

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Hamburg
[Direktor: Prof. Dr. *Fahr*.])

Thyreotoxische Herzmuskelschädigungen.

Von

Dietrich Boyksen,
Assistent am Institut.

Mit 4 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 5. Februar 1934.)

Die Frage des sog. Kropfherzens und seiner morphologischen Grundlagen ist bis in die jüngste Zeit lebhaft umstritten. Man hat besonders nach den Untersuchungen von *Kraus* vielfach angenommen, daß unter Kropfherz, das sowohl beim Morbus Basedow wie auch — freilich selten — bei der einfachen Struma colloidies vorkommt, eine toxische Schädigung des Herzens zu verstehen sei, die durch Fernwirkung bei abweichender Funktion der Thyreoidea zustande kommt, und man hat nach morphologischen Grundlagen für diese Schädigung gesucht.

Von zahlreichen Autoren wird von makroskopisch erkennbaren Veränderungen an derartigen Herzen berichtet, genauere Untersuchungen mit besonderer Bewertung des histologischen Bildes finden wir zuerst in zwei Arbeiten von *Fahr* veröffentlicht. Auf Grund eines Materials von 35 Fällen, die sowohl beim Morbus Basedow wie auch bei der einfachen Struma colloidies schon klinisch beobachtet wurden, kommt *Fahr* zu dem Ergebnis, daß beim Kropfherzen das Auftreten von degenerativen Vorgängen in den Myokardfasern und auch die Bildung von unregelmäßigen Rundzelleninfiltraten charakteristisch ist. Später gelang es *Hashimoto* und *Takane*, ganz ähnliche Veränderungen durch experimentelle Darreichung von Schilddrüsensubstanz bei Tieren zu erzeugen. *Takane* meint, daß die anorganischen Jodverbindungen in dem überbelasteten Herzmuskel durch Milchsäure zersetzt werden und daß das hierdurch befreite Jod einen Reiz auf das Herz ausübt.

Im Gegensatz zu diesem Ergebnis wird in einer Arbeit von *Baust* von negativen Befunden berichtet. Auch *Holst* fand bei histologischen Untersuchungen des Myokards in Fällen, wo klinisch eine ausgesprochene thyreotoxische Herzaffektion gewaltet hatte, ein völlig normales Bild.

In den letzten Jahren wurden im hiesigen Pathologischen Institut bei allen Fällen von Morbus Basedow und Struma colloidies die Herzen wieder genau untersucht und zusammengestellt. Ganz besonders wurden die Fälle berücksichtigt, bei denen schon klinisch die Diagnose Kropfherz oder Herzinsuffizienz und makroskopisch ein glasiges fleckiges Aussehen des Myokards eine Schädigung desselben vermuten ließ. Auch wenn man

die Auswahl mit größter Vorsicht trifft und alle die Fälle, bei denen möglicherweise die Herzveränderung einer anderen angreifenden Schädlichkeit als dem Schilddrüsenprodukt zur Last gelegt werden können, ausschließt, ist man doch über die große Anzahl unserer positiven Befunde überrascht. Es verblieben von rund 40 Fällen von Kropfherz 25 für eine Zusammenstellung, die ich auf Anregung von Herrn Prof. *Fahr* unternommen habe, und zwar handelt es sich nur um Fälle von Morbus Basedow. Über die Ergebnisse der Untersuchung dieser Herzen und über die im Anschluß daran unternommenen Experimente bei Ratten, eine thyreotoxische Myokarditis zu erzeugen, wurde bereits kurz von *Fahr* auf der Strumakonferenz in Bern berichtet. In der Diskussion hat *Wegelin* auf Grund eigener Erfahrungen die Angaben *Fahrs* im wesentlichen bestätigt.

Eine weitere für uns sehr wertvolle Bestätigung findet sich in einer ganz neuerdings erschienenen Arbeit von *Rößle* über Veränderungen in der Leber bei der *Basedowschen* Krankheit. Er berichtet von häufig beobachteten frischen und alten Veränderungen in der Leber, die er als Folge der Thyreotoxikose ansieht. Dabei legt *Rößle* besonderen Wert auf die Verwandtschaft der Leberveränderungen mit den *degenerativen Veränderungen in den Herzmuskelfasern*. Auch weist er auf die Tatsache hin, daß beide Organe beim Morbus Basedow sehr glykogenarm sind und denkt an die Möglichkeit, daß eben diese Glykogenarmut eine Voraussetzung zu weiteren thyreotoxischen Veränderungen sein könnte. Diese Ansicht entspricht weitgehend unserer Auffassung.

Ich gehe aus Raummangel auf die einzelnen Fälle nicht näher ein; ich beschränke mich auf die Mitteilung, daß bei 25 Fällen, bei denen nur die Schilddrüsenveränderung, nichts anderes, als Ursache einer Herzschädigung angesprochen werden konnte, 23mal Veränderungen gefunden werden konnten. Besonderen Wert habe ich dabei, wie früher schon *Fahr*, auf den Befund von Muskeldegenerationen, Nekrosen und gleichzeitigen Schwielen gelegt, und zwar haben wir diese regressiven Veränderungen 20mal angetroffen. Es zeigten sich dabei alle Stadien einer Degeneration. Bei der Hämatoxylin-Eosinfärbung sehen die Muskelbündel häufig ganz blaßrot und glasig aus, die Querstreifung war verloren gegangen und die Kerne nahmen den Farbstoff schlecht auf. An anderen Stellen sah man eine herdweise auftretende vollendete Muskeldegeneration mit zerfallenden Kernen, völlig verwischter Faserung und umgebendem Ödem. In denselben Schnitten fanden sich meist gleichzeitig ausgeprägte Schwielen.

Daneben sah ich Lymphocyteninfiltrate in der von *Fahr* öfters beschriebenen Weise, meist sehr spärlich, aber immerhin in 13 Fällen deutlich feststellbar; nennenswerte Leukocytenvermehrung und ganz wenige Plasmazellen waren nur in einem Fall vorhanden, überwiegend aber war das Vorkommen regressiver Muskelveränderungen und Schwielen.

Was die Bewertung dieser Befunde anlangt, so verweise ich auf das, was *Fahr* in früheren Arbeiten und in seinem Bericht auf der internationalen Kropfkonferenz in Bern gesagt hat. Hier möchte ich nur noch etwas auf die Tierversuche eingehen, die ich auf Veranlassung von Prof. *Fahr* noch einmal unternommen habe und über die Prof. *Fahr* in Bern nur ganz kurz berichten konnte.

Ich habe bei diesen Versuchen ausgesprochen positive, allerdings auch wechselnde Ergebnisse erzielt.

Das ist bei Experimenten anderer Untersucher nicht immer der Fall gewesen. *Segre* und *Cantoni* haben junge Katzen mit großen Mengen Rinderschilddrüse ernährt, die Tiere gingen in kurzer Zeit an Marasmus zugrunde, ohne daß sich im Elektrokardiogramm oder histologisch Veränderungen nachweisen ließen. Bei Verfütterung kleinerer Mengen Schilddrüse magerten die Tiere sehr ab, blieben aber am Leben. Aber auch bei ihnen konnten weder makroskopisch noch histologisch am Myokard Anomalien, wie sie am Kropfherzen zu finden sind, nachgewiesen werden. *Segre* und *Cantoni* fanden nur bei 2 Versuchstieren kleine Blutungen in der Wand des linken Ventrikels und im Septum, in der Umgebung dieser Herde zeigten sich kleinste Muskeldegenerationen in so geringer Zahl und Ausdehnung, daß von beiden Autoren das Herz als normal angesprochen wurde. *Rake* und *McEachen* konnten ebenfalls experimentell keine Veränderungen am Tierherzen feststellen. *Takane* und *Hashimoto* hatten dagegen, wie schon erwähnt, stark positive Befunde. *Menne*, *Keane* u. a. fütterten 3 verschiedene Serien von Kaninchen mit Thyroxin, mit getrockneter Schilddrüse und mit Schilddrüse von Basedowkranken. Es kam besonders bei der letzten Serie im Herzen zu parenchymatösen und fettigen Degenerationen, kleinzelligen Infiltrationen, Fragmentation der Muskelläppchen und Anfängen fibröser Wucherung. Ähnliche Veränderungen wurden allerdings auch bei Tieren gefunden, denen der Vagus durchschnitten oder der Carotissinus entnervt war. Deshalb meinten die Autoren, daß möglicherweise die erhöhte Herzarbeit allein ohne die Anwesenheit von Thyroxin zu gleichen Resultaten führen könne. Es könnte dabei das Herz, das beim Hyperthyreodismus infolge des gesteigerten Stoffwechsels mit einem vermehrten Minutenvolumen zu arbeiten hat, seine Nahrungsreserven erschöpfen und mit krankhaften anatomischen Veränderungen reagieren. *Knoll* gibt an, daß im Tierversuch Steigerung der Herztätigkeit allein keine solche Veränderungen bewirkt. *Büchner* kombinierte die Steigerung der Herztätigkeit mit anderen Schädigungen, indem er anämisch gemachte Ratten im Tretrad laufen ließ; dabei hatte er durchaus positive Ergebnisse.

Bei meinen Tierversuchen habe ich mich bemüht, möglichst weitgehend die Verhältnisse nachzuahmen, wie wir sie beim Basedowkranken vorfinden. Das ist leider nur bis zu einem gewissen Grade möglich, denn man kann den Tieren keine *Dauerinfusion* von Thyroxin anlegen. Daher sah ich mich gezwungen, verhältnismäßig große Dosen zu nehmen. Ich habe das synthetische Thyroxin Schering verwendet und dieses meistens in einer täglichen Dosis von 1 mg, das entspricht etwa 0,25 g Trockenschilddrüse (*Schittenhelm*), subcutan eingespritzt. *Takane* gab täglich per os 30 mg Thyreoidin in Tabletten, *Hashimoto* 0,5 g getrocknete Schilddrüse. Als Versuchstiere wurden etwa gleich alte Ratten mit einem Durchschnittsgewicht von etwa 200 g verwendet (*Takanes* Ratten wogen nur 50 g).

Die Versuche wurden in 4 Gruppen vorgenommen. Bei der ersten wollte ich durch eine möglichst langdauernde Anwendung der Schädigung mit anfangs geringen, dann langsam steigenden Dosen Thyroxin feststellen, wie weit die Myokardschädigung der *Fahr*schen Basedow-myokarditis entspricht, und ob auch mit synthetischem Thyroxin bei allen Tieren dieselben Erfolge zu verzeichnen sind, die durch Darreichung von getrockneter Schilddrüse erzielt wurden. In der 2. Gruppe habe ich versucht, ungefähr den Zeitpunkt und die Art der ersten Schädigung zu bestimmen und habe deshalb gleich ziemlich hohe Dosen gegeben. In der 3. Gruppe wollte ich sehen, ob die Vereinigung zweier Schädlichkeiten, eine Überanstrengung des Herzens mit einer Hyperthyreose verbunden, eine stärkere Myokarditis verursacht und ob diese besonders rasch auftritt. Die 4. Gruppe von Ratten, die etwa dasselbe Alter und dieselbe Größe wie die andern Versuchstiere hatten, habe ich täglich

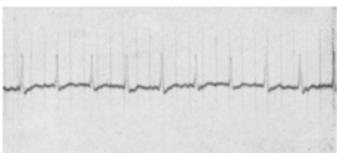


Abb. 1. Gesundes Tier.

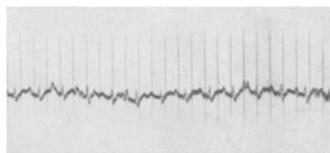


Abb. 2. Geschädigtes Tier.

mehrfach bis zu Erschöpfung im Tretrad laufen lassen, um zu sehen, ob eine Steigerung der Herztätigkeit allein imstande ist, ähnliche Degenerationen und Infiltrate hervorzurufen wie eine Thyreotoxikose.

Die erste Serie erhielt täglich über einen Zeitraum von 8 Wochen langsam steigende Dosen Thyroxin subcutan, die Anfangsdosis betrug $\frac{1}{10}$ mg (entspricht etwa 0,025 g Trockenschilddrüse), die etwa nach 5 Wochen sich bis zu 1 mg (1 ccm) steigerte. Schon nach kurzer Zeit war bei den Tieren eine starke Tachykardie und ein deutlicher Haarausfall zu bemerken. Das Fell wurde sehr struppig, die Freßlust nahm erheblich ab. Nach etwa 4 Wochen hatte ich den Eindruck, daß bei den Tieren schon stärkere Herzschäden vorhanden sein müßten und nahm eine elektrokardiographische Herzuntersuchung vor, um zunächst einmal die Frequenz der Herzschläge genau festzustellen und um vielleicht schon einen Anhalt für die Stärke der Muskelschädigungen zu bekommen. Es schien mir denkbar, daß eine experimentell erzeugte schwere Basedow-myokarditis sich im Elektrokardiogramm ähnlich manifestieren könnte wie Schwielen oder gar Infarkte beim kranken Menschen. Während ein gesundes Kontrolltier eine Schlagfrequenz von 475 hatte, hatte ein mit Thyroxin gespritztes Tier 680 Schläge in der Minute.

Die Kammerausschläge waren sehr klein. In der Initialschwankung sieht man eine erhebliche Knotung, dieses alles läßt, wie auch von

Borgard bestätigt wurde, auf eine stärkere Muskelschädigung schließen. Diesen Befund konnte ich bei allen Tieren erheben, allerdings auch wieder in sehr wechselnder Ausdehnung. Bei einem Tier bestand sogar eine verlängerte Überleitungszeit. Ganz kurz nach Fertigstellung des Elektrokardiogramms starb ein Tier (Ratte 1), und zwar das, bei dem der deutlichste Befund zu erheben war. Obwohl dieses Tier beim Festbinden auf ein Brett zur Ruhigstellung sehr schonend behandelt wurde, scheint doch

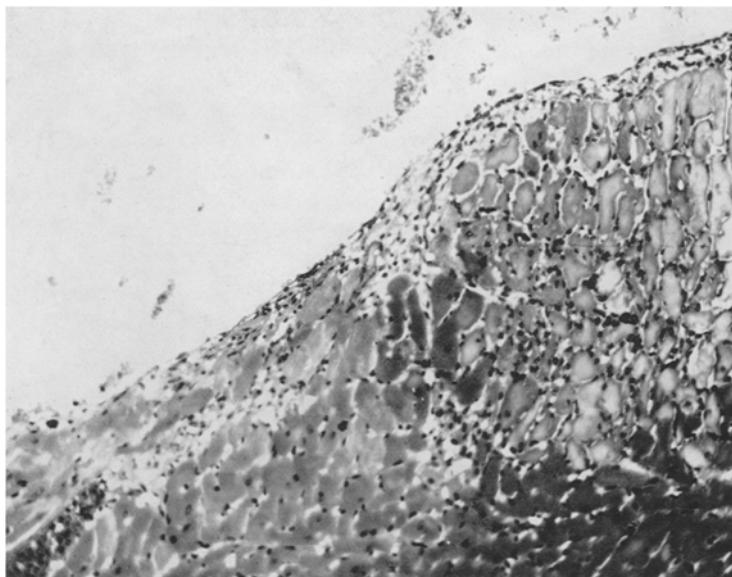


Abb. 3. Schnitt durch den Herzmuskel einer durch Injektion von Thyroxin geschädigten Ratte (Eosinfärbung). Man sieht ausgesprochen degenerative Muskelveränderungen, Muskelzerfall und geringe Färbbarkeit der Muskelfasern.

durch die Abwehrbewegungen und durch die Aufregung bei diesem Vorgang eine zu starke Belastung des an sich schon sehr geschädigten Herzens hervorgerufen worden zu sein, so daß dieses versagte. Die übrigen Tiere starben zum Teil 8 Tage nach Darreichung der Höchstdosis, der Rest wurde ungefähr im Abstand einer Woche durch Chloroform getötet. Die Gewichtsabnahme schwankte bei einem Anfangsgewicht von durchschnittlich 230 g zwischen 90 und 50 g, das bedeutet für einige Tiere eine Abnahme von etwa 40 %.

Makroskopisch war an den Herzen wenig zu sehen, man hatte zuweilen den Eindruck, daß das Myokard etwas fleckig war, das war aber bei der Kleinheit des Organs nicht sicher. Mikroskopisch waren die Veränderungen sehr stark, am stärksten bei der Ratte 1, die auch den deutlichsten Elektrokardiogrammbefund hatte und zuerst gestorben war. Die auf-

fälligsten Muskelveränderungen bestanden in zahlreichen kleinen Degenerationsbezirken, die sich häufig nur auf eine Faser erstreckten. Die Kerne waren teilweise in Auflösung begriffen, zum Teil schon völlig geschwunden. Die geschädigten Herde färbten sich mit Eosin nicht leuchtend rot, sondern sahen blaurot glasig aus. Zellinfiltrate waren verhältnismäßig wenig in der Nähe der Degenerationsherde, aber sehr ausgedehnt im interstitiellen Bindegewebe und um die Gefäße. Die Zellen bestanden vorwiegend aus Fibroblasten, nur in den Herzen der zuletzt getöteten Tiere waren überwiegend Rundzellen. Eigenartigerweise waren diese ganzen Schädigungen bei dem ersten Tier am stärksten, bei den zuletzt gestorbenen Ratten, die also über 4 Wochen 1 ccm Thyroxin bekommen hatten, bedeutend schwächer.

Die 2. Gruppe Ratten bekam täglich von Anfang an eine subcutane Injektion von 1 mg Thyroxin. Die morphologischen Erscheinungen waren hier ganz ähnlich wie in Gruppe 1. Entsprechend bestanden auch die Elektrokardiogrammbefunde bei diesen Tieren wiederum in hochgradiger Tachykardie und in Knotungen und Aufsplitterungen im Ventrikelkomplex, Befunde, die nach den klinischen Erfahrungen jedenfalls beim Menschen für starke Herzmuskelschädigungen sprechen. Das histologische Bild war bei diesen Tieren nicht so stark wie in der ersten Gruppe, aber immer noch sehr ausgesprochen. 2 Tiere starben am 12. und 13. Tag nach Beginn der Injektionen, die übrigen wurden an den folgenden Tagen getötet. Leider gelang es mir nicht, die Myokarditis schrittweise zu verfolgen und die Reihenfolge der im Herzen auftretenden Schäden genau festzustellen. Das scheint, wie es auch im ersten Versuch zu beobachten war und bekanntlich bei erkrankten Menschen der Fall ist, ganz von der Widerstandskraft des einzelnen Individuums und der Ansprechbarkeit auf Thyroxin abzuhängen. *Hashimoto* meint, daß die Myokardveränderungen in folgender Reihenfolge auftreten:

1. Wucherung von histiocytären Zellen (herdförmig und perivasculär), wenig Lymphocyten, keine Schädigung der Muskelfasern.
2. Auftreten von Fibroblastenhaufen mit zahlreichen Mitosen, Degeneration der benachbarten Muskelgebiete.
3. Reichliches Auftreten von Fibroblasten und Bindegewebzellen, daneben Schwielenbildung.

Auf Grund der am Sektionsmaterial und auch an diesen Rattenherzen erhobenen Befunde glaube ich eher, daß *primär die Muskelfaser geschädigt wird* und daß gleichzeitig nur perivasculäre Infiltrate auftreten. Diese Infiltrate scheinen bei großen toxischen Dosen Thyroxin mehr aus Fibroblasten und vereinzelten Leukocyten, bei Zufügung eines chronischen Reizes auf das Herz vorwiegend aus Lymphocyten zu bestehen. Erst bei Zunahme der degenerativen Veränderungen scheinen auch diffus im Muskelgewebe Zellvermehrungen aufzutreten.

Zur Klärung der Frage, ob eine Kombination von Thyroxinwirkung mit einer anderen Schädigung stärkere Befunde ergibt, unternahm ich den dritten Versuch. Die Ratten bekamen täglich 1 ccm Thyroxin und ließen bis zur Erschöpfung anfangs 15 Min., nach 4 Tagen nur noch 5 Min. im Tretrad. Am 3. Tag starb bereits die erste Ratte, am 6. Tag waren alle Tiere tot. Eine Elektrokardiogrammuntersuchung wurde bei dieser Gruppe nur an einem Tier vorgenommen, auch hier bestand eine Frequenzsteigerung auf 680 Schläge. Die Herzmuskelveränderungen



Abb. 4. Schnitt durch den Herzmuskel eines durch Thyroxin geschädigten Rattenherzens (Eosinfärbung). Die Muskeldegenerationen sind hier etwas älter und haben zu Narbenbildung geführt. Gleichmäßig im Gewebe verstreut Zellvermehrung.

waren diesmal im Elektrokardiogramm nicht erkennbar. Ebenso wichen der histologische Befund insofern etwas von den früheren Befunden ab, als hier verhältnismäßig geringe Zellinfiltrate zu sehen waren. Die Infiltrate bestanden vorwiegend aus Fibroblasten. Dafür fanden sich besonders bei Ratte B 1 ganz enorme degenerative Veränderungen in der Muskulatur. Ganze Wandbezirke hatten ein blaurot glasiges Aussehen, daneben sieht man, daß das Protoplasma mancher Fibrillen mit dem einer benachbarten zusammengeflossen ist. Die Kerne fanden sich meist in den ersten Stadien der Degeneration. Aus diesem Versuch kann man schließen, daß bei thyroxingeschädigten Herzen, die außerdem noch stark überlastet werden, die Degenerationen besonders stark und besonders schnell auftreten. Die Herzen sind, wie man aus der Abnahme der Leistungsfähigkeit der Tiere sieht, in ihrer Funktion weitgehend beeinträchtigt.

Ebenso wie am Sektionsmaterial nur selten die histologischen Veränderungen dem schweren klinischen Krankheitsbild entsprachen, waren auch an den Rattenherzen selten so schwere Schäden zu sehen, daß sich damit das Aufhören der Funktion genügend erklären ließ. Es kann also auch im Tierversuch von einer befriedigenden morphologischen Grundlage für die klinisch zu beobachtende Herzinsuffizienz nicht gesprochen werden. Vielleicht haben wir in den histologisch zu beobachtenden Veränderungen nur einen Hinweis auf eine toxische Schädigung, von der wir annehmen können, daß das Herz von ihr diffus betroffen wird. Und es ist möglich, daß wir die stärkste Schädigung, die vielleicht chemisch nachzuweisen sein wird, noch gar kennen.

Zum Abschluß dieser Versuche wollte ich sehen, ob eine möglichst weitgehende Überanstrengung des Herzens allein auch eine histologisch nachweisbare Herzmuskelschädigung zu erzeugen vermag. Die vierte Tiergruppe ließ ich mehrmals täglich bis zur Erschöpfung in einem Trettrat laufen. Die bei 2 Tieren $\frac{1}{2}$ Stunde nach dem Lauf vorgenommene Elektrokardiogrammuntersuchung ergab eine Tachykardie von 560 Schlägen in der Minute, sonst waren keine Veränderungen zu sehen. Nach 17 Tagen wurden die Tiere getötet. Das histologische Bild zeigt einen völlig gesunden Herzmuskel. Die Gewichtsabnahme betrug bei einem Anfangsgewicht von etwa 170 g im Durchschnitt 30 g.

Vergleicht man diese experimentell gewonnenen Ergebnisse mit den Befunden, die an menschlichen thyreotoxischen Herzen erhoben wurden, kommt man zu dem Schluß, daß qualitativ im wesentlichen bei beiden dasselbe zu finden ist. Bei den Rattenherzen waren die Befunde durchweg stärker. Das ist aber im Hinblick auf die verhältnismäßig hohen Dosen des Giftes sehr begreiflich. Die bei den einzelnen Individuen so verschiedenen starken Ergebnisse beruhen meines Erachtens auf einer verschiedenen Ansprechbarkeit des Einzelnen auf das Thyroxin. Das ist ja auch bei toxischen Schädigungen anderer Art der Fall. Ich erinnere nur an die systematischen Untersuchungen, die von *Fahr* an Diphtherieherzen vorgenommen wurden. Hier fand sich ebenfalls, daß die Veränderungen, die bei reiner unkomplizierter Diphtherie im Herzen auftreten, qualitativ und quantitativ verschieden sind.

Zusammenfassung.

Es wird an Hand von 25 sezierten Fällen festgestellt, daß beim Morbus Basedow in einem hohen Prozentsatz der Fälle eine Alteration bzw. eine alterative Myokarditis auftreten kann.

Dieselbe Myokarditis wurde bei Ratten durch Darreichung von Thyroxin experimentell erzeugt. Es wird daraus der Schluß gezogen, daß die Herzveränderungen toxisch bedingt sind, da ein anderer Grund für die Myokardschädigung nicht zu finden ist.

Bei Arbeitsüberlastung traten die Herzveränderungen bedeutend schneller auf, es kann sich deshalb auch bei den Basedowmyokarditiden sehr wohl um ein Zusammenwirken zweier schädigender Ursachen handeln.

Schrifttum.

Andrus: Amer. Heart J. **8** (1932). — *Andrus u. McEachen*: Amer. J. med. Sci. **6** (1932). — *Anitschkow*: Virchows Arch. **211** (1913). — *Baust*: Beitr. path. Anat. **86** (1931). — *Bircher, E.*: Dtsch. Z. Chir. **112** (1911). — *Fahr*: Zbl. Path. **27** (1916). — Dtsch. med. Wschr. **1920**, 1173. — Verh. dtsch. path. Ges. **13**, 159 (1921). — Zbl. Path. **32** (1921). — *Fahr u. Kuhle*: Virchows Arch. **233** (1921). — *Falta*: Die Erkrankung der Blutdrüsen, 1928. — *Hamburger, W. u. a.*: Arch. int. Med. **43** (1929). — *Haschimoto*: Endokrinol. **5**, 579 (1921). — *Henke-Lubarsch*: Handbuch der speziellen Pathologie und Histologie, Bd. 2, S. 444. — *Holst*: Pathologische Anatomie der extrathyreoiden Organe bei der Basedowschen Krankheit. (Sonderdruck.) — *Hurxthal u. a.*: Amer. J. med. Sci. **180** (1930). — *Kaufmann*: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. S. 468. 1931. — *Menne, Keane u. a.*: Kongr. ber. d. Amer. heart assoc. in New Orleans 1932. — *Notmann u. Parade*: Klin. Wschr. **8** (1929). — *Rabe, McEachen*: Amer. Heart J. **8** (1932). — *Romberg*: Dtsch. Arch. klin. Med. **48** (1891). — *Rößle, R.*: Virchows Arch. **291** (1933). — *Schittenhelm u. Eisler*: Klin. Wschr. **6** (1927). — *Segre u. Cantoni*: Z. Kreislaufforsch. **1933**, H. 19. — *Simmonds*: Dtsch. med. Wschr. **37** (1911). — *Simonds, J. P. u. Brandes*: Arch. internat. Med. **45**, Nr 4 (1930). — *Takane*: Virchows Arch. **259**, 737 (1926).
