

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. KLINGE).

Vigantolvergiftung beim Erwachsenen.

Von

HANS WAGNER.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 20. Juli 1948.)

Bald nach Einführung des ultraviolet bestrahlten Ergosterins (Vigantol) in die Therapie der Rachitis im Jahre 1927 wurde über Schäden berichtet, die bei starker Überdosierung im Tierversuch beobachtet wurden. Die Tiere, die je nach der Art eine verschiedene Empfänglichkeit zeigten, gingen je nach der Höhe der Dosierung in kürzerer oder längerer Zeit nach hochgradiger Abmagerung zugrunde. Die anatomischen Veränderungen bestanden vorwiegend in einer Verkalkung verschiedenster Organe, sowie in einer Atrophie und Hämosiderose der Milz (PFANNENSTIEL, KREITMAIR und MOLL, HERZENBERG, SCHIFF, BERBERICH, WENZEL, HÜCKEL und WENZEL, COLLAZO und Mitarbeiter, HÄNDL und MALET, SCHMIDTMANN, HEUBNER, NICOLE, SELYE, DEMOLE und FROMHERZ, v. BRANDT und HOLTZ, KELLNER). Man nahm an, daß das unter der Wirkung der hohen Vitamin-D-Dosierung vermehrt aus der Nahrung resorbierte und zum Teil aus dem Knochensystem mobilisierte, im Blut zirkulierende Calcium sich vorwiegend in Geweben mit alkalischem Milieu ablagert. Daneben glauben einige Autoren (unter anderen HERZENBERG, HÜCKEL und WENZEL, NICOLE) aber auch an eine direkt toxische, gewebs-schädigende Wirkung des überdosierten Vigantols. Das geschädigte Gewebe soll dabei der Ablageplatz für das im Blut vermehrt kreisende Calcium werden.

In der Folgezeit beobachtete man in Einzelfällen bei mit Vigantol behandelten Kindern, die zur Sektion kamen, Kalkablagerungen in der Niere (PUTSCHER, PETRI, THATCHER, HAMPERL), die man auf die Vigantoldosierung bezog. Außerdem wurden Hautveränderungen (RODECOURT, WIENER u. a.) sowie arteriosklerotische Prozesse der Aorta ohne Verkalkungen (GERLACH) als eventuelle Vigantolschäden in Betracht gezogen.

Auch nach Einführung des reinen krystallisierten Vitamin D (1932), jetzt D₂ genannt, wurde weiterhin über Nierenverkalkungen sowohl in Tierversuchen (HARNAPP, BUFE) als auch bei Kindern, die mit dem Vigantolstoß von 15 mg behandelt wurden, berichtet (BUFE,

TOBLER). Diese Beobachtungen machten es unwahrscheinlich, daß, wie bisher vielfach angenommen wurde, die im ungereinigten Präparat enthaltenen Nebenprodukte allein für die Schädigungen verantwortlich gemacht werden können. Andere dagegen (HARNAPP u. a.) bestreiten die Möglichkeit einer Schädigung bei der Vigantolstoßdosierung.

Bei versehentlich oder mit Absicht durchgeführten Vitamin-D₂-Überdosierungen bei Kindern (bis 150 mg Gesamtdosis) wurde in einem Teil der Fälle ein gut charakterisiertes Krankheitsbild beobachtet (DEBRÉ u. a.). Zu ihm gehören Appetitlosigkeit, Unwohlsein, Erbrechen, Abmagerung, Kopf- und Leibscherzen, Durstgefühl, psychische Abweichungen (Verstimmung, Torpor, Erregungszustände), Nierenstörungen (Polyurie, Isostenurie, gelegentliche Albuminurie), verhältnismäßig spät auftretende Hypertension, stets nachweisbare N-Retention, Hypercalcämie, Hyperphosphatämie.

Diese Erscheinungen sollen bei sofortigem Absetzen des Mittels rückbildungsfähig sein. Allerdings erwähnt DEBRÉ auch 10 in der Weltliteratur bekannte Todesfälle, die eine Vitamin-D-Vergiftung zur Ursache haben sollen. Von diesen Fällen sind uns nur zwei, in der amerikanischen Literatur beschriebene, zugängig gewesen, die hier kurz geschildert werden sollen.

Fall KAUFMANN und Mitarbeiter: 63jährige Frau, die wegen chronischer Arthritis 14 Monate lang täglich 150 000—200 000 IE Vitamin D₂ (Ertron) einnahm und 6 Monate nach der letzten Vitamingabe, nachdem sie die bekannten Unverträglichkeitsscheinungen gezeigt hatte, unter urämischen Symptomen starb. Bei der Sektion fanden sich Verkalkungen an den arthritischen Gelenken, im subcutanen Gewebe und (ohne genauere Beschreibung) im Herzmuskel, der Lunge, dem Pankreas, den Nebenschilddrüsen, den Bauch- und Nierengefäßen. Dazu chronisch rheumatische Veränderungen der Mitralklappen, chronische Perikarditis mit Kalkablagerungen, Aspirationspneumonien und Pyelonephritis.

Der von BAUER und Mitarbeitern beschriebene Fall ist anatomisch genauer geschildert. Es handelt sich um eine 31jährige Frau, die wohl wegen arthritischer Beschwerden ohne ärztliche Kontrolle etwa 9 Monate lang täglich 100 000 IE Vitamin D₂ (Plasta-Seal) und 3 Monate lang 500 000 IE desselben Präparates gleichzeitig mit Milch und 3mal täglich Calciumlactat einnahm, mit den typischen klinischen Symptomen eingeliefert wurde und nach 5 Wochen plötzlich verstarb. Die Sektion ergab Kalkablagerungen in der Media der Aorta und vieler anderer Gefäße, unter anderem auch der Niere. Weniger starke Verkalkungen der Tubuli und Glomeruli. In der Lunge Verkalkung der größeren Gefäße und der Bronchialknorpel, die teilweise verknochert waren, aber keine Verkalkung des eigentlichen Lungenparenchyms. Kleiner Infarkt an der Basis der rechten Lunge. Trabekel von Rippen und Sternum durch Ablagerung von breiten Schichten neugebildeten Knochens verbreitert. Chronische Pankreatitis.

Die in jüngerer Zeit, vor allem von französisch-belgischen Autoren durchgeführte Therapie mit hohen Vitamin-D-Dosen beim Lupus vulgaris wird auch in Deutschland wieder geübt und wegen ihrer Erfolge gelobt, nachdem MENSCHEL 1930 schon über deutliche Verkleinerung von Lupusherden nach Vigantolbehandlung berichtet hatte. Die

hier angewendeten Dosen liegen bei 150 mg und mehr im Verlauf weniger Wochen bis zu einem Jahr. Die während der Behandlung in einem Teil der Fälle auftretenden klinischen Erscheinungen entsprechen den oben geschilderten. Die anatomisch erhobenen Befunde sind spärlich und in der uns zugänglichen Literatur auch nicht präzise. CHARPY erwähnt arterielle Kalkeinlagerungen, BUREAU spricht ganz allgemein von Kalkablagerungen. Aus einer englischen Arbeit geht nicht einwandfrei hervor, ob die geschilderten Erscheinungen: Osteoporose, Kalkablagerungen in den Nierentubuli, Bronchien, Wänden der großen Gefäße, Herz, Magen und weichen Geweben, beim Menschen beobachtet wurden, oder ob auf ihr Vorhandensein nur aus Tierversuchen geschlossen wird. COVEY und WHITLOCK sprechen von Degenerationen der Zellen in verschiedenen Organen, am auffälligsten in der Niere, die der Ablageplatz für Kalk werden soll, sowie von einer rapiden Verbrennung allen Fettgewebes.

Da über das Schicksal der durch diese, wie HARNAPP sagt, Mammutdosen veränderten Organe des Menschen wenigstens im deutschen Schrifttum bisher noch keine Kenntnisse vorliegen, und auch um einer Forderung GERLACHS nachzukommen, alle Fälle, die mit Vigantol behandelt wurden und zur Obduktion kommen, genau zu beschreiben, da wir nur so zu einer gerechten Beurteilung der Folgen der Vitamin-D-Behandlung und der eventuellen Überdosierung kommen, sei es gestattet, einen im hiesigen Institut sezierten Fall zu besprechen.

Ziel dieser Untersuchung soll es sein, die bei einem mit hohen Dosen Vigantol behandelten Erwachsenen festgestellten Organschädigungen zu beschreiben und sie mit den aus Tierversuchen und den spärlichen menschlichen Beobachtungen bekannten Bildern zu vergleichen. Betrachtungen zur Morphogenese der Arterienveränderungen nach Vigantolvergiftung sollen Inhalt einer besonderen Arbeit (CARL KLINGE) sein. Vom klinischen Gesichtspunkt wird dieser Fall eingehender von BRETT bearbeitet. Außerdem wurde in einer kurzen Mitteilung auf diesen Fall hingewiesen (FR. KLINGE). Es handelt sich um eine 50jährige Frau, die wegen eines Lupus vulgaris in 4 Wochen mit 150 mg Vigantol behandelt wurde und 16 Tage nach der letzten Vigantolgabe an den Folgen einer Lungenembolie starb.

Kurzer Auszug aus dem Krankenblatt: Seit 16 Jahren Lupus, der verschiedentlich vergeblich behandelt wurde. Als Kind Scharlach. Seitdem schwerhörig. In ihrer Jugend Lungenspitzenkatarrh, der ohne Behandlung abgeheilt sei. Klinische Untersuchung ergibt keine Organschäden. Calciumwert im Blut, Rest-N, Urinbefund normal.

7. 11. Beginn der Vigantolkur in Anlehnung an das CHARPYSche Schema. (1. Woche 5mal 10 mg, 2., 3. und 4. Woche 3mal 10 mg Vitamin D₂ in Form des „Vigantol forte“. Für die weiteren Wochen waren jeweils 10 mg vorgesehen.) In der 5. Woche, nach insgesamt 150 mg, 2 Tage nach der letzten Vigantolgabe verabreichung, stellte sich ein progredient sich verschlechterndes, schweres Zu-

standsbild, das mit völliger Apathie, Somnolenz, Oligurie, Erbrechen und Durchfällen einherging, ein. Die Untersuchungen ergaben das Vorliegen einer schweren Urämie, bei der der Rest-N in wenigen Tagen auf 293 mg-% stieg. Alkalireserve 18, Blutsenkung 40/100, Urin: 1/4⁰/₀₀ Esbach, Leukocyten, granulierte und hyaline Cylinder. Spez. Gewicht 1015, Calcium im Blut 14,2 mg-%, RR. 120/80, NaCl 503 mg-%, Blutzucker 260 mg-%. Starke normochrome Anämie mit 2,7 Mill. Erythro, 18 600 Leuko, Lymphopenie, toxische Granulierung.

Absolute Arrhythmie, Extrasystolen. Herz mäßig nach rechts und links verbreitert, im Ekg Anhalt für Myokardschädigung. Nach 12 Tagen, unter der Therapie mit Herz- und Kreislaufmitteln, Eisen, Diathermie auf beide Nieren, Na₂SO₄-Infusionen und Natriumcitrat deutliche Besserung des Allgemeinbefindens. Zunahme der Urinausscheidung. Rest-N 186 mg-%, Calcium 11,1 mg-%, Blutzucker 220 mg-%. Patientin trinkt nebenher und sieht frisch aus.

25. 12. Patientin stirbt plötzlich unter ein paar tiefen Atemzügen.

Pathologisch-anatomische Diagnose.

Stark reduzierter Allgemeinzustand. Abgeheilter Lupus vulgaris an der rechten Nasenspitze und der rechten Wange. Starke Brüchigkeit der Rippen. Geringe Hypertrophie des Herzens, Dilatation des linken und besonders des rechten Ventrikels. Abgelaufene Endokarditis der Mitrals. Embolischer Verschluß eines Astes der rechten Arteria pulmonalis mit hämorrhagischem Infarkt im rechten Lungenunterlappen. Bronchopneumonische Herde im darübergelegenen Lungengewebe. Fibrinöse Pleuritis im Bereich des Infarktes. Hanfkorngrößer Kalkherd in der rechten Lungenspitze mit verkalkter Hilusdrüse. Kleiner, reitender, nicht obturierender Embolus in einem kleinen Ast der linken A. pulmonalis. Zahlreiche bis eigroße, derbe, gut abgegrenzte Indurationsherde in der gesamten linken und im Oberlappen der rechten Lunge. Schleimige Bronchitis und Tracheitis. Je hühnereigroßer Schildrüsenlappen. In der Leber miliare weiße Knötchen (miliare tuberkulöse Aussaat?). Gallertige Atrophie beider Nierenfettlager. Große, helle nephrotische Nieren. Trigonumcystitis. Mäßige Sklerose der Brustaorta, linsengroße Einziehungen in Brust- und Bauchaorta. Starke Verkalkung der Femoralarterien (Gänsegurgelarterie), Intimalipoid der Carotiden. Linsengroßer geschichteter Thrombus mit Abrißstelle an einer Klappe im oberen Drittel der V. femoralis. Atrophisches Genitale.

Gewebsteile folgender Organe wurden nach Fixierung in 10%igem Formalin oder 96%igem Alkohol mikroskopisch untersucht:

Aorta, A. carotis, A. femoralis, Gefäße der Schilddrüsengegend, Hirnbasisarterien, Lunge, Niere, Herz, Magen, Dünnd- und Dickdarm, Leber, Blase, Milz, Nebenniere, Nebenschilddrüse, Schilddrüse, Ovar, Rippe, Mittelfußknochen, Halsmuskulatur. Es ergaben sich folgende Untersuchungsbefunde:

1. Aorta.

Makroskopisch: Im Bogen- und oberen Brustteil neben bis pfennigstückgroßen, gelben, erhabenen, zum Teil auch weißen, derben Herden, bis linsengroße Einsenkungen. In der unteren Brust- und Bauchaorta überwiegen diese Einsenkungen, die hier teilweise quergestellte Bänder bilden, die spärlichen erhabenen Herde.

Mikroskopisch (Hämatoxylin-Eosin, van Gieson, Fuchselin, Kossa-Safranelin-Hämatoxylin, Sudan):

Untere Brust- und Bauchaorta. Unter den Einsenkungen liegen, schon bei der Lupenvergrößerung durch ihre intensive Blaufärbung auffallende Spangen in der mittleren Media, die gestreckt, aber auch gewunden verlaufen. Über ihnen ist die

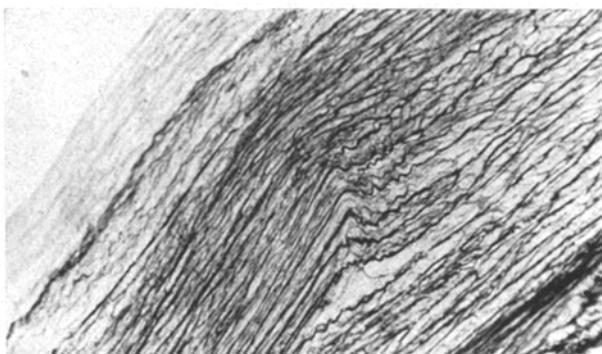


Abb. 1. Übergang der Kalkplatte in die nicht verkalkte Aortenmedia.
Entkalkter Schnitt. Weigert-Fuchselsinfärbung. Vergr. 100fach.

stellenweise feintropfig verfettete Intima gering verdickt. Bei der Kossafärbung erweisen sich diese Spangen als diffuse, körnige Kalkablagerungen. Die elastischen Fasern verlaufen in diesem Bezirk völlig gestreckt, parallel nebeneinander, um an den Rändern der Kalkplatte wieder ihre Wellenlinienform anzunehmen (Abb. 1).

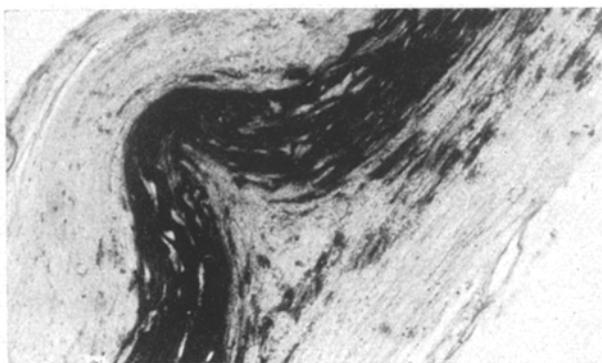


Abb. 2. Ausbuchtung der Kalkplatte in der Media der Aorta. Kossaffärbung.
Vergr. 100fach.

Der Kalk ist hauptsächlich an die elastischen Fasern angereiht, füllt aber auch die Zwischensubstanz aus. An einigen Schnitten hat man den Eindruck, als wären die intimawärts und adventitiawärts gelegenen Fasern der Platte besonders stark verkalkt. Durch die Streckung der elastischen Fasern kommt es offensichtlich zu ihrer Verlängerung, die an einigen Stellen zur bogenförmigen Ausbuchtung und Knickung zur Intima hin geführt hat (Abb. 2). Die Grundsubstanz dieser Abschnitte, am entkalkten Schnitt gut zu sehen, besteht aus auffallend geraden, gequollenen, nicht verfetteten Bindegewebs- und Muskelzellen mit gut färbbaren

Kernen. Neben diesen plattenförmigen Kalkherden sieht man aber auch neben, unter und über diesen Spangen weniger diffusen körnigen Kalk zu kleinen Haufen oder Strängen geordnet. Dieser ist teilweise ebenfalls, allerdings in sehr viel geringerem Ausmaß, an die hier noch gewellten elastischen Fasern angelagert, teilweise liegt er in kleinen Haufen in der stark gequollenen, schollig zerfallenen, kernarmen Zwischensubstanz (Abb. 3). Die Kontinuität der elastischen Fasern ist in diesen Abschnitten mehrfach unterbrochen, die erhaltenen Fasern sind durch das gequollene Zwischengewebe auseinander gedrängt.

Aufsteigender Bogenteil. Auffallend ist hier das starke Befallensein der Intima, die hochgradig verdickt, neben verfetteten nekrotischen Herden ganz diffuse, körnige Kalkeinlagerungen zeigt. Die Kalkplatten der Media sind noch dichter und dicker als in der Bauchaorta. In ihnen lassen sich keine Muskelzellen mehr

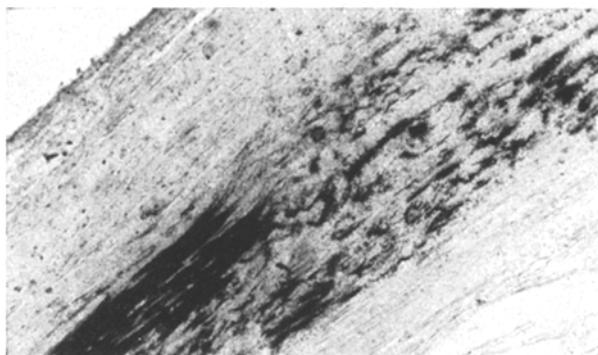


Abb. 3. Plattenförmige und fleckige Verkalkung der Aortenmedia. Kossafärbung.
Vergr. 100fach.

nachweisen, die Grundsubstanz besteht hier aus sich nach VAN GIESON tiefrot färbenden kollagenen Fasern. Daneben fleckförmige Verkalkungsherde, deren Grundsubstanz teils schollig zerfallen ist, teilweise durch kernarmes Bindegewebe gebildet wird. Die hier erhaltenen Muskelfasern machen einen gequollenen Eindruck und entsprechen auf dem Querschnitt den von WENZEL geschilderten Glaszellen.

Beurteilung der Aortenbefunde. Wir schließen uns in der Beurteilung der Aortenveränderungen, wenigstens in der Bauchaorta, der Meinung der meisten Beschreiber der Tierversuche an und bezeichnen sie als eine Mediaverkalkung. Abgesehen von der umstrittenen Frage, ob die Mediaverkalkung der Aorta der Arteriosklerose zuzurechnen sei (MÖNCKEBERG verneint das, während FABER dafür eintritt), scheint uns die Massigkeit der Verkalkung der Media in der Bauchaorta bei gleichzeitigem Fehlen der typischen Intimalokalisation gegen die Arteriosklerose zu sprechen. Die Veränderungen der Intima der Brustaorta dagegen darf man bei der 50jährigen Frau als einen alters- und anlagebedingten arteriosklerotischen Gefäßschaden auffassen. Schließlich drängt die vorausgegangene Vigantoldosierung geradezu den Vergleich mit der verblüffenden Ähnlichkeit der hier festgestellten Mediaveränderungen mit der von zahlreichen Untersuchern im Tierexperiment

beobachteten Aortenschädigung auf. In der Brustaorta scheint der Verkalkungsprozeß der Media, nach seiner Dichte zu urteilen, etwas älter zu sein. Das stimmt mit der Beobachtung überein, daß auch im Tierversuch die ersten Veränderungen an der aufsteigenden Aorta gefunden werden (SCHMIDTMANN). Im Gegensatz zu dem von BAUER beschriebenen Aortenbefund liegen bei uns die Kalkringe in der mittleren Media und nicht im intimanahen Bezirk. Zur Art der Verkalkung sei hier nur gesagt, daß wir sowohl eine Anlagerung von Kalk an die zur Kalkaufnahme disponierte elastische Faser (M. B. SCHMIDT), was ja beim Erwachsenen in der Aorta in geringem Umfang durchaus nicht selten ist (FABER, FARKAS und FASAL), als auch eine Verkalkung geschädigter Grundsubstanz gesehen haben. Die elastische Faser verliert ihre Elastizität und wird durch die Quellung der Grundsubstanz verdrängt. Wir glauben mit HERZENBERG an eine gewebstoxische Wirkung des Vigantols. Die gequollene nekrobiotische Grundsubstanz, auch die Muskulatur ist gequollen und kernarm, reißt Kalk an sich. Beide Verkalkungsvorgänge werden durch die durch das Vigantol ausgelöste Umstimmung des Kalkstoffwechsels begünstigt. Auch NICOLE, HÜCKEL und WENZEL und SCHIFF beobachteten neben der Verkalkung primär geschädigte Gewebe primäre Kalkablagerungen in der scheinbar unveränderten Gefäßwand. Es handelt sich im Sinne HERZENBERGS sowohl um dystrophische als auch dyskrasische Verkalkungsvorgänge. HÜBSCHMANN glaubt aus den Ergebnissen der Tierversuche schließen zu müssen, daß das Wesentliche des Vigantolgefäßschadens nicht die Verkalkung, sondern die ihr vorausgehende Veränderung des Gewebes ist.

2. Übrige Gefäße.

Außer den bei den Organen zu schildernden Gefäßen sind A. femoralis, A. carotis sowie die Hirnbasisgefäße und Arterien verschiedenen Kalibers aus der Schilddrüsengegend untersucht worden. Verschiedene Venen waren ohne pathologischen Befund.

a) *A. femoralis*. Makroskopisch: Sehr starres, derbes Gefäßrohr mit zirkulären gelbgrundigen Einsenkungen, die sich an vielen Stellen an zwei Seiten gelöst haben und mit spitzen, starren Enden in das Lumen hineinragen.

Mikroskopisch: Diffuse, plattenförmige Kalkherde unter der Lamina elastica interna, diese sowie die Intima teilweise in den Verkalkungsprozeß mit einbezied. In diesen teilweise aufgebrochene Herde mit sich rotfärbenenden, homogenen Massen (Osteoid). Kleinere isolierte Kalkherde in der Elastica interna, diese aufreibend und zerstörend oder unter ihr in streifenförmig angeordneten Körnchen gelegen. In diesen Kalkherden noch gut erkennbare Muskelfasern. Intima bis auf die beschriebenen Herde ebenso wie die übrige Media und Adventitia unauffällig.

b) *A. carotis*. Makroskopisch: Lediglich feine, zwirnsfadendicke, gelbe, längsgestellte Verdickungen der Intima.

Mikroskopisch: Den Verdickungen entsprechend umschriebene Hyperplasien der Intima, die von großen, zum Teil konfluerende Fetttropfen durchsetzt werden. Sonst keine Fettinfiltration. Kalkreaktion negativ. Regelmäßige Struktur der elastischen Fasern der Media, die an einigen wenigen Stellen allerdings etwas auseinandergedrängt erscheinen. Hier sieht man bei der Hämatoxylin-Eosinfärbung kernarme Verquellungscherde, die jedoch keine Veränderung der darübergelegenen Intima veranlaßt haben.

c) *Arterien der Hirnbasis* zeigen mikroskopisch außer geringen, hyalinen Verdickungen der Intima keine Besonderheiten.

d) *Arterien der Schilddrüse*. Mikroskopisch: Verbreiterung und Aufsplitterung der diffus verkalkten Elastica interna mit mäßiger Verdickung der Intima ohne Strukturveränderung der Media.

Beurteilung der Gefäßbefunde. Veränderungen wie die an der A. femoralis, den Hirnbasis- und Schilddrüsenarterien stellen bei einer 50jährigen keinen besonders auffälligen Befund dar. Inwieweit diese sicherlich schon älteren Prozesse durch die Vigantolmedikation in Richtung einer noch stärkeren Verkalkung beeinflußt sind, läßt sich nicht beurteilen. Erstaunlich ist der geringe Befund an der Carotis, sowohl in bezug auf das Alter, als auch auf die erwartete Vigantolschädigung. Ist doch nach den übereinstimmenden Berichten der Tierversuche nächst der Aorta die Carotis am stärksten befallen. Als Vigantolschaden kann man vielleicht die beginnende Mediaverquellung, die in keinem Zusammenhang mit dem Intimalipoid steht, auffassen. Eine Verkalkung fehlt völlig. Dieser Befund scheint uns auch wieder dafür zu sprechen, daß es sich bei der Vigantolschädigung nicht nur um eine Störung des Kalkstoffwechsels, eine vermehrte Neigung zur Verkalkung gesunden Gewebes, sondern auch um eine Schädigung der bindegewebigen Grundsubstanz handelt. Die auffälligen Verkalkungen der kleinsten Gefäße des Herzens und der Lunge werden an anderer Stelle nochmals erwähnt und besprochen.

3. Lunge.

Makroskopisch: Linke Lunge 600 g, rechte Lunge 700 g. Beide Lungen groß, sinken nicht zurück, von grauroter Farbe. In der rechten Lunge faustgroßer hämorrhagischer Infarkt im Unterlappen, hervorgerufen durch einen federkiel-dicken, 3 cm langen geriffelten Embolus in einem Ast der A. pulmonalis. Pleuritis fibrinosa im Bereich des Infarktes. Bronchopneumonische Herde oberhalb des Infarktes. Im rechten Oberlappen sowie in der gesamten linken Lunge auffällige Herde von Haselnuß- bis Eigröße, die gegen die Umgebung scharf abgesetzt sind und dort, wo sie die Pleura erreichen, über diese hervorstehen. Sie sind deutlich derber und heller als das umgebende Gewebe, beim Darüberstreichen mit dem Finger hat man das Gefühl, daß sie kratzen.

Mikroskopisch (Hämatoxylin-Eosin, van Gieson, Fuchselin, Weigert-Fibrin, Kossa): Hämorragisch infarzierter Teil: Im Infarktgebiet, das verhältnismäßig scharf gegen das angrenzende katarrhalisch-pneumonische Gewebe abgegrenzt ist, sind die Alveolen, deren Wände sich mit der Elasticafärbung noch gut darstellen lassen, prall mit Blut gefüllt. Umschriebene Bezirke fallen bei der Hämatoxylin-Eosinfärbung durch die dicke, dunkelblaue Färbung der Alveolensepten auf.

Diese färben sich nach KOSSA schwarz. Die getroffenen Gefäße zeigen in ihrem gesamten Umfang und, wo sie längs getroffen sind, in ihrem gesamten Verlauf einen breiten, dunkelblauen Streifen an der Intima-Mediagrenze, der sich ebenfalls als mit körnigem Kalk diffus durchsetzt zu erkennen gibt. Im benachbarten pneumonischen Teil sind diese Verkalkungen wesentlich seltener und nur im Randbezirk zu sehen.

Die auffallenden Herde im rechten Oberlappen und in der linken Lunge erweisen sich als Gewebeesteile, die vom normalen Lungengewebe durch eine rundzellige infiltrierte Bindegewebsmembran abgeteilt sind. In ihrem Bereich sind die Alveolen mit fibrinösem Exsudat, abgeschliffenen Epithelien, Leuko- und Lymphocyten gefüllt. Bei der Hämatoxylin-Eosinfärbung fällt schon die Verbreiterung und fast homogene dunkelblaue Färbung der Alveolenwände auf.

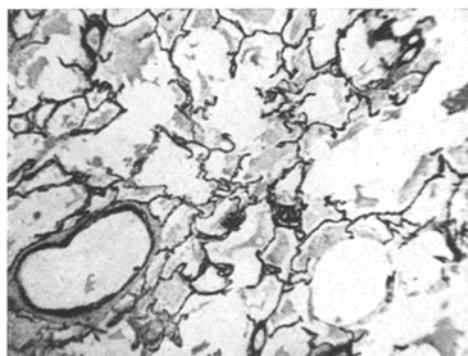


Abb. 4. Verkalkte Alveolar- und Gefäßwände in der Lunge. Kassofärbung. Vergr. 32fach.

Bei der Kossafärbung zeigt es sich, daß hier, im Gegensatz zu dem völlig kalkfreien Gewebe jenseits der Bindegewebsmembran, die Alveolensepten ebenso wie die Intima-Mediagrenze der Gefäßwände maximal mit körnigem Kalk gefüllt sind (Abb. 4).

Beurteilung der Lungenbefunde. Nach dem morphologischen Bild läßt es sich vermuten, daß es sich bei den ausgedehnten Verkalkungen, hauptsächlich der Alveolarsepten, um eine Anlagerung von Kalk an primär gesunde

elastische Fasern handelt. Für die anscheinend willkürliche strenge Begrenzung der Verkalkung auf einzelne Läppchen haben wir keine Erklärung. Sicherlich sind die pneumonischen Veränderungen in den befallenen Bezirken erst sekundäre Folgen der durch die Verkalkung gehinderten Funktion. Bei den Verkalkungen im Infarktgebiet handelt es sich um dieselben lobulären Verkalkungsherde wie im rechten Oberlappen und in der linken Lunge. Der Infarkt ist eine sekundäre, durch die Embolie verursachte Veränderung. Rein erscheinungsmäßig handelt es sich hier um dieselben Herde, die schon VIRCHOW als Kalkmetastasen bezeichnet hat. Und auch die von ihm geforderten kausalgenetischen Bedingungen sind bei unserem Fall erfüllt, die Nierenstörung und der knochenzerstörende Prozeß. Letzterer allerdings nach einem besonderen Mechanismus, nämlich durch die parathyreoideaähnliche, dem Knochen Kalk entziehende Wirkung des hochdosierten Vigantols. Wie noch auszuführen sein wird, ließ sich eine außerordentlich starke Atrophie der Rippen nachweisen.

M. B. SCHMIDT verlangt zum Zustandekommen von Verkalkungs-herden im Körper, die er als Kalkgicht bezeichnet, eine Veränderung des Kalkstoffwechsels. Diese liegt bei hoher Vigantoldosierung zweifellos

vor, erkennbar schon an der regelmäßigen Erhöhung des Blutcalciumgehaltes. Diese Störung des Kalkstoffwechsels und der von VIRCHOW geforderte Knochenprozeß scheinen hier zwei voneinander abhängige und sich bedingende Folgen der Vigantoldosierung zu sein. Stoffwechselchemisch wird diese Störung wahrscheinlich durch die bestehende Blutacidose, die KRÖTZ bei Erwachsenen als Folge des in hohen Dosen gegebenen Vigantols feststellen konnte, verursacht. Sie bedingt eine erhöhte Löslichkeit des Kalkes im Blut und andererseits einen Ausfall des Kalkes im alkalischen Milieu, d. h. dort, wo saure Substanzen abgegeben werden (Lungen, Magen, Nieren) an funktionell dazu disponierten (KREITMAIR und HINTZELMANN) und geschädigten Gewebsteilen. Während erstere Theorie an unserem Fall nur durch die Kalkherde der Lunge belegt werden kann (Verkalkungen des Magens fehlen, Verkalkungen der Niere schon weitgehend im Rückgang begriffen), sprechen mehrere Befunde für eine Kalkaffinität der elastischen Fasern und geschädigter degenerierender Zellen. Die von KRÖTZ gefundene Acidose darf man sich nach SCHRETTNER und HASLHOFER als eine Folge der durch das Vigantol verursachten Eiweißzerfallstoxikose vorstellen. Es ist also ein sehr komplexes Geschehen, das nach der übermäßigen Gabe von Vitamin D über eine Störung des Eiweiß- und Kalkstoffwechsels zu den geschilderten „metastatischen“ Verkalkungen führt. DEBRÉ hatte Gelegenheit, bei mit Vitamin D₂ in hohen Dosen behandelten Kindern während des Lebens röntgenologisch Kalkherde in der Lunge festzustellen. Er beurteilt sie, was auch wir in bezug auf die durch sie verursachten funktionellen Störungen und ihre Rückbildungsfähigkeit tun möchten, ungünstig.

4.. Niere.

Makroskopisch: Beide Nieren groß, rechte Niere 200 g, linke Niere 250 g. Kapseln gut abziehbar, grauweiße glatte Oberfläche. Deutliche Vv. stellatae. Auf der Schnittfläche Verbreiterung der grauweißen, mit einigen roten punktförmigen Herden durchsetzten Binde. Das graurote Mark deutlich gegen die Rinde abgesetzt.

Mikroskopisch (Hämatoxylin-Eosin, van Gieson, Kossa, Sudan, Oxydase): Kleine, jeweils nur wenige Tubuli, zum Teil auch die Gefäße einscheidende Rundzelleninfiltrate in der Rinde. Die Hauptstücke werden größtenteils von ganz flachem endothelartigem Epithel ausgekleidet und sind zum großen Teil mit nekrotischen, nur noch teilweise kernhaltigen Massen angefüllt. In einzelnen Tubuli lösen sich gerade Zellen mit pyknotischen Kernen von der Wand ab, sie werden gewissermaßen von jungen, schlanken Epithelzellen unterwachsen. In diesen jungen Epithelen verschiedentlich Kernteilungsfiguren. Ein Teil der Tubuli, vor allem im oberflächenfernen Teil, mit körnigen, rötlichen Massen gefüllt und ohne Epithelbesatz. Hier dürfte es sich größtenteils um Fäulnisvorgänge handeln. Ganz vereinzelt hyaline Glomeruli. Keine Kernvermehrung in den Kernschlingen. In wenigen Kapselräumen sich rötlich färbende, homogene Massen. An vereinzelten Stellen Abschilferungen der parietalen Kapself epithelien,

teilweise auch Quellung ihres Stomas. Keine auffallende Veränderung der Gefäße, insbesondere keine Kalkablagerung in der Wand. Mit der Kossafärbung gelingt es, nur in vereinzelten Tubuli und Harnkanälchen Kalk nachzuweisen. Es handelt sich hier um zentral gelegene, abgestoßene nekrotische Tubulusepithelien.

Beurteilung der Nierenbefunde. Der Nierenbefund, den wir als eine ausgedehnte, in Reparation begriffene nekrotisierende Nephrose (3. Intensitätsgrad der Nephrose im Sinne FAHRS) bezeichnen möchten, steht nur mit einem Teil der in Tierversuchen und bei den wenigen Sektionen gemachten Beobachtungen in Übereinstimmung. Hier steht gewöhnlich die Verkalkung der Glomeruli, der Gefäße, des Interstitiums und der Tubulusepithelien im Vordergrund.

REYHEB und WALKHOFF dagegen beobachteten nach der Verfütterung verschiedener ultraviolet bestrahlter Substanzen, darunter auch des Vigantols, Veränderungen der Niere, die den von uns beobachteten sehr ähnlich sind. Sie bezeichnen die Veränderungen als toxische Nephrose, die eine große Ähnlichkeit mit der bei der subakuten Sublimatvergiftung auftretenden Nierenschädigung hat. KELLNER betont, daß bei weißen Ratten Kalkzylinder, die sowohl aus verkalkten Epithelien, die sich abgestoßen haben, als auch aus verkalkenden, schon abgestoßenen nekrotischen Epithelien gebildet werden, die erste wahrnehmbare Veränderung der am häufigsten erkrankten Nieren sind. Die abgestoßenen Epithelien sollen die Kanälchen verstopfen und so eine Harnstauung verursachen. v. BRANDT und HOLTZ beobachteten bei einem Teil ihrer mit großen Mengen Vigantol gefütterten Ratten eine „Nephrose wie bei einer Schwermetallvergiftung. Tubuli erweitert, zum großen Teil mit Nekrosen gefüllt, abgeplattete Epithelien“. Sie sprechen außerdem von starker Verkalkung vornehmlich der Tubulusepithelien und der Harnkanälchenepithelien. Bei Katzen und Ratten wurden Nephrosen mit und ohne Kalkablagerung beobachtet (HERZENBERG, KREITMAIR und HINTZELMANN). BAMBERGER erwähnt ein Kind mit schwerer Parenchymenschädigung der Niere, Protoplasmaepitheldegeneration der Hauptstückepithelien. Amerikanische Untersucher heben Degeneration und anschließende Verkalkung der Zellen der Niere hervor (COVEY und WHITLOCK).

Nun kann man das Bild unseres Falles, hier sind ja nur einzelne verkalkte Nekrosen in den Tubuli gelegen, so deuten, daß mit dem Wiederingangkommen einer ausreichenden Harnsekretion die meisten abgestoßenen, verkalkten Epithelien mit dem Harn ausgespült wurden. Es bleibt die Genese der Nierenschädigung, die Ursache der hochgradigen Urämie zu erklären. Handelt es sich um eine einfache Kalkablagerung in gesunde Zellen, die erst sekundär nekrotisch werden, etwa im Sinne der Kalkmetastase bzw. Kalkgicht, oder liegt primär eine Schädigung der Zellen, die sekundär „dystrophisch“ verkalken,

vor? Die wiederholte Beschreibung von Nephrosen ohne Verkalkung wie auch die Schilderung intakter verkalkter Epithelzellen scheint beide Möglichkeiten offen zu lassen. Wie soll man sich den Mechanismus der Schädigung vorstellen, liegt eine direkte toxische Wirkung des Vigantols auf die empfindlichen Tubulusepithelien vor, wie es FAHR für die Sublimatvergiftung annimmt, oder handelt es sich um eine Wirkung des durch das Vigantol veränderten Stoffwechsels? In diesem Zusammenhang sind die Untersuchungen von KRÖTZ sowie von SCHRETTNER und HASLHOFER von Interesse. KRÖTZ stellte als Vigantolwirkung beim Erwachsenen eine um $33\frac{1}{3}\%$ verstärkte Chlorausscheidung im Urin fest. Bei unserer Patientin lag ein nicht unerheblich verminderter NaCl-Gehalt des Blutes vor. Sollte sich diese Stoffwechselveränderung in weiteren klinischen Untersuchungen als eine Folge der Vigantolgaben bestätigen, so muß man auch an das Vorliegen einer hypochlorämischen Nephrose denken. Wenn sich durch die Hypochlorämie auch die Degeneration der Nierenepithelien erklären läßt, so erklärt diese jedoch nicht allein, etwa durch mechanische Verstopfung der Nierenkanälchen durch abgeschilferte verkalkte Epithelien, die Stickstoffretention (BÜCHNER). Zu ihrer Erklärung hat man den bei Hypochlorämie im Organismus auftretenden Eiweißzerfall, der ja nach SCHRETTNER und HASLHOFFER auch eine direkte Folge der Vigantolüberdosierung sein soll, und eine durch die Chlorarmut des Blutes bedingte funktionelle Schädigung der Tubulusepithelien, die eine Störung der Rückresorption des Stickstoffes zur Folge hat (MAC CANCE), herangezogen. Mit dieser letzten Theorie findet sich vielleicht auch die Brücke zu der Tatsache, daß bei einer Vielzahl der Fälle klinisch beobachteter Vigantolunverträglichkeitserscheinungen eine Azothämie bei gleichzeitiger Polyurie, Isostenurie und Albuminurie (DEBRÉ) besteht. Hier kommt es also nur zu einer funktionellen Störung der Rückresorption durch die Tubulusepithelien. Einen Schritt weiter in der Schädigung würden die Fälle bedeuten, zu denen auch der eigene gehört, in denen statt einer Polyurie eine Oligurie beobachtet wird. Hier nun kommt es durch ausgedehnte Nekrosen und Verkalkung abgestoßener Epithelien zusätzlich, rein mechanisch zu einer Harnstauung mit noch weiterem Ansteigen des Reststickstoffes, analog der Beobachtung, daß es bei Osteodystrophia fibrosa generalisata lediglich durch Ausfällung von Kalk, der die Nierenkanälchen verstopft, zum Tod durch Urämie kommen kann (ENGEL). Die Tatsache, daß Untersucher, die hauptsächlich Kinder zu beobachten Gelegenheit hatten (DEBRÉ), eine Polyurie erwähnten, solche, die vornehmlich erwachsene Lupuskranken behandelten (CHARPY), eine Oligurię, scheint im Sinne der auch im Tierversuch gemachten Erfahrungen für eine bessere Verträglichkeit des Vigantols für den jugendlichen Organismus zu

sprechen. Diese Hypothese der Nierenschädigung bei Vigantolüberdosierung bedarf ihrer Nachprüfung durch ausgedehnte klinische Stoffwechseluntersuchungen. SCHRETTNER und HASLHOFER stellen als Ursache der urämischen Symptome bei der Vigantolvergiftung eine Beteiligung der Niere überhaupt in Frage. Sie fassen sie als eine Eiweißzerfallstoxikose auf, in deren Verlauf es zu einer Vermehrung N-haltiger Substanzen in Blut und Gewebe und erst sekundär und nicht in jedem Fall zu einer Schädigung der Niere kommt. Wir glauben bei unserem Fall nicht, daß eine ausgedehnte, mit Oligurie einhergehende nekrotisierende Nephrose ohne Einfluß auf den Rest-N des Blutes ist. Die Beobachtung, daß sich die Calcämie verzögert und unabhängig von der Stickstoffretention entwickeln (SCHREIBER) kann, deutet darauf hin, daß auch hier die Eiweißtoxikose der primäre Vorgang ist.

Die experimentellen Untersuchungen wie auch die Befunde von KAUFMANN und BAUER zeigen, daß es nach Vigantol auch zu einer Veränderung, d. h. vorwiegend einer Verkalkung des Nierengefäßapparates kommen kann. Sie könnte die morphologische Grundlage für die von einigen Autoren (CHARPY, DEBRÉ, SCHREIBER) öfters beobachtete „wenn auch verzögert auftretende Steigerung des Blutdruckes“ sein. Wir beobachteten weder eine Veränderung der Gefäße noch eine Steigerung des Blutdruckes.

Es kann gesagt werden, daß das überdosierte Vigantol infolge seiner gewebstoxischen Eigenschaften und seiner Wirkungen auf den Stoffwechsel in der Lage ist, schwere Nierenschäden zu verursachen. Andererseits glauben wir, nach der lebhaften Reparation, die wir beobachten konnten, auch sagen zu können, daß diese Nierenschäden bei Aufhören der Medikation reparabel sind. Das stimmt ja auch mit vielen klinischen Erfahrungen durchaus überein.

5. Herz.

Makroskopisch: Etwas größer als die Leichenfaust, Gewicht 300 g. Beide Kammern hypertrophisch und dilatiert, besonders die rechte. In der rechten Kammer reichlich Speckhautgerinnsel. Vom Annulus fibrosus des linken Vorhofes zieht sich bis zur Ansatzstelle der Mitralklappe eine derbe, pfennigstückgroße, harte Einlagerung. Das Mitralsegel ist verdickt, die Sehnenfäden verdickt und verkürzt. Herzmuskelfleisch trüb-rot, ohne Narben. Coronararterien weich, durchgängig.

Mikroskopisch (Hämatoxylin-Eosin, van Gieson, Sudan, Oxydase, Kossa). Annulus fibrosus: In fibröses Narbengewebe sind dicke Kalkklumpen eingelagert. Der Kalk läßt keine Struktur der Grundgewebe mehr erkennen. Um die Kalkherde herum Infiltrate aus Rundzellen.

Mitralklappe: Hauptsächlich aus derbem, kernarmem, hyalinem Bindegewebe bestehend, an den Rändern pathologisch nicht veränderte Gefäße.

Linke Kammercavumvorderwand: Schon bei der Übersicht fällt ein gewisser Zellreichtum auf. Ganz vereinzelt sind in den Bindegewebsssepten perivasculäre,

spindelige Infiltrate, hauptsächlich aus Rundzellen und hyalinen Massen bestehend, zu sehen. Diese treten jedoch völlig zurück gegenüber den von den sich bei der Kossafärbung schwarz färbenden kleinsten Gefäßen (Abb. 5) ausgehenden Zellinfiltraten, die aus Lymphocyten, Histiocyten und wenigen Leukocyten bestehen. Sie sind zwischen den Muskelfasern gelegen und gruppieren sich etwas dichter um einzelne, gequollene, kernlose Muskelfasern ohne Querstreifung. Ein Teil der in diesen Gebieten gelegenen Muskelfasern zeigt eine ganz feine blaue Tüpfelung in der Form ähnlich der Lipofuscineinlagerung, die bei Fettfärbung ebenfalls an vielen Stellen zu beobachten ist. Auffallend ist, daß lediglich die Wände der kleinsten Gefäße von feinen körnigen Kalkmassen durchsetzt werden, während die größeren Coronararterien nicht auffallend verändert sind. Papillarmuskel: Zeigt ganz ähnliche Verhältnisse, nur treten hier die umschriebenen Muskelnekrosen mit

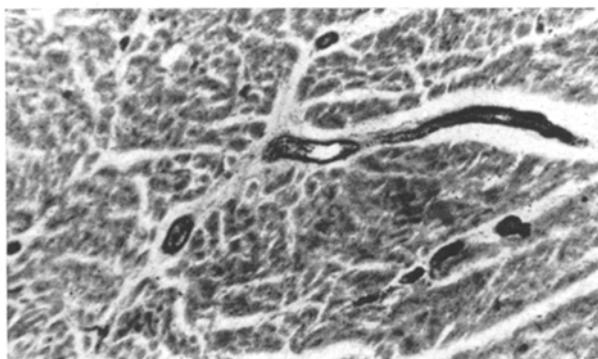


Abb. 5. Verkalkte kleine Gefäße im Herzmuskel. Kossafärbung. Vergr. 100fach.

umgebendem Infiltrat noch mehr vor den spindeligen, im perivasculären Bindegewebe gelegenen Herden in den Vordergrund. Eine sichere Verkalkung der nekrotischen Zellen ist nicht nachweisbar. Starke Verkalkung der kleinsten Arterien.

Beurteilung des Herzbefundes. Bei dem an der Mitralklappe lokalisierten Prozeß handelt es sich wohl um den Restzustand einer abgelaufenen Endokarditis. Mit der Vigantoldosierung scheint er schon auf Grund seines Alters nicht im Zusammenhang zu stehen (DEMOLE und FROMHERZ berichten über im linken Vorhof subendokardial abgelagerten Kalk bei mit Vigantol gefütterten Hunden, BAUER beschreibt bei seinem Fall dichte Kalkablagerungen im linken Vorhof, die bis zur Mitralklappe reichen). Am Herzen glauben wir zwei Prozesse unterscheiden zu müssen, eine ablaufende, sehr wenig ausgedehnte rheumatische Myokarditis mit typischen ASCHOFFSchen Granulomen und wesentlich ausgedehntere umschriebene Muskelnekrosen mit sekundären resorptiven Zell-exsudationen. Eine Kalkeinlagerung in diese nekrotischen Partien läßt sich teilweise nachweisen. Die kleinsten Gefäße sind in auffallendem Gegensatz zu den größeren, diffus mit durch Versilberung nachweisbarem körnigem Kalk imprägniert. Nach HERZENBERG steht das Herz im Mittelpunkt des durch Vigantol bei der Ratte hervorgerufenen

Vergiftungsbildes, sie spricht von einer direkten Giftwirkung des Vigantols auf die Herzmuskelzellen. Dabei kann die Verkalkung der nekrotischen Fasern sehr früh auftreten, aber auch völlig ausbleiben, ebenso soll auch eine Kalkablagerung in gesunde Muskelfasern stattfinden. Dieser Auffassung können wir uns nach dem vorliegenden Befund völlig anschließen. Aber auch andere Untersucher (REYHER und WALKHOFF, HÄNDL und MALET, HERLITZ, JUNDEL und WALLGREEN) sprechen von Degenerationsherden in der Herzmuskulatur mit anschließender Verkalkung in den von ihnen angestellten Tierversuchen. BAUER spricht bei seiner Beobachtung von vorgerückter Verkalkung mit teilweisem Verschluß der kleinen Coronararterien, schwacher Intimaverdichtung und Mediaverkalkung der größeren Kranzgefäße und Kalkherden im Myokard. Klinisch zeigte dieser Fall neben einer absoluten Arrhythmie im EKG Hinweise für das Vorliegen einer Myokardschädigung. KAUFMANN hat bei seinem Fall Verkalkungen im Myokard beschrieben. KREITMAIR und HINTZELMANN dagegen haben nur Verkalkungen, aber keine degenerativen Veränderungen der Muskelzellen gesehen. Über EKG-Veränderungen nach Altvigantolbehandlung im Sinne einer Herzmuskelschädigung bei 75 Kindern berichten DOXIADES und UHSE.

SKATVÆDT berichtete über Veränderungen der T-Zacke bei einem 1jährigen Kind, das versehentlich in 6 Monaten 165,5 mg Vitamin D₂ erhalten hatte. Auf Grund dieser Befunde und in Anbetracht der Tatsache, daß die schweren myokarditischen Erscheinungen ganz plötzlich nach Gabe von 150 mg Vigantol auftraten, sahen wir uns berechtigt, auch hier einen kausalen Zusammenhang zwischen der Vigantolgabe und der Schädigung des Herzmuskels anzunehmen. Wenn auch gesagt werden muß, daß es sich zweifellos durch die abgelaufene Endokarditis und die geringgradige Myokarditis um ein primär geschädigtes Herz handelt und sich als Ursache der Muskelnekrosen und der Verkalkung der kleinsten Arterien die Vigantolvergiftung nur vermuten läßt, so sollte dieser Befund doch zumindestens Veranlassung sein, einer jeden Vigantolbehandlung eine genaue Untersuchung des Herzens vorauszuschicken. Vigantol zur „Behandlung“ von Myodegeneratio cordis, Herzarrhythmie und anginoiden Beschwerden zu verwenden (BARCZI), halten wir für kontraindiziert.

6. Magen, Ileum, Coecum.

Makroskopisch: unauffällig.

Mikroskopisch: Schleimhaut durch Fäulnis stark zerstört, aber keine Kalkkonkremente nachweisbar. In der Muskulatur keine Infiltrate und keine Nekrosen, Gefäße blutreich. Einige Arterien der äußeren Magenwand zeigen bei der Ver Silberung feinste Schwarzfärbung der Endothelien.

Dieser Befund war für uns deswegen überraschend, weil in den Tierversuchen häufig Verkalkungen der Schleimhaut, vornehmlich der Pylorusgegend, der Gefäße sowie auch Nekrosen der Muskulatur (HERZENBERG) geschildert wurden. Man nahm an, daß sich der Kalk hier vornehmlich wegen der Alkalisierung des acidotischen Gewebes durch die HCl-Abgabe ablagere. Daß diese Erscheinungen nicht zum Krankheitsbild gehören müssen, scheint neben negativen Tierbefunden und dem Fehlen von Verkalkungen im Bereich des Magen-Darmkanals in den Fällen von BAUER und KAUFMANN auch unser Fall zu zeigen.

7. Leber.

Makroskopisch: Gewicht 1700 g. Von dunkelbrauner Farbe und normaler Konsistenz. Ober- und Schnittfläche sind von miliaren weißen Knötchen übersät.

Mikroskopisch (Hämatoxylin-Eosin, van Gieson, Kossa, Oxydase; Tuberkelbacillenfärbung): Im interlobären Bindegewebe, teilweise auf die Läppchen übergreifend, runde, sich aus Lymphocyten, Leukocyten und epitheloiden Zellen zusammensetzende Infiltrate. Häufig wird das Zentrum von einer Koagulationsnekrose eingenommen, an anderen Stellen sind wiederum dichte Leukocyteninfiltrate zu sehen. Keine Zellen vom LANGHANSSchen Typ. An umschriebener Stelle, in unmittelbarer Nähe zweier solcher Knötkchen, ist das Lebergewebe in Ausdehnung eines Läppchens nekrotisch und schließt nur noch einzelne erhaltene Leberzellen ein. Kalk läßt sich nirgends nachweisen.

Wir halten die Veränderungen der Leber, obwohl keine Tuberkelbacillen nachgewiesen werden konnten (Formolfixierung!), für die Folge einer frischen miliaren Aussaat einer bei der Sektion übersehenen, tuberkulösen Drüse an der Leberpforte. KELLNER hat bei weißen Ratten öfters Nekrosen, Entartungen und Verkalkungen der Leber gefunden. KREITMAIR und HINTZELMANN berichten von Fettinfiltrationen und scharf umschriebenen Nekrosen, Veränderungen, die mit den von uns beobachteten keine Beziehung haben.

8. Nebenschilddrüsen.

Auffallenderweise wird in den Tierversuchen, auch bei solchen mit beobachteten Knochenveränderungen nichts über Veränderungen der Nebenschilddrüsen mitgeteilt. Ausgenommen SCHMIDTMANN, die eine adenomatöse Hyperplasie teilweise recht beträchtlichen Grades bei Kaninchen als Vigantolspätwirkung angegeben hat, und KELLNER, der im Gegensatz dazu von einer Verkleinerung und einer Veränderung der Hauptzellen bei weißen Ratten berichtet. In unserem Fall waren die Epithelkörperchen sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch bis auf eine gewisse Hyperämie unauffällig. Nach ERDHEIM sollen die Epithelkörperchen bei allen Skeletterkrankungen, bei denen Anomalien des Kalkstoffwechsels bestehen, als kompensatorische, autotherapeutische, der Entmineralisierung entgegenarbeitende Maßnahme des Körpers hypertrophiert sein. Wenn wir das nicht beobachteten, so liegt das vielleicht an der relativ kurzen Dauer des Krankheitsprozesses. Andererseits hält BAUER die ERDHEIMSche Erklärung unter anderem deswegen für nicht befriedigend, weil die Hyperplasie bei Osteomalacie und Rachitis nicht konstant sei. Gegen die mehrfach geäußerte

Vermutung, daß das Vigantol erst über die Nebenschilddrüse zur Wirkung komme, sprechen die Untersuchungen von DEMOLE und CHRIST, die bei parathyreoidektomierten Hunden das typische Vigantolvergiftungsbild erzeugen könnten.

9. Rippe-Mittelfußknochen.

Nachdem schon röntgenologisch eine Osteoporose der Handwurzelknochen festgestellt worden war, fiel bei der Sektion die außerordentliche Brüchigkeit der Rippen auf.

Mikroskopisch erwiesen sich diese als hochgradig atrophisch. Die Corticalis und die Trabekel sind dünne Knochensäume ohne osteoides Gewebe und ohne Osteoclasten. Das blutbildende Mark ist unauffällig, die Mittelfußknochen zeigen makro- und mikroskopisch keine Veränderungen.

Neben vereinzelten Berichten über die sklerosierende Wirkung des überdosierten Vitamin D im Knochen (u. a. SKATVEDT), der selben Wirkung also, die das bei der Rachitis in therapeutisch wirksamen Dosen gegebene Vitamin D hervorruft, wird häufiger sowohl in Tierversuchen als auch bei menschlichen Beobachtungen über Knochenerweichungsprozesse berichtet. Sie lassen auf eine an eine bestimmte unbekannte Dosierungshöhe gebundene umgekehrte Wirkung des Vitamin D, das damit dem Parathyreoideahormon wirkungsähnlich wird, schließen, während das in Rachitis heilenden Dosen gegebene Vitamin in bezug auf die Kalkeinlagerung in den Knochen als Antagonist des Nebenschilddrüsenhormons angesehen wird (EGER und TITZE). Daß dieser Umschlag in der Wirkung, wie VEIL annimmt, erst bei der 5- bis 10000fachen Höhe der therapeutisch notwendigen Dosis liegt, erscheint uns nach den bisher vorliegenden Beobachtungen zu hoch gegriffen.

SCHMIDTMANN unterscheidet bei mit Vigantol behandelten erwachsenen Tieren zwei Arten von Knochenveränderungen. Bei kürzerer Verabreichung sind Balkchen und Rindenknochen verbreitert, der Kalkgehalt vermehrt. Dieselben Veränderungen zeigt der von BAUER beschriebene menschliche Fall. Als Spät-schaden beobachtete sie ein Weich- und Dünnerwerden der Knochen auf der histologischen Grundlage einer Umwandlung des Knochenmarks in faseriges Mark und Umbau des kompakten Rindenknochens in spongiösen Knochen. KELLNER spricht von einer auffallenden Brüchigkeit, deren Grundlage einmal eine hypertrophische Kanalisation und bei chronischer Schädigung eine Atrophie der Knochensubstanz, immer mit verminderter Kalkgehalt, sein soll. KREITMAIR und HINTZELMANN beobachteten eine Erweichung der statisch wenig belasteten Knochen, hauptsächlich der Rippen. JONES und ROBSON berichten von schwerer Knochenschädigung, Weichheit und Zerbrechlichkeit bei Ratten, HERZENBERG ebenfalls bei Ratten von starker Brüchigkeit, Halisterese und Umbauerscheinungen. COVEY und WHITLOCK erwähnen, daß bei Überdosierungen von Vitamin D beim Menschen das Calcium aus den Trabekeln der Knochen mobilisiert wird und so den Blutkalkspiegel erhöht. RAAB und COHN gehen bei der Erklärung der Etn-kalkung des Knochens von der von SCHRETTNER und HASLHOFER angegebenen Eiweißzerfallstoxikose, wobei es zu einer Acidose des Blutes kommt, aus. Bei andauernder Übersäuerung des Blutes besteht für den Körper die Notwendigkeit, die Kalksalze den Geweben zu entziehen, was namentlich durch gesteigerten Abbau

des kalkhaltigen Knochens geschehen soll. Interessant sind in diesem Zusammenhang die Untersuchungen von EGER. Er erzeugte bei Ratten unter anderem durch Sublimat eine Nephrose, der Knochenveränderungen im Sinne einer Ostitis fibrosa generalisata folgten. Bei Beifütterung von Vitamin D wurden die Knochenveränderungen unterdrückt oder völlig rückgängig gemacht, so daß eine Knochenatrophie resultierte.

Wenn auch hier die bisherigen Beobachtungen zum Teil noch sehr widersprechend sind und eine ausführlichere Stellungnahme unsererseits wegen der nur an einer Rippe und einem Mittelfußknochen erfolgten Untersuchung nicht erfolgen kann, so liegt es doch nahe, die starke Atrophie der Rippen auch bei unserem Fall als eine Stoffwechselwirkung des hochdosierten Vigantols aufzufassen (im Sinne der von KELLNER geschilderten Atrophie etwa), zumal sich andere Gründe für das Vorliegen einer so hochgradigen Atrophie nicht finden ließen.

10. Nebennieren.

Sie zeigen außer einem gewissen Lipoidreichtum der Rinde (Folge der starken Abmagerung?) makroskopisch und mikroskopisch keine Besonderheiten. Insbesondere fehlen die aus Tierversuchen bekannten Verkalkungen des gesamten Organs (KREITMAIR und MOLL), des Markes (HOLTZ und BRANDT), sowie die von VARA-LOPES beschriebenen Proliferationen des Bindegewebes der Rinde.

11. Blase.

Der Blasenboden ist braunrot verfärbt. Die Schleimhaut ist hier größtenteils erodiert und oberflächlich von Rundzellen- und Leukocyteninfiltraten durchsetzt. In den noch vorhandenen Epithelresten liegen sich bei der Hämatoxylin-Eosinfärbung dunkelblau färbende klumpige Massen, die bei der Versilberung schwarz werden. Die Muskulatur ist unauffällig. KELLNER hat häufig bei mit Vitamin D gefütterten Ratten kalkhaltige Blasensteinen gefunden. Sie sollen dadurch entstehen, daß die aus der Niere ausgeschiedenen Kalkcylinder eine Cystitis verursachen und unterhalten. Es ist naheliegend, auch bei unserem Fall anzunehmen, daß die Cystitis und die Kalkablagerungen in den nekrotischen Epithelien durch die, wie wir annehmen, schon größtenteils ausgeschiedenen Kalkcylinder verursacht sind.

12. Milz.

150 g, normale Konsistenz, auf der Schnittfläche graurot.

Mikroskopisch: Sinuskatarrh, reichlich phagocytiertes Eisen in den Sinus, keine Verkalkung, keine Gefäßveränderungen. In den Tierversuchen wird neben einer klinisch zunehmenden Anämie (HERZENBERG) anatomisch über eine Atrophie der Milz, teils mit (VARA-LOPEZ, HERZENBERG), teils ohne Hämosiderose berichtet (KRAITMAIR und HINTZELMANN). Wir glauben, aus dem Befund der Milz nur die klinisch bestehende Anämie ablesen zu können, ohne einen spezifischen Hinweis auf das Vigantol als auslösende Ursache zu haben. Es erscheint möglich, daß, wie HERZENBERG annimmt, diese Anämie durch die direkte Beeinflussung des Blutes durch das Vigantol zustande kommt.

13. Schilddrüse.

Hier handelt es sich mikroskopisch um die stationäre Form der diffusen Kolloidstruma mit einzelnen, zu größeren cystischen Hohlräumen konfluierenden,

kolloidgefüllten Follikeln. Die Follikel werden von flachkubischen Epithelien ausgekleidet. Das eosinophile Kolloid zeigt nur vereinzelte Randvacuolen.

Dieselbe Beobachtung, Stoffwechselumsatzsteigerung bei gleichzeitig ruhender Schilddrüse machte auch NITSCHKE im Tierversuch. Er erklärt diese Erscheinung und andererseits auch die Tatsache, daß Tiere mit hohem Vitamin D-Spiegel, ebenso wie Tiere mit vermindertem Vitamin-D-Spiegel trotz extrem differierender Schilddrüsenmorphologie den gleichen Umsatz haben, durch die Annahme eines Antagonisten der Schilddrüsenwirkung. Diesen Antagonisten, der durch Vitamin-D-Zufuhr gehemmt werden soll, sieht NITSCHKE im lymphatischen Gewebe. Über eine eigentümliche, sonst nicht erwähnte Veränderung der Schilddrüse berichtet KELLNER. Er beobachtete bei völligem Schwund des Kolloids eine Schrumpfung der Drüsensäckchen mit dem Auftreten von großen, hellen, degenerierten Zellen, die verkalken können.

14. Pankreas.

Makroskopisch und mikroskopisch ohne besonderen Befund. Der erhöhte Blutzuckerspiegel läßt sich nach GLATZEL als Folge der Hypochlorämie erklären, da jede Insulinwirkung an einen gewissen Chlorspiegel gebunden ist. Von einer Verödung der LANGERHANSschen Inseln, wie sie LAMPRECHT bei einem 13 Monate alten, mit normalen Dosen Altvigantol behandelten Säugling sah, der im diabetischen Koma starb, und für den sie die Frage der Schädigung durch das Vigantol aufwirft, ist nichts zu sehen. Ebenso fehlen die von BAUER beobachtete Pankreatitis und die von KAUFMANN geschilderten Kalkeinlagerungen.

15. Halsmuskulatur.

Übersichtsschnitte aus den auch makroskopisch unauffälligen Teilen des M. sternocleido zeigen keine Verkalkungen und auch keine Parenchymenschädigungen. Neben anderen beobachtete HERZENBERG sowohl im Diaphragma als auch in der Skelettmuskulatur Nekrosen sowie Verkalkungen der Gefäße und der Muskelzellen bei Ratten.

16. Ovar.

Hier ist an den zahlreichen Corpora albicantia und den hyalin verdickten Gefäßwänden, die schon physiologisch zur Verkalkung neigen, keine Kalkeinlagerung zu beobachten.

Zusammenfassung der Befunde.

Faßt man die Organveränderungen zusammen, die sich in das bisher bekannte Bild der Vigantolvergiftung einfügen, so handelt es sich also um Befunde in den:

1. Gefäßen.

An der Aorta, im Brust- und Bauchteil, plattenförmige und fleckige Verkalkungen der Media. Die plattenförmigen Herde sind an die gestreckt verlaufenden elastischen Fasern, die fleckförmigen, an die degenerativ veränderte Zwischensubstanz unter Zugrundegehen der elastischen Fasern lokalisiert. In der A. carotis fleckförmige Quellungs-herde der Zwischensubstanz der Media ohne wesentliche Alteration der

elastischen Fasern und ohne Verkalkung. Ausgedehnte Wandverkal-
kungen der kleinsten Gefäße in umschriebenen Lungenbezirken und
im Herzen.

2. Lungen.

Läppchenförmig scharf begrenzte Kalkanlagerung an die elastischen
Fasern der Alveolenwände und in die in diesen Bezirken verlaufenden
Gefäßwände. Katarrhalisches Exsudat in den Alveolen.

3. Nieren.

Ausgedehnte, größtenteils wieder in Reparation begriffene, nekroti-
sierende Nephrose mit vereinzelten interstitiellen Rundzelleninfiltraten
und vereinzelten Kalkcylindern in den Tubuli und Sammelröhren.

4. Herz.

Zahlreiche, um kleinste verkalkte Gefäße gelegene Muskelnekrosen
mit resorptiven Leuko- und Lymphocytenherden.

5. Rippen.

Stärkste Atrophie der Knochensubstanz.

Mit diesen Befunden glauben wir bestätigen zu können, daß die aus
den Tierversuchen bekannten Veränderungen nach hohen Vigantolgaben
auch beim Menschen eintreten können. Genetisch scheint es sich sowohl
um primär toxische Gewebsschädigungen als auch um eine über eine
Veränderung des (Kalk-) Stoffwechsels zustande kommende Kalk-
einlagerung in gesundes Gewebe im Sinne der Kalkmetastase bzw.
Kalkgicht zu handeln.

Wenn man auch in der Beurteilung eines Einzelfalles, vor allem
wenn man aus ihm Rückschlüsse ziehen will, vorsichtig sein muß,
so zeigen doch viele Organbefunde unseres Falles mit der Mehrzahl
der bei den bekannten Tierversuchen erhobenen Befunde eine so große
Ähnlichkeit, daß hier ein ursächlicher Einfluß der hohen Vigantol-
dosierung in Erwägung gezogen werden muß. Wie schon NICOLE
sagte, ist die Intensität der durch das bestrahlte Ergosterin hervor-
gerufenen Veränderung beim Tier und beim Menschen nicht nur von
der Dosis, dem Präparat und der Dauer der Darreichung, sondern
auch von anderen Faktoren, von denen die individuelle Disposition
eine wesentliche Rolle spielt, abhängig. Die in der überwiegenden
Mehrzahl aller Fälle ohne nachweisbaren Schaden durchgeführten,
hochdosierten Vigantolkuren sprechen dafür. Andererseits müssen wir
aber vor der von KREITMAIR und MOLL (für das nicht krystallisierte
Vitamin D₁) gezogenen Schlußfolgerung warnen. Sie übertragen die
zur Hypervitaminose der Katze führende Dosis auf das Gewicht des

Menschen und kommen zu dem Resultat, daß mehr als 100 mg Vigantol bei täglicher Verabreichung zur Vergiftung des Menschen notwendig seien. Auch viele Kliniker scheinen unserer Meinung nach die Gefahr der Überdosierung zu unterschätzen, wenn es auch gerade in letzter Zeit von englischer, amerikanischer und französischer Seite an warnenden Stimmen nicht gefehlt hat. So gibt OPTZ die ungefähre Grenzdosis bei der nach wochenlanger täglicher Verabreichung auftretenden Vergiftungserscheinungen mit etwa dem 200fachen der Normaldosis an.

HARNAPP glaubte, daß nur von dem „mehrhundertfachen oder mehrtausendfachen“ der therapeutischen Dosen des krystallinisierten Vitamin D eine Schädigung zu befürchten sei. ROUQUES schreibt über die CHARPYSche Dosierung: Diese Behandlung wird vorzüglich vertragen und hat keine Kontraindikation. Erscheinungen von Hypervitaminosen wie Arterienverkalkung sind dabei niemals beobachtet worden. Ein Vergleich der Dosen in den Fällen von BAUER, KAUFMANN und von uns zeigt wohl schon, daß es bei der Beurteilung der Toxizität auf die individuelle Verträglichkeit, auf die Dauer der Dosierung, die Höhe der Einzelgabe und wahrscheinlich auch auf die Art des Präparates ankommt. Unser Fall in 5 Wochen: 150 mg krystallinisches Vitamin D₂ (Vigantol); KAUFMANN in 14 Monaten: 2100 mg krystallinisches Vitamin D₂ (Ertron) (in 5 Wochen 185 mg); BAUER in 12 Monaten: 1755 mg krystallinisches Vitamin D₂ (Plasta-Seal). Es erscheint uns wichtig, außer auf die nicht faßbare individuelle Disposition auf klinisch nicht festzustellende Organschäden hinzuweisen, wie etwa in unserem Fall, den stummen Eingeweiderheumatismus des Herzens, die im Zusammenhang mit der durch das Vigantol gesetzten Schädigung schwerwiegende Folgen haben können. Ein Teil der toxischen Gewebsschäden ist sicher rückbildungsfähig. An der Niere glauben wir das mit Sicherheit gesehen zu haben. Für so weitgehende deformierende Schäden wie die Kalkplatteneinlagerung in der Aorta glauben wir jedoch eine Reversibilität ablehnen zu müssen. Wir befinden uns hier in Übereinstimmung mit HERZENBERG, die dasselbe auch von den experimentellen Gewebsschädigungen bei Ratten annimmt. Auch für so weitgehende Kalkindurationen, wie wir sie in der Lunge sehen konnten, die sicherlich eine erhebliche Funktionsstörung bedingen, halten wir eine Rückbildung nicht für wahrscheinlich. DEBRÉ hat solche Indurationen röntgenologisch bei Kindern festgestellt. Er hält sie für bedenklich, nicht reversibel und oft tödlich.

Im Fall BAUER lagen zwischen letzter Vitamin-D-Gabe und Sektion 6 Monate. Die pathologisch-anatomische Untersuchung zeigte trotzdem die erwähnten ausgedehnten Verkalkungen.

Wenn man nun die hohe Vigantoldosierung mit dem Eintritt des Todes in Beziehung bringen will, so müssen wir eine direkt zum Tode

führende Vergiftung, wie sie als Todesursache in den meisten Tierversuchen in Erscheinung getreten ist, für unseren Fall ablehnen. Eine andere Frage ist es, ob die durch das Vigantol verursachten mannigfachen Organschäden, vor allem des Herzens, der Lunge und der kleinen Gefäße, den Kreislauf nicht in einer die Thrombose und der ihr folgenden Lungenembolie begünstigenden Weise alteriert haben. Auf jeden Fall sollte diese Erfahrung ein Anlaß sein, die üblich gewordene hohe Vigantoldosierung nur mit größter Vorsicht und mit Beachtung gewisser Gegenindikationen durchzuführen.

Zusammenfassung.

Es wird über die Organveränderungen bei einer 50jährigen Frau berichtet, die 16 Tage nach Beendigung einer wegen Lupus vulgaris mit 150 mg Vitamin D₂ (Vigantol) durchgeföhrten Kur infolge Herzversagens nach Lungenembolie ad exitum kam. Ein schweres Krankheitsbild, in dessen Mittelpunkt eine hochgradige Urämie und eine Myokarditis standen, war bereits weitgehend abgeklungen. Die anatomischen Befunde werden mit den aus Tierversuchen und einzelnen menschlichen Befunden bekannten, mit denen sie größte Ähnlichkeit haben, verglichen. Es fanden sich eine hochgradige degenerative Schädigung und Verkalkung der Aortenmedia, eine ausgedehnte, in Reparation begriffene nekrotisierende Nephrose, degenerative Schädigungen der Herzmuskulatur und Verkalkungsherde in den Lungen. Diese Veränderungen werden auf die gewebs- und stoffwechselbeeinflussende Wirkung des hochdosierten Vigantols zurückgeführt. Es wird auf die Gefährlichkeit einer solch hohen Dosierung, insbesondere im Hinblick auf eine latente Organschädigung und eine individuell verschiedene Empfindlichkeit hingewiesen.

Literatur.

- BAMBERGER u. SPRANGER: Dtsch. med. Wschr. 1928, 1116. — BARCZI: Zbl. inn. Med. 1942, 87. — BAUER: Zit. nach KAUFMANN, Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, 10. Aufl. 1931. — BAUER u. Mitarb.: J. amer. med. Assoc. 130, 1208 (1946). — BERBERICH: Münch. med. Wschr. 1928, 637. — BRANDT, v. u. HOLTZ: Hoppe-Seylers Z. 185, 217. — BRETT: Erscheint demnächst. BÜCHNER: Verh. dtsch. path. Ges. 1939, 348. — BUFFE: Machr. Kinderhk. 89, 194. — BUREAU: Zit. nach CHARPY. — CHARPY: Sitzungsbericht der franz. Ges. für Dermatologie, Paris 1946. — COLLAZO u. Mitarb.: Virchows Arch. 274, 270. — COVEY and WHITLOCK: Ann. int. Med. (Am.) 1946, 25. Ref. J. amer. med. Assoc. 1946, 949. — DEBRÉ: Presse méd. 1946, 769. — DEMOLE u. CHRIST: Arch. exper. Path. (D.) 146, 361. — DEMOLE u. FROMHEZ: Arch. exper. Path. (D.) 146, 347. — DOXIADES u. UHSE: Dtsch. med. Wschr. 1933, 45. — EGER u. TRITZE: Klin. Wschr. 1942, 859. — ENGEL: Zit. nach LEHNBERG, Beitr. path. Anat. 105, 476. — ERDHHEIM: Zit. nach KAUFMANN, Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, 10. Aufl. 1931. — FABER: Virchows Arch. 251, 137. — Zit. nach MÖNCKEBERG. — FAHR: HENKE-LUBARSCHS Handbuch, Bd. 6. Berlin

1925. — FARKAS u. FASAL: Beitr. path. Anat. **82**, 102. — GERLACH: Münch. med. Wschr. **1936**, 49. — GLATZEL: Zit. nach LEHNBERG, Beitr. path. Anat. **105**, 476. — GYÖRGY: Klin. Wschr. **1929**, 684. — HÄNDEL u. MALET: Virchows Arch. **276**, 1. — HAMPERL: Wien. klin. Wschr. **1933**, 1039. — HARNAPP: Med. Welt **1940**, 1269. — Dtsch. Gesdh.wes. **1947**, 596. — HERLITZ: JUNDEL u. WAHLGREEN: Acta padiatr. Ref. Dtsch. med. Wschr. **1929**, 1607. — HERZENBERG: Beitr. path. Anat. **82**, 27. — HEUBNER: Beitr. path. Anat. **84**, 559. — Klin. Wschr. **1929**, 407, 655. — HÜBSCHMANN: Beitr. path. Anat. **84**, 251. — HÜCKEL u. WENZEL: Arch. exper. Path. (D.) **141**, 292. — JONES and ROBSON: Amer. J. Physiol. Zit. nach Mercks Jber. **1933**, 278. — KAUFMANN u. Mitarb.: J. amer. med. Assoc. **134**, 688 (1947). — KELLNER: Virchows Arch. **288**, 491 (1932). — KLINGE: Dtsch. med. Wschr. **1948**, 136. — KREITMAIR u. HINTZELMANN: Arch. exper. Path. (D.) **137**, 203. — KREITMAIR u. MOLL: Münch. med. Wschr. **1928**, 637. — KRÖTZ: Klin. Wschr. **1927**, 1171. — LAMPRECHT: Münch. med. Wschr. **1929**, 903. — MACCANCE: Zit. nach LEHNBERG, Beitr. path. Anat. **105**, 476. — MENSCHEL: Münch. med. Wschr. **1930**, 239. — MÖNCKEBERG: Virchows Arch. **216**, 408. — NICOLE: Z. exper. Med. **70**, 193. — NITSCHKE: Klin. Wschr. **1933**, 1793. — OPITZ: Kinderärztl. Prax. **1937**, 19. — PFANNENSTIEL: Klin. Wschr. **1927**, 2310. — Münch. med. Wschr. **1928**, 1113. — PUTSCHAR: Klin. Wschr. **1929**, 858. — PETRI: HENKE-LUBARSCHS Handbuch, Bd. 10. Berlin 1930. — RAAB u. COHN: Frankf. Z. Path. **47**, 152 (1935). — REYHER u. WALKHOFF: Münch. med. Wschr. **1928**, 1071. — RODECOURT: Münch. med. Wschr. **1929**, 1420. — ROUQUES: Presse méd. **1945**, Nr 32. — SCHALLOCK: Med. Welt **1940**, 666. — SCHIFF: Virchows Arch. **278**, 62. — SCHMIDT, M. B.: Zit. nach JORES in HENKE-LUBARSCHS Handbuch, Bd. 2. Berlin 1924. — Zit. nach I.-G. SCHLEGEL. Göttingen 1938. — SCHMIDTMANN: Verh. dtsch. path. Ges. **1927**, 226; **1928**, 105; **1929**, 75; **1931**, 320. — Münch. med. Wschr. **1929**, 1486. — SCHRETTNER u. HASLHOFER: Z. exper. Med. **76**, 352 (1930). — SCHREIBER: Presse méd. **1946**, 660. — SELYE: Krkh.forsch. **7**, 289. — SKATVEDT: Ann. Paediatrici **1947**, 149. — THATCHER: Zit. nach HOLTZ, GÜRSCHING, KRAUT, Arch. exper. Path. (D.) **174**, 51. — TOBLER: Schweiz. med. Wschr. **1945**, 1067. — VEIL: Münch. med. Wschr. **1933**, 840. — VARA-LOPEZ: Klin. Wschr. **1930**, 1072. — WENZEL: Arch. exper. Path. (D.) **137**, 215. — WIENER: Wschr. Kinderhk. **1929**, H. 1.
-