf endemisch ist, seit 5 Jahren kein Fall von Osteomalacie vorkam.

Trotzdem möchte ich die Möglichkeit einer Beziehung zwischen den Läsionen der Schilddrüse und der Osteomalacie nicht in Abrede stellen, sondern nur hervorheben, dass diese Thatsache weit entfernt davon ist, bewiesen zu sein.

Es darf auch nicht vergessen werden, dass die Osteomalacie den Organismus der Patientin nach und nach zu einem kachektischen Zustande bringt, und die bei Schwangeren gewöhnliche Vergrösserung der Schilddrüse kann unter jenen Bedingungen einen Kropf vortäuschen.

Mit Recht kann daher gefragt werden, ob bei den von Hönnicke, Tolot und Sarvonat berichteten Fällen über vereintes Auftreten von Kropf und Osteomalacie nicht zum Theile zufällige Kröpfe und zum Theile physiologische, durch den kachektischen Zustand mehr hervortretende Vergrösserungen der Schilddrüse bestanden.

In dem mir unterstellten Institute werden wiederholte Versuche gemacht über die Beziehungen zwischen Schilddrüse und Eierstock, und ich hoffe, dass die Resultate einige Klarheit bringen werden.

Damit gehe ich auf die Beziehung der Nebennieren zur Osteomalacie über.

Im Centralblatt für Gynäk., No. 6, 1907, machte ich folgende Mittheilung: „Die bis jetzt herrschende Dunkelheit über das Zustandekommen und die medicinische Behandlung der Osteomalacie rechtfertigt die Veröffentlichung des folgenden klinischen Falles, in welchem durch Anwendung der Nebennierensubstanz (Adrenalin) ein wirklich unverhofft glückliches therapeutisches Resultat erzielt

wurde. Diese Veröffentlichung möchte indess nur als vorläufige Mittheilung angesehen werden.

B. A., 38 Jahre alt, wurde am 27. Novbr. 1906 in der hiesigen Universitäts-Frauenklinik aufgenommen. Sie stammt aus gesunder Familie. Erste Menstruation mit 15 Jahren. Allmählig zeigten sich an der rechten Hand Knochenläsionen, welche die Abtragung des 4. Metacarpalknochens und nach und nach der Handwurzel nöthig machten. Bald darauf trat eine heftige Entzündung der Achsel- und Halsdrüsen auf, welche entfernt werden mussten.

Sie verheirathete sich mit 23 Jahren und blieb stets gesund. Von 7 Schwangerschaften endigte die erste mit Fehlgeburt, die anderen verliefen regelmässig, mit Ausnahme der letzten, während welcher sie beim Gehen heftige Schmerzen in den Hüften empfand, sowie auch bei Druck auf die Knochen. Diese Schmerzen verschwanden jedoch nach der Entbindung.

Das Ergebniss der Untersuchung war: Im 8. Monate schwanger. Seit den ersten Tagen im September, also vom Ende des 3. Schwangerschaftsmonats an empfindet die Pat. an der oberen und inneren Seite der Schenkel und in den Hüftgelenken Schmerzen. Sie kann die Schenkel nicht ohne heftige Schmerzempfindung in den Gelenken und in der Gegend der Innervation der Schamtheile spreizen, so dass sie bei einer Bewegung im Bette gezwungen ist, zuvor die Kniee fest gegen einander zu stemmen.

Im September konnte die Patientin noch tagsüber in einem Stuhle sitzen; nach und nach jedoch blieb sie dauernd ans Bett gefesselt.

Am 29. Novbr. stellte ich die Patientin den Studenten vor, und gab, theils gestützt auf die anamnesticen Angaben, theils auf die subjective Beobachtung, die Diagnose auf vorgeschrittene Osteomalacie.

Die Beckenknochen, die Schlüsselbeine, die Rippen erschienen aufgetrieben und schmerzten bei Berührung; die Hüftgelenkshöhlen, sowie die Tuberositas ossis ilei waren bedeutend einwärts gebogen; die Symphyse schon entenschnabelförmig umgestaltet.

Trotz intensiver Cur zur Hebung der Kräfte und reichlicher Ernährung verschlimmerte sich der leidende Zustand immer mehr. Obwohl die Pat. unbeweglich zu Bette lag, nahmen die Beckenverkrümmungen augenscheinlich zu, und die Schlaflosigkeit steigerte sich womöglich.

Die Nebennierensubstanz besitzt bekanntlich eine auffallende, auf die Gefässe zusammenziehende wirkende Kraft. Ich schloss daher, dass diese Eigenschaft durch Modification ihre Wirkung auch bei der Eierstock-Uteruscirculation und allenfalls auch bei den Gefässen des Knochenmarkes äussern werde, indem es denselben die in der Osteomalacie bestehende Erweiterung benehme.

Es war deshalb kein blosser Zufall, der mich bei der Behandlung dieser Patientin mit Adrenalin (Takamine) leitete.

Stoelzner rühmt die wohlthätige Wirkung auf die Knochen der Behandlung mit Nebennierensaft unterzogenen Rhachitischen. Wenn man auch die Resultate, welche er erzielte und die von einigen widersprochen wurden, nicht in Rechnung bringen will, bleibt immer noch der grosse Einfluss in Betracht zu ziehen, den die Abtragung der Neben-

niere auf den Eierstock ausübt, indem dadurch in demselben, wie die Thierexperimente beweisen, Alterationen hervorgerufen werden.

Auf Grund dieser Ueberlegungen machte ich am 16. Decbr. 1906 um 9 Uhr früh eine Einspritzung von $\frac{1}{2}$ cg Adrenalin (Takamine) in einer Lösung von 1:1000.

Die Pat. hatte hierauf keinerlei Störung, ja die Schmerzen verminderten sich nach ein paar Stunden und während der Nacht stellte sich etwas Schlaf ein.

Am 17. Decbr., um die gleiche Stunde, wie tags vorher, wurde die Einspritzung wiederholt, und wieder konnte ein Zurückgehen der Schmerzen festgestellt werden, sowie ruhiger Schlaf während der Nacht, so dass die Pat. versicherte, seit 3 Monaten nicht mehr so gut geruht zu haben.

Am 18. Decbr. um 9 $\frac{3}{4}$ Uhr Morgens die dritte Einspritzung von $\frac{1}{2}$ cg. Die Pat. begann noch am selben Tage die Glieder schmerzfrei zu strecken.

Um 6 Uhr Nachm. des gleichen Tages machte ich die vierte Einspritzung. Die Beweglichkeit der unteren Gliedmaassen wurde hierauf nicht nur freier, sondern die Pat. verliess Abends für kurze Zeit, nach drei Monaten zum ersten Male und schmerzfrei das Bett.

Die darauffolgende Nacht verlief ausgezeichnet; die Pat. meinte, nie so wohl geschlafen zu haben.

Am 19. Decbr. um 9 Uhr fünfte Einspritzung. Die tags vorher verschwundenen Schmerzen traten bei keiner Bewegung mehr auf. Die Pat. blieb 3 Stunden lang ausser Bett. Abends wurde die sechste Einspritzung verabfolgt, und allmählig fühlte sich die Frau so wohl, die Bewegungen wurden so frei, dass sie anfang, an ein Wunder zu glauben.

Am 20. Decbr. um 9 Uhr die siebente Einspritzung. Die Pat. fühlt sich genesen. Sie ist im Stande, jede Bewegung frei und schmerzlos zu machen.

Die innere Beckenuntersuchung, 21. Decbr., ergibt, dass nicht nur die Knochen nicht mehr schmerzen, sondern dass sie offenbar im Begriffe sind, in ihren normalen Zustand überzugehen.

Während vor den Einspritzungen der Fötus und somit der Uterus durch das allmähliche tägliche Zusammenziehen des Beckens in die Höhe getrieben wurde, so dass der Bauch in Form eines Quersackes so sehr ausgedehnt war, dass für die Zukunft zu fürchten blieb, verminderte sich in diesen Tagen (wie die Pat. selbst beobachtete) die Form und Ausdehnung des Unterleibes in ausserordentlicher Weise, da durch die Wiedererweiterung des Beckens dem Fötus und somit dem Uterus die Einschiebung in die normale Lage ermöglicht wurde.

Die Pat., an welcher die Ausführung des entfernenden Kaiserschnittes schon absolut nothwendig schien, befand sich nun in einem Zustande, dass sie die spontane und natürliche Geburt nach ausgetragener Schwangerschaft abwarten konnte.

Stehen wir vor der Entdeckung des Mittels gegen die Knochen-erweichung und somit auf dem logischen Wege zur Erforschung der Pathogenese der Osteomalacie?

Der Fall steht ganz vereinzelt da, allein bei der Seltsamkeit des Resultates erscheinen die daran geknüpften Hoffnungen einigermaassen gerechtfertigt. Wenn man übrigens den Einfluss berück-

sichtigt, welchen schon andere Forscher durch Abtragung der Nebennieren an dem Eierstocke beobachteten, kann die Thatsache an sich nicht befremden. Gegenwärtig mache ich an trächtigen Hündinnen Versuche mit gänzlicher oder theilweiser Abtragung der Nebennieren, um den Einfluss davon auf die Knochen zu erforschen.

Unterdessen wollte ich einzig als vorläufige Mittheilung, ohne jeden Anspruch auf Schlussfolgerungen und Beweisführungen am 20. Decbr. 1907 vorstehenden Fall der Oeffentlichkeit übergeben, damit die Herren Collegen andere Versuche hinzufügen können, und falls der Weg als richtig erkannt wird, den armen Pat. nicht ein Tag verloren gehe, um ihnen das Mittel zu reichen, welches seit langen von der Wissenschaft wie auch von den Kranken ersehnt wird.“

Hier lasse ich den weiteren Verlauf folgen:

Erwähnte Pat. bekam noch 16 Einspritzungen, welche sie vorzüglich vertrug, und befand sich in bestem Zustande. Der Umfang des Unterleibes nahm bedeutend zu, denn es bestand Zwillingschwangerschaft, aber die abdominale Spannung hatte aufgehört, weil das Becken dem schwangeren Uterus gestattete, sich einzusenken.

Am 7. Januar 1907 traten spontane Geburtswehen auf und um 11 Uhr Abends ging der Kopf des ersten Fötus ohne Schwierigkeit durch den Beckenausgang; der Kopf des zweiten Fötus folgte ebenso um 11 $\frac{1}{2}$ Uhr.

Der erste Fötus weiblichen Geschlechtes wog 2700 g; der zweite männlichen Geschlechtes 3250 g.

Das Wochenbett verlief regelmässig und die ehemalige Pat. befindet sich in bestem Wohlbefinden.

Wenn ich zurückdenke, dass ich am 15. Decbr. 1906 betrübt über die unerhörten Leiden der Pat., bekümmert über die fortwährend zunehmende Ausdehnung des Unterleibes (welcher den Eindruck machte, als sollte er platzen), mich mit dem Gedanken vertraut machte, den entfernenden Kaiserschnitt zu antizipiren, muss ich schliessen, dass in diesem Falle das Nebennierenextract einen Kaiserschnitt ersetzte.

Ein anderer überzeugender Fall ist der folgende:

Am 29. Decbr. 1906 konnte ich eine andere, im 6. Monate schwangere Osteomalacische in meiner Klinik aufnehmen. Bei dieser war der Zustand viel ernster, und das Becken sehr in seiner Form verunstaltet. Kaum war sie im Stande, von zwei kräftigen Personen unterstützt, zu stehen, das Gehen sowie jegliche Bewegung im Bette fielen ihr äusserst schwer und verursachten ihr die heftigsten Schmerzen. Das Becken war in der Weise osteomalacisch umgestaltet, dass die Entfernung der beiden Tuberos. oss. ilei 4 cm betrug.

Während es sich beim ersten Falle um frische Formen handelte, ich möchte sogar sagen um acute Formen, weil die Krankheit erst vor

zwei Jahren einsetzte und gerade bei der letzten Schwangerschaft, hatte man es hier mit chronischer und vorgerückter osteomalacischer Form zu thun, welche seit 14 Jahren bestand.

Diese 39 jährige Pat. hatte die erste Menstruation mit 15 Jahren und heirathete im gleichen Jahre. Krankheiten sind keine in der Familie. Sie ist in Parodi Ligure geboren, wo weder Kropf noch Cretinismus einheimisch sind. Mit 16 Jahren gebar sie das erste Kind und säugte es. Dann folgten weitere 5 Schwangerschaften.

Bei der dritten Schwangerschaft mit 27 Jahren begannen die ersten osteomalacischen Symptome aufzutreten mit zunehmenden Schmerzen in den Knochen, besonders beim Gehen, mit Schwierigkeit im Spreizen der unteren Gliedmaassen, mit Erscheinungen von Anämie und allgemeiner schlechter Ernährung, wodurch die wirkliche osteomalacische Kachexie sich kennzeichnete.

Die Störungen verschlimmerten sich bis zum Ende der Schwangerschaft, wonach sie allmählig nachliessen. Entbindung und Wochenbett verliefen regelmässig.

Die gleichen Zustände wiederholten sich bei der 4. und 5. Schwangerschaft; sie nahmen indes immer mehr an Heftigkeit zu.

Bei der 6. Schwangerschaft, welche der gegenwärtigen vorausging, waren die Schmerzen an allen Knochen und beim Gehen so gross, dass die Pat. fast immer das Bett hüten musste und ohne Unterstützung keinen Schritt zu machen im Stande war. Schlaflosigkeit und mangelhafter Stoffwechsel machten sich höchst bemerkbar.

Nach der Entbindung (vor ungefähr 3 Jahren) verschwanden dieses Mal die osteomalacischen Erscheinungen nicht, sondern nahmen im Winter noch zu, während dieselben nach den vorausgegangenen Entbindungen die Pat. stets verlassen hatten.

Im Juli 1906 wurde sie zum 7. male schwanger und verspürte sogleich die Verschlimmerung des Uebels, so dass sie vom September an fast immer das Bett hüten musste und nur mit Unterstützung von anderen aufrecht stehen konnte.

Allmählig verschlimmerten sich auch die allgemeine Entkräftung, die Anämie und Schlaflosigkeit, und bei der Aufnahme in meiner Klinik befand sie sich in wirklich elendem Zustande.

Die Wirbelsäule war bogenförmig gekrümmt, verkrümmt auch die unteren Gliedmaassen, so dass die Pat. behauptete, kleiner geworden zu sein; die Rippenbögen waren eingedrückt, das Promontorium nach vorne und unten gedrängt (die C. D. betrug 90 mm); die Symphyse schnabelförmig und die aufsteigenden Schambeinäste zusammengeschoben. Der bisischiatische Durchmesser betrug 40 mm. Schwere Anämie und allgemeiner schlechter Ernährungszustand sowie peinliche Schlaflosigkeit begleiteten die Krankheit.

Ich begann sogleich die Behandlung mit Adrenalin, indem ich Morgens und Abends zuerst nur einen halben Cubikcentimeter, dann 1 ccm jedesmal einspritzte und zwar von der Lösung 1:1000, Parke, Davis et Co. (Takamine), wie sie sich im Handel befindet.

Die Cur begann am 1. Januar 1907, mithin am Anfang des 7. Monats der Schwangerschaft und hörte am 21. März auf, als die Vorboten der Geburt auftraten, da der Schwangerschaftstermin abgelaufen war, und das Mittel auch nicht mehr gut vertragen wurde. Sie dauerte mithin fast 3 Monate, und es waren im Ganzen 104 Adrenalineinspritzungen

(Takamine, Parke, Davis u. Co.), davon 11 zu einem halben Cubikcentimeter und 93 zu 1 ccm gemacht.

Während dieser Behandlung liessen sich folgende Thatsachen hervorheben, welche ich zur Kenntniss meiner Collegen bringe, damit diese im Falle der Anwendung dieser Cur aus meinen Erfahrungen Nutzen ziehen können.

1. Die Dose von 1 ccm Adrenalinlösung Parke, Davis u. Co., Takamine, 1:1000, wurde auch von dieser Patientin, deren allgemeiner Zustand das Bild des wirklichen osteomalacischen Marasmus darbot, deren Widerstandskraft äusserst gering war, sehr gut vertragen. Sie konnte ganz gut 3 mal des Tages während der Cur verabreicht werden.

2. Nach einer gewissen Reihenfolge:

das erste Mal 24 Einspritzungen

„ zweite „ 20 „

„ dritte „ 28 „

„ vierte „ 32 „

musste jedesmal die Behandlung wegen Unerträglichkeitserscheinungen ausgesetzt werden.

Letztere bestanden in einem zusammenziehenden Gefühle hinter dem Brustbeine, in einem Erstickungsgefühle, in Gesichtsröthe, Zittern, Schüttelfrost, Schwerathmigkeit, allgemeinem Uebelbefinden, Tremor am ganzen Organismus.

Solche Erscheinungen traten ungefähr 20 Minuten nach der Einspritzung auf und dauerten etwa $\frac{1}{2}$ Stunde, wonach sie sich allmählig verzogen.

Anfangs waren die Beschwerden nur leicht, aber nach jeder weiteren Einspritzung wurden sie heftiger, so dass bei der 6. oder 7. Injection nach ihrem ersten Auftreten auch auf die Bitte der Pat. hin die Cur unterbrochen werden musste.

Die vier Behandlungsperioden vertheilen sich somit:

vom 1. Januar 1907 bis 13. Januar,

„ 21. „ 1907 „ 31. „

„ 7. Februar 1907 „ 21. Februar,

„ 3. März 1907 „ 21. März.

3. Bei jeder Curperiode, im Allgemeinen nach der 2. und 3. Einspritzung beklagte sich die Pat. weniger über Schmerzen, schlief besser, und nach der 5., 6. und 7. konnte sie sich freier

bewegen, schmerzloser aufrechtstehen und die Schenkel besser spreizen.

Augenscheinlich verminderte sich auch der kachektische Zustand, jener den schwer Osteomalacischen eigene Marasmus; dagegen hoben sich der Stoffwechsel und die Blutmischung.

4. Das Wohlbefinden dauerte noch einige Tage nach Weglassung der Einspritzungen an und zwar:

nach der 1. Periode hielt es 4 Tage an,

„ „ 2. „ „ „ 5 „ „

„ „ 3. „ „ „ 6 „ „

„ „ 4. „ „ „ 7 „ „.

Nach Ablauf dieser Zeit stellte sich wieder das allgemeine Elendbefinden ein, die allmählig absolut werdende Schlaflosigkeit, das kachektische Aussehen, die Schmerzen an allen Knochen, so dass die Pat., welche zuvor um Aussetzung der Cur gebeten hatte, beim Wiederauftreten und bei der Verschärfung der osteomalacischen Erscheinungen um Wiederaufnahme derselben bat, indem sie erklärte, dass sie Störungen der Einspritzung den Leiden der Krankheit vorziehe.

5. Eine andere beständige Thatsache war ferner, dass mit den Einspritzungen die abdominale Spannung nachliess und wieder von neuem zunahm, wenn dieselben ausgesetzt wurden. Man konnte sich des Eindrucks nicht erwehren, dass ohne die Einspritzungen das Becken sich erweichte und eindrückte und der schwangere Uterus somit aufwärts gedrängt wurde.

Es ist dies ein Grund mehr anzunehmen, dass durch die Wirkung der Cur sich die Knochen festigten.

Am 27. Januar, nach einer Behandlung mit 24 Einspritzungen, liess ich eine Röntgenaufnahme des Beckens der Patientin herstellen, und eine zweite, am 27. März, nach 3 Curperioden, am Vorabend der Entbindung.

Obwohl nun das Röntgenbild nach bereits 24 Einspritzungen von Adrenalin ausgeführt worden ist, nach welchen das Befinden der Pat. schon bedeutend gebessert war, stellt sich dennoch der Unterschied zwischen den beiden Figuren so klar vor unsere Augen, dass er für sich allein die beste Probe der Resultate der Behandlung darstellt¹⁾.

1) Diese beiden ersten in der Klinik behandelten Patientinnen wurden auch von Herrn Prof. Fehling untersucht, während eines Besuches, mit dem er mich während dieser Zeit in meiner Klinik beehrte.

Es sei hier bemerkt, dass das am 17. Januar aufgenommene Röntgenbild, im Zweifel ob es gut gelungen sei, 6 mal wiederholt wurde und sich jedesmal gleich blieb.

Während bei Figur 1 (s. Tafel) die das Becken darstellenden Schatten so wenig scharf hervortretend, so wenig kenntlich sind, dass sie fast mit den Weichtheilen verschwimmen, sind die Schatten, welche das Becken wiedergeben, der 67 Tage danach und folglich nach 67 weiteren Tagen der Schwangerschaft ausgeführten zweiten Röntgenaufnahme viel kräftiger, viel hervortretender, viel klarer abgegrenzt.

Die Ossification des Beckens nahm mithin mit der fortschreitenden Schwangerschaft nicht ab, wie es bei allen Osteomalacischen der Fall ist, sondern nahm vielmehr zu.

Es ist dadurch der Beweis geliefert, dass während im 7. Schwangerschaftsmonate die Beckenknochen ausserordentlich verdünnt waren, im 9. dagegen nach 80 Adrenalineinspritzungen eine bedeutende Wiederergänzung der Kalksalze stattgefunden hatte.

Ein Blick auf die beiden Röntgenbilder genügt überdies, um sich davon zu überzeugen, umso mehr als man auf der 1. Röntgenaufnahme den Vergleich anstellen kann zwischen den deutlich hervortretenden, obgleich den Strahlen weniger ausgesetzten Oberschenkelbeinen und dem gänzlich verschwommenen, obwohl den Strahlen am meisten ausgesetzten Becken.

Natürlich wäre der Unterschied noch ausgeprägter gewesen, wenn ich vor dem Einsetzen der Behandlung ein Röntgenbild hätte anfertigen lassen.

Wie die ersten 24 Einspritzungen die Patientin klinisch in Bezug auf alle osteomalacischen Symptome auffallend besserten, mussten sie ohne Zweifel auch einen bedeutenden Niederschlag von Kalksalzen, eine merkliche Wiederverknöcherung hervorgerufen haben.

Am 27. März 1907 traten die ersten Wehen bei der Pat. auf. Dieselben hielten die ganze Nacht an, aber nicht sehr heftig, oder wenigstens waren sie nicht schmerzhaft.

Ich muss hier hervorheben, dass auch bei der ersten Patientin die Schmerzen, welche die Uteruscontractionen begleiteten, wenig empfindlich waren, und dieselbe fast schmerzlos gebar. Kann diese Thatsache mit der Anwendung des Adrenalins im Zusammenhange stehen?

Am Morgen des 28. Januar rissen spontan die Eihäute und die Cervixerweiterung betrug nur 3 cm. Der Fötus stellte sich in Querlage ein, so sehr auch versucht wurde, denselben in Scheitellage zu bringen.

Der Fötus lebte und die Gefahr des Nabelschnurvorfalles veranlasste mich, die Pat. zu entbinden. Mit meinem Dilatator erhielt ich in 15 Minuten eine vollständige Erweiterung. Hierauf machte ich die innere Wendung, indem ich den vorderen Fuss, welcher sich mehr unten befand, herabzog. Die Hinterbacke der anderen Seite hakte sich indessen über dem Promontorium fest, und was ich auch immer für Anstrengungen machte, sie loszubringen, gelang es mir dennoch nicht in Folge der Schwierigkeit, welche das verengte Becken entgegensetzte.

Der Fötus schien ausserordentlich entwickelt zu sein. Da ich durch längeres Abwarten den Tod desselben und Verletzungen der Weichtheile der Mutter, vielleicht auch noch ohne Erfolg, veranlasst hätte, führte ich an der immer noch in Narkose gehaltenen Pat. den entfernenden Kaiserschnitt aus und entwickelte einen lebenden, vorzüglich entwickelten Fötus weiblichen Geschlechtes von 3890 g Gewicht und 52 cm Länge.

Nicht nur alle Kopfdurchmesser übertrafen die Norm, sondern auch die Össification der Kopfknochen war bedeutend über das gewöhnliche Maass hinaus.

Die Operation hatte im Ganzen 45 Minuten gedauert. Die Pat. erholte sich sehr bald und am 8. Tage wurden die abdominalen Nähte entfernt.

Bezüglich des Ausganges dieser Schwangerschaft sind zwei Betrachtungen zu machen:

Die Pat. auf natürlichem Wege zu entbinden, war mir nicht vergönnt; aber ich konnte während der Versuche zur Entbindung feststellen und auch meine Assistenten feststellen lassen, wie die Beckenknochen vollständig verknöchert, hart und widerstandsfähig waren, was übrigens auch ihre vollkommene Unnachgiebigkeit bei den Tractionen zur Entwicklung des Fötus bewies.

Das Becken zeigte sich im Ganzen weniger missgestaltet, als zur Zeit des Eintrittes der Pat. vor 3 Monaten in die Klinik. Der allgemeine Zustand war bedeutend gehoben; sie war in dieser Beziehung nicht mehr erkennbar im Vergleiche zu dem Zustande, in welchem sie sich bei der Aufnahme in die Klinik befand.

Obwohl es sich nicht um eine verzögerte Schwangerschaft handelte, war der Fötus dennoch ganz ausserordentlich entwickelt sowohl in Betreff des Ernährungszustandes als der Fettschicht und der Entwicklung des Knochengerüstes (Gewicht 3890 g, Länge 52 cm, äusserst vorgerückte Ossification).

Alle diese Beobachtungen berechtigen daher bis jetzt zu der Annahme, dass Adrenalin, auch wenn es während der Schwangerschaft längere Zeit (3 Monate) hindurch in den oben angeführten

Dosen und zwar in bedeutender Gesamtquantität (ungefähr 100 ccm der Lösung Parke, Davis und Co.) verabreicht wird, weder der Mutter noch dem Fötus nicht nur keinen Schaden bringt, sondern bei Osteomalacie den allgemeinen Zustand ganz erheblich bessert.

Den zwei oben angeführten klinischen Fällen kann ich noch die folgenden beifügen, welche eine besondere Bedeutung deswegen haben, weil es sich um Patientinnen handelt, bei denen ich die Castration vorgenommen hatte, und bei welchen Rückfall der Osteomalacie vorlag.

G. D., 44 Jahre alt. Ich führte an ihr den entfernenden Kaiserschnitt am 15. Juni 1898 wegen schwerer Osteomalacie aus.

Sie genas langsam. Seit drei Jahren klagte sie wieder über osteomalacische Schmerzen. Ich verordnete ihr den von Dr. Zanoni hergestellten Nebennierenextract und zwar Anuresina. Schon nach wenigen Tagen begannen die Schmerzen abzunehmen, bis sie schmerzfrei gehen konnte. Sie erhielt jedesmal nach 6 Stunden 40 Tropfen Anuresina.

E. L., 37 Jahre alt, Wittwe. Es wurde an ihr vor 6 Jahren wegen Osteomalacie die Castration gemacht.

Die Mutter ist in der Entbindungsanstalt an einer der Patientin unbekannten Krankheit gestorben; der Vater lebt und ist gesund. 7 Brüder starben an Krankheiten, welche die Patientin nicht angeben kann; einer lebt und ist gesund.

Sie war den gewöhnlichen Kinderkrankheiten unterworfen und litt mit 12 Jahren an Darmkoliken. Mit 15 Jahren trat die erste Menstruation schmerzhaft und reichlich auf, was dann bei den folgenden stets der Fall war. Mit 19 Jahren verheirathete sie sich, hatte 7 Schwangerschaften und zwar 3 Fehlgeburten und 4 ausgetragene. Die letzte Entbindung fand in der hiesigen Klinik am 3. Mai 1901 statt. Die osteomalacischen Symptome begannen während der letzten Schwangerschaft und machten so rasche Fortschritte, dass die Patientin am Ende der Schwangerschaft nur mehr von einer Person unterstützt kleine Schritte zu machen fähig war; die Schenkel vermochte sie nur ganz wenig zu spreizen und war ausserordentlich abgemagert.

Diese Erscheinungen dauerten nach der Entbindung noch an, so dass die Castration beschlossen werden musste.

Der am 12. Juni 1901 ausgeführten Operation folgte eine vorzügliche Genesung, so dass die Patientin am 14. Juli die Klinik in bestem Zustande verliess.

Das Wohlbefinden hielt ungefähr 4 Jahre an, dann stellte sich allgemeine Schwäche ein, Schmerzen der Becken- und Schenkelknochen, das Gehen fiel der Pat. schwer; manchmal strahlten diese Schmerzen auf den Rücken und auf die oberen Gliedmaassen aus.

Diese Erscheinungen verschlimmerten sich mehr und mehr, weshalb die Patientin am 11. Mai 1907 Aufnahme in der Klinik suchte.

Am 12. Mai 1907 wurde die erste Röntgenaufnahme ausgeführt (s. Fig. 3 auf Tafel).

Aus diesem Bilde erscheint klar, dass das Becken von schwerer Osteomalacie ergriffen ist, so dass die horizontalen und absteigenden Schambeinäste und die Tuberositas ossis ischii verschwommen, die Hüftbeinlöcher und die Schambeinfuge vollständig unkenntlich sind.

Die Osteomalacie dieser castrirten Patientin lag somit klar vor.

Noch am selben Tage, 12. Mai, begann ich die Behandlung mit einer Einspritzung von 1 ccm Adrenalin.

Am 13. Mai wurde die zweite Einspritzung gemacht, welche die Patientin wie die erste gut vertrug. Vom 14. Mai an wurden täglich zwei Einspritzungen, jede von 1 ccm gemacht.

Mit dieser Behandlung wird bis zum 20. Mai fortgefahren, an welchem Tage nach der zweiten Einspritzung Zittern, Athmungsbelemmungen und heftiger Kopfschmerz auftraten.

Am 21. Mai zeigten sich nach einer Einspritzung von $\frac{1}{2}$ ccm die Erscheinungen der Unverträglichkeit noch auffallender, weshalb die Fortsetzung dieser Behandlung unterblieb.

Unterdessen hatten sich die spontanen Schmerzen in den Beckenknochen und den Gelenken bedeutend vermindert, auch die durch Druck auf jene Knochen verursachten Schmerzen waren geringer. Die Rückenschmerzen bestanden jedoch fort.

Am 23. Mai begann die Pat. 40 Tropfen Sic (Nebennierenextract) jede 6 Stunden einzunehmen und setzte diese Cur bis zum 10. Juni fort, wo sie im Ganzen 3340 Tropfen Sic genommen und vertragen hatte.

Nach und nach verschwanden sowohl die spontanen als auch die auf Druck verursachten Schmerzen, und die Pat. vermochte mit Leichtigkeit zu gehen. Hervorzuheben war die Besserung des allgemeinen Ernährungszustandes.

Am 14. Juni wurde die nachstehende zweite Röntgenaufnahme gemacht (s. Fig. 4 auf Tafel).

Bei Prüfung dieser Figur zeigt sich die fast vollständige Beckenverknöcherung in klarer Weise.

Gut abgegrenzt erscheinen die horizontalen und absteigenden Schambeinäste, die Tuberositas oss. ischii und die Schambeinfuge; sehr deutlich zu unterscheiden sind auch die Hüftbeinlöcher.

In 33 Tagen der Behandlung wurde demnach die Heilung der von schwerer Osteoporose ergriffenen Knochen mit Nebennierenextract erzielt.

Bei einer 33 jährigen in Folge der Entbindung schwer osteomalacisch erkrankten Patientin, welche von Herrn Dr. Ruffi an mich gewiesen wurde, erhielt ich ebenfalls mit Aneuresin vorzügliches Resultat.

Sehr beweisend sind ferner die mir von den Herren Dr. Tanturri in Guarino, römische Provinz, und Gotelli in Albareto Borgotaro übersandten Berichte.

Ich lasse Tanturri selbst sprechen:

A. U., 26 Jahre alt, Bäuerin von Guarcino.

Der gesunde und kräftige Vater wurde im Alter von 40 Jahren auf dem Felde vom Blitze getödtet. Die Mutter lebt und ist gesund, sowie auch zwei Brüder und eine jüngere Schwester der Patientin sich ausserordentlich guter Gesundheit erfreuen. Zwei Geschwister starben in zartem Alter.

Vor der gegenwärtigen Krankheit war die Patientin stets wohl und blieb selbst von den Kinderkrankheiten verschont. Sie hatte die erste Menstruation mit 17 Jahren; die folgenden Menstruationen waren stets reichlich und wiederholten sich zweimal im Monate, so dass sie mit 18 Jahren gegen Chloroanämie eine Eisencur gebrauchen musste.

Mit 13 Jahren trat sie in einen Dienst in Rom, in welchem sie bis zu ihrem 21. Jahre verblieb, und dessen Hauptaufgabe im Reinigen der Wäsche bestand. Sie verblieb meistens den ganzen Tag in nassen Kleidern und schreibt dieser Ursache ihre jetzige Krankheit zu. Sie hatte niemals ein feuchtes oder besonders kaltes Haus bewohnt.

Mit 21 Jahren, im April 1902, verheirathete sie sich. Allein da von den ehelichen Rechten im Voraus Gebrauch gemacht ward, musste sich die Pat. stark schnüren, um die Folgen der Vorwegnahme derselben zu verbergen, weil die socialen Einrichtungen noch heutzutage die Worte Unehrenhaftigkeit und Illegimität dafür in Bereitschaft haben. Eine elende Frucht war es denn auch, welche einen Monat nach der Hochzeit (im Mai 1902) an das Licht der Welt kam: Fötus von 6 Monaten, Hyperencephalus, die Schädeldecke atrophisch, so dass das Gehirn nur von der Haut bedeckt war, welche ebenfalls an manchen Stellen fehlte.

Es folgte regelmässige und reichliche Milchabsonderung, und die Pat. konnte ohne Schaden für ihre Gesundheit ein Mädchen aus dem Findelhause 18 Monate lang ernähren. Dasselbe starb im Alter von 2 Jahren an Entzündung der Lungen und Luftwege.

Eine zweite Schwangerschaft trat im Decbr. 1903 ein und endigte im August 1904 mit physiologischer Geburt eines kräftigen Mädchens, welches noch in blühender Gesundheit lebt, und welches unsere Pat. 14 Monate lang säugte und es wahrscheinlich noch länger ernährt hätte, wie es in jenen Gegenden Gebrauch ist, wenn sie nicht von der Krankheit überrascht worden wäre, mit der wir uns hier beschäftigen.

Im 1. Monat dieser Schwangerschaft wurde sie von schwerem Unglück heimgesucht, da der Mann einen Todtschlag im December 1903 verübt hatte. Die ganze Dauer der Schwangerschaft und die ersten 4—5 Monate der Säugung waren äusserst betrübend durch den Process und die schwere Verurtheilung des Mannes. Diesen fortwährenden und heftigen seelischen Aufregungen schreibt die Pat. auch zum guten Theile ihre Krankheit zu. Die Vorboten der Letzteren erschienen im August 1904.

Die zuerst leichten und dann immer lebhafteren Schmerzen begannen in den Knochen des unteren rechten Gelenkes; sie gingen von der Fusswurzel aus und stiegen — um die Worte der Pat. zu gebrauchen — in das Bein, in das Knie, in die Schenkel bis zu den Leisten. Mehr vorne als rückwärts keilte sich hier der Schmerz ein, von welchem bald auch das linke Bein ergriffen wurde, so dass die Pat. sich eines Stockes bedienen musste. Bei vollkommener Bettruhe liessen die Schmerzen nach, allein die leiseste Bewegung, besonders des Rumpfes auf die

Hüften verursachten ihr äusserste Schmerzen, denen sich noch hartnäckige Schlaflosigkeit beigesellte. Der ihr von dem Arzte angerathenen Leberthrancur konnte sie wegen unüberwindlichen Abscheues nicht Folge geben.

Das Uebel nahm unterdessen in erschreckender Weise überhand, denn die Schmerzen gingen über auf das Becken, den Rumpf, die Hüften, Schultern und insbesondere auf die Hüften gegen die letzten wahren Rippen zu. Die Wirbelsäule zog sich krumm, und die ganze Person verkleinerte sich.

In diesem traurigen Zustande wurde sie gegen den Sommer 1906 mit Phosphoröl 1:1000 behandelt, worauf sie, unterstützt von der diesen Kranken besonders günstigen Jahreszeit, einige Besserung verspürte, welche jedoch nur vorübergehend war, denn aus Mangel an Geldmitteln musste sie die Einspritzungen nach ungefähr 30 maliger Anwendung aussetzen. Sie war mit dem Heranrücken der kälteren Jahreszeit bei fortwährender Verschlimmerung ihres Leidens genöthigt, fast beständig im Bette zu bleiben und zwar in sitzender oder halbsitzender Stellung während des Tages und bei vollkommener Schlaflosigkeit unbeweglich auf dem Rücken liegend während der Nacht.

Nur äusserst selten verliess sie das Bett, um ein paar Schritte zu probiren, wobei sie sich eines Stuhles bediente, den sie mit den Händen vor sich herschob, welche mit den Vorderarmen, dem Halse und dem Kopfe diejenigen Körpertheile waren, welche nicht schmerzten. In aufrechter Stellung konnten die Fersen den Boden nicht berühren und die Kniee waren gegen einander gepresst.

Unter diesen Verhältnissen nahm ich sie Ende Februar 1907 in meine Behandlung und stellte, wie folgt, fest:

Der allgemeine Körperzustand ist höchst elend, das Aussehen das einer vorzeitig Gealterten, die Hautfarbe blassgelb, sichtbare Schleimhäute ausserordentlich entfärbt, die Haut trocken und kalt, die Fettschicht sehr dünn, Muskelmassen spärlich und schlaff; die Pat. ist gezwungen zu Bette entweder auf dem Rücken liegend oder in sitzender Stellung zu bleiben, es hat sich ein ansehnlicher Höcker herausgebildet, und längs der unteren Glieder besteht objectives Gefühl von Leichtigkeit der Knochen. Der leiseste Druck ruft lebhafte Schmerzen in den Schienbeinen, den Oberschenkeln, im Becken, in den Hüften, Schultern, im Brustbeine, Schlüsselbein und in minderm Grade in den Oberarmknochen hervor. Das Becken, die Rippen, das Brust- und Schlüsselbein sind nachgiebig und äusserst schmerzhaft; die empfindlichsten Gebiete sind jene seitwärts des Beckens und die Hüften gegen die letzten wahren Rippen zu. Die Kniee sind aneinander gepresst, und können nicht über 20—25 cm gespreizt werden. Das Becken ist herzförmig, da das Schambein sehr hervorspringt; Ueberreizung der Sehnenreflexe der unteren Glieder; um die Eierstöcke herum besteht keine Empfindlichkeit; die Menstruation ist spärlich, aber beständig, wenngleich unregelmässig, da sie stets um einige Tage früher eintritt. Die Verdauungs- und Athmungsorgane befinden sich in normalem Zustande. Dieses ist mit dem Kreislauf des Blutes nicht der Fall, denn man hört starkes anämisches Geräusch an der Basis des Herzens und in der Drosselgrube.

Die Pat. klagt über Schlaflosigkeit, welche sie den Schmerzen zuschreibt, die ihr die geringste Bewegung verursacht und welche sie beim Lachen, Niesen und der leisesten Berührung quälen, so dass sie

vorzieht, bei ihren aufs äusserste beschränkten Bewegungen sich nicht unterstützen zu lassen.

Allgemeines Heilverfahren. Ich begann sogleich eine allgemeine Cur mit Emulsion Scott und Eisen-Arsenik-Strychninpillen, dazu Einspritzungen mit Phosphoröl 1:1000. Mittels Hülfe barmherziger Menschen konnte die Behandlung auch durch entsprechende Ernährung unterstützt werden.

Nach einem Monate hatte ich nur leichte Verbesserung des chloroanämischen Zustandes erreicht und nichts weiter!

Adrenalin-Einspritzungen oder Verfahren Bossi (Hämostasin 1:1000 aus dem Istituto sieroterapico Milanese). Nach 32 Einspritzungen von Phosphoröl — 1 ccm anfangs, dann jedesmal 2 ccm — hatte sich der osteomalacische Zustand nur insofern gebessert, dass die Pat. ein paar Schritte mehr und vielleicht etwas längere machen konnte, auch vermochte sie den ganzen Fuss auf den Boden aufzustellen, während vorher die Ferse denselben nicht berührte. Die charakteristischen Schmerzen jedoch, die Schlaflosigkeit und die übrigen Erscheinungen bestanden unverändert fort. Unter diesen Umständen begann ich am 23. März 1907 um 10 Uhr früh die Bossi'sche Cur.

Nach der Einspritzung wird keinerlei Athmungs- oder Pulsveränderung beobachtet. Eine halbe Stunde später verliess die Pat. das Bett, worauf sich allgemeines Kältegefühl, leichtes Zittern, Leere und Schwindel im Kopfe mit Erbrechen einstellten. Diese Erscheinungen hielten indes nur wenige Minuten an.

In der folgenden Nacht schlief die Pat. so gut, wie seit langer Zeit nicht mehr, und die Schmerzen waren etwas ruhiger.

Am 24. März wiederholte ich die Einspritzung von $\frac{1}{2}$ ccm Hämostasin, und da ich der Pat. empfahl, im Bette ausgestreckt zu verbleiben, traten die Erscheinungen des vorigen Tages, wie Schwindel u. s. w. nicht mehr auf.

Die Nacht war noch ruhiger als die vorhergehende, die Schmerzen waren bedeutend gemindert, die Bewegungen der unteren Glieder etwas freier, und die Kniee gingen weiter auseinander.

Der Druck auf die erkrankten Theile jedoch schmerzte noch sehr.

Am 25., 26. und 27. März um die gleiche Zeit wurden die Einspritzungen von $\frac{1}{2}$ ccm Hämostasin fortgesetzt.

Die Besserung schreitet fort und ist so augenscheinlich, dass die Pat. ohne jegliche Stütze und auch mit einer gewissen Raschheit geht; in der Nacht stellt sich Schlaf ein, die Bewegung auf die Hüften verursacht ihr keinen Schmerz mehr, welcher sich nur, obwohl in geringem Maasse bei Druck einstellt.

Am 28. März wollte ich nach dem in den „vorläufigen Mittheilungen“ des Prof. Bossi angegebenen Verfahren 2 Einspritzungen während des Tages machen: die erste gegen 9 Uhr früh und die zweite gegen 7 Uhr Abend, jedesmal $\frac{1}{2}$ ccm. Den Tag darauf konnte die Pat. als genesen angesehen werden; sie war heiter und zufrieden und hörte nicht auf zu danken.

Am 29. März weitere zwei Einspritzungen, wie tags vorher. Die Pat. bedurfte keiner weiteren Einspritzung mehr, da sie sich wohl fühlte und die Schmerzen verschwunden waren. Sie ging rasch, stieg vom Bette ohne Mühe und schlief in der Nacht.

Ich selbst hatte auch kein Hämostasin mehr zur Verfügung, sohin setzte ich die Einspritzungen mit Phosphoröl fort, sowie auch die innere

Cur, um den allgemeinen Zustand dieses so sehr herabgekommenen Organismus zu heben.

Später erfuhr ich, dass die Kranke nach der letzten Einspritzung am 29. März Abends, da es Charfreitag war, die kirchliche Procession sehen wollte, und deshalb, nur sich des Armes der Mutter als Stütze bedienend, von ihrem Hause sich auf einen ziemlich entfernt gelegenen Platz begab, der hügeligen Strassen und hohen Stufen ungeachtet. Es war das erste Mal, dass die Pat. nach 7 monatiger Unbeweglichkeit und fast beständiger Bettruhe das Haus verliess.

Gegenwärtig (6. Mai 1907) befindet sich unsere ehemalige Kranke sehr wohl; der allgemeine Zustand ist sehr gebessert, das Aussehen gesund und jung, die Gesichtsfarbe rosig.

Von der überstandenen Krankheit blieb nur eine leichte Schmerzempfindung gegen starken Druck auf die Oberschenkel und ein leicht schwankender Gang zurück. aber ich hoffe diese letzten Reste durch einige Hämostasineinspritzungen noch vollständig wegzubringen.

Ich danke hiermit dem Herrn Prof. Belfanti, Director des Institutes Sieroterapico Milanese, welcher mir das Mittel freundlichst zur Verfügung stellte.

Im Namen meiner Patientin danke ich auch dem Herrn Prof. Bossi, welcher für jetzt die absolute, und was ungeheuer wichtig ist, die rasche Heilung einer solch schrecklichen, so hartnäckigen, langwierigen Krankheit sicherte, wie es die Osteomalacie ist.

Guarcino (Rom), 6. Mai 1907.

Am 18. Mai schrieb mir Dr. Tanturri bezüglich derselben Kranken:

„Argia Uberti hat noch viel durch weitere Hämostasineinspritzungen gewonnen, welche ich ihr nach Empfang anderer Fläschchen des Mittels von Seite des Herrn Prof. Belfanti machte. Die letzten Ueberbleibsel der erlittenen Krankheit, nämlich die leichte Krümmung der Wirbelsäule in der Hüftgegend und eine geringe Schmerzhaftigkeit des linken Schenkels, wodurch der Gang etwas hinkend war, verschwanden vollständig.“

Dr. Domenico Tanturri.

In demselben Briefe sagte er mir ferner:

Bei einer anderen 43 jährigen Patientin, welche seit 7 Jahren an Osteomalacie leidet, erzielte ich durch Adrenalin-Clin-Einspritzungen sogleich namhafte Besserung. Dieselbe war seit drei Jahren an das Bett gefesselt. Ich begann $\frac{1}{3}$ ccm, dann $\frac{1}{2}$ ccm, zuletzt 1 ccm einzuspritzen, was die Pat. sehr wohl vertrug; hierauf erhöhte ich die Einspritzungen auf 2 ccm im Tage; es scheint, dass das vorgeschrittene Uebel in Beziehung zur Verträglichkeit des Mittels steht, denn auch diese Quantität wurde gut getragen. Nach verschiedenen Krisen ist diese Pat. ebenfalls auf dem Wege der Genesung. Sie schläft ruhig und marschirt schmerzlos nach dreijährigem Leiden.

Dr. Domenico Gotelli schrieb mir in einem von 20. Mai 1907 datirten Brief aus Albareto di Borgotaro:

Sehr geehrter Herr Professor.

Ich antworte Ihnen sogleich, um das glänzende, mit Aneuresin Zanoni¹⁾ in einem Falle von Osteomalacie erzielte Resultat zu bestätigen.

Indem ich mir vorbehalte, die vollständige Krankengeschichte zu senden, sobald mir einige freie Stunden bleiben werden, theile ich Ihnen heute mit, dass ich im Besitze zweier Fläschchen erwähnten Präparates war, als ich von Ihrer Anwendung des Adrenalins bei Osteomalacie und dem glücklichen Resultate las.

Ich wollte, da Aneuresin etwas Aehnlichkeit mit Adrenalin hat, einen Versuch an einer armen, seit 3 Monaten in Folge von Osteomalacie zu vollständiger Unbeweglichkeit verurtheilten Kranken machen, und zur Verwunderung aller ist die Pat. nach 2 Fläschchen vollkommen umgewandelt und zwar in solcher Weise, dass sie nicht nur sich bewegt, geht und ihrer Beschäftigung nachkommt, sondern auch um zehn Jahre verjüngt erscheint.

Mit demselben Mittel behandle ich jetzt eine Unglückliche, welche kaum mehr menschliche Formen hat und seit 3 Jahren vollständig unbeweglich ist.

Nehmen Sie, verehrter Herr Professor, meine herzlichsten Grüsse entgegen, mit denen ich zeichne als

Ihr ergebener Schüler
Domenico Gotelli.

In einem nachfolgenden Telegramm lässt er mich wissen:

„Ich wartete den bestimmten Erfolg des zweiten Falles ab. Nach 3 Jahren vollständiger Unbeweglichkeit beginnt die Fähigkeit zu gehen. Die erste Genesene geht ihren gewöhnlichen Beschäftigungen nach.“
Gotelli.

Am 25. Juni 1907 schrieb er:

„Auch die zweite Osteomalacische ist mittels des Bossi'schen Verfahrens schon so sehr gebessert, dass sie nach 3jähriger vollkommener Unbeweglichkeit jetzt im Stande ist, mehr als 200 m ohne Stütze zu gehen.“
Gotelli.

Versuche an Schafen.

I. Versuchsschaf.

Ende Januar 1907 machte ich der königl. Academie für Medicin in Genua bezüglich meiner Versuche folgende Mittheilung:

Am 3. Januar entfernte ich an einem zur Hälfte der Tragzeit gelangten Schafe die rechte Nebenniere.

In den ersten Tagen machten sich nur die Störungen bemerkbar, welche mit der in Folge heftiger Blutung sehr schwer sich gestaltenden Operation zusammenhingen.

In den nächsten Tagen, nämlich am 7., 8. und 9. Januar frass das Thier noch und bewegte sich frei im Garten (es war in meiner Privat-

1) Ein anderes Nebennierenextract.

Figur 5.

Becken des ersten Versuchsschafes. Trächtiges Schaf. Röntgenaufnahme 15 Tage nach Abtragung der rechten Nebenniere, wenige Stunden nach dem spontanen Tode des Thieres, welches in den letzten Tagen die klinischen Symptome der Osteomalacie aufgewiesen hatte.

Inc. Rücken-Bauch. Tubusabstand 50 cm. Tubus Müller No. 10.
Skiameter Walter.

klinik untergebracht), ging selbst die Stiegen hinauf an das Bett einer Dame, die es zu sehen wünschte.

Am Morgen des 10. Januar wollte und konnte es nicht mehr mit der früheren Freiheit gehen, und Nachmittags nahmen die Bewegungsschwierigkeiten zu.

Am Morgen des 11. Januar konnte die Einbiegung der vier Extremitäten gegen den Rumpf beobachtet werden, die Hüftbeine waren augenscheinlich nach innen gedrückt und schmerzten auf Druck; das Gehvermögen schien fast vollständig verloren; hingegen war die Kachexie sehr ausgesprochen. Das Siechthum nahm immer mehr zu, Gehbewegungen waren unmöglich geworden, und am nächsten Tage, 13. Januar, verendete das Thier.

Bei der Autopsie konnte keine Spur der Todesursache nachgewiesen werden. Der Uterus enthielt einen fast ausgetragenen Fötus.

Ich liess ein Röntgenbild der Beckenknochen und der unteren Gliedmaassen herstellen und konnte einen ansehnlichen Unterschied zwischen der Verknöcherung der Hüft- und Oberschenkelbeine feststellen; da die Hüftbeine viel dünner waren, wenn auch der grösseren Dicke der Oberschenkelbeine Rechnung getragen wird. (Siehe Figur 5).

Aus dem Bilde ist auch noch ersichtlich, dass die rechte Beckenseite, folglich jene, an welcher die Nebenniere entfernt worden war, viel dünner ist als die linke.

So interessant das Röntgenbild des Beckens des ersten, in Folge des Versuches verendeten Schafes erscheint, so klar auch die klinischen Symptome für Osteomalacie sprechen, bestand ich dennoch auf objectiven Thatsachen zu sicherem Vergleiche.

Ich liess daher vor der Abtragung der Nebenniere und danach von Zeit zu Zeit ein Röntgenbild des Beckens aufnehmen, um mit unbedingter Sicherheit feststellen zu können, ob sich solche Verschiedenheiten ergeben, dass auf Grund derselben eine fortschreitende Osteoporose in Folge Abtragung der Nebennieren angenommen werden kann.

II. Versuchsschaf (nicht trächtig).

Das Schaf ist ziemlich dick und wiegt bei der Röntgenaufnahme am 26. April 30 kg 300 g. Das an diesem Tage ausgenommene Bild (siehe Fig. 6) weist einige Unregelmässigkeiten auf, weil es nicht gelang, das Thier zum Stillehalten zu bringen. Die Beckenknochen erscheinen dennoch vollkommen ausgebildet und deren Ränder gut umrissen.

Am 27. April 11 Uhr Morgens wurde die linke Nebenniere total abgetragen. Geringer Blutverlust. Postoperativer Verlauf vorzüglich.

Am 4. Mai werden die Nähte entfernt und die Vernarbung per primam festgestellt.

Am 5. und 6. Mai ist das Thier noch bei gutem Appetit, man kann sich ihm nähern und es auch berühren.

Figur 6.
 Becken des zweiten
 Versuchsschafes,
 welches nicht trächt-
 tig ist. Röntgenauf-
 nahme, vor der Ab-
 tragung der linken
 Nebennieren, am
 26. April 1907. Die
 Unregelmässigkeiten
 sind den Bewegungen
 des Thieres während
 der Aufnahme zuzu-
 schreiben.
 Inc. Rücken - Bauch.
 Abstand 50 cm.
 Tubus Müller No. 10.
 Skiameter Walter.

Am 8. Mai frisst und wiederkaut es, allein man darf ihm nicht mehr nahe kommen, beim Drucke auf die Beckenknochen sucht es zu fliehen. Während des Gehens spreizt es die hinteren Beine.

Am 9. Mai frisst und wiederkaut es wenig, entfernt sich schnell, wenn sich jemand nähert. Beim Drucke auf die Beckenknochen duckt es sich mit dem hinteren Körpertheile zur Erde und entflieht unter der Hand. Es sieht krank aus, geht langsam und spreizt die Hinterbeine.

Am 10. Mai verschlimmert sich der Zustand; das Thier frisst wenig und wiederkaut gar nicht. Die Hinterbeine hält es gespreizt, und das allgemeine Aussehen zeigt sehr leidenden Zustand, wirkliche Kachexie an. Gegen Abend frisst und wiederkaut es nicht mehr; zum Gehen gezwungen, bewegt es sich mit Mühe und hält die Beine eckig gespreizt in Folge der Einbiegung der Hüftgelenkshöhlen.

Am 11. Mai, am 15. Tage nach der Operation, verendet es um 6 Uhr früh. Es hatte in dieser Zeit 4 kg Gewicht verloren. Bei der Autopsie wird keine Todesursache gefunden; nur war, wie das meistens bei den Wiederkäuern vorkommt, der Magen sehr erweitert und voll unverdauter Speisen. Vom gleichen Tage ist die zweite Röntgenaufnahme des Beckens. (Siehe Fig. 7.)

Aus diesem Bilde geht deutlich hervor:

1. grosse Verdünnung aller Beckenknochen, insbesondere der Ränder, welche vollständig verschwimmen. Die Hüftbeinlöcher sind nicht zu erkennen;
2. Eindrückung der Knochen mit Umbildung des Beckens;
3. grössere Verdünnung (Osteoporose) an der linken Seite, d. h. an der Seite der Nebennierenabtragung;
4. die Osteoporose ist nicht gleichmässig, sondern in unregelmässigen Flecken ausgebreitet.

Diese Beobachtungen können nicht der Technik der Röntgenaufnahme zugeschrieben werden, denn

- a) diese wurde öfters wiederholt;
- b) sie wurde genau unter denselben Umständen wie die andere (No. 6) ausgeführt;
- c) das Thier war todt und deshalb besser aufzunehmen. Es kamen somit auch noch die bei der vorigen Aufnahme bemerkten Unregelmässigkeiten in Wegfall.

Hätte nicht eine heftige Osteoporose bestanden, müssten die Umrissse dieses Röntgenbildes bei der Unbeweglichkeit des Objectes sehr regelmässig sein.

Es ist erwiesen, dass die Ausscheidung der Kalksalze in bedeutender Weise vor sich gegangen sein muss, um die Beckenknochen besonders linksseitig so sehr zu verdünnen, dass diese im Röntgenbilde mit der Muskelmasse verschwimmen. Auch die ob-

Figur 7.

Becken des zweiten, nicht
trächtigen Versuchss-
schafes. Die Röntgen-
aufnahme ist vom 14. Mai
1907, 15 Tage nach
Abtragung der linken
Nebennieren, wenige
Stunden nach dem spon-
tanen Tode des Thieres.

Inc. Rücken-Bauch.

Tubusabstand 50 cm.

Tubus Müller No. 10.

Skiameter Walter.

jective Prüfung des der Muskelmasse entblösten Beckens weist eine deutliche Abplattung der Querdurchmesser auf. Die nachträgliche mikroskopische Untersuchung der Beckenknochen konnte bei diesen beiden ersten Versuchsschafen die histologischen Veränderungen der osteomalacischen Knochen vollständig feststellen.

III. Trächtiges Versuchsschaf.

Bei diesem Versuche wollte ich auch der Quantität der Phosphorsäure, welche vor und nach der Abtragung der Nebenniere ausgeschieden wird, Beachtung schenken.

Das Versuchsthier ist in gutem Zustande. Am 15. Mai 1907 — dem Tage der ersten Röntgenaufnahme beträgt sein Gewicht 46 kg.

Das Röntgenbild dieses Tages zeigt uns ein verknöchertes Becken mit Knochen, welche alle vollkommen normal und sehr regelmässig umrissen sind. (Siehe Fig. 8.)

Am 15. Mai führte ich auch die theilweise Abtragung der linken Nebenniere aus, so dass ungefähr der vierte Theil davon zurückblieb.

Der postoperative Verlauf war ausgezeichnet. Am 22. Mai entfernte ich die Nähte; die Vernarbung war per primam zu Stande gekommen.

Am gleichen Tage fing das Thier vor einer Berührung zu fliehen an.

Am 23., 24., 25. und 26. bewegte es sich allmählig mit minderer Leichtigkeit; es magerte ab unter den Symptomen der Kachexie.

Am 27. Mai frisst und wiederkäut das Thier wenig, bewegt sich mühsam und hält die Hinterbeine sehr gespreizt. Vor Berührung scheut es. Am 28. Mai ist der allgemeine Zustand verschlimmert, das Thier macht verschiedene Anstrengungen beim Gehen, kaum kann man das Becken berühren, denn es sucht sogleich und offenbar den Schmerzempfindungen zu entfliehen. Es ist klar, dass bei der Umbiegung der Cristae ilei nach aussen die Gelenkshöhlen sich vertiefen, daher die Gehbewegungen mit auswärts gedrehten Füßen. Die Schwangerschaft besteht fort, der Fötus entwickelt sich, aber das Totalgewicht ist um 1 kg verringert.

Bei diesen Verhältnissen wird die zweite Röntgenaufnahme vorgenommen. (Siehe Fig. 9.)

Aus diesem Bilde erscheint beim Vergleiche mit Fig. 8 klar, dass auch hier 13 Tage nach Abtragung der linken Nebenniere die Beckenknochen von Osteoporose ergriffen sind.

Es ist Folgendes zu beobachten:

1. Verdünnung fast aller Beckenknochen, besonders deren Ränder, welche bei den Hinterbeinen nicht abgrenzbar sind;
2. die Beckenknochen sind einwärts gedrückt und gestalten den hinteren Körperteil um;
3. eine auffallendere Verdünnung ist an der linken Seite bemerkbar, an welcher die Nebenniere abgetragen wurde;

Figur 8.

Becken des dritten Versuchsschafes. Trächtiges Schaf. Die Röntgenaufnahme ist vom 15. Mai 1907, vor der Abtragung der linken Nebenniere.

Inc. Rücken-Bauch.

Abstand 50 cm.

Tubus Müller No. 10.

Skiameter Walter.

Figur 9.

Becken des dritten Versuchsschafes, desselben der Fig. 8. Trächtiges Schaf, lebender Fötus. Die Röntgenaufnahme ist vom 28. Mai 1907, 13 Tage nach Abtragung von $\frac{3}{4}$ der linken Nebenniere. Inc. Rücken-Bauch. Tubusabstand 50 cm. Tubus Müller No. 10. Skiameter Walter.

4. die Osteoporose erscheint auch hier nicht gleichförmig, sondern in stellenweisen Flecken.

Die Röntgenaufnahme wurde unter den gleichen Umständen ausgeführt, wie die vorhergehende.

Die klinischen Erscheinungen verschlimmerten sich bis zum 7. Juni, an welchem Tage das Schaf spontan einen lebenden, gut entwickelten Fötus warf. Sie verschlimmerten sich auch noch in den ersten Tagen nach diesem Ereignisse, aber nach 5 oder 6 Tagen schien die Verschlimmerung still zu stehen, was sich gleichzeitig in einer verminderten Phosphaturie kund gab.

Das Schaf ernährte das Junge regelmässig.

Am 14. Juni, 9 Tage nach dem Wurf, als eine bedeutende Abnahme der Phosphaturie zu verzeichnen war, liess ich eine dritte Röntgenaufnahme machen. (Figur 10.)

Aus diesem Bilde sieht man, wie der Zustand der Beckenverknöcherung sich noch mehr verschlimmert hatte.

Das Becken erscheint fast ganz mit der Muskelmasse verschwommen. Die Knochenränder sind nicht mehr unterscheidbar; die Hüftbeinlöcher nicht mehr abgegrenzt. Zweifelsohne hat die Osteoporose vom 28. Mai. an zugenommen.

Nach und nach war nicht nur keine Zunahme mehr in den klinischen Symptomen zu verzeichnen, sondern es trat anscheinend Besserung ein, welche an Stillstand des experimentellen osteomalacischen Processes denken liess.

Gegen den 21. Juni war der Gang freier, die Knochen schmerzten auf Druck weniger, der allgemeine Zustand erschien besser.

Das Lämmchen fährt fort zu saugen und entwickelt sich regelmässig.

Vor der Abtragung der Nebenniere und danach liess ich beständig die quantitative Prüfung der in dem Urin enthaltenen Phosphorsäure in folgender Weise vornehmen:

Jeden Tag wurde der Urin von 9 Uhr morgens bis 3 Uhr nachmittags untersucht.

Die Mengenbestimmung der Phosphorsäure ward nach folgender Methode ausgeführt:

50 ccm Urin werden zu 5 ccm essigsaurem Natron und einigen Tropfen Tinctura Coccinelli gefügt. Die Flüssigkeit wird erhitzt, dann aus einer Messröhre allmählich eine Lösung von Uranoxyd eingeführt, bis eine dauerhafte Grünfärbung zu Stande kommt. 1 ccm Uranlösung = 5 mg Phosphorsäure.

Zur essigsauren Natronlösung werden 100 g essigsaures Natron

Figur 10.

Becken des dritten Versuchsschafes (s. Fig. 8 u. 9). Röntgenaufnahme vom 14. Juni 1907, also 16 Tage nach der Aufnahme, die Fig. 9 zeigt, und 7 Tage nach der spontanen Geburt des lebenden Fötus und 29 Tage nach Abtragung $\frac{8}{4}$ der linken Nebenniere.

Inc. Rücken-Bauch.
Abstand 50 cm.
Tubus Müller No. 10.
Shtameter Walter.

in 750 g Wasser gelöst, 100 ccm Essigsäure zu 30 pCt. hinzugefügt und nachgefüllt, bis 1 l erreicht ist.

Die Tinctura Coccinelli bereitet man: 4 g Tinctura coccinelli werden in 300 g Wasser und 100 g Alkohol gelöst und dann filtrirt.

Die Bereitung der Uranoxydlösung ist: 20,3 g gewöhnliches, im Handel erhältliches Uran wird zuerst in Essigsäure gelöst, dann mit Wasser bis zu 1 l verdünnt.

Urin des III. Versuchs-Schafes.

Tag	Quantität ccm	Reaction	Phosphorsäure mg	Dichtigkeit
14. Mai (vor der Operation)	450	alkalisch	20	1027
15. " (Abtragg. $\frac{3}{4}$ Nebenniere)	400	amphoter	22	1028
16. "	500	alkalisch	30	1029
17. "	550	"	34	1028
18. "	540	"	35	1029
19. "	500	"	40	1029
20. "	520	"	45	1028
21. "	530	"	48	1027
22. "	540	"	50	1029
23. "	550	"	55	1029
24. "	530	"	55	1028
25. "	500	"	50	1028
26. "	520	"	58	1028
27. "	530	"	55	1027
28. " Röntgenaufnahme	530	"	55	1028
29. "	550	"	54	1029
30. "	600	"	55	1027
31. "	560	"	65	1029
1. Juni	550	"	55	1028
2. "	540	"	60	1029
3. "	500	"	50	1029
4. "	500	"	50	1028
5. "	520	"	55	1027
6. "	540	"	50	1028
7. " Geburt	450	"	45	1027
8. "	480	"	50	1028
9. "	500	"	55	1027
10. "	520	amphoter	50	1028
11. "	450	sauer	45	1029
12. "	550	"	40	1027
13. "	350	alkalisch	40	1027
14. " Röntgenaufnahme	400	"	35	1026
15. "	420	"	25	1025
16. "	440	"	25	1026
17. "	500	"	20	1029
18. "	550	"	10	1028
19. "	600	"	15	1027
20. "	580	"	15	1028
21. "	600	"	14	1027

Aus diesen Untersuchungen ist ersichtlich, wie sich die Ausscheidungsmenge der Phosphorsäure nach Abtragung der Nebenniere allmählich erhöhte, bis sie das Dreifache erreichte.

Während vor der Operation der Durchschnitt 20 mg betrug, stieg 8 Tage danach die ausgeschiedene Phosphorsäure auf 55, 58 u. s. w. und blieb in diesem Verhältnisse bis nach der Geburt. Wenige Tage nach derselben verminderte sie sich wieder und fiel am 10. Tage wieder auf 20 mg.

Infolge der Abtragung von $\frac{3}{4}$ der Nebenniere ist somit eine bedeutende Phosphaturie zu Stande gekommen, welche die durch die Röntgenaufnahme bestätigte Osteoporose des Beckens erklärt.

Die Phosphaturie verschwand dann allmählich nach der Geburt in derselben Weise wie die klinischen osteomalacischen Erscheinungen.

IV. Trächtiges Versuchsschaf.

Sehr kräftiges und hohes Schaf von 52 kg Gewicht. Am 8. Mai 1907 wurde die Röntgenaufnahme gemacht (Figur 11).

Aus diesem Röntgenbilde ergibt sich die vollkommene Verknöcherung des Beckens; die Knochen erscheinen ganz normal.

Am 1. Juni 1907 entfernte ich die linke Nebenniere. Die Operation verlief gut, obwohl sie von ziemlichem Blutverluste begleitet war, welcher die Hinterlassung eines blutstillenden Pfropfens nötig machte. Die Verwundung ging vorzüglich von statten.

Auch in diesem Falle begannen gegen den 7. Tag die Gehschwierigkeiten und das Fliehen vor dem Berührtwerden, während das Thier in den ersten Tagen sich fast in normalem Zustande zu befinden schien.

Nach und nach traten die Symptome der Kachexie auf, die Einbiegung der Hüftgelenkshöhlen und die Abflachung des Beckens. Die begleitende Phosphaturie ist auf der nachfolgenden Tabelle verzeichnet.

Am 11. Juni gebar das Thier spontan ein ausgetragenes, lebendes und gut entwickeltes Lämmchen, welches es ernährt.

Die Verschlimmerung der osteomalacischen Symptome stand in diesem Falle nach 4 Tagen still. Am 14 Juni, also 3 Tage nach der Geburt und am 14 Tage nach der Operation, liess ich die folgende Röntgenaufnahme machen (Figur 12).

Aus diesem Bilde geht im Vergleich mit jenem vor der Operation ausgeführten wiederum eine bedeutende Beckenosteoporose hervor.

Auch hier ist die Verdünnung der Ränder der Knochen bedeutender und an der Operationsseite hervortretender; auch hier finden wir die Osteoporose nicht gleichförmig, sondern fleckenweise, und die Umgestaltung des Beckens ist unverkennbar.

Figur 11.
Becken des vierten Ver-
suchsschafes. Träch-
tiges Schaf. Röntgen-
aufnahme vom 28. Mai
1907 vor der totalen Ab-
tragung der linken
Nebenniere.
Inc. Rücken-Bauch.
Tubusabstand 50 cm.
Tubus Müller No. 10.
Skiameter Walter.

Figur 12.

Becken des vierten Versuchsschafes (s. Fig. 9).
Das Schaf warf vor drei
Tagen ein Junges.

Röntgenaufnahme vom
14. Juni 1907, am
14. Tage nach totaler
Abtragung der linken
Nebenniere.

Inc. Rücken-Bauch.
Tubusabstand 50 cm.
Tubus Müller No. 10.
Skameter Walter.

Urin-Untersuchung des IV. Schafes.

Tag	Quantität cem	Reaction	Dichtigkeit	Phosphorsäure mg
28. Mai Röntgenaufnahme . .	500	alkalisch	1027	15
29. "	480	"	1028	10
30. "	520	"	1029	15
31. "	540	"	1028	18
1. Juni Operation	450	"	1028	15
2. "	480	"	1029	25
3. "	300	"	1029	25
4. "	500	"	1028	20
5. "	480	"	1028	20
6. "	475	"	1029	25
7. "	450	"	1026	35
8. "	400	"	1025	40
9. "	500	amphoter	1024	45
10. "	520	"	1028	50
11. " Geburt	480	alkalisch	1029	50
12. "	460	"	1028	45
13. "	500	"	1026	40
14. " Röntgenaufnahme . .	540	"	1028	35
15. "	600	"	1028	40
16. "	550	"	1028	40
17. "	560	"	1028	35
18. "	580	"	1028	30
19. "	600	"	1029	20
20. "	550	"	1029	15
21. "	450	"	1029	15

Ebenso ist bei diesem Falle bedeutende Phosphaturie in Folge der Abtragung der Nebenniere zu verzeichnen, so dass der Urin, dessen Phosphorsäuregehalt vor der Operation 10 oder 15 mg betrug, nach derselben 45 und 50 mg Phosphorsäure enthielt.

Die für die Untersuchungen zu frühe eingetretene Geburt (11 Tage nach deren Beginn) führte nach und nach wieder zur Verminderung der Phosphaturie, so dass sie nach 10 Tagen auf 15 mg sank.

Die Erscheinungen der Osteoporose und die klinischen osteomalacischen Symptome sind so offenbar, und so beständig und gleichförmig in den einzelnen Fällen, dass ich deren Veröffentlichung für angemessen hielt.

Das Experiment scheint hier die klinischen Resultate zu bestätigen.

Die letzten zwei Versuchsschafe leben und ernähren ihre munteren Jungen.

In einigen Monaten, d. h. so bald als es mit den natürlichen Fortpflanzungsgesetzen verträglich ist, sollen diese Thiere wieder

trächtig gemacht werden, nachdem von beiden ein Röntgenbild aufgenommen sein wird. Ich will dann die Tragzeit überwachen und feststellen, ob sich wieder osteomalacische Erscheinungen zeigen, wie es gewöhnlich bei der menschlichen Rasse der Fall ist. Indessen bleiben die Thiere unter Beobachtung.

Die Röntgenaufnahmen wurden in der von Herrn Professor Novaro geleiteten allgemeinen chirurgischen Klinik ausgeführt und von dessen Assistenten, dem Herrn Privatdocenten Onorato, hergestellt, wofür ich Beiden meinen verbindlichen Dank ausspreche.

Schlussfolgerungen.

Stehen wir Versuchsfällen von Osteomalacie durch Abtragung einer Nebenniere gegenüber?

Ich möchte unbedingt das Urtheil nicht überstürzen, obwohl ich mich angesichts der Beständigkeit der Resultate zu demselben berechtigt halten könnte.

Bis jetzt wage ich auch noch nicht, die wohlthätige und beständige Wirkung des Nebennierenextractes bei Osteomalacie rückhaltlos zu behaupten, und ich hielt die vorliegende Mittheilung hauptsächlich wegen der folgenden Gesichtspunkte bemerkenswerth:

Vor allem die Kollegen vor der allzu bestimmt behaupteten Annahme zu warnen, als bestünden Beziehungen zwischen der Osteomalacie und dem Kropfe.

Ich wollte ferner weitere und genauere Angaben über die Behandlungsweise der Osteomalacie mit Adrenalin mittheilen und somit die aus allen Nationen an mich gelangten Anfragen über die Dosen beantworten, welche ich in dem im „Centralblatt für Gynäkologie“ (No. 6, 1907) veröffentlichten Falle anwandte. Meine Angaben gehen aus der dreimonatigen Erfahrung hervor: im Falle 2 wurden 104 Einspritzungen gemacht; bei der L. Eusebio dauerte die Kur 33 Tage; es sei ferner auf die glänzenden Erfolge der Dr. Tanturri und Gotelli hingewiesen¹⁾.

Ein anderer Punkt, welchen ich hervorzuheben wünschte, ist der, dass sich acute Fälle von den chronischen sehr verschieden verhalten.

---

1) Von Herrn Prof. Merletti, aus der Universität von Ferrara, wie ich von ihm selbst soeben erfahre, wird nächstens ein von ihm mit günstigstem Erfolge mit Adrenalin behandelter Fall von Osteomalacie veröffentlicht werden.

Während im ersten Falle das Resultat sozusagen wunderbar war, ob der Raschheit des Erfolges, welcher nach 23 Einspritzungen ein vollständiger genannt werden konnte, bedurfte es im zweiten Falle deren 104. Aber beim ersten handelte es sich um einen acuten Fall, welcher erst seit zwei Jahren bestand und im achten Schwangerschaftsmonat in meine Behandlung kam; beim zweiten dagegen waren die osteomalacischen Läsionen schon 14 Jahre zuvor aufgetreten, und deren Heftigkeit hatte unterdessen stets zugenommen.

Während somit die Beckenveränderungen im ersten Falle frisch und, wie der Erfolg darthut, noch einer restitutio ad integrum fähig waren, konnten die veralteten Beckenalterationen beim zweiten Falle weit weniger für eine vollständige Wiederherstellung empfänglich sein. Daraus erklärt es sich auch, warum eine hinreichende Erweiterung des Beckens nicht erzielt wurde, wenngleich die Heilung der Osteomalacie, d. i. das Erhärten der Knochen während der Schwangerschaft eingetreten war, wie aus dem Röntgenbilde ersichtlich ist.

In dieser Hinsicht wollte ich auch die Kollegen warnen, ihr Urtheil nicht auf Behandlungen zu stützen, welche an Frauen in vorgerückteren Jahren gemacht werden, bei denen veraltete Knochenläsionen bestehen, nämlich in den Fällen sogenannter Altersosteomalacie. Der chronische Verlauf der Alterationen und vor Allem das Darniederliegen des ganzen Stoffwechsels bei solchen Patientinnen stellen sich einem glücklichen Ausgange hindernd in den Weg und in erster Linie unserer Behandlung, welche auf dem Princip der Hebung des Metabolismus beruht.

Um ein sicheres Urtheil über die Wirkung des Nebennierenextractes abgeben zu können, müssen acute oder rückfällig acute Fälle, sei es durch Eintreten der Schwangerschaft (Fall I und II) oder durch andere Umstände (Fälle Guastavino, Eusebio und jene der Dr. Tanturri und Gotelli) zur Behandlung gelangen.

Vom pathogenetischen Standpunkte aus erhebt sich die Frage, ob noch die Eierstockstheorie weiter bestehen kann.

Der Fall Guastavino und besonders jener der Eusebio zeigen, dass bei beiden die Osteomalacie nach der Kastration rückfällig wurde und mittels des Nebennierenextractes geheilt werden konnte.

Die vor der Kur ausgeführte Röntgenaufnahme (s. Fig. 3 auf Tafel) des Beckens der 3 Jahre zuvor kastrierten Eusebio giebt uns

ein klares Bild von Beckenosteoporose und lässt uns den schweren Rückfall der Osteomalacie erkennen.

33 Tage aufmerksamer Behandlung mit Nebennierensaft genügten, um nicht nur die klinische Heilung, sondern auch die durch das Röntgenbild bestätigte Verknöcherung des Beckens zu erzielen.

Die osteomalacische Osteoporose hat mithin ihren Ursprung in mangelhafter Function der Nebenniere und nicht in innerer Absonderung der Eierstöcke, welche bei den beiden Patientinnen nicht mehr vorhanden waren.

Bei den Schafen, welchen eine Nebenniere entfernt wurde (im dritten Schafe $\frac{3}{4}$ derselben), traten in rascher Folge — im Durchschnitte 7 Tage darnach — die klinischen osteomalacischen Erscheinungen, Phosphaturie und Osteoporose auf, wie die Röntgenbilder (s. Figuren) objectiv und unbestreitbar beweisen. Die an derselben Seite, an welcher die Nebenniere entfernt wurde, am meisten ausgesprochene Osteoporose ist überdies eine nicht zu unterschätzende Thatsache.

Vom klinischen Gesichtspunkte aus kann die Frage gestellt werden, ob die Wirkung des Nebennierenextractes darauf beruht, dass die Osteomalacie eine Folge ungenügender Function der Nebenniere ist oder ob der Extract die Knochenbildung im Allgemeinen günstig beeinflusst.

Der beständige Erfolg unserer Versuche an Schafen lässt eher den Schluss ziehen, dass die Osteomalacie aus der ungenügenden Function der Nebennieren entstehe. Diese Unzulänglichkeit steht allenfalls auch mit der Schwangerschaft in Beziehung. Das Auftreten der Osteomalacie vorzugsweise während der Schwangerschaft könnte nämlich damit erklärt werden, dass dieser Zustand eine bedeutendere Function dieser Drüsen erfordert. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass die verschiedenen Nebennierensäfte (Adrenalin, Hämostasin, Aneuresin usw.) auch durch ihr Auflösungsvermögen die Knochenbildung begünstigen.

In dieser Hinsicht wären unsere Untersuchungen therapeutisch noch nützlicher, weil sie einer neuen opotherapeutischen Behandlung für alle Formen der Knochenverdünnung über die Grenzen der Osteomalacie hinaus Eingang verschafften.

Was nun die Rachitis anlangt, habe ich schon einige klinische Versuche angestellt und kann ich mich mit dem Erfolge derselben zufrieden geben. Bei rachitischen Kindern sind die Entwicklung

und die Ossification der Knochen im Verhältniss zum Wachsthum der Weichtheile minderwerthige, so dass die Knochen nicht im Stande sind, dem Gewicht der letzteren Widerstand zu leisten, und gekrümmt werden. Wenn nun aber während dieser Periode der Deformation es uns gelingen sollte, mit Hilfe von Nebennierenextract die Ossification intensiver zu gestalten, so wäre prophylaktisch gegen die Verkrümmungen gesorgt und eine relative Cur der Rachitis erreicht.

Von dieser theoretischen Erörterung ausgehend, habe ich bei zwei rachitischen Mädchen mit der Verabreichung von einem mir von Dr. Zanoni bereiteten Nebennierenextracte und den von ihm bei der Behandlung der Pertussis vorgeschriebenen Dosen und Maassregeln folgend, einen Erfolg erreicht, der mich wohl berechtigenden und ermuthigen könnte, in dieser Richtung weitere Versuche anzustellen und anzurathen. Dass die Ossification durch die Wirkung von Nebennierensäften befördert sein mag, könnte auch aus einigen Thierexperimenten hervorgehen, die ich jetzt eben verfolge. Bei systematisch ausgeführten radiographischen Aufnahmen von einer Anzahl neugeborener Hunde und Kaninchen, von denen ein Theil mit Nebennierenextract gespritzt wird, habe ich bis jetzt bei den gespritzten Thieren eine weiter fortgeschrittene Ossification betrachten können im Vergleich mit den ungespritzten, obwohl die Lebensverhältnisse für alle Thiere die identischen sind.

Wie dem auch sei, hoffe ich durch die Mitarbeit der Herren Kollegen zu einem abschliessenden Urtheile über meine Untersuchungen zu kommen. Jedenfalls darf ich behaupten, dass wir bis jetzt vor einem jener glücklichen Fälle stehen, in denen die klinischen und experimentellen Resultate sich gegenseitig bestätigen und ermuntern, wodurch wir uns auf der Grundlage des modernen Fortschrittes der medicinischen Wissenschaft befinden, was mich vor Allem zur vorliegenden Veröffentlichung ermuthigte.

Erklärung der Abbildungen auf der Lichtdrucktafel.

Figur 1. Becken der osteomalacischen R. G. im siebenten Schwangerschaftsmonat 17. Januar 1907. Im Zweifel, ob die Röntgenaufnahme gut gelungen sei, wurde sie 6mal wiederholt, und alle 6 Platten ergaben das gleiche Resultat. Inc. anter.-poster. Abstand des Tubus 50 cm. Tubus Müller No. 10. Skiameter Walter.

Figur 2. Becken der osteomalacischen R. G. (s. Fig. 1) am Ende der Schwangerschaft. Röntgenaufnahme v. 27. März 1907 nach 80 Adrenalineinspritzungen. Der grösseren Sicherheit halber wurden auch in diesem Falle mehrere Proben angefertigt, welche alle gleich ausfielen. Die Proben wurden unter den gleichen Bedingungen wie die erste Aufnahme hergestellt. Inc. ant.-post. Tubusabstand 50 cm. Tubus Müller No. 10. Skiameter Walter.

Figur 3. Becken der an Osteomalacie erkrankten E. L., an welcher vor 6 Jahren wegen Osteomalacie die Castration vorgenommen wurde. Die Röntgenaufnahme ist vom 12. Mai 1907. Inc. Rücken-Bauch. Abstand 50 cm. Tubus Müller No. 10. Skiameter Walter.

Figur 4. Becken der osteomalacischen E. L. (siehe Fig. 3) nach 33 Tagen der Behandlung. Röntgenaufnahme vom 14. Juni 1907. Inc. Rücken-Bauch. Abstand 50 cm, Tubus Müller No. 10. Skiameter Walter.