

(Aus dem Institut für gerichtliche Medizin der Universität Lund.  
Direktor: Prof. Dr. *Einar Sjövall*.)

## **Experimentelle Untersuchung über Zwerchfellveränderungen bei langsamer Erstickung.**

### **Beitrag zur Kenntnis der Erschöpfungsveränderungen der Muskulatur.**

Von  
**C. G. Ahlström,**  
Dozent.

Mit 8 Textabbildungen (11 Einzelbildern).

Der Anlaß zu der vorliegenden Untersuchung war eine im vorigen Jahre in dieser Zeitschrift erschienene Arbeit von *Szabó* über Zwerchfellveränderungen bei langsamer Erstickung. Von früheren Untersuchungen *Orsós'* über das Vorkommen wachsartiger Degeneration des Zwerchfells von Personen, die vor dem Tode Dyspnoe gehabt hatten, ausgehend, konnte *Szabó* bei verschiedenen Erstickungszuständen mehr oder weniger schwere nekrobiotische Veränderungen am Diaphragma feststellen. Sein gerichtsmedizinisches Untersuchungsgut war von recht unterschiedlicher Art. Neben Fällen von schnellem Erstickungstod umfaßte es lebensfähige und nichtlebensfähige Frühgeborene, die nach der Geburt einige Stunden gelebt hatten, deren Lungen aber gänzlich oder teilweise luftleer waren, Neugeborene mit leichter subduraler Blutung sowie Säuglinge mit akuter Bronchitis oder Bronchiolitis und Zeichen langsamer Erstickung; schließlich umfaßte das Material auch Vergiftungsfälle. Bei Todesfällen durch schnelle Erstickung (Erdroßlung, intrauterine Asphyxie) fanden sich nur leichte oder keine Zwerchfellveränderungen. Die Frühgeborenen und die Fälle mit Subduralblutung zeigten eine Auflockerung oder eine wachsartige Degeneration und discoidale Zerklüftung der Zwerchfellfasern. Bei Bronchitiden und Bronchopneumonien fand er so schwere Diaphragmaveränderungen, daß sie als primäre Todesursache betrachtet werden könnten. Die schwersten Schädigungen lagen bei Pilzvergiftungen vor. Nach *Szabó* waren die Veränderungen vor allem durch die Mehrarbeit der Atmungsmuskulatur bedingt: Solange das Zentralnervensystem nicht gelähmt war, wurden die Atmungsmuskeln zu fortgesetzter Arbeit gezwungen, trotzdem die Versorgung mit Sauerstoff ungenügend und die Glykogenresynthese infolgedessen unvollständig war. Zu diesem funk-

tionellen Trauma trat in den Vergiftungsfällen eine toxische Einwirkung, analog den Bauchmuskelzerreißen beim Versuch des Typhuskranken, sich im Bett aufzurichten.

Die Ergebnisse der Untersuchungen *Szabós* sind von gerichtsmedizinischer Bedeutung bei der Obduktion Neugeborener vom Standpunkte der Feststellung des Lebendgeborenenseins, und zwar in Fällen, in denen der geringe Luftgehalt der Lungen mangels sonstiger Zeichen des Lebendgeborenenseins auch das Totgeborenensein zuläßt. Von allgemeinem Interesse ist es darüber hinaus, daß die Zwerchfellveränderungen bei Bronchitiden, Bronchopneumonien, intrakranialer Blutung und Vergiftungen nach *Szabós* Ansicht gegebenenfalls als unmittelbare Todesursache in Frage kommen.

Indessen ist es aus mehreren Gründen schwierig, zu einer klaren Vorstellung teils über die klinische Bedeutung dieser Zwerchfellveränderungen zu gelangen, teils darüber, ob sie wirklich durch die protrahierte Erstickung und die damit verbundene Mehrarbeit des Zwerchfells bedingt sind und nicht etwa durch andere Faktoren. Seit langem weiß man nämlich, daß das Diaphragma derjenige Muskel unseres Körpers ist, der am leichtesten bei allerlei, hauptsächlich toxisch-infektiösen Vorgängen Schaden leidet. Ich verweise diesbezüglich auf Arbeiten von *Beneke*, *Beneke* und *Steinschneider*, *Lucké*, *Stenström*, *Stemmler*, *Strukow*. Die genannten Autoren sahen mehr oder weniger schwere degenerative Zwerchfellveränderungen bei zahlreichen verschiedenen Zuständen: akuten Infektionskrankheiten, septischen Zuständen, Peritonitiden, Pleuritiden, Pneumonien, anaphylaktischem Shock, dekompensierten Herzfehlern, Urämie usw. Über das klinische Gewicht der besagten Veränderungen ist man sich nicht ganz einig: *Strukow* warnt mit Recht vor einer Überschätzung derselben und betont, sie seien eine Folge, nicht Ursache von Atmungs- und Kreislaufstörungen, *Wells* wiederum ist mit *Szabó* der Ansicht, daß sie eine beitragende Todesursache sein können. Die große Vulnerabilität des Zwerchfells ist durch mehrere Faktoren bedingt. Aus topographischen Gründen kann es natürlich leicht durch infektiöse Vorgänge der Bauch- und Brusthöhle geschädigt werden. Die Nähe des Infektionsherdes und der Lymphabfluß aus der Bauchhöhle durch die Lymphbahnen des Zwerchfells bieten hier die Bedingungen für Veränderungen, analog beispielsweise den Halsmuskelveränderungen bei Rachendiphtherie und den Bauchmuskelveränderungen bei Typhus. Als ständig arbeitender Muskel braucht das Diaphragma, wie *Beneke* und *Stemmler* hervorheben, viel Blut, und mit dem Blute können gleichzeitig reichliche Toxine herangetragen werden; *Beneke* weist darauf hin, daß ständig arbeitende Muskeln, wie der *M. stapedius* und der *M. tensor tympani*, oft bei Allgemeininfektionen eine wachsartige Degeneration zeigen. *Stemmler*

unterstreicht stark die Bedeutung abnormer Spannungszustände und der kontinuierlichen Aktivität.

Es dürfte daher als eine offene Frage anzusprechen sein, welche Bedeutung die mechanisch-funktionellen Faktoren für das Zustandekommen der Zwerchfellveränderungen bei protrahierten Erstickungszuständen haben. Bei gleichzeitig vorhandenen Infektionen der Atmungswege und Lungen sowie auch bei Vergiftungen können die Muskelveränderungen toxisch bedingt sein; was die übrigen Fälle angeht, so kann man sich fragen, inwieweit die langdauernde Hypoxämie diese Veränderungen unabhängig von einer funktionellen Mehrbelastung des Zwerchfells auslösen kann.

Die vorliegende Untersuchung hat sich die Aufgabe gestellt, diese Veränderungen auf experimentellem Wege zu erzeugen und dabei nach Möglichkeit klarzustellen, welche Rolle die genannten Faktoren beim Zustandekommen der Veränderungen spielen. Indem versucht wird, die Bedeutung der funktionell-mechanischen Mehrbelastung des Zwerchfells festzustellen, kann durch die Untersuchung auch ein Beitrag zur allgemeinen *Muskelpathologie* geliefert und namentlich die grundsätzlich wichtige Frage nach den *Erschöpfungsveränderungen* der Muskulatur beleuchtet werden.

### Eigene Untersuchungen.

*Technische Vorbemerkungen.* Als Versuchstiere haben in sämtlichen Fällen Kaninchen von 2000—3000 g Gewicht gedient. Nur in einzelnen Fällen sind die Versuche in Narkose ausgeführt worden. Die Sektion wurde erst ein paar Stunden nach dem Tode der Tiere gemacht, um zu vermeiden, daß durch Präparieren oder Fixieren im intermediären Leben postvitale Veränderungen auftraten (Orsøs). In Fällen, wo ein Zweifel an der vitalen Natur der Veränderungen bestand, wurden die Versuche wiederholt und die Tiere erst untersucht, nachdem sie über Nacht im Kührraum gelegen hatten. Das Herausnehmen des Zwerchfells geschah mit äußerster Vorsicht: nach Ausräumung der Brust- und Bauchviscera wurden die Rippen am Diaphragmaansatz durchschnitten und die ganze Diaphragmatplatte nebst daransitzenden Rippenteilen fixiert; erst nach dem Fixieren wurden geeignete Teile zur histologischen Untersuchung herausgeschnitten. Außer dem Zwerchfell wurden in jedem Falle Intercostalmuskulatur, Bauchmuskulatur und Herz untersucht.

#### A. Erstickung durch Abklemmen der Trachea.

In einer Reihe von Versuchen wurde die freigelegte Trachea mittels Péan abgeklemmt, bis der Tod eingetreten war. Die Tiere reagierten etwa 2 Minuten lang mit krampfhaften Inspirationen und Versuchen, sich loszureißen. Darauf folgte ein Atmungsstillstand, während einiger Minuten von immer seltener werdenden Krampfinspirationen unterbrochen. In anderen Versuchen wurde die Trachea in Perioden von 1 Minute mit Zwischenzeiten von 1 Minute während 1—1 $\frac{1}{2}$  Stunde abgeklemmt,

worauf die Tiere durch endgültige Abklemmung getötet wurden; während jeder Periode heftige Inspirationsversuche. Schließlich wurde in einer Reihe von Versuchen die Trachea für  $1\frac{1}{2}$ —2 Stunden durch Ligatur abgeschnürt, so daß nur eine minimale Öffnung blieb. Die Atmungsbewegungen waren während dieser Zeit stark erschwert und angestrengt, mit etwa der Hälfte der normalen Frequenz. Ein Teil dieser Tiere wurde dann durch endgültige Abschnürung der Trachea getötet. Vier Tiere wurden an 3 aufeinanderfolgenden Tagen einer solchen zweistündigen protrahierten Erstickung ausgesetzt; nach der letzten wurden sie endgültig erstickt.

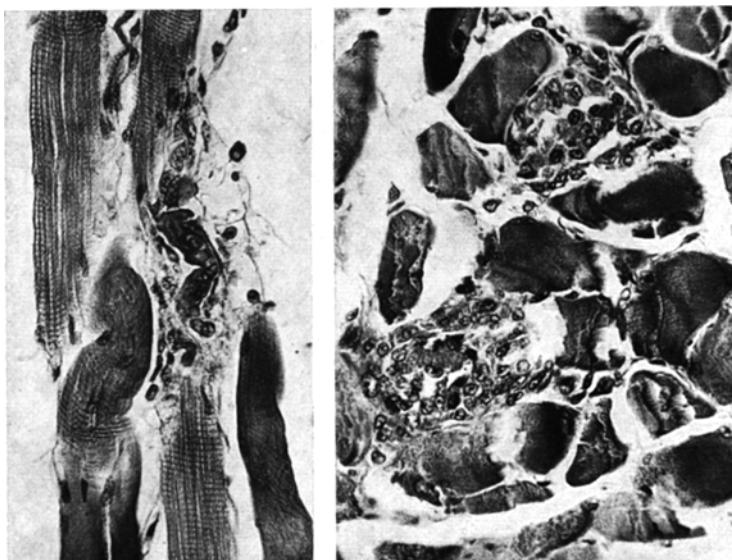


Abb. 1. Herdförmige Zwerchfellschäden bei einfacher mechanischer Erstickung.

Es war von vornherein kaum anzunehmen, daß nach einer einzigen schnellen Erstickung Zwerchfellveränderungen festzustellen sein würden. Dies war auch nicht der Fall; sowohl makro- als mikroskopisch boten das Zwerchfell und die übrige Atmungsmuskulatur ein ganz normales Bild.

Bei langsamer Erstickung durch wiederholtes Abklemmen oder kontinuierliches Abschnüren der Luftröhre für  $1\frac{1}{2}$ —2 Stunden traten in der Mehrzahl der Fälle Zwerchfellveränderungen auf, die quantitativ jedoch geringfügig waren. Nur vereinzelte Muskelfasern zeigten eine wachsartige Umwandlung, und in einem Falle war ein scholliger Zerfall vereinzelter Faserabschnitte zu sehen. Ein Tier zeigte einen feinkörnigen Zerfall recht vieler Muskelfasern, hauptsächlich nahe dem Muskelansatz.

Bei den Tieren, die während einiger aufeinanderfolgender Tage einer je 2stündigen protrahierten Erstickung ausgesetzt worden waren, waren die Veränderungen des Zwerchfells ebenfalls quantitativ geringfügig, aber doch schon zahlreicher und durch hinzugetretene reaktive Veränderungen deutlich erkennbar. Einzelne Muskelfasern zeigten eine wachsartige Umwandlung oder einen feinkörnig-scholligen Zerfall, bisweilen eine vakuoläre Auflockerung. Hier und dort bestanden Zeichen einer beginnenden reparativen Entzündung in Form einer herdförmigen Anhäufung von Histiozyten und einzelnen Leukocyten um zerfallene Faserabschnitte herum und in denselben; zwischen den Zellen waren homogene Schollen von zerfallener Muskelsubstanz zu sehen (Abb. 1).

Die Intercostalmuskulatur und Bauchmuskulatur zeigten bei diesen letztgenannten Versuchen herdförmige Veränderungen vom selben Typus wie im Zwerchfell, doch waren sie hier bedeutend spärlicher.

Die Ergebnisse dieser einfachen Erstickungsversuche sind zwar dürftig, aber doch von Interesse. Sie zeigen einerseits, daß unter gewissen Bedingungen auch heftige, krampfartige und wiederholte Kontraktionen des Zwerchfells nur wenig schädlich sind und höchstens spärliche Herdschäden auszulösen vermögen. Andererseits geben sie klar an, daß die Möglichkeit besteht, einen Muskel funktionell so zu beeinflussen, daß morphologisch greifbare Schädigungen auftreten.

### B. Zwerchfellveränderungen bei orthostatischem Kollaps.

In der vorigen Versuchsreihe wurden die Tiere einer gewissermaßen „physiologischen“ Diaphragmabelastung ausgesetzt: durch Abklemmen der Luftröhre wurden zwar heftige Zwerchfellkontraktionen ausgelöst, diese aber waren doch an und für sich nur eine Verstärkung der normalen Atmungsbewegungen und bewegten sich in denselben Bahnen wie diese. In den folgenden Versuchen ist das Zwerchfell einer *unphysiologischen* Belastung ausgesetzt worden. Dies geschah in der Weise, daß die wie üblich aufgespannten Tiere in vertikaler Haltung belassen wurden, bis ein orthostatischer Kollaps eintrat. Dieser ist durch das Unvermögen der Kaninchen bedingt, in dieser Stellung die Blutzufuhr zum Herzen aufrechtzuerhalten; das Blut staut sich in der unteren Körperhälfte, was eine Verminderung der kreisenden Blutmenge und einen Kollaps zur Folge hat (siehe *Kaufmann*). Wenn man die veränderten hydrostatischen Verhältnisse durch eine Kompression des Bauches ausgleicht und das Blut aus dem überfüllten Splanchnicusgebiet verdrängt wird, so schwinden die Symptome. *Meesen* hat kürzlich nachgewiesen, daß bei dem experimentellen orthostatischen Kollaps eine akute Coronarinsuffizienz mit elektrokardiographisch und anatomisch nachweisbaren Myokardschäden auftritt; auch in der Leber fand er Nekrosen. Selbstverständlich wird auch die Atmungsmuskulatur einer Hypoxämie aus-

gesetzt. Zudem wird das Zwerchfell unter abnormen statischen Bedingungen arbeiten: die Bauchmuskulatur ist nicht genügend stark, um die verhältnismäßig schweren Baucheingeweide zu halten, so daß diese gewissermaßen auf dem Zwerchfell hängen; gleichzeitig muß der negative Druck in der Brusthöhle einen Zug nach oben ausüben. Unter diesen Verhältnissen muß das Diaphragma einer Belastung ausgesetzt werden, und es lag nahe, zu untersuchen, ob die Zwerchfellmuskulatur unter diesen abnormen funktionellen Bedingungen Schaden litte. Die Erstickung wird in diesen Versuchen „innerer“ Natur sein, die funktionelle Belastung des Zwerchfells gibt jedoch den Anschluß an die mechanisch bedingten Erstickungszustände.

### *1. Diaphragmaveränderungen nach einmaligem orthostatischem Kollaps.*

Bei 3 Tieren, die bei einmaligem Aufhängen in vertikaler Stellung nach 1 Stunde bzw. 45 Minuten und 1 Stunde verendet waren, wurde das Zwerchfell untersucht. Makroskopisch war nichts Besonderes zu entdecken. Dagegen zeigten sich bei allen dreien bei der histologischen Untersuchung deutliche Veränderungen. Bei zweien von ihnen beschränkten sich diese auf eine wachsartige Degeneration zahlreicher Muskelfasern, die eine Homogenisierung mit verschwundener Streifung zeigten und in Eosin eine leuchtend rote, bei Färbung nach *v. Gieson* eine glänzend gelbe Farbe annahmen. Bei quergeschnittenen Muskelfasern waren die Fibrillen zu einer homogenen Masse verbacken. Viele Fasern waren stark verdickt. Bisweilen war nur die Querstreifung verschwunden, während die Längsstreifung noch zu erkennen war. Bei dem 3. Tiere sah man zudem schwere Muskelveränderungen in Form einer Zerreißung recht vieler Muskelfasern (Abb. 2). Die Zerreißung hatte oft an der Grenze zwischen entarteten und verhältnismäßig intakten Faserabschnitten stattgefunden. Hier sah man einen leeren, verschmälerten Sarkolemma-Schlauch, der nur wolkige Massen oder kleine, schwach färbbare Körnchen enthielt. Der leere Sarkolemmaabschnitt war am einen Ende durch eine Muskelfaser mit ziemlich gut erhaltener Streifung begrenzt, am anderen Ende durch eine homogene, bisweilen schollig zerklüftete Masse. Eine Zerreißung des Sarkolemma war nicht festzustellen. Daß es sich bei diesen Rupturen nicht um Artefakte handelte, die etwa beim Herausnehmen des Zwerchfells oder durch Kontraktionen beim Fixieren entstanden sein könnten, war einwandfrei zu beweisen. Teils konnte man sie auch bei Tieren sehen, die erst 24 Stunden nach dem Tode obduziert worden waren und bei denen somit eine etwaige Retraktion durchtrennter Muskelfasern ausgeschlossen war, teils konnte ich bei Tieren, die erst einige Stunden nach der Vertikallage getötet worden waren, eine beginnende Reaktion in Form einer Ansammlung von Leukocyten und anderen Zellen in den



Abb. 2. Zerreißung und diskoidale Zerklüftung der Zwerchfellfasern nach einmaligem orthostatischem Kollaps.

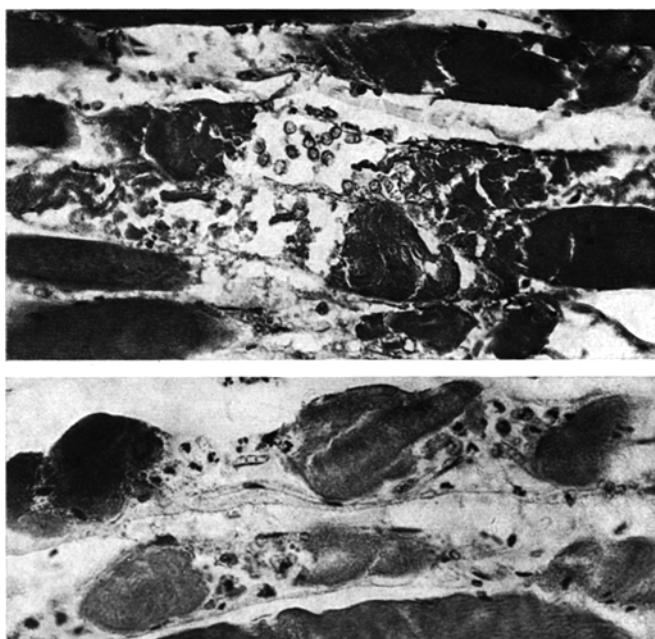


Abb. 3. Wachsartige Muskeldegeneration und beginnende celluläre Reaktion nach einmaligem orthostatischem Kollaps.

leeren Sarkolemmabschnitten beobachteten. Besonders aufschlußreich waren die Bilder bei Tieren, die 2 mal mit einem Intervall von 24 Stunden in die vertikale Stellung gebracht worden und beim 2. Mal gestorben waren (Abb. 3); hier konnte man nebeneinander eine Muskelfaser mit frischer Ruptur und eine andere Faser sehen, wo sich der Ruptur eine Zellanhäufung zugesellt hatte.

Regelmäßig zeigte die Diaphragmamuskulatur bei diesen Versuchen auch ausgeprägte und ausgebreitete hyaline Querbänder, die besonders im Mallory-Präparat deutlich hervortraten (Abb. 4). In längeren oder



Abb. 4. Hyaline Querbänder in der Diaphragmamuskulatur nach orthostatischem Kollaps. — *Azan-Mallory*.

kürzeren Abständen waren die Fasern durch querstehende, bogenförmige oder faltige Verdichtungsstreifen unterbrochen, in denen die Streifung aufgehoben und durch eine homogene, im Mallory-Präparat rote Substanz ersetzt war. Die Querbänder fanden sich nicht nur in den Gebieten mit wachsartiger Umwandlung, sondern sie waren diffus über das ganze Zwerchfell verbreitet. Sie waren auch bei Tieren zu sehen, die erst 24 Stunden nach dem Tode obduziert worden waren, waren aber schöner und markanter in Fällen, wo die Fixierung des Materials früher ausgeführt worden war.

## 2. *Diaphragmaveränderungen nach wiederholtem orthostatischem Kollaps.*

Bei bis zu 8 Tagen währenden Versuchen mit täglich wiederholter Aufhängung der Tiere bis zum Kollaps traten regelmäßig sehr aus-

gebreitete und schwere Zwerchfellveränderungen auf. Ihrem Wesen nach waren sie natürlich mit den bei den Versuchen mit einmaligem Kollaps festgestellten identisch, doch waren sie ausgebreiteter; man gewann den Eindruck, daß der einmal geschwächte Zwerchfellmuskel bei jeder neuen Belastung immer schwerer geschädigt wurde. Die meisten Tiere vertrugen bei Beginn des Versuches 1stündigtes oder noch längeres Verweilen in vertikaler Stellung. Bei den Wiederholungen verminderte sich ihre Kapazität in steigendem Maße, so daß der Kollaps zum Schluß bereits nach einer Viertelstunde eintrat. Die geschwächte

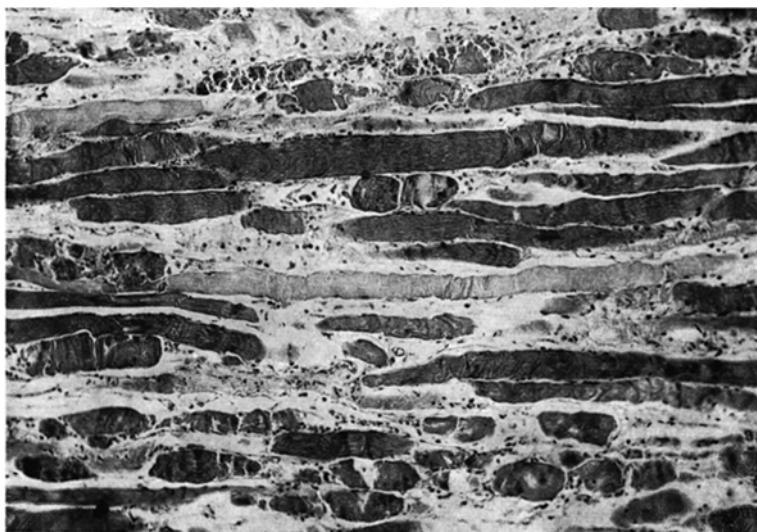


Abb. 5. Frische und etwas ältere Muskelschäden bei wiederholtem orthostatischem Kollaps.

Widerstandskraft ist sicherlich zum Teil durch die herdförmigen Nekrosen im Myokard verursacht, die ich ebenso wie *Meesen* habe konstatieren können, aber auch die zunehmende Zwerchfellschwächung dürfte mitspielen.

Bei den iterierten Versuchen war eine bunte Fülle degenerativer und reparativer Veränderungen des Zwerchfells zu beobachten. Die Tiere wurden nach 3—8maligem Aufhängen getötet. Ein näheres Einsehen auf die histologischen Veränderungen liegt außerhalb des Rahmens dieser Zeitschrift; sie seien einer späteren Arbeit vorbehalten. Hier möge nur das Wesentliche erwähnt werden.

Die degenerativen Veränderungen boten eine Musterkarte vieler Degenerationstypen, die man in quergestreifter Muskulatur sehen kann. Am hervortretendsten war die wachsartige Degeneration (Abb. 5): Zahlreiche Muskelfasern waren zu homogenen Blöcken umgewandelt,

die in der Regel bedeutend breiter waren als die normalen Muskelfasern; die Streifung war völlig verschwunden oder nur angedeutet. Die koagulierten Faserabschnitte traten zuerst als lange, kompakte, zylindrische oder leicht spindelförmige Gebilde hervor, zerklüfteten sich bald aber in größere oder kleinere lose liegende, unregelmäßige Blöcke. Viele Muskelfasern zeigten schon früh einen scholligen Zerfall oder waren in mehrere kleinere Fragmente zerteilt. Vereinzelte Fasern zeigten einen feinkörnigen Zerfall. Hier und dort war eine feinvakuoläre Durchsetzung der Muskelfasern zu sehen. Oft sah man größere Vakuolen, und auffallend häufig zeigte die Peripherie der Muskelfasern eine ödematöse Auflockerung; hierbei nahmen ihre peripheren, dem abgelösten

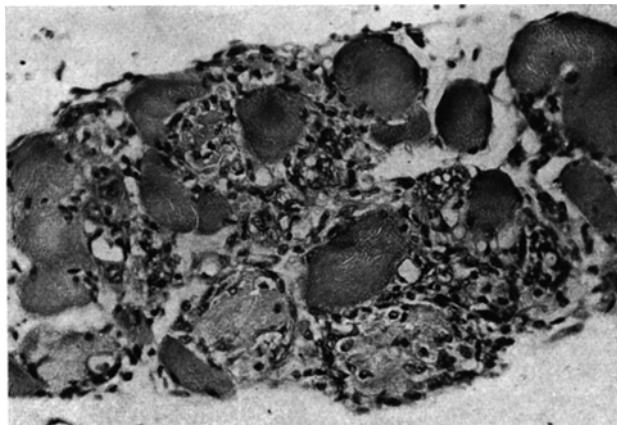


Abb. 6. Lacunäre Resorption untergegangener Muskelfasern; ihre Peripherie nimmt bei Htx-Färbung einen bläulichen Farnton an.

Sarkolemm zunächst gelegenen Zonen bei Hämatoxylin-Eosinfärbung einen bläulichen Farnton an (Abb. 6). Intakte und stark veränderte Fasern wechselten miteinander ab: so konnten in einem sonst normalen Zwerchfellabschnitt einzelne stark veränderte Fasern bemerkt werden, und andererseits fanden sich in Sehfeldern mit sehr starken und ausbreiteten Veränderungen vereinzelte intakte Fasern.

Die reparativen Veränderungen umfaßten teils die Beseitigung des nekrotischen Muskelmaterials, teils den regeneratorischen Ersatz untergegangener Muskelfasern. Der erstere Vorgang trat frühzeitig in Erscheinung und war bereits 12—24 Stunden nach der Vertikalaufhängung voll entwickelt. Die leeren Sarkolemmabschnitte waren mit resorbierenden Zellen angefüllt, von denen die meisten eingewanderte Histiocyten und mehr oder weniger zahlreiche Leukocyten sein dürften (Abb. 7). Sie waren am Ende nekrotischer Muskelblöcke oder zwischen zerfallenen Muskelschollen angehäuft. Schon innerhalb kurzer Zeit schien eine

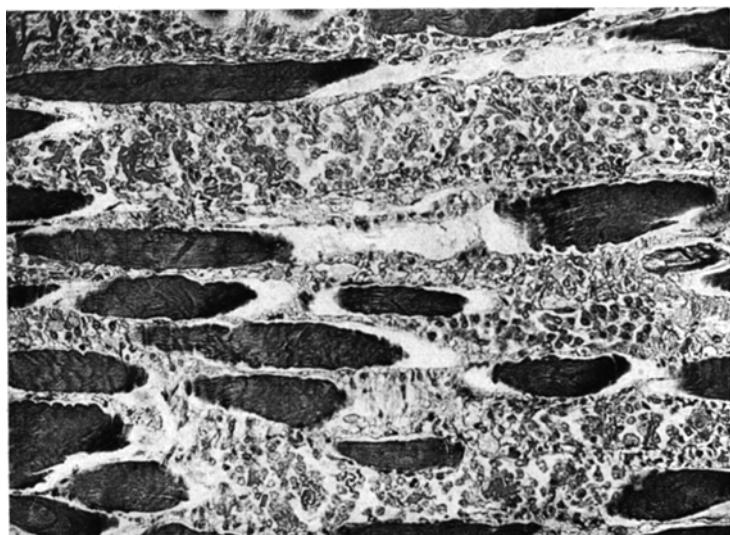


Abb. 7. Diaphragmaveränderungen nach wiederholtem orthostatischem Kollaps.

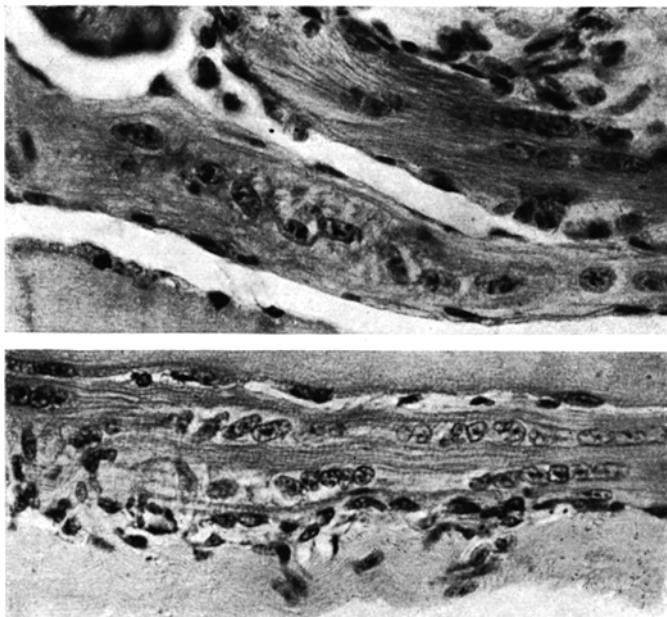


Abb. 8. Regenerationsbilder in Zwerchfellmuskulatur.

vollständige Resorption stattzufinden. In dem interstitiellen Gewebe zeigte sich frühzeitig eine mehr oder weniger starke histiocytäre und leukocytäre Infiltration; die Gefäße enthielten oft Anhäufungen von Leukocyten, und die Gefäßscheiden waren von migrerenden histiocytären Elementen durchsetzt. Durch den Fortfall von Muskelfasern und den interstitiellen Erguß hatte das Gewebe oft ein ödematöses Aussehen.

Die Regeneration von Muskelfasern trat frühzeitig ein und lief fast der Beseitigung des nekrotischen Materials parallel. Deutlich sichtbar war der Vorgang jedoch erst einige Tage nach Beginn der Schädigung. Der Sarkolemmeschlauch füllte sich mit Zellen (der „Muskelzellschlauch“ *Waldeyers*), auf deren umstrittene Natur hier nicht näher eingegangen werden kann; die meisten schienen histiocytärer Art zu sein. Die Regeneration der Muskelfasern ging in der Regel von nicht degenerierten Muskelfaserabschnitten aus. Hier sah man eine Anhäufung von Muskelkernen; war die Muskelfaser nur zum Teil geschädigt, so sammelten sich die Kerne um den geschädigten Abschnitt herum. Dem alten Sarkolemmeschlauch folgend, wuchsen lange Regenerationsplasmodien mit in Ketten geordneten Kernen aus (Abb. 8). Es bildeten sich erst einzelne, später zahlreichere Fibrillen mit angedeuteter Querstreifung, und am 9. Tage war die Regeneration wenigstens stellenweise recht weit fortgeschritten.

In der Mehrzahl der Fälle zeigte die Intercostal- und Bauchmuskulatur ein normales Bild. Indessen traten auch hier bisweilen degenerative und reparative Veränderungen vom selben Typus wie im Zwerchfell auf, jedoch in keiner Weise so ausgebreitet und ausgesprochen wie dort. Es waren herdförmige Veränderungen, die in der Regel nur auf einzelnen Schnitten und an einzelnen, weit auseinander liegenden Stellen hervortraten.

### *3. Diaphragmaveränderungen bei orthostatischem Kollaps nach einseitiger Phrenicusexairese.*

Es ist, wie schon angedeutet wurde, denkbar, daß die Hypoxämie bei dem orthostatischen Kollaps schon an und für sich Schädigungen der Zwerchfellmuskulatur auslösen könnte; diese wären also anoxämischer Natur und nicht funktionell-mechanisch bedingt. Schon die Tatsache, daß die Schädigungen allein oder fast allein das Diaphragma betrafen, nicht aber die übrige Atmungsmuskulatur, trotzdem auch diese bis zum Kollaps des Tieres wirksam war, machte diese Annahme jedoch wenig wahrscheinlich. Eine endgültig klarstellende Antwort auf diese Frage wäre indessen zu erhalten, wenn man Tiere, an denen vorher eine einseitige Phrenicusexairese gemacht worden ist, einem orthostatischen Kollaps aussetzte. Falls der funktionelle Faktor ausschlaggebend ist,

müssen die Schäden auf die funktionierende Zwerchfellhälfte lokalisiert sein und in der gelähmten Seite fehlen.

Einseitige Phrenicusexairese wurde an zwei Kaninchen gemacht, die teils in unmittelbarem Anschluß an die Operation, teils während der beiden darauf folgenden Tage bis zum Kollaps in vertikaler Stellung aufgehängt wurden. Das Ergebnis legte den Sachverhalt klar. Bei dem einen Tier war die gelähmte Zwerchfellhälfte bei der histologischen Untersuchung völlig intakt, während die nicht gelähmte der Sitz starker und ausgebreiteter Schädigungen war. Das zweite Tier zeigte in der gelähmten Zwerchfellhälfte vereinzelte fokale Fasernekrosen, in der aktiven Hälfte hingegen ausgedehnte degenerative und reparative Veränderungen.

### C. Diaphragmaveränderungen bei entzündlich bedingter Stenose der Atmungswege.

Experimentell ist es möglich, auf toxischem Wege Diaphragmaveränderungen hervorzurufen: *Beneke*: subcutane Injektion von Crotalusgift; *Beneke* und *Steinschneider*: intravenöse Peptoninjektionen; anaphylaktischer Shock; *Nieuwenhuijse*: intraperitoneale Injektion von Diphtherietoxin. *Fishback* und *Fishback* erzielten andererseits durch intraperitoneale und intravenöse Injektion von hämolytischen Streptokokken nur geringfügige Diaphragmaschäden.

In der vorliegenden Untersuchung war es von Interesse, experimentell in Erfahrung zu bringen, inwieweit mit einer erschwerten Respiration verbundene infektiöse Zustände Zwerchfellveränderungen hervorrufen könnten, und besonders, diese mit den Veränderungen bei orthostatischem Kollaps zu vergleichen. Einen mit starken Respirationsbeschwerden verbundenen infektiösen Zustand bei Kaninchen hatte ich früher in dem infektiösen Kaninchenmyxom kennengelernt (siehe *Ahlström*). Diese Krankheit äußert sich u. a. in einer ausgesprochenen Rhinitis mit starker Schwellung und schleimigem Belag der Nasenschleimhaut, und in den Endstadien der Krankheit ist die Atmung der Tiere deshalb stark behindert.

Das Zwerchfell und die übrige Atmungsmuskulatur von 3 Kaninchen, die an Myxomatose gestorben waren, wurden untersucht. Die Respiration war nicht besonders stark behindert gewesen. Es waren nur leichte Muskelveränderungen in Form einer wachsartigen Umwandlung vereinzelter Muskelfasern festzustellen. Deutlich hervortretende Zwerchfellveränderungen sah ich dagegen bei 2 Kaninchen, denen ich Myxomvirus in die Gewebe um die Schnauze gespritzt hatte und die infolge der hochgradigen ödematösen Verengung der Nasenlöcher starke Atembeschwerden hatten. Hier zeigte das Zwerchfell in beiden Fällen eine recht ausgebreitete wachsartige Degeneration und hier und dort eine

Zerreißung der Muskelfasern. Auch reaktive Veränderungen in Form einer Zellanhäufung im Sarkolemm waren zu sehen. Als Zeichen einer gesteigerten muskulären Aktivität sah man auch zahlreiche hyaline Querbänder in den Muskelfasern. Die Veränderungen waren quantitativ nicht so imposant wie diejenigen bei orthostatischem Kollaps. Von Interesse ist aber, daß sie mit dem Grade der Atembeschwerden zunahmen, trotzdem die toxische Einwirkung in beiden Versuchsgruppen dieselbe war.

### Besprechung.

Die vorliegende Untersuchung verfolgte teils den Zweck, die am menschlichen Zwerchfell bei protrahierter Erstickung beobachteten Veränderungen experimentell zu reproduzieren, teils ihre Entstehungsbedingungen zu analysieren. Die Art und Weise, wie eine langsame Erstickung hervorgerufen wurde, wechselte in den einzelnen Versuchen und damit auch das Ergebnis. Die Zwerchfellveränderungen bei orthostatischem Kollaps können sowohl ihrer Art als ihrem Umfang nach den Erstickungsveränderungen vom Typus der wachsartigen Degeneration verglichen werden, wie sie *Szabo* beim Menschen beobachtet hat; nur fehlen naturgemäß in dem menschlichen Obduktionsgut die reparativen Veränderungen. Dagegen waren die Schädigungen bei einfacher Abklemmung oder Abschnürung der Luftröhre geringfügig und fokalen Charakters. Es ist indessen nicht leicht, auf diese Weise die beabsichtigten Erstickungszustände völlig nachzuahmen; obwohl heftige Zwerchfellkontraktionen ausgelöst wurden, konnten sie doch selbstverständlich nicht über gleich lange Zeit ausgedehnt werden wie bei protrahierter Erstickung des Menschen, und auch die Erstickungszustände hatten nicht denselben lang dauernden Charakter. Bemerkenswert ist es jedoch, daß nicht einmal bei iterierten, relativ lang dauernden Erstickungsversuchen stärker hervortretende Veränderungen erzielt wurden; die Ursache dessen soll später besprochen werden. Ausgeprägter waren die Zwerchfellschäden bei infektiösen Zuständen mit erschwerter Atmung (Myxomatose).

Bei den Versuchen waren drei Faktoren wirksam, die jeder für sich oder gemeinsam als auslösende Momente bei Diaphragmaveränderungen in Frage kommen konnten, nämlich eine Anoxämie, eine funktionell-mechanische Mehrbelastung des Zwerchfells und eine exogen-toxische Einwirkung auf die Muskulatur; die letztere war nur bei den Myxomatoseversuchen gegeben.

Das Abwägen dieser Faktoren gegeneinander führt zuerst an die grundsätzlich wichtige Frage heran, ob eine extreme funktionelle Inanspruchnahme morphologisch erkennbare Schädigungen der Muskulatur, und zwar besonders Veränderungen vom Typus der wachsartigen

Degeneration, hervorrufen kann. Die Ansichten gehen darüber auseinander. Die Bedeutung des mechanischen Faktors ist von *Thoma* stark herausgestellt worden, der auf Basis umfassender experimenteller Untersuchungen meinte, daß heftige, evtl. zur Selbstzerreißung des Muskels führende Zusammenziehungen die Hauptursache für die Entstehung der wachsartigen Degeneration seien. *Wells* löste bei Kaninchen durch elektrische Reizung des M. ischiadicus wiederholte Muskelzusammenziehungen bis zur völligen Erschöpfung aus und erhielt dann eine wachsartige Degeneration und eine transversale Zerklüftung des überanstrengten Muskels; zu ähnlichen Ergebnissen waren vor ihm *Roth* und *Martini* gekommen. Die Bedeutung der Milchsäureanhäufung, verursacht durch gesteigerte Produktion, mangelhafte Elimination oder ungenügende Verbrennung, wird von *Wells* klar betont. *Carlström* sah bei Pferden nach starker Anstrengung eine wachsartige Muskeldegeneration. Andererseits konnte *Angst* in seiner Arbeit über Muskelermüdung und wachsartige Degeneration *Wells'* experimentelle Befunde nicht bestätigen. Dem mechanisch-funktionellen Faktor hat man toxische Einflüsse entgegengestellt, wobei man sich von dem häufigen Vorkommen der wachsartigen Degeneration bei allerlei toxischen und infektiösen Prozessen leiten ließ. Von großem Interesse ist das gewöhnliche Vorkommen wachsartiger Muskeldegeneration bei C-Hypovitaminose, was auf der eingeschränkten Gewebsverbrennung und der damit zusammenhängenden Milchsäureanhäufung beruhen kann, evtl. in Verbindung mit einem gesteigerten Glykogengehalt der Muskulatur (*Hjärre* und *Lilleengen*); Muskelanstrengungen begünstigen das Auftreten dieser Veränderungen (*Dalldorf*). Ein tiefgreifender Wesensunterschied zwischen der toxischen und mechanischen Genese besteht jedoch nicht, wie *v. Meyenburg* darlegt. Als Gegenstück zu dem exogenen toxischen Faktor tritt bei funktionellen Muskeltraumata ein endogener toxischer Faktor in Form einer Anhäufung schädlicher Stoffwechselprodukte, vor allem Milchsäure, auf. Es ist auch denkbar, daß toxisch-infektiöse Zustände eine wachsartige Degeneration nicht durch eine direkte Toxinwirkung, sondern über eine gehemmte Oxydation und gesteigerte Milchsäurebildung auslösen.

Die Bedeutung einer lang anhaltenden Ischämie für die Entstehung degenerativer Muskelveränderungen liegt klar auf der Hand und zeigt sich schon im Vorkommen ischämischer Muskelnekrosen. Aufschlußreich sind auch die umfassenden ischämischen Muskelschäden bei Verschüttungszuständen, die wahrscheinlich durch eine vasomotorische Störung und einen heftigen Reiz auf die Gefäßnerven bedingt sind. Wenn hingegen der Kreislauf nur erschwert, aber nicht total gehemmt wird, so braucht die Muskulatur nicht beeinflußt zu werden. Eine Unterbindung der Art. femoralis bewirkte keine Muskelveränderungen (*Wells*),

*Angst*, *Fishback* und *Fishback*), und etwaige Veränderungen nach Anstrengungen, Trauma u. dgl. waren nicht stärker als bei normalen Kreislaufbedingungen; hier war offenbar die kollaterale Zirkulation zufriedenstellend. Wenn indessen ein Mißverhältnis besteht zwischen dem Nutritionsbedarf der Muskulatur und der Möglichkeit, dieses zu befriedigen, so kann dagegen das Muskelgewebe geschädigt werden, und zwar auch wenn die Gefäßversorgung an und für sich intakt ist. Bezeichnende Beispiele dafür sind die anoxämischen Myokardnekrosen bei Büchners bekannten Versuchen mit anämischen Hunden, die einer körperlichen Anstrengung ausgesetzt wurden. Eine Parallele hierzu aus der Humanpathologie ist *Froeboeses* Fall von multiplen Myokardnekrosen nach einer extrem gesteigerten Herzaktivität bei intrakardialer Adrenalininjektion an einem Pneumoniker. Anoxämischer Natur sind auch die Myokard- und Leberschäden, die man bei orthostatischem Kollaps beobachtet hat (*Meesen*). Daß auch die Diaphragmaschäden meiner Versuche von derselben Art sein können, liegt auf der Hand.

Man kann bei der Beurteilung der Rolle dieser Faktoren davon ausgehen, daß sie bei den hier vorgelegten Versuchen sicherlich zusammenwirken, daß es also nur zu versuchen gilt, ihre Bedeutung im Verhältnis zueinander abzuwägen. Es handelt sich ja nicht um absolute, sondern um relative Werte; eine Hypoxämie kann für einen Muskel in Ruhe belanglos, für denselben Muskel in Arbeit schädlich sein; ein funktionelles Trauma kann von einem gesunden Muskel gut vertragen werden, für einen schon toxisch beeinflußten aber deletär sein; verstärkte Durchblutung im Zusammenhang mit Anstrengung kann eine gesteigerte Zufuhr toxischer Stoffe mit sich bringen usw. Von den drei Faktoren sind in diesen Versuchen der toxische und der anoxämische generell wirksam, während der funktionell-mechanische Faktor begrenzt und örtlicher Natur ist. Alle sind bei den Myxomversuchen wirksam, während bei den einfachen Erstickungsversuchen und den Versuchen mit orthostatischem Kollaps nur der hypoxämische und der funktionelle vorhanden waren. Schon der Umstand, daß die Schäden bei den beiden letztgenannten Versuchsreihen fast gänzlich auf das Diaphragma beschränkt waren und in der übrigen Atmungsmuskulatur fehlten, spricht dafür, daß der funktionelle Faktor eine unmittelbar *auslösende* und *lokalisierende* Wirkung hat. Im gleichen Sinne sprechen auch unmißverständlich die Ergebnisse bei einseitiger Phrenicusexairese mit fast ausschließlicher Lokalisation der Schäden auf die aktive Seite. Zweifellos spielt indessen daneben die Hypoxämie eine äußerst wichtige Rolle als *generell disponierender* Faktor, der die Widerstandskraft der Muskulatur gegenüber Anstrengungen herabsetzt; eine mangelhafte Resynthese des Glykogens kommt unter diesen Umständen leichter zustande als sonst. Für die generell disponierende Bedeutung der Hyp-

oxämie spricht auch der Umstand, daß die Intercostalmuskulatur und die Bauchmuskulatur bisweilen Schädigungen aufwiesen, trotzdem ihre Mehrarbeit in keiner Weise derjenigen des Zwerchfells vergleichbar war. Bei den Myxomversuchen war es interessant, die direkte Beziehung der Veränderungen zu den mechanischen Atembeschwerden festzustellen; der toxische Faktor war in allen Versuchen mit Myxomvirus derselbe.

Oben wurde auf den quantitativen Unterschied zwischen den Zwerchfellschädigungen bei auch iterierten und lang dauernden Erstickungsversuchen und bei orthostatischem Kollaps hingewiesen, ein Unterschied, der in Anbetracht der heftigen und krampfhaften Zusammenziehungen des Zwerchfells und der tiefen Anoxämie, welche durch die Abklemmung der Trachea ausgelöst wurde, auffallend war. Die Ursache muß teils darin liegen, daß die Hypoxämie bei dem orthostatischen Kollaps anhaltender und kontinuierlicher war als bei den einfachen Erstickungsversuchen, teils muß sie in dem quantitativen und qualitativen Unterschied der Mehrarbeit, die das Zwerchfell in den beiden Versuchsreihen zu leisten hat, zu erblicken sein. In vertikaler Stellung der Versuchstiere arbeitet das Zwerchfell unter Bedingungen, die von den normalen durchaus abweichen, und durch die ptotischen Bauchorgane wird es einem abnormen Zuge ausgesetzt. Bei den einfachen Erstickungsversuchen hingegen bewegen sich die Exkursionen des Zwerchfells in normalen Bahnen. Das atypische Arbeiten, das Arbeiten unter abnormen Spannungsbedingungen bei dem orthostatischen Kollaps, bedeutet für das Zwerchfell sicherlich eine ganz andere Anstrengung als ein Arbeiten sozusagen im physiologischen Rahmen. Es ist auch eine wohlbekannte Tatsache, daß unter den großenteils unbekannten Faktoren, die für die Lokalisation der wachsartigen Muskeldegeneration bei Allgemeininfektionen bestimend sind, abnorme Spannungszustände eine Rolle spielen können (*Beneke, Stemmler*), eine Tatsache, die auch experimentell erhärtet worden ist (*Nieuwenhuijse*). Nicht die totale, den ganzen Muskel umfassende und geordnete Kontraktion, sondern die auf einzelne Punkte beschränkte idiomuskuläre Zusammenziehung ist nach *Beneke* schädlich. So können auch die starken Diaphragmaschäden bei dem orthostatischen Kollaps ihre Erklärung finden als Ausdruck einer funktionellen Mehrbelastung unter abnormen statischen Bedingungen und einer generellen Hypoxämie.

Von den mikroskopischen Veränderungen seien nur die hyalinen Querbänder kurz berührt, und zwar wegen der Rolle, die sie im gerichtsmedizinischen Schrifttum spielen. Sie wurden eingehend 1910 von *M. B. Schmidt* bei einem Falle von hochgradiger elektrischer Schädigung beschrieben und als der Ausdruck einer extremen Kontraktion der Muskelfasern infolge des elektrischen Stromes gedeutet. Heute weiß man, daß die besagten Veränderungen nicht für elektrische Schädigungen

spezifisch sind (*Schriddé*), sondern auf unterschiedliche Weise ausgelöst werden können. Man sieht sie bei mechanischen und thermischen Schäden (*Orsós*), sieht sie oft an diathermieexcidierten Gewebsstücken (*Boemke*), und sie können auch bei zu schneller Fixierung des Muskelgewebes ausgelöst werden. Namentlich letzteres ist wichtig zu wissen.

Ihrer Natur nach sind die Querbänder der Ausdruck einer Verschiebung und Koagulation der kontraktilen Substanz, und es ist daher natürlich, daß man sie mit einer auf diese oder jene Weise ausgelösten extrem gesteigerten Muskelaktivität in Zusammenhang gebracht hat. *Boemke* hat indessen kürzlich diese Auffassung kritisiert und die Meinung vertreten, Muskelkontraktionen spielten keine Rolle für die Veränderungen; diese seien im wesentlichen von Artefaktnatur.

Die Erfahrungen mit meinem Material sprechen indessen eindeutig im selben Sinne wie die Befunde früherer Untersucher. Die Querbänder waren hauptsächlich im Zwerchfell und überhaupt kaum in der Intercostal- und Bauchmuskulatur zu finden; am schönsten stellten sie sich zwar dar, wenn die Fixierung in den ersten Stunden nach dem Tode erfolgte, doch waren sie auch bei erst 24 Stunden später ausgeführten Untersuchungen zu sehen. Bei den Versuchen mit einseitiger Phrenicus-exairese wurde die ganze Diaphragmaplatte gleichzeitig fixiert; Querbänder waren indessen nur in der arbeitenden Hälfte zu sehen, nicht in der gelähmten, was eindeutig für ihren Zusammenhang mit einer gesteigerten Muskeltätigkeit spricht. Die Art dieses Zusammenhangs ist einstweilen dunkel. Färberisch zeigen die Veränderungen viele Ähnlichkeit mit der wachsartigen Degeneration, und es ist gut denkbar, daß sie eine örtliche, querlaufende Koagulation der Muskelfasern darstellen. Naheliegend ist es, sie als „erstarrte“ Kontraktionswellen zu deuten.

Das grundsätzliche Interesse der Untersuchungsergebnisse liegt m. E. darin, daß sie sowohl die Bedeutung der mechanisch-funktionellen Faktoren für das Zustandekommen der wachsartigen Degeneration als auch ihre Begrenzung schön beleuchten; nur wenn die Versorgung der Muskulatur quantitativ oder qualitativ ungenügend ist, bewirkt eine gesteigerte Aktivität morphologisch faßbare Schäden. Die Versuchsergebnisse beleuchten ferner, daß ein atypisches Arbeiten unter abnormen statischen Bedingungen der Muskulatur ganz anders schadet, als eine auch stark gesteigerte, aber in normalen Bahnen verlaufende Arbeit.

Den Anschluß an die gerichtsmedizinische Fragestellung geben die Versuchsresultate darin, daß sie klar die Möglichkeit aufzeigen, daß eine protrahierte Erstickung Zwerchfellveränderungen auslösen kann, und zwar durch die funktionell-mechanische Belastung im Verein mit der im Gefolge der Erstickung einhergehenden Anoxämie. Auch wenn die Veränderungen bei infektiösen Zuständen hervortreten, brauchen

sie nicht durch eine exogene toxische Einwirkung auf die Muskulatur bedingt zu sein. Unverkennbar ist es andererseits indessen, daß die Erstickungszustände lang anhaltenden Charakters sein müssen und daß eine Untersuchung des Zwerchfells bei Fällen von schneller Erstickung keine Fingerzeige zu geben vermag. Praktische gerichtsmedizinische Bedeutung dürfte die Untersuchung nur bei der Obduktion von Neugeborenen zur Feststellung des Lebendgeboreneins haben, doch ist hier natürlich bloß dem positiven Befunde ein Wert beizumessen. Intrauterine Asphyxie, die ja in der Regel von kurzer Dauer ist, löst keine Diaphragmaschäden aus (Szabó). Das Fehlen von Zwerchfellveränderungen kann also Totgeborensein bedeuten, kann aber auch auf zu kurzer Lebensdauer, während deren die Veränderungen sich nicht haben entwickeln können, beruhen. Mit dieser Einschränkung dürfte die Zwerchfelluntersuchung eine gute Ergänzung zu der übrigen Analyse dieser Fälle sein.

#### *Zusammenfassung.*

Die vorliegende Arbeit will die Veränderungen des Zwerchfells, die man bei protrahierter Erstickung beim Menschen beobachtet hat, experimentell reproduzieren und analysieren. Erstickung durch Verengerung der Luftröhre ergab, auch wenn sie ein paar Stunden andauerte und mehrere Tage lang wiederholt wurde, nur verhältnismäßig geringfügige herdförmige Diaphragmaschäden, trotz heftiger Diaphragma-kontraktionen. Bei orthostatischem Kollaps zeigte hingegen das Zwerchfell umfassende Schäden in Form einer wachsartigen Degeneration und Zerreißung zahlreicher Muskelfasern. Orthostatischer Kollaps nach einseitiger Phrenicusexairese löste Schädigungen nur der aktiven Diaphragmahlafte aus. Bei Versuchen mit infektiösem Kaninchenmyxom zeigte es sich, daß die Veränderungen des Zwerchfells in direktem Verhältnis zum Grade der Atembeschwerden stehen. Von den Faktoren, die in diesen Versuchen die Zwerchfellveränderungen auslösen können, wird der mechanisch-funktionellen Mehrbelastung ein unmittelbar auslösender und lokalisierender Effekt beigemessen, während die Hypoxämie und der exogen-toxische Faktor von generell disponierender Bedeutung sind. Daß die Veränderungen bei orthostatischem Kollaps besonders ausgeprägt waren, hängt teilweise mit den abnormen und anstrengenden statischen Bedingungen zusammen, unter denen das Zwerchfell hier arbeitet. Die allgemein-pathologische und gerichtsmedizinische Bedeutung der Veränderungen wird erörtert.

---

#### *Literaturverzeichnis.*

*Ahlström*, Acta path. scand. (København.) **16**, 401 (1940). — *Angst*, Krkh.forsch. **6** (1928). — *Beneke*, Verh. dtsch. path. Ges. **16**, 403 (1913). — *Beneke u. Stein-*

*schneider*, Zbl. Path. **23**, 529 (1912). — *Boemke*, Dtsch. Z. gerichtl. Med. **30**, 9 (1938). — *Carlström*, 4. Nord. Veterinärmötet Hälssingfors 1933. — *Dalldorf*, J. of exper. Med. **50**, 393 (1929). — *Fishback u. Fishback*, Amer. J. Path. **8**, 193 (1932). — *Froeboese*, Beitr. path. Anat. **95**, 497 (1935). — *Hjärre u. Lilleengen*, Virchows Arch. **297**, 565 (1936). — *Kauffmann*, Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie **7**, 2 (1927). — *Lucké*, Ann. int. Med. **5**, 750 (1931). — *Martini*, zit. bei *Angst*. — *Meesen*, Beitr. path. Anat. **102**, 191 (1939). — *v. Meyenburg*, Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie (Henke-Lubarsch) **9**, 1 (1929). — *Nieuwenhuijse*, Verh. dtsch. path. Ges. **21**, 387 (1926); **20**, 297 (1925). — *Orsøs*, Beitr. path. Anat. **95**, 163 (1935). — *Roth*, Virchows Arch. **85**, 95 (1881). — *Schmidt*, Verh. dtsch. path. Ges. **14**, 218 (1910). — *Schröder*, Dtsch. med. Wschr. **1928**, 38. — *Stemmler*, Virchows Arch. **216**, 57 (1914). — *Stenström*, Arch. of Path. **3**, 361 (1927). — *Strukow*, Virchows Arch. **282**, 643 (1931). — *Szabó*, Dtsch. Z. gerichtl. Med. **33**, 1 (1940). — *Thoma*, Virchows Arch. **186**, 64 (1906); **200** (1910). — *Wells* J. of exper. Med. **11**, 1 (1909) — Arch of Path. **4**, 681 (1927).

---