

The effect of ascorbic acid on lobar pneumonia. A. Hochwald. *Wien. Arch. inn. Med.* 29, 353-74 (1936); cf. *C. A.* 31, 3966<sup>7</sup>.—Ascorbic acid when injected in large doses as early as possible in the course of the disease ( $\frac{1}{2}$  g. doses every  $1\frac{1}{2}$  hrs. until the fever disappears) has a marked curative effect in lobar pneumonia, although in some cases it is without effect. The effect on the blood proteins is not unequivocal but the somewhat scanty findings indicate a displacement to the right. At present it has not been detd. whether the effect is that of a checking of the pptn. of fibrin in the inflammatory areas or of the formation of fibrin in the places of origin. Probably the direct point of attack is in the hematopoietic organs. An accompanying undesirable reaction of the ascorbic acid treatment is a moderate fall in blood pressure.

Harriet F. Holmes

Aus der II. medizinischen Klinik der deutschen Universität in Prag  
(Vorstand: Prof. Dr. W. Nonnenbruch).

## Beobachtungen über Ascorbinsäurewirkung bei der croupösen Pneumonie.

Von Dr. A. Hochwald.

In einer kurzen Mitteilung haben wir vor ungefähr Jahresfrist erstmalig die Überlegungen mitgeteilt, auf Grund deren wir zur Annahme einer antiallergischen Wirkung des Vitamins-C, der Ascorbinsäure, gekommen waren. Wir haben damals auch über die Hemmung des anaphylaktischen Schocks beim Meerschweinchen berichtet und erwähnt, daß sich auch bei hyperergischen Erkrankungen des Menschen mitunter Erfolge erzielen lassen. Wir haben inzwischen unsere tierexperimentellen Befunde erweitert und die Ergebnisse der Versuche sowie einige Schlußfolgerungen über den Wirkungsmechanismus publiziert. Wir fanden eine Hemmung des anaphylaktischen Schocks beim Meerschweinchen durch Ascorbinsäure, Cystein, Glutathion, Natriumthiosulfat; der Histaminschock blieb unbeeinflusst. Beim Hunde konnten Spitz und Hochwald ebenfalls zeigen, daß der anaphylaktische Schock gehemmt wird; ferner, daß bestimmte Veränderungen im Blutchemismus des anaphylaktischen Schocks antagonistisch beeinflußt werden.

Gleichzeitig und unabhängig von unseren Untersuchungen erschienen einige Publikationen, die ähnliche Ergebnisse mitteilten. So haben Jusatz, Bersin und Köster im anaphylaktischen Schock beim Meerschweinchen ein starkes Absinken der Ascorbinsäure und des reduzierten Glutathions im Blut gefunden. Oser und Sulzberger berichteten über die Hemmung der lokalen Anaphylaxie (Arthusches Phänomen) beim Meerschweinchen durch Zufuhr größerer Mengen von Vitamin-C. Wolfram und Zwemer erzielten eine Hemmung des anaphylaktischen Schocks beim Meerschweinchen durch Injektion großer Mengen eines Nebennierenrindenextraktes. Rinehart zeigte am Meerschweinchen, daß unter gemeinsamer Einwirkung von Vitamin-C-Mangel und Infektion Gelenkrheumatismus herbeigeführt werden kann. Schließlich haben P. und

A. Giroud vor kurzem berichtet, daß Ascorbinsäure den anaphylaktischen Schock des Kaninchens hemmt.

Die erste ausführliche Mitteilung einer desensibilisierenden Wirkung bei allergischen Erkrankungen des Menschen verdanken wir Dainow, der über sehr gute Erfolge bei Salvarsan- bzw. Goldsalzerythrodermien berichtete.

Schroeder und später Bullova, Rothstein, Raitish und Harde fanden u. a. bei der croupösen Pneumonie eine starke Retention von in großer Menge zugeführter Ascorbinsäure und Schroeder schloß auf die pathogenetische Wichtigkeit dieses Phänomens. Die croupöse Pneumonie, für deren Entstehung ein allergischer Mechanismus durch zahlreiche Beobachtungen bewiesen erscheint (Literatur siehe Lauche, ferner Stillmann und Branch, Krauspe und Thieß, Grosser, Kramár), erschien auch uns als ein wichtiger Prüfstein für die Wirkung der Ascorbinsäure bei hyperergischen Erkrankungen. Wir haben den Weg des therapeutischen Versuches gewählt und wollen im folgenden über unsere Beobachtungen berichten.

Vorausgeschickt sei, daß unser Material gering ist und zu bindenden Schlüssen über therapeutische Erfolge noch nicht berechtigt. Dies um so weniger, als wir immer noch im Versuchsstadium stecken und die Versuchsbedingungen je nach unseren jeweiligen Erfahrungen von Fall zu Fall modifizieren. Wir veröffentlichen die im Laufe von mehr als einem Jahr gesammelten Beobachtungen vor allem deshalb, weil uns scheint, daß eine Klärung einiger sich aus unseren Versuchen ergebenden Fragen nur an Hand eines viel größeren Materials möglich sein wird, als es uns zur Verfügung steht. Ferner, weil wir in der Frage der Versuchsanordnung, des Behandlungsprinzips zu einem gewissen Endpunkt und zu allgemeinen Schlüssen gekommen zu sein glauben.

Fall 1. Pat. J. Sie., Prot.-Nr. 12413/35, 17 Jahre, Aufnahme an der Klinik am 26. IV. 1936 wegen subakuter Polyarthrit. 11. V. Tonsillektomie, danach mäßige Temperatursteigerung und mikroskopische Hämaturie.

17. V. Frühtemperatur 38,2; Lunge: Rechts axillar bronchiales Atmen; Röntgen: Pneumonische Infiltration im rechten Unterlappen. Harn: Ubg. ++. Es wird Blut zur Eiweißkörperbestimmung entnommen und sofort 300 mg Redoxon<sup>1)</sup> und 10 cm<sup>3</sup> Kalzium injiziert. Fortlaufende Blutentnahme zur Eiweißkörperbestimmung.

<sup>1)</sup> Der Fa. Roche sei für die liebenswürdige Überlassung der in unseren Versuchen verwendeten großen Ascorbinsäuremengen auch an dieser Stelle bestens gedankt.

Tabelle 1.

Pat. J. Sie.	Ges.-Eiweiß	Fibrinogen	Globuline	Albumine
Vorher . . . . .	8,37	0,56	3,64	4,2
1 Std. nach 300 mg Asks.	7,76	0,2	2,6	5,0
2 " " 300 " "	7,8	0,6	4,1	3,1
5 " " 300 " "	8,2	0,57	4,63	3,0

Die Temperatur ist Mittag auf 37,7 abgesunken; der Allgemeinzustand etwas besser. Nachmittags 200 mg Redoxon per os und 10 cm<sup>3</sup> Kalzium i. v. Daneben Kardiaka. Abendtemperatur 36,5.

18. V. fieberfrei. 500 mg Redoxon per os, dazu 2mal 10 cm<sup>3</sup> Kalzium i. v. Über der Lunge noch etwas bronchiales Atmen.

19. V. dauernd fieberfrei und bei vollem Wohlbefinden. 2 mal 200 mg Redoxon i. m., 2 mal 10 cm<sup>3</sup> Kalzium i. v. Starke Polyurie (2400 cm<sup>3</sup>). Harn: Albumen + (Hauch); Ubg. negativ. — Einzelne Erythrozyten und Leukozyten.

20. V. Lunge perkut. und auskult. o. B. Röntgen o. B. Infiltrat geschwunden. Harn o. B.

#### II. Eiweißkörperversuch:

	Ges.-Eiw.	Fibrinogen	Globuline	Albumine
Vorher . . . . .	7,63%	0,42%	3,8%	3,42%
3 Stund. nach 250 mg Redoxon	7,42%	0,40%	3,1%	3,8 %

Epikrise: In der Rekonvaleszenz nach der Tonsillektomie tritt nach einer Periode subfebriler Temperaturen eine Temperaturerhöhung auf 38,2 auf, die durch eine röntgenologisch verifizierte croupöse Pneumonie hervorgerufen ist. Starke Urobilinogenurie. Sofortige Injektion von 300 mg Redoxon, daneben Kalzium. Nach einer Stunde tiefes Absinken des Gesamteiweißes, des Fibrinogens, der Globuline, Anstieg der Albumine, dann Rückkehr zur ursprünglichen Höhe. Fortsetzung der Redoxontherapie, peroral. Die Temperatur ist schon zwei Stunden nach der Injektion etwas abgesunken, am Abend ist sie normal und steigt auch weiter nicht mehr an. Nach 48 Stunden ist das Urobilinogen im Harn verschwunden, nach 72 Stunden ist das Infiltrat im Unterlappen weder klinisch noch röntgenologisch nachweisbar. Starke Polyurie am dritten Krankheitstag.

Fall 2. Pat. F. Se., Prot.-Nr. 17.320/35, aufgenommen am 10. VI. 1935. Seit gestern Seitenstechen, Fieber über 38. In der Nacht Schüttelfrost. Mittags eingeliefert. Prostration, Zyanose, Subikterus, Dyspnoe. Dämpfung rechts hinten mit abgeschwächtem Atmen und verstärktem Pektoralfremitus. Röntgen (am 12. VI.): Pneumonische Infiltration des rechten Mittellappens.

10. VI., 17 Uhr, Temperatur 39,3; Harn: Ubg. +++, Chloride vermindert (nur qualitativ untersucht), Albumen negativ. — Leukozyten 15.600, Jgd. 1%, Stab. 11%, Segm. 75%, Lympho. 10, Mono. 3, Blutabnahme zur Eiweißkörperbestimmung und Injektion von 500 mg Redoxon plus 10 cm<sup>3</sup> Kalzium.

Tabelle 2.

Pat. F. Se.	Ges.-Eiweiß	Fibrinogen	Globuline	Albumine
Vorher . . . . .	7,66	0,57	1,53	5,56
45 Min. n. 500 mg Asks.	7,2	0,53	1,67	5,0
90 " " 500 " "	7,42	0,55	1,75	5,1
120 " " 500 " "	7,1	0,7	2,3	4,1

2 Stunden später noch 250 mg Redoxon, Wickel. Der Harn zeigte in den ersten Nachtportionen keine Ubg.-Vermehrung, die letzte Portion ist wieder hoch positiv.

11. VI. Allgemeinzustand gebessert, Leukozyten 8000, Jgd. 6, Stab. 12, Segm. 71, Lympho. 6, Mono. 5. 3 mal je 200 mg Redoxon i. v. Temperaturen sind während des ganzen Tages um 39. In den ersten Nachtportionen keine Ubg.-Vermehrung; in der letzten Nachtportion und in den ersten Tagportionen Ubg. wieder positiv. Im Laufe des Tages geht die Ubg.-Urie zurück und bleibt dauernd normal.

Im Laufe des 12. VI., am 3. bis 4. Krankheitstag, sinken die Temperaturen von morgens 38,8 auf unter 38. Pat. bekommt 3 mal 250 mg Redoxon, Leukozyten 8800.

Während des 13. VI. bestehen nur mehr subfeb. Temperaturen bei normalem Harnbefund.

Am 14. VI. ist der Pat. fieberfrei. Er erhält an diesen 2 Tagen noch 7 mal 250 mg Redoxon, insgesamt während der ganzen Behandlung 3<sup>1</sup>/<sub>4</sub> g Ascorbinsäure. Am 17. VI., am 8. Krankheitstag, ist röntgenologisch nur noch ein schmales, marginales Infiltrat nachzuweisen, der Pat. schon 4 Tage fieberfrei. Das leukozytäre Blutbild zeigt schon am 15. VI., d. i. am 6. Krankheitstag, eine Lymphozytose von 37% bei einer absoluten Zahl von 5400 Leukozyten.

Bei diesem Pat. wurde auch das Verhalten des Blutdruckes nach Ascorbinsäure verfolgt. Es fand sich bei einer Dosis von 250 mg ein Absinken des systolischen Blutdruckes um maximal 22 mm Hg, des diastolischen um 10 mm. Dieses Maximum fand sich 40 Minuten nach der Injektion. Nach 3 Stunden waren die ursprünglichen Verhältnisse wieder hergestellt.

Nach Abklingen der Pneumonie trat ein kleiner interlobärer Erguß auf.

Epikrise: Eine frische croupöse Pneumonie, die ungefähr einen Tag nach Auftreten der Erscheinungen eingeliefert wird, erhält insgesamt 3<sup>1</sup>/<sub>4</sub> g Redoxon in 4 Tagen, wobei als Tagesdosis ungefähr 3<sup>1</sup>/<sub>4</sub> g, als größte Einzeldosis bei der ersten Injektion 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub> g injiziert werden. Die Temperatur sinkt staffelförmig ab, am 5. Tag nach dem Schüttelfrost ist der Patient fieberfrei. Die absolute Leukozytenzahl sinkt von 15.600 auf 8000 am 2. Tag, am 6. Tag zeigt sich

im Blutbild eine Lymphozytose bei einem absoluten Wert von 5400. Die Bluteiweißkörper zeigten ein geringes Absinken der Albumine nach 500 mg Redoxon, während die Globuline und das Fibrinogen sich nicht veränderten, zwei Stunden nach der Injektion sogar deutlich in die Höhe gingen. Im Harn fand sich schon kurze Zeit nach den ersten Injektionen ein Rückgang der Urobilinogenurie; zweimal nahm die Urobilinogenurie während der Nacht zu, ging tagsüber wieder zurück, um am 12. VI., dem 3. Krankheitstag, bei noch bestehendem Fieber vollständig aufzuhören. Die röntgenologische Lösung des Lungenprozesses war am 8. Tage nach dem initialen Schüttelfrost fast beendet. Der systolische und diastolische Blutdruck zeigte im Kurzversuch nach Ascorbinsäure eine deutliche Senkung.

Fall 3. Pat. E. P., Prot.-Nr. 20.430/35, aufgenommen am 12. VII. 1935. Vor 4 Tagen Schüttelfrost, seither hohes Fieber. — Status: Mitralsuffizienz und Stenose (schon seit vielen Jahren bestehend). — Lunge perkutorisch o. B., auskult. klingendes Rasseln parasternal rechts über der IV. Rippe und parasternal links ebendort. Harn: Ubg. ++♦, Chloride vermindert. Röntgen: Stauung, Hyperämie; beginnende Anschoppung im rechten Oberlappen. Bekommt im Laufe des Tages in 2stündigen Intervallen Redoxon, insgesamt 1400 mg (Einzeldosis 100 bzw. 500 mg). Am nächsten Tage, dem 31. VII., findet sich rechts axillar bronchiales Atmen und Subkrepitieren; röntgenologisch croup. Pneumonie im rechten Oberlappen. Harn: Ubg. +++, im Nachtharn Ubg. mäßig vermehrt. Leukozyten 9000. Pat. gibt an, daß nach den Redoxoninjektionen die Atemnot geringer wurde.

14. VII. Temperatur abgesunken (subfebril). Allgemeinzustand wesentlich gebessert. Keine Dyspnoe. Rechts axillar etwas verschärftes Atmen.

15. VII. Lunge o. B. Röntgen: Infiltrat verschwunden, guter Allgemeinzustand, doch subfebrile Temperaturen. Therapie (Redoxon) wird abgesetzt. Die subfebrilen Temperaturen hielten noch einige Tage an; als deren Ursache fand sich dann eine interlobäre Pleuritis. Insgesamt erhielt die Pat. ungefähr 5 g Redoxon (ca. 1,5 g pro Tag in Dosen von 100 bis 500 mg).

Epikrise: Vier Tage vor der Aufnahme Schüttelfrost und hohes Fieber. Bei der Aufnahme kombiniertes Mitralklappenleiden, an 2 Stellen klingendes Rasseln. Im Harn Urobilinogen stark vermehrt. Röntgenologisch Stauungslunge, Verdacht auf beginnende Anschoppung. Neben Kardiazis, Pulmochin und vereinzelt Wickel, sofortige Redoxontherapie in 2stündigen Intervallen, mehrmals täglich Kalzium. Am nächsten Tag croupöse Pneumonie klinisch und röntgenologisch eindeutig. Am 2. Tag nach der Einlieferung Temperaturabfall; noch einen Tag später Lunge röntgenologisch ohne Befund. Subfebrile Temperaturen blieben noch eine gewisse Zeit hindurch vorhanden, sind auf einen interlobären Erguß zurückzuführen. Urobilinogen ist am Tage des Temperaturabfalles, 2 Tage nach der Auf-

nahme, im Harn nur in Spuren vorhanden. Die Leukozyten sind vor Einsetzen der Redoxontherapie nicht gezählt worden. Am 2. Tag des Klinikaufenthaltes betragen sie nur 9000. Die Allgemeinbeschwerden waren anfangs sehr groß, sind nach Einsetzen der Redoxontherapie deutlich geringer.

**R e s u m é:** Bei intensiver Allgemeintherapie mit Pulmochin, Kardiazis, Kalzium, daneben aber auch großen Redoxondosen kommt es am 2. Tag nach dem röntgenologischen Nachweis einer Anschoppung, jedoch am 6. Tag des Fiebers, zum Temperaturabfall, 1 Tag später auch zur röntgenologischen Abheilung. Hervorzuheben ist die rasche Besserung des Allgemeinzustandes, die frühzeitige Verminderung der Urobilinogenurie, die niedrige Leukozytenzahl. Wie weit hierbei ein Effekt der Ascorbinsäure angenommen werden kann, läßt sich bei der großen Menge der angewendeten Therapeutika nicht sagen.

**Fall 4. Pat.-V. K. Prot.-Nr. 21.332, 47 Jahre, aufgenommen am 24. VII. 1935.** Anamnese: Vor 2 Tagen Schmerzen in der rechten Thoraxhälfte, gestern Fieberanstieg, Atemnot. Seit heute lustet sie etwas Blut ab. Status: Geringe Zyanose, Dyspnoe. Lunge: Dämpfung rechts hinten unten mit Tympanie, bronchovesikulärem Atmen und Krepitieren. Leukozyten 13.200, Stab. 10, Segm. 60, Eo. 7, Mono. 3, Lympho. 20. Harn: Ubg. ++, Chloride vermindert (qualitativ). Neben 10 *cm*<sup>3</sup> Kalzium und reichlich Kreislaufmitteln bekommt die Pat. noch im Laufe des Abends 1200 *mg* Ascorbinsäure, die in 2stündigen Intervallen injiziert wurden. Abendtemperatur 38,4.

25. VII. Frühtemperatur 37,2. Die Nacht war deutlich besser, der obj. Lungenbefund im wesentlichen unverändert. Röntgen: Pneumonie. Harn: Ubg. positiv. Chloride nicht vermindert (qualitativ). Leukozyten 12.500. Die Pat. bekommt wieder Kreislaufmittel und über den Tag verteilt 1700 *mg* Redoxon. Temperatur mittags 36,5, abends 37,5.

26. VII. Fieberfrei, Pulmo auskult. und perkut. o. B. Leukozyten: 10.300. Harn o. B. Therapie abgesetzt.

27. VII. Wohlbefinden, Lunge o. B. Harn o. B. Leukozyten 7600. Röntgen: Pneumonie weitgehend gelöst, interlobärer Erguß. Im weiteren Verlauf kommt es bei der Pat. noch zu einer Thrombophlebitis einer Beinvene sowie zu einem tetanischen Anfall. Beides steht aber in keinem Zusammenhang mit der Lungenentzündung.

**E p i k r i s e:** Croupöse Pneumonie, die im Laufe des 2. Tages nach dem Fieberanstieg die Klinik aufsuchte. Sofortige Redoxontherapie neben etwas Kalzium und Kreislaufmitteln. Normale Temperatur schon am 4. Tage nach dem initialen Schüttelfrost, nachdem schon am Vortage, dem 2. Tag der Behandlung, vorübergehend Fieberfreiheit bestand und die Höchsttemperatur 37,5 war. Gleichzeitig Normalisierung von Harnbefund und Leukozytenzahl. Einen Tag später auch röntgenologische Lösung der Pneumonie.

Insgesamt hatte diese Patientin ungefähr 3 g Redoxon bekommen; die lytische Entfieberung setzte schon knapp nach Beginn der Behandlung ein und war am 2. Tage vollendet.

Fall 5. Pat. J. R., Prot.-Nr. 30.139/35, 34 Jahre, aufgenommen am 24. X. 1935. Erkrankte mit Schüttelfrost, am 20. X. Schmerzen in der linken Seite. Status: Dyspnoe, Zyanose, Subikterus. Dämpfung über der Lunge links unten mit fast aufgehobenem, stellenweise verschärftem Atemgeräusch. Harn: Ubg. ++++. Sofort bei der Aufnahme in der Nacht  $\frac{1}{2}$  g Redoxon.

25. X. Leukozyten 14.800, Stab. 15, Segm. 74, Lympho. 11. Röntgen: Pneumonie des linken Unterlappens. Harn: Ubg. ++++, Chloride stark vermindert (Gesamtausscheidung während des Tages 0,7 g). Redoxon 2stündig über den Tag verteilt in Dosen von 500 und 100 mg, zusammen 1400 mg. Das Verhalten der Bluteiweißkörper nach der ersten Redoxoninjektion zeigt Tabelle III.

Tabelle 3.

Pat. J. R.	Ges.-Eiweiß	Fibrinogen	Globuline	Albumine
Vorher . . . . .	7,5	1,37	3,37	2,75
15 Min. n. 500 mg Asks.	6,25	1,26	2,4	2,6
30 " " 500 " "	6,8	1,39	3,2	2,2
60 " " 500 " "	6,87	1,33	2,96	2,6
90 " " 500 " "	6,87	1,38	2,8	2,7
120 " " 500 " "	6,87	1,36	2,4	3,1

Im Laufe des 26. X., dem 7. Krankheitstag, kommt es zur Entfieberung; an diesem Tage bekommt Pat. 1600 mg Redoxon, daneben zweimal Kalzium-Sandoz. In allen Harnportionen Chloride stark vermindert, Ubg. stark vermehrt.

Am 27. X. fieberfrei. Leukozyten 20.900, im Harn überall Ubg. stark vermehrt, Chloride stark vermindert.

Am 28. X. fieberfrei, Lungenbefund unverändert, Leukozyten 14.500, Stab. 3%, Segm. 61%, Eo. 1%, Mono. 1%, Lympho. 29%.

29. X. Leukozyten 9900, Stab. 7, Segm. 68, Eo. 2, Mono. 1, Lympho. 22. Auch hier schließt sich ein Pleuraerguß an, der bakteriologisch steril war.

**Epikrise:** Redoxonzufuhr, die am 5. Tag einer croupösen Pneumonie einsetzt. Kein Einfluß auf das klinische Bild, auf Leukozyten und Harnbefund. Die Bluteiweißkörper zeigen im kurzfristigen Versuch keine Veränderung des Fibrinogens sowie der Albumine, jedoch eine deutliche Senkung der Globuline. Die anschließende Pleuritis war bakteriologisch steril.

Fall 6. Pat. B. M., Prot.-Nr. 34.302/35, 35 Jahre, aufgenommen am 3. XII. 1935. Anamnese: Gestern erkrankt mit Fieber und Schüttelfrost, Stechen auf der rechten Brustseite. Status: Dyspnoe, Subikterus. Lunge: Dämpfung rechts unten,

Tabelle 4.

Pat. B. M.	Ges.-Eiweiß	Fibrinogen	Globuline	Albumine
Vorher . . . . .	5,58	0,34	1,91	3,33
15 Min. n. 500mg Asks.	5,7	0,40	2,12	3,18
30 " " 500 " "	5,35	0,42	1,41	3,52
45 " " 500 " "	5,35	0,35	1,17	3,83
60 " " 500 " "	5,30	0,34	1,73	3,23
90 " " 500 " "	5,35	0,38	1,57	3,40
120 " " 500 " "	5,54	0,44	2,85	2,25

Tabelle 5. (Pat. B. M.)

Zeit, Datum	Harnmenge u. spez. Gew.	Ubg.	Chlorid (NaCl)	
			%	g
Vorperiode	—	+	—	—
3./XII. 13 <sup>30</sup>	200	schwach +	1	2,0
14 <sup>30</sup>	115	0	1,32	1,52
17 <sup>45</sup>	92	0	1,04	0,96
20 <sup>30</sup>	118	0	1,05	1,24
22 <sup>30</sup>	54	schwach +	0,89	0,48
24 <sup>00</sup>	80	schwach +	0,82	0,65
4./XII. 2 <sup>30</sup>	74	schwach +	0,65	0,48
6 <sup>30</sup>	116	schwach +	0,61	0,71
9 <sup>30</sup>	70	.	0,526	0,37
12 <sup>30</sup>	90	.	0,666	0,6
13 <sup>30</sup>	100	.	0,561	0,56
16 <sup>30</sup>	160	.	0,530	0,85
19 <sup>00</sup>	60	.	0,433	0,26
5./XII. 3 <sup>00</sup>	110	.	0,560	0,61
8 <sup>30</sup>	166/33	.	0,292	0,48
11 <sup>30</sup>	64/35	.	0,299	0,20
14 <sup>00</sup>	36/33	.	0,327	0,12
16 <sup>30</sup>	120/35	.	0,374	0,45
24 <sup>00</sup>	100/36	.	0,269	0,27
6./XII. 2 <sup>00</sup>	76/38	+	0,19	0,15
6 <sup>00</sup>	164/35	+	0,333	0,55
9 <sup>00</sup>	140/33	+	0,286	0,40
12 <sup>00</sup>	110/31	schwach +	0,234	0,26
18 <sup>00</sup>	200/30	neg.	0,252	0,50

sind für alle Fraktionen normal, die Gesamteiweißmenge an der unteren Grenze der Norm), die Albumine steigen etwas an, die Globuline sinken ab (Maximum nach 45 Minuten). Nach 1 Stunde sind die ursprünglichen Verhältnisse wiederhergestellt, nach 2 Stunden haben die Globuline beträchtlich, das Fibrinogen eben merklich zugenommen. Leider fehlen hier Eiweißbestimmungen an den folgenden Tagen, die über die allgemeine Tendenz der Eiweißkörperverschiebungen hätten etwas aussagen können.

Fall 7. Pat. H. K., Prot.-Nr. 36.717/35, wurde an der geburtshilflichen Klinik behandelt<sup>2)</sup>. 2 Tage nach Entbindung durch Sectio caesarea, am 29. XI. 1935, morgens Temperatursteigerung. Befund abends: Dämpfung rechts hinten unten, Bronchialatmen, Subkrepitieren. Im Einvernehmen mit der internen Klinik sofort Redoxontherapie. Neben Redoxon (Einzeldosen 200 und 500 mg, 2stündlich; Tagesdosen 29. XI. 1200 mg, 30. XI. 2600, 1. XII. 2000 mg) werden nur Kreislaufmittel gegeben. — Die Temperatur war am 29. XI. vor Einsetzen der Therapie 38,8, am gleichen Abend nach der letzten Injektion noch 37,9, sinkt im übrigen kontinuierlich lytisch ab, nur unterbrochen von je einem Schüttelfrost am Morgen des 30. und am Abend des 1. XII. Sie ist am 2. XII. unter 37,5 und bleibt weiterhin niedrig. Physikalischer Lungenbefund: 1. XII. mitteldichte Dämpfung rechts, verschärftes Atmen, einzelne mitteldichte RG.; 2. XII. morgens Lunge physikalisch o. B. Alle Harnportionen während der Pneumonie zeigten Ubg. stark positiv. Die Chloridkonzentration war überall niedrig, schwankte zwischen 117 mg% und 362 mg% NaCl in den einzelnen Portionen, wobei die höchsten Chloridkonzentrationen abends, die niedrigsten morgens festzustellen waren. Die Unterschiede sind jedoch sehr gering, die Ausscheidung von Chlor war sehr niedrig und blieb unter 1 g pro Tag. — Später fand sich röntgenologisch ein kleiner Erguß rechts und ein kleiner Infiltrationsherd.

Am 6. XII. erkrankte die Pat. an einer foll. Angina, daran schloß sich eine Sepsis, die nach mehreren Wochen abheilte.

Epikrise: Beginn der Redoxontherapie 12 Stunden nach dem Fieberanstieg. Schon nach wenigen Stunden beginnt die Temperatur lytisch abzusinken. Dieser Temperaturabfall wird nur durch einen 2maligen Schüttelfrost unterbrochen. Komplette klinische Heilung innerhalb von 3 Tagen, während sich ein Rest der Infiltration sowie eine bakteriologisch sterile Pleuritis noch später nachweisen ließ. Auf die Urobilinogenurie bestand keine Wirkung, die Chloridausscheidung schwankte in relativ engen Grenzen, die Retention von Chlor war beträchtlich. Das morphologische und eiweißchemische Blutbild wurde nicht untersucht.

Fall 8. Pat. M. K., 23 Jahre. Prot.-Nr. 1848/36, aufgenommen am 16. I.

<sup>2)</sup> Herrn Prof. Dr. H. Knaus möchte ich für Überlassung der Krankengeschichte meinen ergebenen Dank aussprechen.

sind für alle Fraktionen normal, die Gesamteiweißmenge an der unteren Grenze der Norm), die Albumine steigen etwas an, die Globuline sinken ab (Maximum nach 45 Minuten). Nach 1 Stunde sind die ursprünglichen Verhältnisse wiederhergestellt, nach 2 Stunden haben die Globuline beträchtlich, das Fibrinogen eben merklich zugenommen. Leider fehlen hier Eiweißbestimmungen an den folgenden Tagen, die über die allgemeine Tendenz der Eiweißkörperverschiebungen hätten etwas aussagen können.

Fall 7. Pat. H. K., Prot.-Nr. 36.717/35, wurde an der geburtshilflichen Klinik behandelt<sup>2)</sup>. 2 Tage nach Entbindung durch Sectio caesarea, am 29. XI. 1935, morgens Temperatursteigerung. Befund abends: Dämpfung rechts hinten unten, Bronchialatmen, Subkrepitieren. Im Einvernehmen mit der internen Klinik sofort Redoxontherapie. Neben Redoxon (Einzeldosen 200 und 500 mg, 2stündlich; Tagesdosen 29. XI. 1200 mg, 30. XI. 2600, 1. XII. 2000 mg) werden nur Kreislaufmittel gegeben. — Die Temperatur war am 29. XI. vor Einsetzen der Therapie 38,8, am gleichen Abend nach der letzten Injektion noch 37,9, sinkt im übrigen kontinuierlich lytisch ab, nur unterbrochen von je einem Schüttelfrost am Morgen des 30. und am Abend des 1. XII. Sie ist am 2. XII. unter 37,5 und bleibt weiterhin niedrig. Physikalischer Lungenbefund: 1. XII. mitteldichte Dämpfung rechts, verschärftes Atmen, einzelne mitteldichte RG.; 2. XII. morgens Lunge physikalisch o. B. Alle Harnportionen während der Pneumonie zeigten Ubg. stark positiv. Die Chloridkonzentration war überall niedrig, schwankte zwischen 117 mg% und 362 mg% NaCl in den einzelnen Portionen, wobei die höchsten Chloridkonzentrationen abends, die niedrigsten morgens festzustellen waren. Die Unterschiede sind jedoch sehr gering, die Ausscheidung von Chlor war sehr niedrig und blieb unter 1 g pro Tag. — Später fand sich röntgenologisch ein kleiner Erguß rechts und ein kleiner Infiltrationsherd.

Am 6. XII. erkrankte die Pat. an einer foll. Angina, daran schloß sich eine Sepsis, die nach mehreren Wochen abheilte.

Epikrise: Beginn der Redoxontherapie 12 Stunden nach dem Fieberanstieg. Schon nach wenigen Stunden beginnt die Temperatur lytisch abzusinken. Dieser Temperaturabfall wird nur durch einen 2maligen Schüttelfrost unterbrochen. Komplette klinische Heilung innerhalb von 3 Tagen, während sich ein Rest der Infiltration sowie eine bakteriologisch sterile Pleuritis noch später nachweisen ließ. Auf die Urobilinogenurie bestand keine Wirkung, die Chloridausscheidung schwankte in relativ engen Grenzen, die Retention von Chlor war beträchtlich. Das morphologische und eiweißchemische Blutbild wurde nicht untersucht.

Fall 8. Pat. M. K., 23 Jahre. Prot.-Nr. 1848/36, aufgenommen am 16. I.

<sup>2)</sup> Herrn Prof. Dr. H. Knaus möchte ich für Überlassung der Krankengeschichte meinen ergebenen Dank aussprechen.

1936. Anamnese: Vor einer Woche Halsschmerzen ohne Fieber. Gestern morgens aus vollem Wohlbefinden Schüttelfrost; Fieber bis über 39. Kopfschmerzen. Schmerzen in der rechten Brustseite, Husten. Status: Prostration, Dyspnoe; rechts hinten unten Dämpfung mit hochbronchialen Atmen und etwas Krepitieren.

Leukozyten 15.100, Metamyelozyten 0,5%, Jgd. 8%, Stab. 26%, Segm. 62%, Ly. 3,5%. — Harn: Ubg. positiv, Albumen pos., Chloride stark vermindert. Temperatur bei der Aufnahme 40,2; Beginn der Ascorbinsäureinjektionen ungefähr 36 Stunden nach dem initialen Schüttelfrost. Pat. bekommt noch am Abend 1700 mg Redoxon. Die Temperatur ist eine Stunde nach der 1. Redoxoninjektion auf 38,2 gesunken, steigt jedoch im Laufe des Abends bis auf 39,2.

17. I. Morgentemperatur wieder über 40, sinkt mit Unterbrechung durch einen zweiten Gipfel am frühen Nachmittag im Laufe des Tages ab. Die Pat. ist deutlich frischer; Leukozyten 12.900, Metamyelozyten 0,5, Jgd. 7, Stab. 44,5, Segm. 37,5, Ly. 6,5, Mono. 3. Röntgenologisch: vollständige pneumonische Infiltration eines abnorm konfigurierten rechten Unterlappens oder abgesackter kugeliger Erguß? Punktion: Nihil. Therapie: Redoxon in 1½ stündigen Intervallen 200 bis 500 mg pro dosi, 3200 mg pro Tag, daneben Coramin, Coffein. — Bluteiweißkörper siehe Tabelle 7.

Tabelle 7.

Pat. M. K.	Ges.-Eiweiß	Fibrinogen	Globuline	Albumine
Vorher . . . . .	6,73	0,75	1,9	4,08
15 Min. n. 500 mg Asks.	6,86	0,70	2,31	3,85
30 " " 500 " "	6,93	0,69	2,55	3,69
60 " " 500 " "	6,56	0,73	2,06	3,77
90 " " 500 " "	6,56	0,58	1,9	4,08

18. I. weitere Besserung des Allgemeinzustandes, Pat. fühlt sich viel wohler, ist frisch. Temperatur gegenüber dem Vortag abgesunken. (Während der ganzen Behandlung sind antipyretische Maßnahmen streng vermieden worden.) Lunge: Hochbronchiales, abgeschwächtes Atmen im Bereich des rechten Unterlappens, kein Rasseln. Röntgen: Infiltration des rechten Unterlappens. Leukozyten 9800. Kontinuierliche Messung von Temperatur und Blutdruck zeigte nach ½ g Redoxon innerhalb einer Stunde keine Veränderungen. Therapie: 4300 mg Redoxon in 12 Injektionen.

19. I. entfiebert, Wohlbefinden. Lungen bronchiales Atmen, Crepitatione redux. — 2600 mg Redoxon über den ganzen Tag.

20. I. Lunge: mittelblasiges Rasseln; Röntgen: Unterlappeninfiltrat verschwunden. Abgesackter wandständiger Erguß. Leukozyten 6200, Jgd. 1%, Stab. 8, Segm. 43, Eos. 2, Mono. 9, Ly. 36, Reizformen 1%.

24. I. Lunge klinisch und röntg. o. B. 5900 Leukozyten, Pat. wird entlassen.

Im Harn war in allen Portionen bis zum 22. I. das Ubg. leicht vermehrt, nachher in normaler Menge. Die Harnchloride waren niedrig, schwankten wenig, die Tagesausscheidung betrug 1 bis 2 g.

**E p i k r i s e:** Die Redoxontherapie setzt 36 Stunden nach dem initialen Schüttelfrost ein; die Patientin ist nach 4 Tagen entfiebert. Ein vorübergehender Temperatursturz zeigte sich jedoch schon nach der ersten Injektion von  $\frac{1}{2}$  g Askorbinsäure. Der Allgemeinzustand ist auffallend gut, die anfänglich bestehende Prostration ist rasch gewichen. Der röntgenologische Lungenbefund nimmt am 1. Behandlungstag zu, ist am 6. Tag nach Krankheitsbeginn geschwunden. Die Urobilinogenurie ist während der ganzen Krankheit nicht sehr hoch und verändert sich wenig, die ausgeschiedene Chloridmenge zeigt ebenfalls nur geringe Schwankungen. Das leukozytäre Blutbild weist schon frühzeitig eine deutliche Besserung auf, noch bevor dies in der Temperaturkurve zum Ausdruck kommt. Die Bluteiweißkörper zeigen am Morgen des 17. I. bis auf den erhöhten Fibrinogenwert normale Befunde; nach Redoxon kommt es zu einem mäßigen Anstieg der Globuline mit dem Maximum nach 30 Minuten. Ein kurzfristiger Versuch am 18. I., dem 4. Krankheitstag, zeigte keine Veränderung von Blutdruck und Temperatur.

**Fall 9.** Pat. K. K., 38 Jahre, Prot.-Nr. 3091/36, aufgenommen am 28. I. 1936. Vollbild einer akuten diff. Glomerulonephritis. Dekursus: 28. I. Blutdruck 190/100, Ödeme im Gesicht, an den unteren Extremitäten. Harn: fleischfarben, Albumen pos. (Trübung), Ubg. neg., Sanguis pos. Subjektiv starke Kopfschmerzen, Kurzatmigkeit. Aderlaß von 400  $cm^3$ . Hunger-Duret. Abends Dyspnoe stärker, Leber palpabel, druckempfindlich; auffallend zyanotische Verfärbung. Strophanthin 0,25 mg.

29. I. Kopfschmerzen, Aderlaß 250  $cm^3$ ; Dyspnoe, Zyanose noch vorhanden, subjektiv etwas besser. Nachmittags Temperaturanstieg auf 38,4. Lunge: links-basal geringe Dämpfung, verschärftes Atmen, feuchte klingende Rasselgeräusche; Harn: Ubg. hochgradig pos. Im Laufe des Nachmittags dreimal 500 mg Redoxon i. v. in eineinhalbstündigen Abständen, Abendtemperatur 37,4.

30. I. fieberfrei. Links basal konnte der am Vortage erhobene Lungenbefund nicht mehr aufgefunden werden. Röntgen: kleiner Erguß im rechten Pleuraraum, interlob. Erguß im Unter-Mittellappenspalt rechts. Hyperämie der Lunge.

31. I. und 1. II. Befinden besser, Gewichtsabnahme 5 kg. Ödeme nicht mehr nachweisbar.

**E p i k r i s e:** Akute Nephritis mit starken Atembeschwerden. Während des Klinikaufenthaltes Temperaturanstieg auf 38,4; über der Lunge der Befund einer beginnenden croupösen Pneumonie. Sofortige Injektion von 3 mal  $\frac{1}{2}$  g Askorbinsäure; noch am gleichen

Abend Absinken der Temperatur. Am nächsten Morgen fieberfrei. Der Lungenbefund ist völlig verschwunden. Ein Zusammenhang zwischen dem raschen Verlauf der Krankheit und den Ascorbinsäureinjektionen scheint hier weitgehend gesichert. Andererseits erhebt sich die Frage, ob es sich hiebei um eine echte croupöse Pneumonie oder um ein passageres Lungenödem bei einer akuten Nephritis handelte. Daß es in diesem Falle zum Lungenödem gekommen war, ist anzunehmen. Hatte doch der Patient von Anfang an heftige Dyspnoe, die sich auf Aderlaß bessert. Doch kann sicher angenommen werden, daß daneben noch eine croupöse Pneumonie zur Entwicklung kam. Der plötzliche Temperaturanstieg, der gleichzeitig damit aufgetretene Befund einer Dämpfung mit verschärftem Atmen und feuchten, klingenden Rasselgeräuschen, die mächtige Urobilinogenurie sichern die Diagnose.

Fall 10. Pat. H. G., 21 Jahre alt, Prot.-Nr. 3948/36, aufgenommen am 4. II. Anamnese: seit 26. I. Schnupfen und Husten; am 2. II. Stechen in der Brust, Fieber über 38, kein Schüttelfrost. Status: Herpes lab. Lunge: Schallverkürzung links hinten unten. An der oberen Grenze Bronchialatmen, unten abgeschwächtes Atmen. Röntgen: Pneumonie im linken Unterlappen. Therapie: eineinhalbstündlich  $\frac{1}{2}$  g Redoxon (Gesamttagedosis um 4 g), Leukozyten siehe Tabelle.

Tabelle 8. (Pat. H. G.)

	Abs. L.	Eo.	jug.	Stab.	Seg.	Ly.	Mono.
4./II.	13.800	0	0	16	73	10	1
5./II.	14.000	0	0	10	74	14	2
6./II.	11.700	0	1	9	75	12	3
7./II.	11.400	1	0	8	72	16	3
8./II.	7.000	2	0	7	68	20	3

6. II. Röntgen: neben der Pneumonie interlob. Erguß im Ober-Untere-lappenspalt. — Crepitationo redux. — Hustet leichter, kein Auswurf.

7. II. kritische Entfieberung; Röntgen: pneumonischer Herd dichter.

8. II. Röntgen: Verdichtung abgenommen.

11. II. Auch der interlob. Erguß hat abgenommen.

14. II. Infiltration nur mehr in den unteren Partien des Unterlappens. Erguß nicht mehr nachweisbar. Entlassen.

Epikrise: Beginn der Ascorbinsäuretherapie 48 Stunden nach Beginn der Erkrankung. Kritische Entfieberung am 6. Tag. Auffallend gutes Allgemeinbefinden, frühzeitige Besserung des leukozytären Blutbildes.

Fall 11. Pat. M. C., 43 Jahre, Prot.-Nr. 4261/36, aufgenommen am 6. II. 1936. Zustand nach Gastroenterostomie, chronische Gastritis.

18. II. Temperaturanstieg im Laufe des Nachmittags. Links basal verschärftes Atmen, fein- und mittelblasige klingende Rasselgeräusche, etwas tympanischer Klopfeschall. Harn: Ubg. stark pos. Leukozyten 15.000. Im Laufe des Abends viermal  $\frac{1}{2}$  g Redoxon in eineinhalbstündigen Intervallen ohne jede weitere Therapie. Temperatur fällt von 38,9 und maximal 39,2 auf 38.

19. II. morgens Temperatur 37,6; Lunge: links basal verschärftes Atmen mit bronchialem Exspirium, zahlreiche fein- und mittelblasige RG. Röntgen: Lunge o. B. Leukozyten 8800, Jgd. 2, Stab. 9%, Segm. 76%, Mono. 2%, Ly. 11%. Es wird deshalb nicht weiter injiziert, doch steigt die Temperatur im Laufe des Tages wieder an, ist mittags um 38,2 und erreicht abends einen maximalen Wert von 39,6. Daher ab Mittag wieder Aufnahme der Redoxoninjektionen. In zwei stündigen Intervallen je  $\frac{1}{2}$  g.

20. II. morgens Temperaturabfall, Tagestemperatur subfebril (bis 37,2); Lunge: links basal Crepitatione redux. Leukozyten: Jgd. 2%, Stb. 8, Segm. 70, Baso. 1, Mono. 2, Ly. 17. Redoxon während des ganzen Tages.

21. II. subjektives Wohlbefinden. Links basal vereinzelte feuchte RG. 7900 Leukozyten.

**E p i k r i s e:** Typische croupöse Pneumonie, an der Klinik entstanden. Sofortige Ascorbinsäuretherapie: 2 g im Laufe des Abends. Noch am gleichen Abend Temperaturrückgang um ungefähr  $1^{\circ}$ , am nächsten Morgen bei gutem Allgemeinzustand Temperatur  $37,6^{\circ}$ , dabei Leukozyten abgesunken. Es wird nun nicht injiziert, die Temperatur steigt wieder an, mittags  $38,2^{\circ}$ . Neuerliche Redoxonzufuhr kann den weiteren Anstieg an diesem Tage nicht verhindern, doch ist am nächsten Tage der Patient entfiebert. Weitere Redoxonzufuhr während eines Tages zur Sicherung des Effektes. Rasche Besserung des Blutbildes.

Fall 12. Pat. M. B., 32 Jahre, Prot.-Nr. 1535/36, aufgenommen am 15. V. 1936. Anamnese: Beginn vor einem Tag mit Schüttelfrost und Schmerzen unter dem rechten Schulterblatt. Husten. Fieber bis  $40$ . Status: Dyspnoe, Subikterus, geringe Zyanose. Dämpfung rechts hinten unten, hochbronchiales Atmen und Subkrepitieren. Leukozyten 16.100, Metamyelozyten 1,5%, Jgd. 22, Stab. 38, Segm. 30,5, Ly. 6,5, Mono. 1,5; Harn: Chloride stark vermindert, Albumen pos. (Hauch), Ubg. pos. Pat. bekommt noch im Laufe des Abends 3 g Redoxon i. v.

16. V. Temperatur zwischen 39 und 40, Leukozyten 10.600; Lunge: Befund wie gestern, Röntgen: Pneumonie im rechten Unterlappen, interlobärer Erguß im Oberunter- und Mittelunterlappenspalt rechts. Pat. bekommt an diesem Tage 1 g Redoxon i. v. und  $\frac{2}{4}$  g peroral. An den weiteren Tagen Redoxon nur peroral. Die Leukozyten sinken kontinuierlich ab, am 20. V., dem 7. Krankheitstag, betragen sie 8400, Eosin. 0,5, Jgd. 0,5, Stab. 17,5, Segm. 69, Ly. 8, Mono. 4,5. Die Temperatur sinkt lytisch ab und wird am 7. Tag normal.

**E p i k r i s e:** Die Redoxontherapie setzt in diesem Fall ungefähr 24 Stunden nach dem Krankheitsbeginn ein, ist jedoch nur am 1. Abend intensiv. Die weitere Zufuhr der Askorbinsäure erfolgt peroral. Der Lungenbefund ist von Anfang an sehr ausgedehnt und sehr dicht, der Allgemeinzustand ein ziemlich schwerer. Bis auf die auffällige Senkung der Leukozytenzahl im Laufe des 1. Tages läßt sich ein Therapieeffekt nirgends erkennen.

### Diskussion.

Entsprechend unserer Grundfragestellung nach dem Zusammenhang von chemischen Veränderungen, im besonderen der Bluteiweißkörper, mit der hyperergischen Reaktion haben wir uns mit folgenden Problemen zu beschäftigen: Ist die Linksverschiebung der Bluteiweißkörper ein konstantes und charakteristisches Symptom hyperergischer Zustände? Ist sie ferner insoweit wesentlich, als sie den eigentlichen Entzündungserscheinungen vorausgeht, und besteht demnach die Möglichkeit, durch Normalisierung des eiweißchemischen Blutbefundes antiallergische Therapie zu treiben? Hat das Vitamin C eine Wirkung auf die Bluteiweißkörper und hat es eine Wirkung auf hyperergische Krankheitsbilder des Menschen? Zur Beantwortung dieser letzten Frage wollen wir die Resultate an Hand einzelner Symptome und Symptomenkomplexe ablesen.

Vor allem ist es das „klinische Bild“ der croupösen Pneumonie, auf das eine Wirkung erwartet wird. Es gliedert sich in den Lokalbefund und die toxischen Allgemeinerscheinungen. Bei der Beurteilung eines therapeutischen Effektes auf Allgemeinsymptome wird das Urteil des Beobachters oft subjektiv verfärbt sein. Gerade hier, wo objektiv registrierbare Anhaltspunkte fehlen, wird man sich mit persönlichen Eindrücken begnügen müssen. Wir konnten nun beobachten und teilen dies unter besonderer Betonung des Umstandes mit, daß wir uns der Subjektivität der Beobachtungen bewußt sind, daß bei fast allen Patienten schon kurz nach Beginn der Askorbinsäureinjektionen eine deutliche Besserung ihres Allgemeinzustandes (Prostration, Dyspnoe) merkbar war, auch dort, wo keine Änderung des Lokalbefundes vorlag. Wir möchten in dieser Wirkung, die auch nicht mit der Temperatursenkung zusammenhing, ein sehr wichtiges Moment in der Behandlung der Pneumonie erblicken; vielleicht auch einen Ausdruck dafür, daß eine Reihe von toxischen Erscheinungen auf Mangel an Askorbinsäure oder ähnlichen Substanzen zurückzuführen ist.

Die Wirkung auf das Fieber geht Hand in Hand mit dem allgemeinen therapeutischen Effekt; sind wir doch gewohnt, im Fieber einen Maßstab für das „Kranksein“ bei der croupösen Pneumonie zu sehen. Wir sahen nun bei 2 Fällen (1 und 9) eine komplette Entfieberung innerhalb weniger Stunden, bei Fall 11 ebenfalls eine starke Senkung der Temperatur in kürzester Zeit und nach wenig Injektionen, die jedoch nach Absetzen der Therapie von einem neuen Fieberschub gefolgt waren. Eine Wiederaufnahme der intensiven Therapie führte zur zweiten Entfieberung. Am 3. Tag nach dem initialen Schüttelfrost entfieberte Fall 7; am 4. Tage die Fälle 2, 4 und 8. Im Falle 8 wurden wir durch eine zufällige Temperaturmessung bald nach der 1. Injektion darauf aufmerksam, daß schon sehr rasch eine unmittelbare kurzfristige Wirkung auf das Fieber eintreten kann. Die übrigen Fälle zeigten eine Lösung der Pneumonie nach mehr als 4 Tagen vom Beginn des Fiebers an gerechnet und werden deshalb als sichere Versager der Therapie gewertet.

Bei den Fällen 1 und 9 haben wir sogenannte Eintagspneumonien vor uns, bei denen der Einwand einer spontanen Rückbildung nicht widerlegt werden kann. Der Zusammenhang der Heilung mit den Redoxoninjektionen (und damit die Herbeiführung von „artefiziellen Eintagspneumonien“) erscheint bei isolierter Betrachtung dieser Fälle wohl als möglich, jedoch nicht einmal als wahrscheinlich. Wichtig ist der Zusammenhang mit den anderen Fällen: Fall 11 mit dem zweiten Temperaturanstieg nach dem vorzeitigen Absetzen der Therapie, der neuerlichen Entfieberung nach weiterer Zufuhr von Askorbinsäure stellt diesen Zusammenhang her. Die im großen ganzen kontinuierliche lytische Entfieberung bei den Fällen 2, 4, 7, 8, die bald nach Beginn der Therapie einsetzt, spricht dafür, daß es sich hier tatsächlich um eine exogen entstandene Änderung des Fiebertypus handelt. (Fall 3 bleibt etwas außerhalb der Diskussion; einerseits weil hier auch Chininpräparate injiziert wurden, andererseits wegen der erheblichen Diskrepanz zwischen dem röntgenologischen und klinischen Lungenbefund und dem durch das Fieber markierten Krankheitsbeginn.)

Notieren wir nun Zeit und Menge der injizierten Askorbinsäure und vergleichen dies mit dem Zeitpunkt der Entfieberung, so finden wir, daß es in erster Linie nicht auf die Injektion größter Mengen, sondern auf die möglichst frühzeitige Erfassung des Falles ankommt. Gerade die Fälle, die an der Klinik entstanden sind

und sozusagen sofort in Behandlung genommen wurden, haben die kürzeste Krankheitsdauer bei Dosen, die weit unter den Mengen liegen, die beispielsweise Fall 10, der keinerlei Effekt zeigte, bekommen hat. Daß aber daneben die Menge der zugeführten Ascorbinsäure trotzdem ausreichend hoch sein muß, zeigt sehr instruktiv Fall 11. — Daß man auch am 2. Tage nach Beginn der Erkrankung mit ganz großen Dosen von Ascorbinsäure manche Erfolge, vielleicht auch nur Teilerfolge erzielen kann, zeigen die Fälle 2, 4, 7, 8. — Fälle, wie z. B. 5 und 10, die jenseits des 2. Tages in Behandlung kamen, zeigen keinen Effekt der Ascorbinsäure auf die Entfieberung. In diese Reihe der Versager gehören noch Fall 6 und 12, die schon 24 Stunden nach Krankheitsbeginn die Klinik aufgesucht hatten. Fall 12 bekam übrigens die Ascorbinsäure versuchsweise zum Großteil peroral.

Der physikalisch und besonders röntgenologisch erfaßbare Lokalbefund persistiert bekanntlich wesentlich länger, meist um 2 bis 3 Wochen, als der eigentlichen Krankheitsdauer entspricht. In unseren Fällen fand sich 7 mal schon innerhalb einer Woche nach Beginn der Erkrankung eine völlige röntgenologische Ausheilung der Pneumonie.

Wir haben besonders auf das Verhalten der Urobilinogenurie geachtet, und zwar sowohl zur Sicherung der Diagnose als auch in der Absicht, am Verhalten der Urobilinogenurie einen Maßstab für den therapeutischen Effekt zu gewinnen. Von R. G r o s s e r wurde erstmalig auf das konstante Vorkommen einer mächtigen Urobilinogenausscheidung bei der croupösen Pneumonie hingewiesen, während sie bei Bronchopneumonien fehlt. An einem Material von mehreren hundert Fällen konnte G r o s s e r die Bedeutung dieses Symptoms für die Differentialdiagnose der croupösen Pneumonie nachweisen und zeigen, daß es charakteristisch für die hyperergische Reaktionslage ist. An Hand ausgedehnter klinischer und pathologisch-anatomischer Untersuchungen atypischer Pneumonien des Säuglings- und Kindesalters konnte G r o s s e r ferner zeigen, daß sich eine dauernde starke Urobilinogenurie nur bei den Fällen findet, die eine fibrinöse Pneumonie haben. G r o s s e r hat schon die Vermutung ausgesprochen, daß fibrinöses Exsudat der Lungen und Urobilinogenurie nebeneinander laufende koordinierte Erscheinungen der gleichen Reaktionslage sind. Diese starke Urobilinogenurie tritt meist am 2., mitunter am 3. oder 4. Tage auf und bleibt in voller Stärke bis nach der Krisis vorhanden.

Wir haben in der Urobilinogenurie eigentlich den Ausdruck einer nichtspezifischen, sehr markanten und für die croupöse Pneumonie (in weniger starkem Maße auch für andere hyperergische Erkrankungen (P a u l und V é g h) charakteristischen Leberparenchymschädigung zu sehen, die wohl nur sekundär ist und mit dem allergischen Mechanismus *sensu strictiori* wohl nichts zu tun hat. Dementsprechend haben wir auch einen Effekt auf die Urobilinogenausscheidung nur bei den am raschesten beeinflussten Fällen gesehen, während die nur langsam oder überhaupt nicht reagierenden Fälle keine Änderung in der Urobilinogenausscheidung erkennen ließen. Bemerkenswert ist übrigens Fall 2, bei dem sich zweimal tagsüber eine Abnahme der Urobilinogenausscheidung innerhalb der einzelnen Harnportionen zeigte, während in der Nacht die Urobilinogenurie zunahm. Ob dies mit den Redoxoninjektionen bzw. mit der Nachtpause zusammenhängt, kann nicht gesagt werden.

Ein zweites Symptom, das, wie P a u l und V é g h dargelegt haben, wohl mit der Leberschädigung zusammenhängt, ist die Chloridretention bei allergischen Erkrankungen. Die besonders starke Chlorretention bei der croupösen Pneumonie, die früher auf Retention im Lungengewebe und besonders im Exsudat zurückgeführt wurde, stellt wohl nur einen Spezialfall des allgemeineren Phänomens dar. Unsere Untersuchungen über die quantitative Chlorausscheidung sind nur bei wenigen Fällen ausreichend genau durchgeführt worden und haben gerade bei diesen nur geringe Schwankungen in der Tagesausscheidung ergeben. Interessant ist übrigens im Fall 6 die Abnahme der Chlorausscheidung während der klinischen Beobachtung trotz ausgiebiger Redoxonzufuhr, ein Zeichen dafür, daß zumindest in diesem Falle (in dem übrigens jede Wirkung ausblieb) kein direkter Einfluß der Ascorbinsäurebehandlung auf den Leberschaden besteht.

Von wesentlicher Bedeutung für unsere Fragestellungen ist das Ergebnis der Bluteiweißkörperbestimmungen. Wir haben in der Fibrinogen- bzw. Globulinvermehrung im Blut, die sich bei allen darauf untersuchten allergischen Krankheiten findet (N a e g e l i, R o c h und M a r t i n), ein wesentliches Frühsymptom der hyperergischen Reaktionslage bzw. der hyperergischen Entzündung erblickt. Wir sehen darin das Zeichen einer abnormen Reaktion der in einem besonderen Reizzustand befindlichen blutbildenden Organe. Eine solche Veränderung der Eiweißkörper des Blutes schafft erst die Möglichkeit zur Entstehung eines fibrinösen Exsudates. Diese unsere Auf-

fassung vom Mechanismus der hyperergischen Entzündung, die in früheren Publikationen ausführlicher dargelegt ist, wird durch die Befunde von P i s t r a k und R a s h e w s k a j a über Globulinvermehrung im Blut und besonders im Reizexsudat der Kantharidenblase bei Polyarthritus rheumatica unterstützt und erweitert. Die Wirkung der Ascorbinsäure auf den Blutchemismus einerseits und die hyperergische Reaktion andererseits sollte einen indirekten Beweis für diese Auffassung liefern. Leider haben technische Schwierigkeiten eine wesentliche Erweiterung der Untersuchungen über die Beeinflussung des Eiweißspektrums im Blut und im Reizexsudat, bisher nicht zugelassen und wir verfügen vorläufig nur über fünf Kurven der Eiweißkörperverschiebungen bei croupösen Pneumonien. Wir finden einmal, bei Fall 1, der innerhalb weniger Stunden entfieberte, eine mächtige Senkung von Fibrinogen und Globulinen, zweimal, in Fall 5. und 6., eine Senkung der Globuline ohne Veränderung des Fibrinogens; einmal, in Fall 2, Gleichbleiben der Werte während der Versuchsperiode und Anstieg von Fibrinogen und Globulin nach Ablauf von zwei Stunden; einmal, in Fall 8, eine mäßige Steigerung der Globuline bei gleichbleibendem Fibrinogen. Wir registrieren diese Befunde, können aber wegen der zu geringen Zahl der Untersuchungen keine Schlüsse daraus ziehen. Bemerkenswert sei nur, daß die Wirkung der Ascorbinsäure auf die Bluteiweißkörper nach ungefähr 2 Stunden abgeklungen zu sein pflegt, wie uns Untersuchungen an ungefähr 40 Personen, Kranken wie Normalfällen, gezeigt haben.

Sehr auffällig ist ferner das Verhalten des weißen Blutbildes. Schon nach kurzer Zeit kommt es in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle zuerst zu einem Absinken der abnorm hohen absoluten Leukozytenzahl, bald danach auch zu einer Normalisierung der Leukozytenformel. Manchmal, wie z. B. in den Fällen 2, 8 und 11, tritt diese Besserung des Blutbildes noch vor der Entfieberung ein, bei anderen Fällen, z. B. 4 oder 8, geht sie kontinuierlich vor sich, konform mit der langsamen und stetigen Besserung. Es fällt bei der Konstanz dieses Befundes schwer, nicht an eine primäre Wirkung der Ascorbinsäure auf die Blutbildungsstätten bzw. auf den Blutverteilungsapparat zu denken. Mit dieser direkten Wirkung auf die Blutbildungsstätten bzw. auf die Depotorgane lassen sich die raschen Verschiebungen der Eiweißkörper ebenfalls sehr gut erklären.

Es sei noch auf eine Begleiterscheinung hingewiesen, die wir bei der Zufuhr von großen Gaben von Ascorbinsäure beobachten konnten, nämlich auf die nicht unerhebliche Blutdrucksenkung. Diese

Erscheinung beobachtete schon Tislowitz am Hund und hat sie als eine Vaguswirkung der Ascorbinsäure gedeutet. Wir möchten uns nicht nur in diesem Punkte seiner Ansicht anschließen, sondern auch seiner Meinung, daß bei hoher Dosierung der Vagusreiz unerwünschte Komplikationen herbeiführen kann und daß es dementsprechend auch zur Überdosierung von Ascorbinsäure kommen kann. Die von uns beobachteten Senkungen des systolischen Blutdruckes betragen bei Normotonikern ungefähr 20 mm Hg bei unserer Standarddosis von  $\frac{1}{2}$  g Redoxon i. v.

Eine zweite Erscheinung, die wir fast konstant bei unseren Fällen beobachten konnten, das Auftreten von Pleuraergüssen und insbesondere von interlobären Ergüssen möchten wir hingegen nicht der Ascorbinsäure zuschreiben. Wir möchten eher der Ansicht von Grosser beistimmen, der in der Pleuritis und in der interlobären Pleuritis einen Ausdruck der perifokalen Entzündung sieht. Ihr längeres Bestehenbleiben ist durch ungünstigere Resorptionsverhältnisse zu erklären, als sie in der Lunge vorhanden sind. Dafür spricht auch, daß die Ergüsse bakteriologisch steril waren.

Wir haben in unseren klinischen Versuchen einer Therapie der croupösen Pneumonie nur Ascorbinsäure verwendet. Wie weit sie sich durch andere reduzierende Substanzen ersetzen läßt, wie es beim anaphylaktischen Schock des Meerschweinchens möglich ist, muß vorläufig offen bleiben. Wir können als Schlußfolgerung festhalten, daß bei der Pneumonie analog wie beim Symptomenkomplex des anaphylaktischen Schocks eine Insuffizienz an bestimmten Substanzen vorliegt, vielleicht an Vitamin C, vielleicht viel allgemeiner an Redoxkörpern. Dieser Schluß geht auch aus den Versuchen einiger Autoren (Schroeder; Bullowa, Rothstein, Ratisch und Harde) mit dem Belastungstest hervor. Wie weit es ein Vitamin C-Defizit ist, ob nicht vielmehr nur ein Bruchteil dieses Defizits ein Vitaminedefizit, der Rest ein Redoxdefizit ist, läßt sich auf Grund der heute vorliegenden Befunde noch nicht sagen. Vielleicht werden Vitamin C-Bilanzuntersuchungen bei Belastung mit verschiedenen Redoxkörpern darüber Auskunft geben können.

Es könnte noch der Einwand gemacht werden, daß die Wirkungen, die die Ascorbinsäure beim Pneumoniekranken zeigt, gar nichts mit der antiallergischen Wirkung zu tun haben, sondern durch eine bakterizide Komponente gegenüber den Pneumokokken zustande

kommen. Um diesen Einwand zu entkräften, haben wir gemeinsam mit Winter Ascorbinsäure bei der Pneumokokkeninfektion der unvorbehandelten weißen Maus gegeben; diese rein septische Infektion — ein negativ anergischer Zustand — bietet den besten Test auf Bakterizidie. Wir fanden bei einer Gesamtdosis bis zu 300 mg Ascorbinsäure/20 g Maus, d. i.  $\frac{1}{70}$  des Körpergewichtes, nicht die geringste Schutzwirkung gegenüber den Pneumokokken-Typen I und II. Ebenso wenig fand sich in vitro eine Hemmung des Wachstums oder der Pathogenität, sofern das  $p_H$  des Nährbodens nicht zu stark verändert wurde.

Zusammenfassend ergibt sich aus unseren Befunden: Ascorbinsäure hat, in großen Dosen möglichst frühzeitig injiziert (Einzeldosen von  $\frac{1}{2}$  g alle eineinhalb Stunden womöglich bis zur vollständigen Entfieberung), eine Heilwirkung auf die croupöse Pneumonie, die sich ausdrückt in einer Besserung des Allgemeinzustandes (Prostration, Dyspnoe usw.), rascherer Entfieberung, früherem Verschwinden des Lokalbefundes, Normalisierung des leukozytären Blutbildes, bei geeigneten Fällen auch des Harnbefundes. Fälle nach dem zweiten Krankheitstag sind für eine Behandlung nicht mehr geeignet. Auch bei frischeren Fällen gibt es Versager. Die Wirkung auf die Bluteiweißkörper ist nicht eindeutig, nach den bisherigen spärlichen Befunden führt die Ascorbinsäure eher zu einer Rechtsverschiebung. Es kann daher noch nichts darüber ausgesagt werden, ob ihre Wirkung auf einer Hemmung der Fibrinausfällung am Entzündungsort oder der Fibrinbildung an den Bildungsstätten beruht. Ein direkter Angriffspunkt an den hämatopoetischen Organen ist wahrscheinlich.

Eine mitunter unerwünschte Begleiterscheinung ist eine mäßige Blutdrucksenkung, die nach Tislowitz als Vagusreiz zu deuten ist. Die in den behandelten Fällen aufgetretenen Pleuraergüsse stehen wohl nicht in Zusammenhang mit der Ascorbinsäurezufuhr, sind vielmehr mit Grosser als perifokale Reaktionen zu werten.

#### Literatur.

1. Bullowa, Rothstein, Ratish und Harde, Proc. Soc. exp. Biol. Med., 34, 1, 1936. — 2. Daïnov, Ann. de Derm. et Syphiligraphie, 6, 830, 1935. — 3. Giroud et Giroud, S. R. Soc. Biol., 121, 1588, 1936. — 4. Grosser, Ztschr. f. Kinderheilkunde, 50, 55, 1930. — 5. Derselbe, Jahrb. f. Kinderheilkunde, 138, 200, 1933. — 6. Gyüre und Kramár, Arch. f. Kinderheilkunde, 89, 91, 93, 1931. — 7. Hochwald, Zbl. f. inn. Med., 1935, 769. — 8. Derselbe, Klin. Wschr., 894, 1936. — 9. Jusatz, Bersin und Köster, Klin. Wschr., 1419, 1935. — 10. Krauspe und Thiess, Beitr. z. pathol. Anat., 91, 276. — 11. Lauche, Lungenentzündung in Henke-Lubarsch, Hdb. d. pathol.

Anat. — 12. Naegeli, Lehrbuch der Blutkrankheiten, 1931. — 13. Oser und Sulzberger, XV. internat. Physiologenkongreß, Leningrad-Moskau, August 1935. — 14. Paul und Végh, Klin. Wschr., 503, 1935. — 15. Pistrak und Rashewskaja, Klin. Wschr., 273, 1936. — 16. Rinehart, Ann. of Int. Med., 9, 586, 671, 1936. — 17. Roch et Martin, Referat auf dem Rheumakongreß, Aix-les-Bains 1934. — 18. Schroeder, Klin. Wschr., 484, 1935. — 19. Stillmann und Branch, J. of exp. Med., 54, 623. — 20. Spitz und Hochwald, Naunyn-Schmiedebergs Arch., im Druck. — 21. Tislowitz, Klin. Wschr., 1641, 1935. — 22. Wolfram und Zwemer, Ref. Rona, Berichte d. Physiol., 85, 654.