

**DIE  
MALARIABEHANDLUNG  
DER PROGRESSIVEN  
PARALYSE**

VON

**JOSEF GERSTMANN**

# **DIE MALARIABEHANDLUNG DER PROGRESSIVEN PARALYSE**

UNSPECIFISCHE THERAPIE DER METALUES DES  
ZENTRALNERVENSYSTEMS MITTELS KÜNSTLICHER  
ERZEUGUNG EINER AKUTEN INFEKTIONSKRANKHEIT

VON

**PRIVATDOZENT DR. JOSEF GERSTMANN**

ASSISTENT DER UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR PSYCHIATRIE  
UND NERVENKRANKHEITEN IN WIEN

MIT EINEM VORWORT VON

**PROFESSOR DR. JULIUS WAGNER-JAUREGG**  
VORSTAND DER UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR PSYCHIATRIE  
UND NERVENKRANKHEITEN IN WIEN

MIT 16 TEXTABBILDUNGEN

**Springer-Verlag Wien GmbH**  
1925

ISBN 978-3-662-37119-0      ISBN 978-3-662-37831-1 (eBook)  
DOI 10.1007/978-3-662-37831-1

**ALLE RECHTE, INSBESONDERE DAS DER ÜBERSETZUNG  
IN FREMDE SPRACHEN, VORBEHALTEN**

**COPYRIGHT 1925 BY SPRINGER-VERLAG WIEN**  
**URSPRÜNGLICH ERSCHIENEN BEI JULIUS SPRINGER, VIENNA 1925.**  
**SOFTCOVER REPRINT OF THE HARDCOVER 1ST EDITION 1925**

## Vorwort.

Als ich im Jahre 1917 einen Vorschlag, den ich schon 1887 gemacht hatte, in die Tat umsetzte und einige Paralytiker mit Malaria tertiana impfte, in der Hoffnung, dadurch den paralytischen Prozeß günstig zu beeinflussen, handelte es sich zunächst um einen Versuch, dessen Fortsetzung in großem Maßstabe noch in Frage stand. Denn wenn auch bald günstige Wirkungen bei einigen der so behandelten Fälle festzustellen waren, konnte es doch unter Berücksichtigung dessen, was wir von der oft bewiesenen Hartnäckigkeit der Malaria wußten, bedenklich erscheinen, eine größere Anzahl malariakrank gemachter Personen aus der Aufsicht der Klinik in die Außenwelt zu entlassen, wo sie nicht nur selbst neuerdings erkranken, sondern auch möglicherweise eine Gefahr für ihre Umgebung werden konnten.

Als sich aber nach zwei Jahren einige der erzielten Remissionen mit Wiedereintritt in die Berufstätigkeit als dauerhaft erwiesen hatten und andererseits die Geimpften auch in bezug auf Malaria vollkommen rezidivfrei geblieben waren, habe ich die Versuche im September 1919 in großem Umfang wieder aufgenommen. Seither hat diese Behandlungsmethode eine rasch zunehmende Verbreitung erfahren. Ein großes Verdienst um das Bekanntwerden derselben haben sich die Herren WEYGANDT und NONNE in Hamburg erworben, die, angeregt durch meine erste Mitteilung, die Malariatherapie an ihrem großen Krankenmateriale erprobten und durch wiederholte Mitteilungen und durch Vorträge die Aufmerksamkeit der Kollegen nicht nur in Deutschland, sondern auch im Auslande auf diese Behandlungsmethode hinlenkten.

Daß die Methode so rasche Verbreitung finden konnte, war dadurch ermöglicht, daß sich bei der weiteren Beschäftigung mit ihr herausgestellt hat, daß die Impfmalaria nicht ganz dasselbe ist, wie die natürliche Malaria, vor allem in bezug auf die Chininempfindlichkeit; daß man also die Impfmalaria durch wenige Chinindosen zur vollständigen und dauernden Heilung bringen kann. Damit war die beruhigende Gewißheit erreicht, daß die Geimpften nach Abschluß der Behandlung keine Gefahr für die Umgebung sein konnten. Und durch einen Versuch, über den ich

auf der Naturforscherversammlung in Innsbruck 1924 Mitteilung gemacht habe, scheint auch erwiesen zu sein, daß die Impfmalaria durch Anophelestisch nicht übertragbar sei, daß also die Geimpften auch während der Kur keine Gefahr für die Umgebung seien.

In den letzten Jahren sind durch das Zusammenwirken vieler Ärzte eine Menge von Erkenntnissen über diese Behandlungsmethode zutage gefördert worden, so daß eine zusammenfassende Darstellung unserer Kenntnisse wünschenswert werden mußte.

Dieser Aufgabe hat sich Herr Dozent Dr. GERSTMANN unterzogen. Er ist gewiß ein dazu Berufener, denn er war seit der Wiederaufnahme der Malariaimpfungen im Jahre 1919 mein eifrigster Mitarbeiter auf diesem Gebiete und hat an meiner Klinik, an der die mit Malaria geimpften Paralytiker die Zahl 1000 schon längst überschritten haben, Gelegenheit gehabt, Erfahrungen zu sammeln, wie nicht leicht ein anderer.

Möge sein Buch recht weite Verbreitung erlangen und sehr viele Ärzte ermutigen, sich mit dieser Behandlungsmethode vertraut zu machen. Daß sie dieselbe enttäuscht wieder aufgeben werden, besorge ich nach eigenen und fremden Erfahrungen über ihre Wirkung nicht.

Wien, Jänner 1925.

**Wagner-Jauregg.**

# Inhaltsverzeichnis.

	Seite
<b>I. Zur Geschichte der Infektionstherapie.</b> Ein Überblick über die bisherigen unspezifischen Behandlungsmethoden der progressiven Paralyse . . . . .	1
<b>II. Die Malariaimpfbehandlung der progressiven Paralyse.</b> . . . . .	18
A. Die ersten Behandlungsversuche mit Malaria tertiana und ihre Ergebnisse . . . . .	19
B. Wiederaufnahme des Malariabehandlungsverfahrens und dessen allgemeine Anwendung . . . . .	24
1. Indikationsstellung zur Malariaimpfbehandlung. . . . .	25
2. Die Wahl des Impfmateriales und die Vorsichtsmaßregeln bei derselben . . . . .	32
3. Technik der Malariaimpfung . . . . .	37
4. Die Konservierung des Malariaimpfblutes in infektiösem Zustande . . . . .	43
5. Die Inkubationsdauer der Impfmalaria . . . . .	49
6. Prodrome, Ausbruch, Verlauf und Höhe des Impfmalariafiebers . . . . .	51
7. Ausmaß der Malariawirkung. Zahl und Stärke der Fieberanfälle. Einwirkung kleiner Chiningaben auf die künstliche Malariainfektion . . . . .	54
8. Die Unterbrechung der Impfmalaria durch Chinin . . . . .	58
9. Zur Frage einer spezifischen Nachbehandlung bei der Malariatherapie . . . . .	61
10. Die nosologische Sonderstellung der Impfmalaria . . . . .	65
11. Unübertragbarkeit der in größerer Passagenzahl fortgezüchteten Impfmalaria (tertiana) durch Anophelen im experimentellen Versuch . . . . .	73
12. Zur Frage der Immunität und Reinfektion der Impfmalaria . . . . .	77
13. Über die klinischen Ergebnisse in unserem malariabehandelten Paralytikermaterial . . . . .	79
14. Die durch andere Autoren erzielten Behandlungsergebnisse . . . . .	106
15. Über das Verhalten der Reaktionen im Serum und im Liquor bei malariabehandelten Paralytikern . . . . .	132
16. Histologische Hirnbefunde bei (interkurrent verstorbenen) malariabehandelten Paralysefällen . . . . .	138

	Seite
17. Reaktive Abänderung des typischen klinischen Bildes der Paralyse in eine atypische psychotische Erscheinungsform im Gefolge der Malariaimpfbehandlung . . . . .	155
a) Delirante und amentielle Reaktionen . . . . .	156
b) Sukzessive Umwandlung in halluzinatorische, paranoide und katatoniforme Zustandsbilder. . . . .	156
18. Zur Frage nach dem wirksamen Prinzip der Malariatherapie	174
19. Über die Malariabehandlung der einfachen Syphilis und über die Frage nach der Möglichkeit einer Paralyseprophylaxe . . . . .	178
<b>III. Rekurrensimpfbehandlung der Paralyse . . . . .</b>	<b>185</b>
<b>IV. Unterschied zwischen spontanen und nach Infektionsbehandlung zur Entwicklung gelangten Remissionen bei der Paralyse . . . . .</b>	<b>200</b>
<b>V. Schlußwort . . . . .</b>	<b>210</b>
Literaturverzeichnis . . . . .	211
Sachregister . . . . .	226

---

# I. Zur Geschichte der Infektionstherapie.

## Ein Überblick über die bisherigen unspezifischen Behandlungsmethoden der progressiven Paralyse.

Die Malariaimpfbehandlung der Paralyse präsentiert sich als die letzte Auswirkung einer Reihe langjähriger, konsequenter, unspezifischer Behandlungsversuche, deren Leitgedanke die Erkenntnis war, daß mittels alleiniger Anwendung spezifischer Behandlungsmaßnahmen der verschiedensten Art eine nachhaltige günstige Beeinflussung des paralytischen Krankheitsprozesses trotz seiner unzweifelhaften syphilitischen Ätiologie nicht zu erzielen sei.

Die klinische Psychiatrie war bis zu einer nicht weit zurückliegenden Zeit gegenüber jeglichen Bestrebungen einer therapeutischen Einwirkung auf den Verlauf der progressiven Paralyse von einem auffallend tiefgreifenden Fatalismus beherrscht. Es durfte an der Lehre nicht gerüttelt werden, daß die *Dementia paralytica* eine fortschreitende, unheilbare, innerhalb weniger Jahre unaufhaltsam zum Tode führende Krankheit sei. Trotzdem hat es nie an Bemühungen gefehlt, die Paralyse irgendwie kurativ zu beeinflussen. Einschlägige Mitteilungen reichen in ihren Anfängen auf mehr als ein Jahrhundert zurück. Es gibt kaum ein Verfahren, das nicht gelegentlich gegen diese Krankheit in Anwendung gebracht wurde, verschiedene, darunter auch mehr oder minder heroische, Maßnahmen wurden in früheren und späteren Jahren gegen dieselbe versucht, ohne daß man ihr beikommen konnte. Es sind ja wohl hin und wieder Heilwirkungen bei der Paralyse berichtet worden; aber die in der Literatur mitgeteilten Fälle hielten hinsichtlich der Richtigkeit der Diagnose einer strengen Kritik oft nicht stand; überdies traten nicht selten bald wieder Rückfälle ein, die den Kranken unerbittlich dem fatalen Ende zuführten. Es konnte im allgemeinen durch die verschiedenen Behandlungsprozeduren ein wesentlicherer Heilerfolg nicht erzielt und der natürliche Ausgang der Erkrankung nicht verhindert werden, kein Wunder, daß man sich mit der Unbeeinflußbarkeit des Leidens als einer unabänderlichen Tatsache

abzufinden suchte. Nun zeigte es sich aber immer wieder, daß im Laufe der progressiven Paralyse — insbesondere bei der manischen Form derselben — auch ohne Behandlung, auf natürlichem Wege Stillstände und mehr oder minder weitgehende Remissionen eintreten können, die gelegentlich auch zu einem Rückgang voll entwickelter psychischer Erscheinungen führten, Berufsfähigkeit erzeugten und Heilung vortäuschten. Freilich waren derartige Spontanbesserungen in der Regel von kurzer Dauer; es kam nach Wochen oder Monaten bald wieder zu Rückfällen, und die weitere Progression des Leidens war dann eine unaufhaltsame. Jedoch wären diese, wenngleich nur temporären, Remissionen dennoch geeignet gewesen, zu mindestens theoretisch die Rückbildungsfähigkeit des Krankheitsprozesses der progressiven Paralyse, bezw. die Heilungsmöglichkeit derselben wahrscheinlich zu machen. Die stetige Erfolglosigkeit der therapeutischen Bestrebungen hatte aber dessenungeachtet zwangsläufig dazu geführt, das Dogma von der Unheilbarkeit der progressiven Paralyse aufzustellen.

Als man den ätiologischen Zusammenhang der progressiven Paralyse mit vorangegangenerluetischer Infektion mehr und mehr kennen lernte und als nach der Entdeckung der Wassermannschen Reaktion im Blut und später im Liquor der Paralytiker, nach dem zuerst durch NOGUCHI und dann durch eine Reihe anderer Autoren (besonders durch JAHNEL) erbrachten Nachweis von Spirochäten im paralytischen Gehirn und endlich nach gelungenen Übertragungsversuchen von Syphilis auf Tiere durch Überimpfung von paralytischer Hirnsubstanz oder Liquor — der einwandfreie Beweis für die syphilitische Verursachung der Paralyse erbracht war, eröffnete diese Erkenntnis eine hoffnungsvolle Aussicht auf eine günstige Beeinflussung des Leidens mittels spezifischer Behandlung und führte begreiflicherweise dazu, daß sich die therapeutischen Bemühungen nunmehr auf verschiedene Anwendungsformen von antiluetischen Mitteln konzentrierten. Man hoffte so, den Spirochäten im Gehirn direkt oder indirekt beizukommen, sie entsprechend zu schädigen und ihre Vermehrung zu verhindern. Und es schien tatsächlich, als wenn das Dogma von der Unbeeinflussbarkeit der Paralyse ins Wanken kommen sollte. Aber die Erwartung, auf diese Form der Metalues mittels alleiniger Anwendung von Quecksilber- und Jodpräparaten, Mitteln, die bei den sonstigen Krankheitsäußerungen der Syphilis so erfolgreich sein können, günstig einzuwirken, hat sich nicht erfüllt. Der paralytische Krankheitsprozeß hat sich gegen jede der üblichen spezifischen Behandlungsarten refraktär erwiesen. Nachdem aber die auf sicherem Boden fußende Lehre von der syphilitischen Ätiologie der Paralyse einmal Allgemeinverbreitung gefunden, hat man sich es nie mehr nehmen lassen, Paralyse-krankte mit antiluetischen Mitteln zu behandeln. Und es kann wohl nicht gelegnet werden, daß auf diesem Wege gelegentlich, insbesondere in den

Initialstadien der Erkrankung, Besserungen erzielt wurden. Es waren dieselben aber gewöhnlich unvollständiger Natur und, was das Wichtigste ist, nur von sehr kurzer Dauer. Es gelang in der Regel nicht, mittels alleiniger Anwendung von Quecksilber- und Jodpräparaten anhaltende Remissionen herbeizuführen, bezw. die Progression der Krankheit aufzuhalten. An diesem Stand der Dinge hat sich auch nach der Entdeckung des Salvarsans durch PAUL EHRLICH, das einen neuen Anstoß zu spezifischen Behandlungsversuchen gab, im wesentlichen nichts geändert. Auf die anfänglichen begeisterten Berichte folgte bald eine gründliche Enttäuschung. Die zusammenfassenden Referate von E. MEYER aus dem Jahre 1912 und von ENGE aus dem Jahre 1916 ergeben, daß die Erfolge der Salvarsanbehandlung bei der progressiven Paralyse durchaus nicht irgendwie ermutigende waren. Die Erkenntnis der luetischen Bedingtheit der Erkrankung hatte jedoch das therapeutische Denken allzusehr beeinflußt, und so hatte man sich ungeachtet der negativen Ergebnisse von einer weiteren Fortsetzung der Behandlungsversuche nicht abhalten lassen. Hatte sich der eine nicht als wirksam erwiesen, so wurde ein anderer in Angriff genommen. Nachdem die bei der gewöhnlichen Lues üblichen Applikationsmethoden der Antisyphilitica keine entsprechenden Erfolge zeitigten, versuchte man es mit neueren Salvarsanpräparaten (Salvarsannatrium, Silbersalvarsan, Sulfoxylat), man zog neuere in die allgemeine Luestherapie eingeführte Mittel heran (Wismut, Mirion u. a.), man versuchte es mit der Anwendung größerer Salvarsanmengen durch Steigerung der Einzel- wie der Gesamtdosis<sup>1)</sup> und mit häufiger Wiederholung der Salvarsankuren, man versuchte ferner in der Absicht, dem Gehirn möglichst nahezukommen, eine interarterielle Verabreichung des Salvarsans (nach der Angabe von KNAUER) auf dem Wege der A. Carotis interna u. dgl. mehr. Es entsprachen aber all diese Versuche keineswegs den Erwartungen. Man entschloß sich schließlich, die anti-luetische Substanz direkt in den Subarachnoidealraum einzubringen, von der — theoretisch allerdings sehr mangelhaft fundierten — Vorstellung ausgehend, daß dieselbe so in eine möglichst innige Berührung mit dem Gewebe des Zentralnervensystems und den darin enthaltenen Spirochäten gelangen und eine unmittelbare spirillozide Wirkung entfalten könnte. Es entstanden nun die verschiedenen intraspinalen Behandlungsmethoden (WECHSELMANN, MARINESCO, ROBERTSON, SWIFT-ELLIS, GENNERICH, O. FÖRSTER, STEWART-PURVES, LAFORA, BYRNES u. a.), von denen die Methode der intralumbalen Injektion von salvarsaniertem Serum nach SWIFT-ELLIS in Amerika und die Methode der intraspinalen Einspritzung

---

<sup>1)</sup> WEICHBRODT hat sich bei seinen Behandlungsversuchen der Paralyse mit hohen Salvarsandosen bis zur Einzeldosis von 4·0 Salvarsannatrium, bzw. 1·0 Silbersalvarsan hinaufgetastet, ohne bessere Erfolge zu erzielen als mit der gewöhnlichen Dosierung.

von kleinen Salvarsanmengen nach GENNERICH in Deutschland die meiste Verbreitung gefunden haben. Man griff endlich auch nach der intrakraniellen Anwendungsweise, mittels welcher man das antiluetische Mittel direkt an die Gehirns substanz heranzubringen glaubte, während das intraspinal eingebrachte Mittel bis zum Eindringen in das Schädelinnere angeblich eine größere Strecke zurücklegen müsse. Verschiedenartige, mehr oder minder gefährliche, endokranielle Injektionsmethoden sind angegeben und ausgeführt worden, wie die subdurale, intraventrikuläre, intrazysternale u. dgl. (SICARD und REILLY, MARINESCO und MINEA, HAMMOND, CAMPBELL, BALLANCE, LEVANDITI, MARIE und MARTEL). Eine kritische Durchsicht der über die intraspinalen und intrakraniellen Behandlungsmethoden veröffentlichten Arbeiten und ein Vergleich der in denselben berichteten Resultate mit jenen, welche bei den gewöhnlichen antisypilitischen Behandlungsarten beschrieben sind, läßt erkennen, daß die letzteren von den ersteren durchaus nicht wesentlich übertroffen werden<sup>1)</sup>, daß die modernen Injektionsmethoden von antiluetischen Substanzen keinerlei bemerkenswerte therapeutische Vorteile bieten gegenüber den vorher allein geübten Methoden der Quecksilberkuren (Inunktion, intramuskuläre Einspritzung) und der intravenösen Salvarsanapplikation. Insbesondere wurden bei der progressiven Paralyse mittels dieser neueren Behandlungsmethoden keineswegs ermutigende Ergebnisse erzielt. Sie sind daher auch im Laufe der letzten Jahre von den meisten Autoren bei dieser Krankheit aufgegeben worden.

Dieser — kurz geschilderte — trostlose Stand der Dinge hinsichtlich der Beeinflussbarkeit des paralytischen Krankheitsprozesses mittels alleiniger Anwendung spezifischer Behandlungsverfahren machte es seit jeher sehr erforderlich, nach anderen therapeutischen Mitteln Umschau zu halten, durch deren Anwendung, mit oder ohne gleichzeitige Verbindung mit einer spezifischen Kur, günstigere Resultate zu erzielen wären. Die dringende Notwendigkeit anderer kurativer Maßnahmen

<sup>1)</sup> Es mag ja wohl die Möglichkeit zugegeben werden, daß mittels endolumbaler Salvarsanbehandlung bei der progressiven Paralyse die pathologischen Liquorreaktionen für einige Zeit abgeändert werden können. Was besagt aber die Umstellung der Liquorreaktionen für den weiteren Verlauf der Paralyse? Involviert dieselbe etwa eine entsprechende günstige Beeinflussung des paralytischen Krankheitsprozesses? Dies ist auf Grund unserer Erfahrungen zu verneinen. Auch WEICHBRODT äußert sich im gleichen Sinne. Er zeigte, daß es auch durch intravenös applizierte Salvarsanpräparate gelingt, die Liquorreaktionen bei Paralytikern günstig zu beeinflussen, ohne zugleich eine nennenswerte Änderung des Krankheitsverlaufes herbeizuführen. Ja, es ist ihm sogar gelungen, „durch Injektionen mit physiologischer Kochsalzlösung die Stärke der Wassermann-Reaktion herabzusetzen“. Man wird unter diesen Umständen in der intraspinalen Behandlungsart ebensowenig einen wirklichen Fortschritt für die Paralysetherapie erblicken können wie in den ungewöhnlich komplizierten intrakraniellen Methoden.

bildet gleichsam das aktivierende Ferment für die Inangriffnahme und den Ausbau unspezifischer Behandlungsmethoden bei der Paralyse.

Den empirischen Ausgangspunkt der unspezifischen Behandlungsversuche der progressiven Paralyse lieferte eine uralte psychiatrische Beobachtung, wonach Geisteskrankheiten durch interkurrente fieberhafte Infektionskrankheiten günstig beeinflußt und nicht selten weitgehenden, praktisch einer Heilung gleichkommenden Remissionen zugeführt werden können. Diese Beobachtung mußte angesichts der geschilderten Erfolglosigkeit der spezifischen Behandlungsmaßnahmen immer wieder den Gedanken nahelegen, das durch die Natur dargebotene Heilmittel in zweckbewußter Weise in Form künstlicher Provokation fieberhafter Zustände oder artifizieller Erzeugung einer akuten Infektionskrankheit therapeutisch zu verwerten. So entstanden in zunehmender Entwicklung die verschiedenen, unter dem Sammelnamen der Fieber- und Infektionstherapie zusammengefaßten unspezifischen Behandlungsmethoden der Paralyse. Die Einführung, der Ausbau und die systematische Anwendung derselben ist an den Namen WAGNER-JAUREGG gebunden und ist vornehmlich ein Produkt seiner vieljährigen betreffenden therapeutischen Bestrebungen, deren letzter konsequenter Ausläufer die moderne Malariaimpfbehandlung ist.

Bevor wir uns der Besprechung der einzelnen unspezifischen Behandlungsmethoden, die der Einführung des Malariaimpfbehandlungsverfahrens bei der Paralyse vorausgegangen sind, zuwenden, seien vorerst einige ältere Literaturdaten angeführt.

Die historische Entwicklung der unspezifischen Behandlungsmaßnahmen bei der progressiven Paralyse reicht in ihren Uranfängen auf eine sehr ferne Zeitperiode zurück. Schon HIPPOKRATES und GALENUS wußten, daß fieberhafte Erkrankungen auf den Verlauf von Psychosen heilsam einzuwirken vermögen. Auch BOERHAAVE und SYDENHAM<sup>1)</sup> war der kurative Einfluß interkurrierender fieberhafter Infektionskrankheiten auf Geistesranke bekannt. Wie REIL berichtet<sup>2)</sup>, hat REUSS 1786 Heilung von Tobsüchtigen durch Pocken angegeben.

Insbesondere enthält die Literatur aus der Mitte und der zweiten Hälfte des vergangenen Jahrhunderts zahlreiche kasuistische Aufzeichnungen über weitgehende Besserungen und über Heilungen von Psychosen im Gefolge interkurrenter fieberhafter Infektionen. Es geht aus denselben hervor, daß bei den verschiedensten fieberhaften Krankheitszuständen (Typhus abdominalis und exanthematicus, Febris intermittens, Cholera, Variola, Erysipel, Scarlatina und Morbilli, Pneumonie, chronische Eiterungen, Phlegmonen, Abszesse und so weiter) eine günstige Einwirkung

1) Zitiert nach WAGNER-JAUREGG.

2) Zitiert nach WEICHBRODT.

auf den Verlauf von Geisteskrankheiten beobachtet wurde, und daß verschiedene Autoren zu verschiedenen Zeiten derartige Beobachtungen angestellt haben.

Es liegt natürlich nicht im Sinne unserer Ausführungen, alle in der Literatur verstreuten einschlägigen Erfahrungen und deren Autoren hier aufzuzählen. Es sollen nur einige ältere Beobachter genannt werden.

So hat KOSTER in einer im Jahre 1848 erschienenen Dissertation unter 24 Psychosen in Verbindung mit Febris intermittens 7 Genesungen und 7 Besserungen angeführt.

LEIDESDORF (1853) hat nach Blattern eine länger dauernde Besserung bei einem Paralytiker beobachtet. KÖSTL hat auf der Naturforscherversammlung in Wien 1856 einige durch Variola geheilte oder gebesserte Fälle von progressiver Paralyse mitgeteilt.

SCHLAGER (1857) hat unter 11 Geisteskranken nach Typhus 6 Heilungen gesehen. BERTHIER (1860) beschreibt 2 Fälle, in denen nach Gesichtserysipel Heilung der Psychose eintrat.

SCHROEDER VAN DER KOLK (1863) berichtet über Besserungen des Irreseins durch die Fieberanfälle der Intermittens und über Heilung einer 5 Jahre alten Manie durch Masern.

NASSE (1864 und 1870) fand unter 21 Geisteskranken, die einen Typhus durchmachten, 10 geheilt, 5 teils dauernd, teils vorübergehend gebessert, 6 unbeeinflusst, und unter 68 Psychosfällen im Anschluß an ein überstandenes Wechselfieber 2 völlige Genesungen, 3 dauernde, 14 vorübergehende, die Fieberanfälle überdauernde und 7 auf die Fieberzeit beschränkte Besserungen; unter den Gebesserten befindet sich auch eine Paralyse (Fall 13); er teilt auch einen Fall von günstiger Einwirkung auf die Paralyse durch Blattern mit.

ROSENBLUM (1874 bis 1875) hat 4 Fälle von erheblicher Besserung der Psychosen nach Intermittensfieber; 6 Fälle mit Besserung nach Typhus exanthematicus mitgeteilt und unter 22 Fällen von Rekurrens, von denen einer privaten Mitteilung des Autors an OKS zufolge bei 12 „mit chronischen Psychosen“ die Infektionskrankheit durch Impfung herbeigeführt<sup>1)</sup> wurde, 11 Genesungen und 3 Besserungen beobachtet; soweit es

<sup>1)</sup> Eine Durchsicht der einschlägigen Literatur ergibt keine Klarheit darüber, von welchem Autor diese Rekurrensimpfungen in Wirklichkeit ausgeführt wurden. Es scheint, daß dieselben MOTSCHUTKOFFSKY aus Odessa, von wo auch die ROSENBLUMSCHEN Angaben stammen, zuzuschreiben wären. MOTSCHUTKOFFSKY berichtet im „Zentralbl. f. d. medicin. Wissensch.“ 1876 über gelungene Rekurrensimpfungen am Menschen und führt dort an, daß er zu diesen Untersuchungen durch eine vom damaligen Prosektor (des Stadthospitals in Odessa) MÜNCH „an sich selbst ausgeübte und mit Erfolg gekrönte Impfung mit dem Blut eines Rekurrenskranken“ angeregt wurde. Es ist — wie schon WAGNER 1887 ausführte — sehr wahrscheinlich, daß MOTSCHUTKOFFSKY die Fälle aus der Irrenanstalt in Odessa, wo ROSENBLUM

sich aus der OKSSCHEN Mitteilung (Arch. f. Psych. 1880) erkennen läßt, befinden sich unter den ROSENBLUMSCHEN Fällen keine Paralysen.

SCHÜLE (1875) berichtet über einen Fall von Paralyse, der nach einer mit hohem Fieber verbundenen Lungengangrän eine Remission mit Wiederkehr der Berufsfähigkeit bekam, die zur Zeit der Veröffentlichung des Falles bereits 5 Jahre dauerte. Auch DOUTREBEUTE (1878) und GAUSTER (1879) haben weitgehende Remissionen bei Paralysen nach chronischen Eiterungen beschrieben.

FLEMMING (1877) veröffentlicht einen Paralysefall mit 7jähriger Remission nach einem vierwöchentlichen Typhus.

FIEDLER (1880) hat bei 2 Paralytikern eine günstige Beeinflussung des psychotischen Zustandes bis zur geistigen Wiederherstellung im Gefolge fieberhafter Erkrankungen (in dem einen Falle nach einer Scarlatina, in dem anderen nach einem pleuritischen Exsudat) beobachtet.

FRITSCH (1883) hat in 2 Fällen Heilung der Psychose nach Erysipel gesehen, MACLEOD und OEBECKE in je einem Falle von Paralyse.

KIERNAN (1884) machte über die günstige Einwirkung von Blättern auf Geistesranke, darunter auch Fälle von progressiver Paralyse Mitteilung.

Es haben wohl eine Reihe anderer Autoren (SPONHOLZ, WILLE, VERGA, CHATELAIN, W. H. BECKER u. a.) einen günstigen Einfluß fieberhafter Erkrankungen auf Psychosen nicht feststellen können. Aber die Reichhaltigkeit der positiven Beobachtungen bietet eine Gewähr für die Richtigkeit der Angaben über den kurativen Einfluß fieberhafter Erkrankungen auf den Ablauf von Geisteskrankheiten.

Auf diesen Beobachtungen beruhen sicherlich auch die alten Methoden der Derivantientherapie, die man in den mittleren Dezennien des vorigen Jahrhunderts bei Geisteskranken mittels Haarseilen, Senfteigen, spanischen Fliegen, Kauterisation u. dgl. geübt hatte, ferner die bekannte, im Jahre 1854 von JAKOBI bei Psychosen mit Neigung zur Verblödung zuerst angewendete und in späteren Jahren durch L. MAYER besonders bei der Paralyse versuchte Therapie mittels Anwendung von Autenriethscher Brechweinsteinsalbe. Es wurden dabei durch Einreibung der Kopfschwarte mit Tartarus stibiatus in Salbenform in der Gegend der großen Fontanelle Eiterungen gesetzt und dieselben durch 2 bis 3 Monate mittels Unguentum basilicum aktiv gehalten, wobei ausgedehnte entzündliche Schwellungen der Kopfhaut und Nekrosen der Weichteile an der Einreibungsstelle, mitunter auch Zerstörung der Knöchenteile, auftraten. L. MAYER berichtete im Jahre 1877, daß er mit diesem Verfahren unter 15 Paralysen 8 gute Remissionen erzielt habe, von denen 4 bis zur

---

tätig war, für seine Impfversuche benutzte, so daß die Beobachtungen des letzteren und die Impffälle des ersteren die gleichen sein dürften.

Veröffentlichung bereits über 3 Jahre dauerten. Er versuchte auch, dieser Behandlung eine theoretische Grundlage zu geben, indem er, von der Vorstellung ausgehend, daß die Paralyse eine kortikale Enzephalitis mit Meningitis sei, annahm, daß dieselbe durch eine örtliche derivierende Wirkung zur Besserung gebracht werden könne. Einige Autoren (OEBEKE und andere) haben später dieses Verfahren auch angewendet. Die Plumpheit der Prozedur hat aber bald dazu geführt, daß das Verfahren — meist ohne jede vorherige Nachprüfung — nahezu allgemeine Ablehnung erfahren hat und allmählich der Vergessenheit anheimgefallen ist.

Die vorhergenannten wie auch die vielen anderen hier nicht angeführten Beobachtungen über die günstige Beeinflussung von Psychosen durch dazwischentretende fieberhafte Krankheiten haben im Laufe der folgenden Zeit größtenteils keine oder auffallend wenig Beachtung gefunden. Die hauptsächliche Anregung für die spätere Forschung ging erst von der im Jahre 1887 erschienenen grundlegenden Arbeit WAGNER-JAUREGGS „Über die Einwirkung fieberhafter Erkrankungen auf Psychosen“ aus, in welcher er neben einer umfassenden Zusammenstellung der bis dahin bekannten betreffenden Literaturangaben eine Anzahl eigener ausführlicher Beobachtungen vorbringt. Diese Arbeit stellt die erste eingehende Erörterung des gesamten einschlägigen Fragekomplexes und zugleich auch den ersten exakt geführten Nachweis eines kausalen Zusammenhanges zwischen interkurrenten fieberhaften Infektionskrankheiten und kurativer Einwirkung derselben auf Psychosen dar. WAGNER versucht, aus den eigenen Beobachtungen und denen der anderen Autoren auch für eine aktive Behandlung der Geisteskrankheiten Nutzen zu ziehen und wirft die Frage auf: „Wäre es zu rechtfertigen, wenn wir das Heilmittel, das die Natur in der Erzeugung von fieberhaften Krankheiten besitzt, in zweckbewußter Weise in die Therapie der Psychosen einführen, die künstliche Erzeugung von fieberhaften Krankheiten zu einem therapeutischen Agens machen würden?“ Er bejaht diese Frage, und zieht als Infektionen, deren künstliche Erzeugung zu Behandlungszwecken zulässig und möglich wäre, die Febris intermittens, das Erysipel und die Rekurrens in Betracht. Die leichte Übertragbarkeit der Malaria auf dem Wege subkutaner oder intravenöser Injektionen von Blut Intermittenskranker und die Kupierbarkeit dieser artifiziell herbeigeführten Infektion durch Chinin war schon damals durch die Versuche von GERHARDT, MARIOTTI, CIARROCCI, MARCHIAFAVA und CELLI<sup>1)</sup> erwiesen. Dies wie auch manche andere Vorteile, die eine künstliche Erzeugung der Malaria vor der des Erysipels und der Rekurrens hatte, veranlaßten WAGNER, in der angeführten Arbeit der Verwendung des Wechselfiebers zwecks Behandlung von Psychosen das Wort zu reden.

---

<sup>1)</sup> Zitiert nach WAGNER.

Die Ausführung dieses Vorschlages stieß aber zu jener Zeit aus äußeren und inneren Gründen auf mannigfache Schwierigkeiten.

Einen ersten Versuch, seinen Vorschlag einer Erzeugung fieberhafter Erkrankungen zu Heilzwecken in die Tat umzusetzen, machte WAGNER-JAUREGG im Winter 1888/89. Er versuchte damals, chronische, anscheinend unheilbare Geistesranke mit Erysipel zu infizieren. Die Kulturen von Streptokokken, von einem Fall mit Gesichtserysipel herrührend, verdankte er v. EISELSBERG, der auch die Impfungen (am Ohr läppchen) vornahm. Überraschender Weise hatten aber diese an vier Patienten vorgenommenen Impfungen keinen Erfolg, insofern sich bei den Kranken kein Erysipel entwickelte. Es trat nur eine entzündliche Rötung ein, die sich nur wenig über die Impfstelle ausbreitete und nach wenigen Tagen abblähte, ohne irgendeine Allgemeinreaktion (Fieber) hervorzurufen.

Daß dieser negative Impferfolg nicht im Impfstoff, sondern in der Reaktion der Geimpften begründet war, geht daraus hervor, daß dieselbe Kultur, welche bei einigen dieser Irrenanstaltsfälle erfolglos geblieben war, von EISELSBERG an der chirurgischen Klinik auf einen Fall eines inoperablen Karzinoms der Brustdrüse verimpft, zu einem Erysipel führte, das sich über einen großen Teil des Körpers erstreckte und mit schweren, ja bedrohlichen Allgemeinerscheinungen einherging.

WAGNER-JAUREGG nahm zur Erklärung dieses Mißerfolges an, daß möglicherweise diese langjährigen Insaßen der Irrenanstalt, in der damals das Erysipel gewissermaßen endemisch war, gegen die Übertragung von Erysipel immun geworden sein könnten<sup>1)</sup>.

In Verwertung der Vorstellungen der modernen Bakteriologie ist dann WAGNER-JAUREGG daran gegangen, die in der Beeinflussung von Psychosen durch das Überstehen einer interkurrierenden fieberhaften Infektionskrankheit gegebene Heilwirkung der Natur in anderer Weise nachzuahmen; und zwar durch künstliche Erzeugung eines Teiles der Manifestationen derselben mittels Einverleibung eines von den Krankheitskeimen abstammenden Bakterienproduktes. Bei der prinzipiellen Unabhängigkeit der therapeutischen Einwirkung der Infektionskrankheit von der Spezifität des Erregers war die Art des bakteriellen Stoffes naturgemäß von sekundärer Bedeutung.

Die Versuche, durch Einverleibung einer bestimmten Bakterien-substanz bei chronischen Geisteskrankheiten Fieber zu Behandlungszwecken künstlich herbeizuführen, wurden von WAGNER-JAUREGG zuerst im Jahre 1890 in Angriff genommen. Er bediente sich des gerade damals bekanntgewordenen KOCHSCHEN Tuberkulins. Es war dies seinerzeit das einzige, in seiner Wirksamkeit gut ausprobierte Bakterienpräparat. Bei der Wahl dieses Mittels war das Interesse nicht allein auf die fiebererzeugende Wirkung des Tuberkulins gerichtet. Es geht dies aus einer von WAGNER-JAUREGG im Jahre 1895 in seinem Aufsätze „Psychiatrische

---

<sup>1)</sup> Auf diese nicht publizierten Versuche bezieht sich eine Anspielung, die WAGNER-JAUREGG in seinem Aufsatz: „Psychiatrische Heilbestrebungen“ (Wiener klin. Wochenschr. 1895, Nr. 9) gemacht hatte.

Heilbestrebungen“ gemachten Bemerkung hervor, die lautet: „Die Errungenschaften der modernen Bakteriologie lassen uns die Tatsache der Heilwirkung unter einem neuen Lichte sehen; wir haben die Bedeutung der Stoffwechselprodukte der Bakterien würdigen gelernt, wir haben von den Bakterien produzierte Stoffe kennen gelernt, welche eine intensive Wirkung auf das Nervensystem ausüben, und es läßt sich als möglich denken, daß wir auch die Heilwirkung fieberhafter Erkrankungen nur solchen Bakterienprodukten zuzuschreiben haben.“<sup>1)</sup>

Bereits im Jahre 1895 ließ er durch seinen Schüler BÖCK über die ersten betreffenden therapeutischen Ergebnisse berichten.<sup>2)</sup> Auf Grund der günstigen Eindrücke, die WAGNER-JAUREGG mit dieser Behandlungsart bei chronischen Psychosen gewonnen hatte, wendete er sich nun der Erprobung der Tuberkulininjektionen bei der progressiven Paralyse zu. Um die Erfolge dieser Therapie beurteilen zu können, wurde von ihm in den Jahren 1900 und 1901 ohne Auswahl eine Anzahl von 69 Paralytikern mit Tuberkulineinspritzungen (damals nur unter Steigerung der Dosis bis zu 0·1) behandelt und denselben eine numerisch gleichgroße Serie un behandelter Paralysekranker wahllos gegenübergestellt. Ein Vergleich des Krankheitsverlaufes der beiden Gruppen ergab, daß die behandelten Fälle eine durchschnittlich längere Lebensdauer zeigten und daß bei ihnen häufigere und ausgiebigere Remissionen vorkamen als bei den nicht-behandelten. A. PLCZ hat dann auf Veranlassung WAGNERS nach drei- bis vierjähriger Verfolgung der Schicksale der beiden Serien im Jahre 1905 über die Resultate berichtet. Er hat später den gleichen Versuch einer Tuberkulinbehandlung mit veränderter Methodik<sup>3)</sup> noch einmal an 60 Para-

<sup>1)</sup> In der oben zitierten Arbeit WAGNERS aus dem Jahre 1887 („Über die Einwirkung fieberhafter Erkrankungen auf Psychosen“) heißt es an einer Stelle: „Einige Autoren sind geneigt, dem Fieber, i. e. der Erhöhung der Körpertemperatur, eine besondere Wirkung auf den psychischen Zustand zuzuschreiben, und es läßt sich diese Ansicht für eine Reihe von Fällen mit den Tatsachen vereinbaren, nämlich für jene Fälle, wo gleich mit dem Einsetzen des Fiebers eine Besserung des psychischen Zustandes eintrat. . . . Ganz und gar ist aber diese Ansicht unzutreffend für jene Fälle, die besonders bei den dauernden Heilungen häufig sind, in denen die psychische Besserung eigentlich erst nach Ablauf der fieberhaften Erkrankungen, also bei einem Typhus in der Rekonvaleszenz, bei einem Erysipel in der Desquamation usw. eintritt, Fälle, in denen im Beginn der fieberhaften Erkrankung oft sogar eine Verschlimmerung des psychischen Zustandes beobachtet wird.“

<sup>2)</sup> Der Bericht umfaßt 41 Fälle von Psychosen, von denen 8 durch Injektionen von abgetöteten Pyozyaneuskulturen, während 33 mit Einspritzungen von Kochschem Tuberkulin behandelt worden waren.

<sup>3)</sup> Es wurde dabei innerhalb eines bestimmten Zeitraumes nach den fortlaufenden Aufnahmen abwechselnd je ein Paralytiker mit Tuberkulininjektionen behandelt und je einer ohne Tuberkulinbehandlung katamnestisch weiter verfolgt. Bei dieser Versuchsreihe wurde mit der Dosis bis maximum 0·3 gestiegen.

lytikern zur Durchführung gebracht und im Jahre 1909 die Ergebnisse mitgeteilt. Der Erfolg war gleichfalls ein günstiger. Nachdem so eine gute Einwirkung des Tuberkulins auf den paralytischen Krankheitsprozeß festgestellt war, wurde die systematische Tuberkulinbehandlung der progressiven Paralyse in die Praxis eingeführt. WAGNER-JAUREGG hat dann die Tuberkulingaben bis auf 0·5 und nachher bis auf 1·0 gesteigert. Angesichts der schon seinerzeit gewonnenen Erkenntnis von der syphilitischen Ätiologie der progressiven Paralyse und der Erfahrung, daß die antiluetischen Mittel in den Initialstadien der Erkrankung eine gewisse, wenn auch nur beschränkte, Wirksamkeit entfalten können, hat er später die Tuberkulintherapie mit einer Quecksilber- und Jodkur verbunden. Die Tuberkulin- und Quecksilberkuren wurden zunächst zeitlich aufeinanderfolgend in der Weise verabreicht, daß die erstere der letzteren in der Regel vorausging. Sie werden aber nunmehr seit einer Reihe von Jahren nicht mehr getrennt hintereinander, sondern gleichzeitig angewendet. Einerseits wird dadurch erheblich Zeit gespart, andererseits wird die Quecksilber-Jodkur während einer gleichzeitigen Tuberkulininjektionsbehandlung besser vertragen und hat sich dabei wirksamer erwiesen als bei alleiniger Durchführung. Seit der Einführung des Salvarsans in die Syphilistherapie wurde die Tuberkulin-Quecksilberkur auch mit diesem Mittel kombiniert. Es soll aber darauf hingewiesen werden, daß die Tuberkulinkuren auch ohne jede Kombination mit spezifischer Behandlung, wie ja schon die ersten Behandlungsversuche zeigten, auf den paralytischen Krankheitsprozeß günstig einwirken können.

Die Tuberkulinbehandlung der Paralyse hat, obgleich wir in der im folgenden ausführlich zu erörternden Malariaimpfbehandlung ein wesentlich wirksameres Verfahren besitzen, unter bestimmten Verhältnissen (insbesondere wenn letztere aus äußeren Gründen nicht durchführbar oder kontraindiziert ist) noch immer ihr Anwendungsgebiet. Es soll hier daher die Technik derselben zur näheren Darstellung kommen. Sie wurde und wird an unserer Klinik in folgender Weise durchgeführt: Man verwendet das KOCHSCHE Alttuberkulin, beginnt gewöhnlich mit der Dosis 0·005 oder 0·01. In Fällen, die tuberkuloseverdächtig sind, wird mit 0·001 begonnen. Erfolgt auf die letztere Dosis keine Fieberreaktion, so wird gleich zur Gabe 0·005 oder 0·01 übergegangen. Tritt auf 0·001 eine fieberhafte Reaktion ein, so wird mit entsprechend kleineren Dosen (Dezimeilligrammen) angefangen oder es wird das Tuberkulin gegen ein anderes unspezifisches Behandlungsmittel eingetauscht.

Die Injektionen werden dreimal wöchentlich subkutan unter die Rückenhaut über den Schulterblättern gegeben. Es zeigt diese Injektionsstelle gewöhnlich keinerlei oder höchstens nur eine ganz geringfügige Lokalreaktion, die sich in einer nach wenigen Tagen verschwindenden örtlichen Druckschmerzhaftigkeit, fast nie in spontanen Schmerzen, und

in einer gewissen Verdichtung des Unterhautzellgewebes, die erst bei Vergleich mit der symmetrischen Stelle der anderen Seite erkennbar ist, äußert. Wird aber die Injektion nicht unter die Rückenhaut, sondern — wie es an anderen Orten vielfach geübt wird — unter die Haut einer Extremität, besonders des Vorderarmes, verabreicht, so tritt nachher zumeist eine sehr starke lokale Reaktion ein, auch wenn die subkutane Applikationsart streng eingehalten wurde. Diese Reaktion besteht in einem lebhaft geröteten und sehr schmerzhaften, bis zu handtellergroßen Infiltrat, das bis zu seinem Rückgang eine Woche und auch mehr erfordern kann. Bei Injektionen unter die Rückenhaut findet sich nach unseren Erfahrungen eine derartige Reaktion nur dann, wenn die Einspritzung technisch fehlerhaft, d. h. etwa intrakutan und nicht rein subkutan gegeben wurde.

Man ist bestrebt, mittels der Tuberkulininjektionen Reaktionen hervorzurufen, für deren Intensität das Fieber einen Maßstab abgibt. Es entwickelt sich aber, insbesondere bei Paralytikern, bei Wiederholung der gleichen Dosis in der Regel sehr rasch eine immunbiologische Abnahme der Empfindlichkeit für das Mittel, so daß die Dosis, die eine fieberhafte Reaktion erzeugte, beim nächsten Mal nicht mehr von entsprechender Wirkung zu sein pflegt. Es muß daher, um immer wieder Fieberreaktionen zu produzieren, die Dosierung im Laufe der Injektionskur gesteigert werden. Es wird in der Regel bis zur Maximaldosis von 1·0 gestiegen, eine Dosis, die durchschnittlich mit 12 bis zu 20 Injektionen erreicht und nicht überschritten wird. Die Tuberkulininjektion soll in den höheren Dosen — bei den niedrigeren Dosierungen ergibt sich ja die Verdünnung von selbst — nicht unverdünnt verabfolgt, sondern vorher mit der gleichen Menge destillierten Wassers oder physiologischer Kochsalzlösung gemischt werden; bei größeren Tuberkulingaben im unverdünnten Zustand können leicht aseptische Abszesse entstehen, die allerdings den therapeutischen Effekt durchaus nicht beeinträchtigen.

Für die erforderliche Steigerung der Tuberkulindosierung ist folgendes praktisch bewährtes Schema zu befolgen: Bei einer reaktiven Temperaturerhöhung unter  $37\cdot5^{\circ}$  Verdoppelung der Dosis bei der nächsten Injektion; bei einem Temperaturanstieg zwischen  $37\cdot5^{\circ}$  und  $38^{\circ}$  wird das  $1\frac{1}{2}$ fache der vorangegangenen Dosis gegeben; bei einer Fieberreaktion zwischen  $38^{\circ}$  und  $38\cdot5^{\circ}$  das  $1\frac{1}{4}$ fache; und schließlich bei Temperaturanstiegen über  $38\cdot5^{\circ}$  wird die gleiche Dosis wiederholt. Im Rahmen einer Kur soll insgesamt die empirische Zahl von 8 bis 12 stärkeren Fieberreaktionen (bis  $38\cdot5^{\circ}$  und darüber) erzielt werden.

Zwei Momente sind bei der Tuberkulinbehandlung der Paralyse noch zu beachten. Auf der einen Seite kann sich in manchen Fällen — es sind dies zumeist depressive Formen der Krankheit oder vorgeschrittene,

marantische Paralytiker — im Laufe der Injektionskur sehr bald eine auffällige Unterempfindlichkeit für das Mittel einstellen, so daß die Dosis von einem Gramm Alttuberkulin schon nach wenigen Einspritzungen erreicht wird, ohne daß trotz rascherer Steigerung der Dosierung nennenswerte Fieberreaktionen sich einstellen; es bleibt auch in solchen Fällen der therapeutische Erfolg aus. Auf der anderen Seite kann bei manchen Kranken, selbst wenn sie anfangs nicht besonders stark mit Temperatursteigerung reagierten, bei einer bestimmten Dosis eine auffallende Überempfindlichkeit für Tuberkulin einsetzen, so daß trotz Wiederholung derselben Dosis immer höhere Fieberreaktionen erfolgen, die zunehmend anhalten und die Patienten herunterbringen können. In derartigen Fällen soll man mit der Dosis vorübergehend etwa auf die Hälfte herabgehen, um dann von der verminderten Dosis allmählich nach dem genannten Schema wieder anzusteigen, worauf die Überempfindlichkeitsreaktion gewöhnlich vollkommen verschwindet.

Es wurden angesichts der großen Tuberkulingaben bei der Behandlung der Paralyse von mancher Seite Befürchtungen einer Tuberkuloseanfächung geäußert. Gegenüber derartigen Bedenken ist mit A. PILCZ auf gewisse klinische und pathologisch-anatomische Erfahrungen hinzuweisen. So haben beispielsweise A. MARIE und LEPINE mitgeteilt, daß sie bei systematischer Prüfung der Calmettschen und Pirquetschen Reaktion bei Paralytikern nur in einem sehr geringen Prozentsatz der Fälle positive Resultate bekamen. Untersuchungen von MENDEL, HEIMANN, ASCHER, A. PILCZ u. a. ergaben, daß unter den interkurrenten Todesursachen bei der progressiven Paralyse die Tuberkulose eine ganz untergeordnete Rolle spielt. HEIMANN verzeichnet dieselbe als Causa mortis nur bei 4·2% der Paralysefälle gegenüber 34·4% von Idioten und Imbezillen, ASCHER bei 622 Obduktionen von Paralysen nur in 30 Fällen, d. s. in 4·82%, PILCZ unter 1050 Autopsien von Paralytikern in 10·38% gegenüber 25·91% bei 687 Sektionen nichtparalytischer Geisteskranker (gleichzeitig konnte unter den ersteren eine ausgeheilte Tuberkulose in 7·34%, unter den letzteren nur in 1·79% gefunden werden). Unter den vielen mit Tuberkulininjektionen behandelten Paralytikern ist bei keinem unserer Fälle eine Tuberkulose durch die Therapie ausgelöst worden. MEYER notiert dies unter 214 Fällen nur einmal. Es hat also den Anschein, als wenn ein gewisser Antagonismus zwischen dem paralytischen und tuberkulösen Krankheitsvorgange bestünde.

Die gleichzeitige Quecksilberkur wird in der Regel in der Weise ausgeführt, daß je nach der Toleranz und dem Kräftezustand des Patienten etwa 20 bis 30 Injektionen von Hydragryrum succinimidatum in der Dosis von 0·02 bis 0·03 jeden zweiten Tag oder 15 bis 20 Injektionen von Hydrag. salicyl. in der Dosis von 0·05 jeden vierten Tag intramuskulär gegeben werden, in den gleichen Sitzungen, in denen die Tuberkulininjektionen verabreicht wurden. Es kann aber das Quecksilber, besonders in den Anfangsstadien,

auch in Form von Inunktionskuren, etwa 30 Einreibungen zu 3 bis 4 g Unguentum ciner. appliziert werden.

Zugleich mit der Quecksilberkur pflegte dem Kranken auch eine Neosalvarsankur verabfolgt zu werden: im ganzen 6 intravenöse Injektionen in einwöchentlichen Intervallen in der Dosis 0·3, 0·45 und 0·6 für die restlichen 4 Einspritzungen. Doch ist WAGNER-JAUREGG in letzter Zeit von der Kombination der Tuberkulin- mit einer Neosalvarsanbehandlung bei der Paralyse abgekommen, nicht etwa, weil dieselbe dem Grad und der Ausprägung des therapeutischen Ergebnisses abträglich wäre, sondern weil sich der Eindruck durchsetzte, als wenn durch die Salvarsandarreichung die Dauerhaftigkeit der erzielten Remissionen gegenüber der bei alleiniger Tuberkulin-Hg-Behandlung eine gewisse Beeinträchtigung erfahren würde.

Die Erfolge der Tuberkulin- bzw. Tbc.-Hg.-Behandlung, mit oder ohne Salvarsanverbindung, sind bei der progressiven Paralyse als durchaus günstige zu bezeichnen. WAGNER-JAUREGG hat über diese Erfolge auf dem internationalen medizinischen Kongreß in Budapest im Jahre 1909 berichtet. Bei mehr als der Hälfte der mittels dieser kombinierten Methode behandelten Fälle ließen sich deutliche Besserungen verschiedenen Grades feststellen. Es konnten mittels dieses Behandlungsverfahrens nicht selten auch volle Remissionen erzielt werden, wobei als Maß der vollen Remission die Wiedererlangung der Berufsfähigkeit angesehen wird. In einer Reihe von behandelten Paralytikern blieb die Remission dauerhaft, eine gewisse Anzahl derselben ist heute noch am Leben und zeigt Berufsfähigkeit. Es waren dies hauptsächlich initiale Fälle. Aber wenn auch die Erfolge vornehmlich in den inzipienten Krankheitsfällen, auf die es bei jedem Behandlungsverfahren der Paralyse stets in erster Linie ankommen wird, entsprechend ausgeprägt waren und weitgehende Grade erreichten, so konnten nicht selten auch ziemlich vorgeschrittene Fälle günstig beeinflußt werden. Unter 86 mittels Tuberkulin behandelten Paralytikern verschiedener Stadien hat A. PILCZ im Jahre 1911 über folgende Resultate berichtet: 23 = 26·68% dieser Fälle wurden soweit gebessert, daß sie erwerbs- und dispositionsfähig wurden; 9 Fälle = 10·44% wurden für mehr oder minder lange Zeit gesellschaftsfähig; 20 = 23·2% zeigten einen Stillstand der Erkrankung, 34 = 39·44% ließen keine Beeinflussung erkennen. BATISTESSA, CRAMER, EBERS, FRIEDLÄNDER, GLOUSCHKOFF, HUDOVERNIG, HIRSCHL, JOACHIM, MARBURG, MIYAKE, PAPPENHEIM, SCHACHERL, SIEBERT, TAMBURINI, VOLK u. A. haben gleichfalls bei der Tuberkulin-Hg-Behandlung der Paralyse günstige Erfolge beobachtet. Nach WEYGANDTS Erfahrungen in Hamburg-Friedrichsberg stellen sich in etwa einem Drittel der Fälle nach Tuberkulinbehandlung Remissionen ein. Es gibt eine Reihe von Fällen, die schon nach einer einmaligen Tuberkulin-Hg-Kur dauernd gut remittiert und berufsfähig bleiben. In vielen der behandelten Paralytiker aber erweist sich die erzielte Remission doch nicht von gewünschter Dauer, indem früher oder später Erscheinungen des Rückfalls in mehr

oder minder ausgesprochener Weise sich einstellen. Es kann aber — wie es sich zeigte — im Falle eines Rezidivs die Tuberkulin-Hg-Kur mit Erfolg wiederholt werden. Und so gibt es Fälle, bei denen wegen ausgebrochenen oder drohenden Rückfalles die Behandlung 3- bis 4mal immer wieder erfolgreich durchgeführt wurde. Auf Grund dieser Erfahrung beschränkt man sich in der Regel nicht auf eine einmalige Ausführung der Kur, sondern es wird nach dem Vorgehen WAGNER-JAUREGGS die Behandlung, selbst wenn keine neuerlichen Krankheitssymptome aufgetreten sind, gewissermaßen aus prophylaktischen Gesichtspunkten ein halbes Jahr nach ihrer Beendigung wiederholt.

Außer der Methode der Fiebererzeugung durch Tuberkulin wurden im Laufe der Zeit noch andere Bakterienstoffe in der Behandlung der Paralyse erprobt. Davon verdient die einige Jahre vor Beginn der ersten Malariabehandlungsversuche von WAGNER-JAUREGG in die Paralyse-therapie eingeführte BESREDKASCHE polyvalente Typhusvakzine ein besonderes Interesse. Sie wurde (und wird auch jetzt noch weiterhin in Fällen, in denen die Malariaimpfbehandlung aus irgendwelchen Gründen, etwa infolge Unmöglichkeit der Beschaffung eines entsprechenden Plasmodienblutes oder wegen des Gesamtzustandes des Kranken, nicht ausführbar ist) teils anschließend an eine Tuberkulinkur, teils an Stelle derselben angewendet.<sup>1)</sup> Die BESREDKASCHE polyvalente Typhusvakzine enthält lebende Typhusbazillen, die jedoch durch Absättigung mit Typhusimmunserum ihrer Virulenz verlustig gemacht wurden. Der Impfstoff wird im Wiener serotherapeutischen Institut in zwei Konzentrationen erzeugt und in Verkehr gebracht, von denen die schwächere in  $1\text{ cm}^3$  250 Millionen Keime, die stärkere in  $1\text{ cm}^3$  500 Millionen Keime enthält.<sup>2)</sup> Man gibt die Typhusvakzineinjektionen intravenös, beginnt mit einem Teilstrich einer  $1\text{ cm}^3$ -Spritze der schwächeren Vakzinelösung, d. h. mit 25 Millionen Keimen, und steigert die folgenden Dosen analog dem bereits bei der Tuberkulinbehandlung sich als brauchbar erwiesenen Schema. Man kann sich so von der eben genannten Anfangsdosis allmählich bis zur Höchstdosis von 500 bis 600 Millionen Keimen und auch darüber hinaufarbeiten. Kombiniert man die jeweilige intravenöse Vakzineinjektion mit einer gleichzeitigen subkutanen Pilocarpineinspritzung in der üblichen Dosis von 0.01 bis 0.015, so genügt — wie ich es zeigen konnte — bloß eine Steigerung um einen kleinen Bruchteil der früheren Dosis, um die bei der vorherigen Impfstoffmenge ausgebliebene höhere Fieberreaktion herbeizuführen.

<sup>1)</sup> Sie kommt ferner auch in der Nachbehandlung von Paralytikern, bei denen das im Folgenden näher zu betrachtende Malariabehandlungsverfahren aus diesem oder jenem Grunde nur unvollkommen zur Durchführung gelangen konnte, mit Erfolg zur Anwendung.

<sup>2)</sup> Die die Vakzine enthaltenden Fläschchen oder Ampullen sollen vor jedem Gebrauch kräftig geschüttelt werden, weil sich die Bakterien am Boden abzusetzen pflegen.

Die Typhusvakzine hat sich als ein sehr wirksames fiebererzeugendes Mittel erwiesen. Die Injektionen werden dreimal wöchentlich verabfolgt, wobei in den Zwischentagen die Fieberreaktion in der Regel ganz zur Norm abgefallen ist und der Kranke von derselben sich völlig erholt hat. Das Fieber setzt zumeist schon zirka dreiviertel bis eine Stunde — manchmal erst 2 Stunden — nach der Injektion unter Schüttelfrost und ziemlich hohem Temperaturanstieg ein und dauert gewöhnlich etwas 6 bis 10 Stunden. Es sollen im Laufe einer Behandlungsperiode mindestens 8 bis 12 höhere Temperaturen, d. s. über  $38.5^{\circ}$ , erreicht werden. Man kann die Typhusvakzinekur mit einer Quecksilber- und Neosalvarsanbehandlung in gleicher Weise wie bei der Tuberkulinkur verbinden. Es kommt die Typhusvakzine besonders in den Fällen zur Anwendung, in denen das Tuberkulin aus äußeren Gründen nicht verwendet werden kann oder die auf Tuberkulininjektionen von vornherein oder nach Wiederholung der Kur weniger ausgiebig mit Temperatursteigerungen reagieren. Die Zahl und Vollkommenheit sowie Dauer der Remissionen hat sich nach Einführung der polyvalenten Typhusvakzine in die Paralyse-therapie deutlich erhöht.

In seiner oben zitierten Arbeit hat WAGNER-JAUREGG darauf aufmerksam gemacht, daß unter den vielen in Verbindung mit den verschiedenen interkurrenten Infektionskrankheiten günstig beeinflussten Geisteskranken nur relativ wenige Fälle von Paralyse und darunter nur vereinzelte von Heilung verzeichnet sind, während unter den im Gefolge chronischer Eiterungsprozesse, phlegmonöser Entzündungen, Abszedierungen usw. eingetretenen Remissionen von Psychosen ein erheblicherer Prozentsatz von Paralysen und ein diesbezügliches Übergewicht über andere psychische Erkrankungen sich findet. Dieser Frage ist v. HALBAN in einer im Jahre 1902 erschienenen Arbeit unter eingehender Mitteilung eines Falles von 14jähriger Remission der Paralyse (nach einer mit längerem Fieber bis  $39^{\circ}$  und  $40.2^{\circ}$  verbundenen Phlegmone des Fußes) und unter kritischer Sichtung der einschlägigen Literatur nachgegangen und zu dem Resultat gekommen, daß fieberhafte, mit profuser Eiterung einhergehende Prozesse auf den paralytischen Krankheitsvorgang, insbesondere in den ersten Stadien desselben, eine günstige Wirkung ausüben können. Auf Grund dieses Ergebnisses hatte er Behandlungsversuche mit abgetöteten Kulturen von Streptokokken empfohlen.

WAGNER-JAUREGG hat seinerzeit einmal den Versuch gemacht, Paralytikern statt des Tuberkulins abgetötete Staphylokokkenkulturen (die von der Kaiser-Friedrich-Apotheke in Berlin bezogen wurden) zu Heilungszwecken zu injizieren. Später verwendete er die vom Wiener serotherapeutischen Institut in Verkehr gebrachte polyvalente Staphylokokkenvakzine<sup>1)</sup>, die intravenös in 2- bis 3tägigen Intervallen appliziert wurde. Obwohl diese Vakzine oft gar keine oder nur eine unbedeutende, selten bis  $38^{\circ}$  gehende, Temperatursteigerung hervorruft, ist sie in einer

<sup>1)</sup> Der Gehalt an durch Hitze abgetöteten Staphylokokken in den geschmolzenen Ampullen steigt von 10 bis 1000 Millionen Keimen in  $1\text{ cm}^3$  an.

Reihe von Fällen recht wirksam gewesen. Es wurde jedoch dieses Mittel nach einer Zeit wieder aufgegeben, nachdem die erzielten Resultate sich nicht als dauerhaft erwiesen haben.

Angeregt durch die Ergebnisse der Tuberkulintherapie haben DONATH<sup>1)</sup> in Budapest und O. FISCHER in Prag, unabhängig voneinander, im Jahre 1909 eine Methode der Behandlung der progressiven Paralyse mittels Injektionen eines nichtbakteriellen fiebererzeugenden Stoffes, des nukleinsäuren Natron, angegeben<sup>2)</sup>. Sie berichteten, mit diesem Eiweißabbauprodukt, das neben einer künstlichen Hyperpyrexie auch eine Hyperleukozytose herbeiführt, bei der Paralyse in einem beträchtlichen Prozentsatz befriedigende Remissionen erreicht zu haben. Nachprüfungen von JURMANN, HAUBER, HÜSSELS, SZEDLAK lauten gleichfalls günstig, PLAUT u. a. haben das Nuklein bei der Paralyse als wenig wirksam erkannt, während LÖWENSTEIN, KLIENEBERGER, PLANGE, DE BLOCK keine Wirkung gesehen haben. Nach meinen eigenen Erfahrungen können mit dieser Methode nur bei inzipienten Fällen gelegentlich recht günstige Erfolge erzielt werden; es steht aber dieses Verfahren auch hier gegenüber der Methode der Behandlung mit Bakterienprodukten an Wirkungsintensität beträchtlich zurück.

Die Technik der Nukleinthherapie ist folgende: Von einer 10% sterilen wässrigen Lösung von Natrium nucleicum werden in Abständen von 3 bis 4 Tagen zuerst 2·5 bis 3  $cm^3$ , später ansteigend über 5·0 bis zu 10  $cm^3$  des Mittels injiziert; nach einer Pause von 14 Tagen wird die Prozedur, die übrigens in beliebiger Weise modifiziert werden kann, wiederholt; nach FISCHER ist es wichtig, daß bei den Patienten durch längere Zeit eine Leukozytose erhalten bleibt; man kann die Nukleinsäureinjektionen mit gleichzeitiger Quecksilber- und Neosalvarsanmedikation verbinden.

In letzter Zeit hat O. FISCHER an Stelle des Natrium nucleicum das von ihm so genannte, von WIECHOSKI hergestellte, Phlogetan vorge schlagen, ein Präparat, das ein Gemisch von Abbaukörpern bestimmter Eiweißstoffe darstellt und das Nuklein an Wirksamkeit auch bei der Paralyse übertreffen soll. Die Technik der Phlogetanbehandlung ist nach FISCHER kurz folgende: Es wird das Mittel, das in Ampullen zu 5  $cm^3$  in

---

<sup>1)</sup> DONATH hat schon 1903 Kochsalzinfusionen zur Behandlung der Paralyse empfohlen. Er gab in Zwischenräumen von 3 bis 4 Tagen 500 bis 1000  $cm^3$  der Kochsalzinfusion, wobei manchmal Temperaturanstiege bis zu 40° auftraten, und hat mit dieser Behandlungsart günstige Wirkungen erzielt. Auch OBERSTEINER und PILCZ haben bei diesem Verfahren gelegentlich Besserungen gesehen.

<sup>2)</sup> Nach PILCZ hat LEFINE (Lyon médicale Nov.) schon im Jahre 1907 Behandlungsversuche mit Natrium nucleicum angestellt, „ohne daß seine Mitteilung weitere Aufmerksamkeit erregt oder zu Nachprüfungen Anlaß gegeben hätte“.

den Verkehr kommt, subkutan oder intramuskulär je nach der Lokalreaktion in Abständen von 3 bis 4 Tagen injiziert; es werden steigende Dosen bis zu  $15 \text{ cm}^3$  verwendet; die Injektionen sollen lange, am besten in intermittierender Weise, fortgesetzt werden und man soll das Mittel bis zu einer Gesamtmenge von mindestens  $100 \text{ cm}^3$  verabreichen; bei chronischen Fällen sind noch größere Gesamtmengen erforderlich. FISCHER gibt an, daß er mit der Phlogetantherapie in einem hohen Prozentsatz der Fälle günstige Ergebnisse erzielt habe. Seine Angaben haben aber für die Paralyse noch keine Bestätigung gefunden. Ein emdgültiges Urteil über den Wert der Methode läßt sich noch nicht fällen, da sie noch zu kurze Zeit in Gebrauch steht. Soweit die bisherigen Nachuntersuchungen zeigen, scheint das Phlogetan, wenigstens bei der Paralyse, gegenüber dem Natrium nucleinicum keinen wesentlichen Fortschritt zu bedeuten.

Auch verschiedene andere Eiweißstoffe und deren Derivate (Milch, Albumosen, Peptone) wurden bei der Paralyse versucht. Besonders wurde nach Behandlung mittels intramuskulärer Milchinjektionen, die manchmal recht hohes Fieber herbeiführen können, von einigen Autoren (namentlich von RUNGE) über günstige Erfolge berichtet.

Die unspezifischen Behandlungsmethoden der progressiven Paralyse können je nach ihrer Qualität und ihrem Wirkungsgrade in folgende drei Gruppen eingeteilt werden: 1. Stoffe, die nicht Abkömmlinge von Mikroorganismen sind (Natrium nuclein., Phlogetan, Albumosen, Peptone, Milch); 2. Abkömmlinge von Mikroorganismen (Tuberkulin, verschiedene Vakzinearten, wie polyvalente Typhusvakzine, Staphylokokkenvakzine); 3. Impfungen mit aktiven Erregern einer Infektionskrankheit. Nach der von WAGNER-JAUREGG auf Grund langjähriger Erfahrung aufgestellten Stufenleiter kommt die schwächste Wirkung den nichtbakteriellen Proteinkörpern, eine stärkere den Bakterienderivaten, die stärkste Wirksamkeit der Infektionskrankheit selbst zu. Die im folgenden eingehend erörterten Erfahrungen über die therapeutische Einwirkung einer künstlich erzeugten Tertianmalaria auf die Dementia paralytica liefern für die Richtigkeit dieser graduellen Sonderung der unspezifischen Behandlungsmittel eine empirische Begründung.

## II. Die Malariaimpfbehandlung der progressiven Paralyse.

Wie bereits erwähnt wurde, hatte WAGNER-JAUREGG, von der von ihm vor vielen Jahren auf Grund einer Reihe eigener Erfahrungen und in der Literatur niedergelegter einschlägiger Beobachtungen gewonnenen Überzeugung ausgehend, daß Fälle von progressiver Paralyse durch akute Infektionskrankheiten günstig beeinflußt werden können,

schon im Jahre 1887 in seiner grundlegenden Arbeit „Über die Einwirkung fieberhafter Erkrankungen auf Psychosen“ den Vorschlag gemacht, bei diesen Fällen Behandlungsversuche durch künstliche Erzeugung derartiger Krankheitszustände auszuführen und so die Heilwirkung der Natur zweckbewußt nachzuahmen. Zur Verwirklichung dieses Vorschlages ist es aber zu jener Zeit und auch späterhin aus äußeren Gründen nicht gekommen. Und so wählte er damals zunächst an Stelle einer Infektionstherapie die sogen. Fiebertherapie, indem die Infektionskrankheit durch ein künstlich produziertes, aseptisches Fieber substituiert wurde. Als pyrogene Mittel verwendete er Bakterienstoffe (Tuberkulin, dann polyvalente Typhusvakzine, Staphylokokkenvakzine), während andere Autoren, angeregt durch die WAGNER-JAUREGGSCHEN Ergebnisse, zur Fiebererzeugung Substanzen, die keine Abkömmlinge von Mikroorganismen sind, Eiweißabbauprodukte und heterologes Eiweiß benutzten. Es konnte aber im Laufe der jahrzehntelangen Behandlungsversuche immer wieder die Beobachtung gemacht werden, daß, wenn auch schon die einfache Fiebertherapie (in Form von Tuberkulinkuren u. dgl.) verhältnismäßig häufig günstige Erfolge zu zeitigen vermochte, die interkurrente Infektionskrankheit selbst stets am besten wirkte, daß besonders jene Fälle die ausgiebigsten und dauerhaftesten Remissionen aufwiesen, bei denen dieselben im Anschluß an eine im Verlaufe der Paralyse zufällig eingetretene Infektionskrankheit sich eingestellt hatten. Diese Beobachtung und die auf vieljähriger Erfahrung basierende Erkenntnis, daß unter den nichtspezifischen Behandlungsmethoden der progressiven Paralyse die stärkste Wirkungsintensität der Infektionskrankheit beizumessen ist und daß das Tuberkulin, die Typhusvakzine u. dgl. dafür nur einen unvollkommenen Ersatz darbieten, haben WAGNER-JAUREGG bewogen, zu seinem 1887 geäußerten Vorschlage der künstlichen Erzeugung von akuten Infektionskrankheiten zu therapeutischen Zwecken zurückzukehren und die ersten derartigen Behandlungsversuche in Angriff zu nehmen. Es wurde dafür die schon seinerzeit von WAGNER empfohlene Malaria tertiana gewählt, eine Infektionskrankheit, die keine besonderen Gefahren bietet, deren Verlauf man jederzeit beherrschen kann und die mit einfachen therapeutischen Maßnahmen mit bekannter Promptheit zu einem völligen Abschluß zu bringen ist. Damit beginnt die Periode der Infektionstherapie der progressiven Paralyse.

## **A. Die ersten Behandlungsversuche mit Malaria tertiana und ihre Ergebnisse.**

Die ersten Behandlungsversuche wurden im Jahre 1917 unternommen. Es wurden zuerst im Sommer 1917 neun Fälle von progressiver Paralyse unserer Klinik mit dem im Fieberanfall entnommenen plasmodienhaltigen

Blute eines Kranken mit klinisch und mikroskopisch sicher gestellter Malaria tertiana hintereinander zu Behandlungszwecken geimpft<sup>1)</sup>. Zwei Fälle wurden mittels Skarifikation, die übrigen mittels subkutaner Injektion von 1 cm<sup>3</sup> Blut unter die Rückenhaut inokuliert, wobei derselbe Malariastamm von Kranken zu Kranken in vier Passagen übertragen wurde. Über diese ersten Versuche und deren Ergebnisse hatte WAGNER-JAUREGG in einer im zwanzigsten Band der „Psychiatrisch-neurologischen Wochenschrift“ erschienenen Abhandlung Mitteilung gemacht. Die Versuche wurden dann unterbrochen, mit der Absicht, sie wieder aufzunehmen, sobald ein längerer Beobachtungszeitraum ein endgültiges Urteil über die Ergebnisse erlauben würde. Die erzielten Resultate waren in den behandelten 9 Fällen folgende:

Einer der Fälle (Beob. 2) scheidet aus der Betrachtung aus, weil er noch vor Abschluß der Behandlung an einem epileptiformen paralytischen Anfall gestorben ist.

Von den übrigen 8 Fällen blieben zwei (Beob. 4 und 7) unbeeinflusst und mußten in eine Irrenanstalt abgegeben werden.

Vier Fälle hingegen (Fall 1, 5, 6, 9 der WAGNER-JAUREGGSCHEN Publikation) wurden schon nach zwei bis sechs Monaten nach Beginn der Behandlung in voller Remission als berufsfähig entlassen. Es trat bei ihnen die volle Remission frühzeitig ein. Sie machten im ganzen 7 bis 12 Malariaanfalle durch und bekamen als Nachbehandlung nur noch drei intravenöse Neosalvarsaninjektionen in einwöchigen Intervallen in den Dosen 0.3, 0.45 und 0.60.

Von diesen 4 Fällen befindet sich der eine (Fall 6), der vor seiner Mitte Juli bis Mitte August 1917 durchgemachten Malariabehandlung eine ausgesprochen manische Paralyse mit dementen Größenwahndecken, deutlichen Intelligenzdefekten, Merkfähigkeitsstörungen, Rechen- und Schreibfehlern geboten hatte, seit seiner Entlassung aus der Klinik im November 1917 bis auf den heutigen Tag ununterbrochen in seiner vollen Remission und ist in seinem Beruf in verantwortlicher Stellung als Beamter einer großen Firma erfolgreich tätig. Eine psychische Störung war bei ihm seither nie mehr nachweisbar. Auch ist die bei ihm vor der Behandlung festgestellte Pupillenomalie (rechts fehlende, links schwache Lichtreaktion) nach der Behandlung zur Norm zurückgekehrt und dauernd normal geblieben.

Der zweite Fall (Beob. 5) ist wohl nach fast sechsmonatiger Berufs-

---

<sup>1)</sup> Es wurde vorher zwecks Verhütung einer Gefährdung der Umgebung auf Grund von entsprechenden Untersuchungen festgestellt, daß in den unserer Klinik umgebenden Gärten nur Culex- und keine Anophelesmücken vorkommen. Die Gefahr einer Malariainfektion anderer Personen war daher ausgeschlossen und es konnte die Malariaübertragung unbedenklich durchgeführt werden.

tätigkeit in Form einer paralytischen Melancholie rezidiert. Dieselbe ist jedoch nach einigen Monaten gänzlich abgeklungen, worauf die frühere volle Remission sich wiedereinstellte, so daß Patient am 1. Dezember 1918 als berufsfähig entlassen werden konnte. Durch die veränderten äußeren Verhältnisse jener Zeit postenlos geworden, hat er gleich nach der Entlassung aus der Klinik eine Stellung als Vertragsbeamter in einem Staatsamt gefunden, die er nach etwa zwei Jahren gegen einen anderen verantwortungsvollen Posten eintauschte. Er ist die ganze Zeit hindurch ohne Unterbrechung erwerbs- und berufsfähig und zeigt — abgesehen von Pupillenstörungen — nach wie vor in psychischer und somatischer Hinsicht einen negativen Befund.

Der dritte Fall (Beob. 1) ist nach etwa siebenmonatiger voller Remission im August 1918 neuerdings in psychiatrische Behandlung gekommen. Von der psychiatrischen Klinik in Frankfurt a. M., in die er seinerzeit aufgenommen wurde, wurde uns 1920 mitgeteilt, daß er bis Anfang November 1918 häufige Anfälle und Erregungszustände hatte. Wassermannsche Reaktion im Blute war schwach positiv, im Liquor bei 0.6 positiv. Lymphozytose 50 : 3. Nonne-Appelt positiv. Sublimatprobe ++. Im November 1918 wurde er mit Sulfoxytat behandelt. Es erfolgte ein Rückgang der pathologischen Reaktionen: Wassermannsche Reaktion im Blute und im Liquor wurden negativ; Nonne-Appelt wurde negativ; ebenso Sublimatprobe negativ; die Lymphozytose verschwand. Patient wurde auch psychisch gebessert, durfte frei ausgehen. Einer persönlichen Mitteilung des Kollegen WEICHBRODT entnehme ich, daß der Patient seither das klinische Bild einer stationären Paralyse darbietet, sich wohl die ganze Zeit hindurch in der Frankfurter Anstalt befindet, aber freie Ausgänge hat und lediglich aus äußeren Gründen nicht zur Entlassung kommen kann.

Der vierte Fall (Beob. 9) kam nach einjährigem Bestande einer durch Kontrollen sichergestellten vollen Remission im September 1918 wieder zur Aufnahme unter dem Bilde einer amentiaartigen halluzinatorischen Verworrenheit. Die Pat. ist dann (nach etwa vier Monaten) einem postgrippösen Empyem und Lungenabszeß an unserer Klinik erlegen. Die Psychose wurde mehr mit Rücksicht auf die erste Erkrankung als auf Grund des Zustandsbildes als ein Rezidiv des paralytischen Krankheitsprozesses aufgefaßt. Es fällt ja in einem solchen Falle tatsächlich schwer, eine neuerlich ausgebrochene psychische Erkrankung etwa als interkurrentes, von der paralytischen Erkrankung unabhängiges Ereignis anzusehen. Der von STRÄUSSLER erhobene histologische Befund ergab jedoch ein Bild, das keineswegs einem progredienten paralytischen Prozeß entsprach. Es war nur eine mäßige Infiltration vorhanden; Lymphozyten traten in den Hintergrund; die Plasmazellen präsentierten sich auffallend häufig in Degenerationsformen; an den Rindengefäßen

waren wohl Infiltrationen vorhanden, doch waren sie entschieden geringfügig; die Gefäßwandzellen boten vorwiegend regressive Formen; die Ganglienzellen zeigten den Typus der chronischen Veränderung. Es bestand im allgemeinen ein auffallendes Mißverhältnis zwischen den parenchymatösen und den infiltrativen Veränderungen. STRÄUSSLER und KOSKINAS heben auf Grund ihrer histologischen Untersuchung des Falles hervor, daß auf denselben eine von ALZHEIMER anläßlich des Untersuchungsergebnisses des bekannten SCHULTZESCHEN Falles einer „geheilten“ Paralyse gemachte Bemerkung paßt, die lautet: „Jedenfalls entspricht der Befund nicht dem einer gewöhnlichen progressiven Paralyse. Die Infiltration ist zu gering, die Schädigung der nervösen Elemente im Vergleich dazu zu stark . . . . Der Befund hat viel Ähnlichkeit mit dem, wie ich ihn bei stationären Paralysen beschrieben habe.“

Zwei Fälle schließlich (Beob. 3 und 8) zeigten nach beendigter Behandlung keine derartig ausgeprägten Remissionen wie die vorhergenannten, aber doch nach zirka Jahresfrist, allmählich fortschreitend, eine solche Besserung ihres psychischen Zustandes, daß der eine, damals Soldat, als zu Hilfsdienst geeignet, der zweite als zu selbständiger Lebensführung außerhalb der Anstalt fähig entlassen werden konnte.

Fall 8 endete — wie in Erfahrung gebracht wurde — nach einer einige Monate hindurch anhaltenden Remission Mitte August 1918 mit einem Selbstmord. Es dürfte bei ihm wohl ein Rezidiv in Form eines melancholischen Zustandes eingetreten sein.

Im Falle 3 hingegen machte die Besserung nach der Entlassung aus der Klinik (Juli 1918) immer weitere Fortschritte und ging im Laufe der folgenden Monate in eine volle, mit Wiedererlangung der Berufstätigkeit verbundene Remission über. Die Remission blieb eine dauernde. Er hatte zunächst während des Kriegsendes als Ordonnanz Dienst gemacht, dann ist er nach dem Zusammenbruch in die Volkswehr eingetreten; seit Februar 1919 ist er Bauarbeiter bei der elektrischen Straßenbahn, rangiert unter den Schwerarbeitern und versieht den Beruf ununterbrochen bis auf den heutigen Tag.

Man kann demnach zusammenfassend sagen, daß in dreien von den im Jahre 1917 behandelten 9 Fällen bis heute, d. i. seit  $6\frac{1}{2}$  bis  $7\frac{1}{2}$  Jahren eine dauernde und volle Remission mit anhaltender Berufsfähigkeit und -tätigkeit besteht. Es war sehr auffällig, daß im Falle 3 der WAGNER-JAUREGGSCHEN Abhandlung die Besserung noch nach der Entlassung aus der Klinik in allmählicher Zunahme bis zur vollständigen Remission und voller Berufsfähigkeit fortgeschritten ist. Es lehrte dieser Fall, daß auch bei einer anfänglich nur sehr langsam sich einstellenden, unvollkommenen Besserung noch immer die Möglichkeit vorhanden ist, daß in dem einen oder anderen Falle auf dem Wege weiter zu gewärtigender Fortschritte schließlich doch eine volle Remission eintreten kann. Im Falle 9, der

ungefähr 1 Jahr nach Einsetzen der Remission neuerlich unter dem Bild einer amentuellen Psychose eingeliefert wurde und einer interkurrenten Erkrankung erlegen ist, wurde mehr wegen der vorherigen paralytischen Erkrankung als auf Grund des Zustandsbildes ein Rezidiv der Paralyse angenommen; die Diagnose mußte aber nach dem Exitus richtiggestellt werden, nachdem die histologische Untersuchung keinerlei progredienten Prozeß, sondern das anatomische Bild einer stationären Paralyse ergab.

Dieser letztgenannte Fall — auf den ich hier, weil er in meinen früheren Veröffentlichungen unter den rezidierten Fällen eingereicht ist, etwas näher eingehen mußte — erinnert an einen von PLAUT und SPIELMEYER in der Sitzung der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie in München Mitte 1923 mitgeteilten Fall eines expansiven Paralytikers, der nach einjährigen Anstaltsaufenthalt unter Beruhigung und Korrektur der Größenideen in eine stationäre Form der Paralyse von zirka 9jähriger Dauer übergang, die letzten vier Jahre außerhalb der Anstalt in einem teilweise arbeitsfähigen Zustand verbrachte und 10 Jahre nach der ersten Einlieferung unter Depression, Versündigungsideen, akustischen Halluzinationen und psychomotorischer Erregung wieder erkrankte, wobei neue für die Paralyse charakteristische Veränderungen nicht festzustellen und der Liquorbefund negativ war. Nach einigen Wochen erfolgte ein Übergang in einen sich immer mehr vertiefenden Stupor, in dem Patient an einer interkurrenten fieberhaften Erkrankung —  $10\frac{1}{3}$  Jahre nach Beginn der ersten Störungen — starb. Anatomisch fanden sich bloß Residuen des ursprünglichen paralytischen Prozesses. Nirgends waren frische Zerfalls- und Entzündungsvorgänge von der Art nachzuweisen, wie man sie sonst bei neuen Schüben der Paralyse zu sehen pflegt. Vereinzelt waren wohl spärliche Plasmazellen in den Gefäßscheiden und meningealen Räumen eingelagert, es fehlten aber alterative und proliferative Zeichen. Sie waren nicht als Merkmale eines fortschreitenden Prozesses anzusehen. Es waren leichte progressive Erscheinungen an den Gliazellen und auch Verfettungen an den Ganglienzellen vorhanden, doch haben sich dieselben, soweit sie nicht gleichfalls Reste der abgelaufenen paralytischen Erkrankung waren, „nach den allgemeinen Erfahrungen und nach ihrer besonderen Art im vorliegenden Fall auf den fieberhaften agonalen Prozeß beziehen“ lassen. PLAUT und SPIELMEYER stellten die Diagnose einer stationären, mit Defekt ausgeheilten Paralyse, betrachteten die terminale, durch einen Zeitraum von 9 Jahren von der ursprünglichen paralytischen Erkrankung getrennte Psychose (Halluzinose mit katatonen Zügen) nicht als Ausdruck eines neuen paralytischen Schubes und sprachen sich, da histologisch ein andersartiger syphilogener Prozeß (etwa eine Endarteriitis der kleinen Hirnrindengefäße) nicht nachzuweisen war, in dem Sinne aus, daß die erneute geistige Erkrankung nichtsyphilitischer Genese war. Ich zitiere hier diesen Fall so ausführlich,

weil er mir von allgemeiner Wichtigkeit erscheint und weil er insbesondere eine so ausgeprägte Ähnlichkeit mit dem weiteren Verlauf, bezw. dem Ausgang der Beobachtung 9 der WAGNER-JAUREGGSCHEN Publikation zeigt, mit dem Unterschiede, daß in letzterem Falle zwischen dem Eintritt der vollen Remission und der finalen Psychose ein bedeutend kürzerer zeitlicher Zwischenraum bestand.

## B. Wiederaufnahme des Malariabehandlungsverfahrens und dessen allgemeine Anwendung.

Diese im Jahre 1917 an unserer Klinik durchgeführten ersten Behandlungsversuche mit künstlich erzeugter Tertianmalaria wurden damals — wie erwähnt — bald unterbrochen. Es sollte erst ihr Dauererfolg abgewartet werden, bevor an eine Fortsetzung herantreten wurde.

Auf Grund der vorher dargelegten Erfolge bei den neun im Sommer 1917 behandelten Paralytikern sollte die Malariatherapie im Winter 1918 wieder in Angriff genommen werden. Da die Klinik damals über einen Fall spontan aufgetretener Malaria nicht verfügte, wurde der Vorstand einer internen Abteilung eines Militärsпитаls, die zahlreiche aus dem Kriege herrührende Malariafälle beherbergte, um Blut eines sichergestellten Falles von Malaria tertiana ersucht, mit dem ausdrücklichen Hinweis, daß dieses Blut zur Überimpfung auf Paralytiker dienen sollte.

Mit diesem Blut wurde ein Paralytiker und von ihm drei weitere Kranke geimpft. Es stellte sich aber durch Untersuchung des Blutes der Geimpften heraus, daß das gesendete Blut nicht von einem Fall von Malaria tertiana, sondern tropica herrührte. Der Verlauf der Erkrankung war bei dem Erstgeimpften ein sehr bösartiger. Obwohl schon nach dem dritten Fieberanfälle, als die Natur der Erkrankung als Tropica festgestellt war, reichlich Chinin per os und intravenös gegeben wurde, fieberte der Kranke weiter. Sein Blutbild nahm einen äußerst perniziösen Charakter an, indem schließlich die Mehrzahl aller roten Blutkörperchen von Plasmodien, und zwar oft zu zweien und dreien, besetzt war, die Zahl der roten Blutkörperchen sehr abnahm und die weißen überhaupt fehlten. Der Kranke ging am 31. Tag nach der Impfung unter andauerndem Fieber und höchstgradiger Anämie zugrunde. Bei der Obduktion ergaben sich Befunde, wie sie perniziösen Malariafällen eigen sind: bläulich-graue Verfärbung der Hirnrinde und der Ventrikeloberfläche, dunkelschwarzbräunliche Pigmentierung der mäßig geschwollenen Milz und der Leber, sowie des Knochenmarkes.

Nachdem sich durch diesen Fall der perniziöse Charakter der Impf-Tropica enthüllt hatte, wurden von den drei anderen geimpften Fällen zwei sofort mit Chinin und Neosalvarsan ausgiebig behandelt, noch bevor

es zum Auftreten von Fieberanfällen gekommen war. Sie starben beide, 24 und 39 Tage nach der Impfung, an eitrigen Prozessen, die sich bei ihnen entwickelt hatten, ohne einen Obduktionsbefund zu bieten, der auf eine Malaria-Kachexie hingewiesen hätte.

Der letzte Fall wurde schon nach zwei Fieberanfällen mit Chinin und Neosalvarsan behandelt, und es zeigte sich bei ihm die Hartnäckigkeit, d. h. die Chinin-Resistenz der Impf-Tropica. Trotz ausgiebiger intermittierender Chininbehandlung mit Dosen bis zu 3 g pro die und trotz Verabreichung von zirka 5 g Neosalvarsan gelang es erst nach 45 Tagen, den Patienten, der mittlerweile sehr herabgekommen war, dauernd fieber- und parasitenfrei zu machen. Es hatte sich also gezeigt, daß die Impf-Tropica keineswegs eine so verhältnismäßig leichte Erkrankung sei, als die Impf-Tertiana, indem sie einerseits Fälle von perniziösem Verlauf brachte, und andererseits ganz und gar nicht die hohe Chininempfindlichkeit der Impf-Tertiana aufwies.

Es mußte daher bei einer Erneuerung der Behandlungsversuche das größte Gewicht darauf gelegt werden, nur einen ganz einwandfreien Tertianafall als Blutspender ausfindig zu machen.

Dies gelang im September 1919 durch gütige Unterstützung seitens des Herrn Professor DOERR (derzeit in Basel).

Seit dieser Zeit befindet sich die Malariatherapie der progressiven Paralyse an der Wiener Klinik in kontinuierlich zunehmender Anwendung und hat sich von allen bisher bei dieser Krankheit bekannt gewordenen und geübten therapeutischen Maßnahmen als die aussichts- und erfolgreichste erwiesen. Sie ist seither auch an verschiedenen psychiatrischen und neurologischen Kliniken und Anstalten des In- und Auslandes — namentlich in den letzten Jahren — zu immer ausgedehnterer Anwendung gekommen und hat Anregung zu Behandlungsversuchen mit anderen Infektionsarten (dem Erreger des afrikanischen Rückfallsfiebers, der *Malaria tropica* und *quartana*) gegeben. Sie ist zur Methode der Wahl geworden. Die Erfahrungen über die Infektionstherapie der Paralyse und insbesondere über die Tertian-Malariabehandlung sind im ständigen Wachsen begriffen.

### 1. Indikationsstellung zur Malariaimpfbehandlung.

Die Erfahrungen mit der Malariaimpfbehandlung der progressiven Paralyse haben bereits eine derartige Ausdehnung angenommen, daß bestimmte Richtlinien für eine Indikationsstellung angegeben werden können. Folgende Gesichtspunkte sind bei der Stellung der Indikation zur therapeutischen Infektion mit *Malaria tertiana* zu berücksichtigen: 1. Der somatische Zustand des Kranken. 2. Alter, Stadium und Form der paralytischen Erkrankung.

Hinsichtlich des ersten Gesichtspunktes kann im allgemeinen gesagt werden, daß im Alter nicht zu vorgeschrittene Patienten von durchschnittlichem Ernährungs- und Kräftezustand, bei denen — von der zu behandelnden Krankheit abgesehen — keine schwerere akute oder chronische, mit einer ausgesprochenen Funktionsstörung einhergehende Organerkrankung nachzuweisen ist, den Anforderungen der künstlichen Malariainfektion an ihre Widerstandskraft ohne weiteres zu entsprechen und die Infektion gut zu überstehen pflegen. Es ist daher bei diesen Kranken die Impfung mit Tertianmalaria als gefahrlos anzusehen, vorausgesetzt, daß sie unter sachkundiger Beobachtung stehen und rechtzeitig mit der Chininmedikation begonnen wird.

Liegt aber der Ernährungs- und Kräftezustand darnieder, so soll mit der Vornahme der Malariainokulation womöglich zugewartet werden, bis sich die betreffenden Kranken unter entsprechender Pflege wieder einigermaßen erholt haben. Und dies nicht so sehr wegen der Gefahr ernstlicher Komplikationen während des Infektionsverlaufes, denn wir haben auch heruntergekommene Patienten die Malariakur ohne Zwischenfall durchmachen gesehen. Vielmehr deswegen, weil der geschwächte Organismus die für die Erzielung eines therapeutischen Erfolges empirisch erforderliche Zahl von Malariaanfällen nicht wird aufbringen können, bzw. weil dann die Infektion wegen des Allgemeinzustandes schon nach einer für das Eintreten eines Behandlungserfolges unzureichenden Dauer derselben zu einem Abschluß wird kommen müssen.

Von den Organerkrankungen, die bei der Indikationsstellung für das Malariabehandlungsverfahren in Frage kommen, nehmen die der Kreislauforgane die erste Stelle ein.

Die häufigste Miterkrankung von seiten des Zirkulationsapparates bei den syphilitischen Erkrankungen des Zentralnervensystems im allgemeinen wie bei der progressiven Paralyse im besonderen stellt die Mitbeteiligung der Aorta dar. FRISCH hat unlängst in einer aus unserer Klinik veröffentlichten Arbeit auf diese häufige Kombination hingewiesen und berichtet, daß unter 115 Fällen von Nervenlues eine Miterkrankung der Aorta in 39% zu finden war, wovon 29% auf die Paralyse, 48% auf die Tabes dorsalis und 34·8% auf die Lues cerebrospinalis entfielen. LÖWENBERG hat, angeregt durch diese Mitteilung, das Sektionsmaterial von 350 Krankheitsfällen (341 Paralysen, 9 Lues cerebri) der Staatskrankenanstalt und psychiatrischen Klinik Hamburg-Friedrichsberg aus den Jahren 1919 bis 1923 einer Untersuchung in dieser Richtung unterzogen, mit dem analogen Ergebnis einer autoptisch festgestellten Beteiligung der Aorta bei der progressiven Paralyse in 33·1% der Fälle. FRISCH macht auf die auffallende Tatsache aufmerksam, daß bei der Syphilis des Nervensystems, besonders bei der Paralyse, der Herztod oder auch nur wesentlichere Komplikationen seitens des Zirkulations-

parates ein überaus seltenes Vorkommnis sind, obwohl bei derselben die Aortenerkrankung in einem so hohen Perzentsatz nachweisbar ist, eine Tatsache, die die tägliche psychiatrische Erfahrung größerer Kliniken und Anstalten immer wieder als richtig erkennen läßt. Als den wichtigsten Grund für den leichten Verlauf der Aortenerkrankung bei der Paralyse führen sowohl FRISCH wie LÖWENBERG die offenbar aus einem Antagonismus zwischen der ektodermalen Nerven- und der mesodermalen Aortenlues sich ergebende Benignität der Aortitis bei der Syphilis des Nervensystems gegenüber der gefährlichen und lebensbedrohenden reinen Form der Aortitis luetica an. Dafür spricht — wie LÖWENBERG es auf Grund seines Sektionsmateriales hervorhebt und wie auch wir es oft beobachten konnten — die Tatsache, daß die bei der Paralyse so häufige Aortenmiterkrankung meist ohne Beteiligung der Herzklappen und ohne Verengerung des Anfangsteiles der Kranzarterien einhergeht. Bei der histologischen Untersuchung solcher Fälle finden sich nach LÖWENBERG größtenteils abgelaufene Prozesse in Form eines derben, nicht selten mehr oder minder verkalkten Narbengewebes; miliare Gummen oder stärkere Infiltrate werden vermißt; nur ab und zu lassen sich noch Residuen abgelaufener Entzündung im Sinne kleiner unspezifischer Infiltrate feststellen. Auch in den seltenen Fällen mit deutlich nachweisbaren entzündlichen Veränderungen in der Aortenmedia führt die Gefäßerkrankung „nur ausnahmsweise zum Aneurysma oder gar zum Versagen des Herzens auf Grund einer Aortitis“. Nur in 9 von den 341 Paralysefällen LÖWENBERGS, von denen 113 Fälle Aortitis zeigten, waren Aneurysmen (also eine schwere Aortitisform) zu beobachten. Von diesen 9 Fällen starb nur ein einziger an Zirkulationsschwäche. Diese Verhältnisse befinden sich in voller Übereinstimmung mit den bei den malariabehandelten Paralytikern gemachten Erfahrungen, denen zufolge die mit Aortitis behafteten Fälle in der überwiegenden Mehrzahl die künstliche Malariainfektion im wesentlichen ebenso anstandslos bis zu ihrem Abschluß vertrugen wie die nicht Aortitiskranken. Es ist demnach trotz der starken Belastung und der großen Anforderungen, die die Malariainfektion zweifellos an das Herz stellt, das Vorhandensein einer Aortitis in der Regel nicht als Kontraindikation für die Vornahme einer Malariatherapie anzusehen. Sie legt uns nur die Pflicht auf, die Herztätigkeit während der Fieberperiode sorgfältigst zu überwachen, um eventuell im Bedarfsfalle mittels Chininmedikation einen sofortigen Abschluß der Infektion herbeizuführen und so zu verhindern, daß die benigne, symptomlos verlaufende Aortitis zur Quelle irgendeiner Gefahr für den in Behandlung befindlichen Paralytiker wird. Ebensowenig wird ein kompensiertes Vitium cordis bei der jeweiligen Indikationsstellung wesentlich in Betracht zu ziehen sein. Solche Fälle haben unter entsprechender ständiger Kontrolle der Herztätigkeit die Malariakur ge-

wöhnlich ohne jede Komplikation durchgemacht. Hingegen wird die schwere Form der Aortitis mit aneurysmatischer Erweiterung, sowie ferner die chronische Myodegeneratio cordis die Gefahr bedrohlicher Insuffizienzerscheinungen und plötzlichen Herzkollapses allzusehr involvieren und daher eine ernsthafte Kontraindikation gegen die Anwendung der Malariakur abgeben. Allerdings kommt die schwere, zu Aneurysmen führende Aortitisform nach der zitierten Statistik bei der Paralyse wie bei der Lues cerebri überhaupt nur ausnahmsweise zur Beobachtung, während die „histologisch als fast ganz ausgeheilt“ sich darstellende, ohne aneurysmatische Erscheinungen verlaufende Aortitis das häufigste Vorkommnis bildet.

Von den übrigen die Vornahme einer Malariaimpfbehandlung entweder bis zu einem gewissen Grad kontraindizierenden oder mindestens Vorsicht und sorgfältige Kontrolle des körperlichen Verhaltens erfordernden somatischen Faktoren ist Fettleibigkeit höheren Grades hervorzuheben. Man kann da mitunter schon nach den ersten Fieberanfällen von einem plötzlichen Kräfteverfall oder Kollaps überrascht werden, der eine sofortige Unterbrechung der Infektion erfordert. Wir haben aber auch schon eine Reihe solcher Fälle, selbstverständlich unter sachgemäßer ständiger Überwachung der Herztätigkeit, durch 8 bis 9 Fieberanfälle gut durchgebracht. Selbst wenn während der letzten Fieberanfälle Dekompensationserscheinungen sich geltend machten, haben sich die Kranken nach der medikamentösen Unterbrechung des Malariafiebers nach und nach meist vollkommen erholt.

Es sei erwähnt, daß abgeheilte tuberkulotische Herde der Lungen und sonstiger Organe keine Kontraindikation für die Malariabehandlung darstellen. Ein Wiederaufflackern eines abgeheilten Tuberkuloseprozesses unter Einfluß des Malariafiebers haben wir in unserem ausgedehnten Behandlungsmaterial nie beobachtet. Wir haben auch in manchen Paralysefällen, in denen ein längeres Zuwarten nicht angezeigt war, trotz eines einigermaßen aktiven Lungenspitzenprozesses die Malariaimpfung riskiert, ohne daß eine Verschlimmerung eingetreten ist. Hingegen sahen KIRSCHBAUM und MÜHLENS in einem ihrer Fälle eine bestehende Lungentuberkulose unter der Malariabehandlung stärker fortschreiten.

Daß sonstige schwere Organerkrankungen, Infektionskrankheiten usw. eine Malariabehandlung von selbst ausschließen, braucht nicht erst betont zu werden. Interkurrent während des Paralyseverlaufes auftretende Infektionskrankheiten (Erysipel, Influenza, Pneumonie, Sepsis, Typhus u. dgl.) werden die Vornahme einer Malariakur unter Umständen von vornherein überflüssig machen und möglicherweise selber einen therapeutischen Effekt herbeiführen.

MÜHLENS hat angegeben, daß man sich vor Beginn einer Malariaimpfung zu überzeugen habe, ob der Kranke Chinin gut vertrage und ob

eine Chininidiosynkrasie oder Chininfestigkeit vorliege. Er tat dies offenbar auf Grund einer Mitteilung WEYGANDTS, wonach einer seiner frühesten Fälle an Chininidiosynkrasie starb, über die vorher keine Auskunft vorhanden war. Wir halten das eben genannte MÜHLENSSCHE Postulat entschieden für zu weitgehend und glauben nicht, daß es bei der Indikationsstellung zur Malariatherapie eine besondere Berücksichtigung erfordert, nachdem wir in unserem großen (weit über 1000 Fälle zählenden) Behandlungsmaterial noch nie einer Chininidiosynkrasie oder einer Chininfestigkeit begegnet sind.

Die Indikationsstellung zur Malariaimpfung wird auch darauf Rücksicht zu nehmen haben, ob die Behandlung in einer gut geleiteten, mit diesem Verfahren vertrauten Anstalt durchgeführt wird. Die Indikationsbeurteilung wird eine strengere sein müssen, wenn Patient die Malariaimpfung in häuslicher Pflege durchmachen soll und überdies nicht jederzeit ein in dieser Behandlung Erfahrener als Berater zur Seite stehen kann. Es ist im Interesse einer einheitlichen Indikationsstellung WEYGANDT, MÜHLENS und KIRSCHBAUM grundsätzlich Recht zu geben, daß die Infektionstherapie nicht Allgemeingut der freien Praxis werden darf, da dies zu einer wahl- und kritiklosen Anwendung derselben führen könnte. Wir stimmen auch ganz mit den Autoren darin überein, daß jedermann, der sich mit dieser Therapie beschäftigen will, verpflichtet ist, sich mit der Klinik und Parasitologie der Malaria vertraut zu machen. Eine einheitliche Indikationsstellung erfordert auch die Anwendung der gleichen Malariaform für die Überimpfung. Es besteht jetzt auf Grund der Erfahrung allgemeine Übereinstimmung, daß zu den Malariaimpfungen nur reine Tertianastämme verwendet werden sollen.

Was den klinisch-psychiatrischen Gesichtspunkt bei der Indikationsstellung zur Malariabehandlung betrifft, so ist hier zunächst das Alter des zu behandelnden Kranken in Betracht zu ziehen. Die Altersgrenzen unseres Behandlungsmateriales sind neun Jahre nach unten und achtundsechzig Jahre nach oben. Der älteste Fall, der die Malariakur mit Erfolg durchgemacht hatte und bei dem im Anschluß an dieselbe eine — bereits das vierte Jahr anhaltende — gute Remission noch eingetreten ist, war zur Zeit der Behandlung 62 Jahre alt.

Zum Unterschied von der so auffällig günstigen und tiefgreifenden Beeinflussbarkeit der Paralyse in dem für ihr Auftreten charakteristischen mittleren und übermittleren Lebensalter durch die Malariaimpfbehandlung<sup>1)</sup> hat sich bisher die infantile bzw. juvenile Paralyse auch gegenüber der Malariatherapie in der Mehrzahl der Fälle mehr oder minder refraktär erwiesen. Es steht dies offenbar mit der durch die an-

<sup>1)</sup> Die klinischen, serologischen und anatomischen Ergebnisse der Malariabehandlung der Paralyse sind in den späteren einschlägigen Kapiteln eingehend erörtert.

geborene Syphilis von frühester Kindheit auf erfolgender Schädigung des erst in Entwicklung befindlichen Zentralnervensystems und mit dem gerade hier wahrscheinlich schon zu weit vorgeschrittenen Degenerationsvorgang im Gehirn zur Zeit der klinischen Manifestation der Krankheit im Zusammenhang.

Aus Gründen anderer Art sind ferner auch die Remissionsaussichten der paralytischen Erkrankung im höheren bzw. hohen Lebensalter gegenüber denen des mittleren und übermittleren Lebensalters auf Grund der bisherigen Erfahrungen — wohl nicht grundsätzlich, aber doch zumeist — als relativ geringe zu bezeichnen. Es liegt dies vermutlich daran, daß die Abwehr- und Widerstandskraft des älteren Individuums gegenüber dem paralytischen Krankheitsprozeß öfters in einer Art darniederliegen dürfte, daß eine Wiederaktivierung derselben auch unter Einfluß der Infektionsbehandlung nicht mehr in entsprechender Weise, bzw. nur unvollkommen erfolgen kann. Zu der wohl keineswegs allgemeinen, aber ziemlich häufigen Geringgradigkeit der Remissionschancen der senilen Paralyse kommen noch die durch die somatischen Faktoren des höheren Lebensalters naturgemäß gesetzten Schranken hinzu. Bei der relativ geringeren Beeinflußbarkeit des paralytischen Vorganges im senilen Gehirn auf der einen und insbesondere bei der aus der hohen Altersstufe so oft sich ergebenden körperlichen Gegenindikation auf der anderen Seite, wird hier bei der Vornahme einer Malariaimpfbehandlung eine größere Vorsicht und Zurückhaltung geboten sein und wird man mit der Eventualität rechnen, die Infektion schon nach wenigen Fieberanfällen unterbrechen zu müssen.

Entsprechende Berücksichtigung erfordert bei der Indikationsstellung die Dauer und das Stadium der paralytischen Erkrankung. Es ist nicht zu erwarten, daß die günstige Wirksamkeit der Malariabehandlung in derselben Weise in Erscheinung treten wird, gleichgültig ob es sich um eine längere oder kürzere Dauer, um ein vorgeschrittenes oder initiales Stadium der Erkrankung handelt. Es liegt vielmehr in der Natur der Sache, daß die Remissionsaussichten bei einer Paralysebehandlung im allgemeinen wie bei der Malariatherapie im besonderen wesentlich abhängig sind von der Dauer und dem Stadium des gerade vorliegenden paralytischen Krankheitsprozesses. Je inzipienter der zur Behandlung kommende Fall ist, je mehr die Krankheit sich im Beginn ihrer Entwicklung befindet, mit umso größerer Regelmäßigkeit tritt im Gefolge der Malariabehandlung die Besserung ein und desto sicherer gestaltet sich dieselbe in rascherem oder langsamerem Fortschreiten zu einer vollen Remission. Je vorgeschrittener die zu behandelnden Fälle sind, desto unsicherer das Einsetzen einer Remission und desto unvollkommener begrifflicherweise deren Gestaltung, weil ja in solchen Fällen infolge des destruktiven Charakters des paralytischen Prozesses der

Schwund von funktionierendem, nervösem Gewebe zumeist schon so weit gediehen sein wird, daß eine Remission ohne residuären psychischen Defekt naturgemäß dann wohl nicht mehr zustandekommen kann. Es müssen demnach Dauer und Schwere der paralytischen Erkrankung bei der Indikationsstellung zur Malariabehandlung genau in Erwägung gezogen werden. In länger dauernden und weiter vorgeschrittenen Krankheitsfällen, in denen im Sinne des Ausgeführten ein namhafter Behandlungserfolg sich als unwahrscheinlich erweist, wird man, wenn von somatischer Seite sich irgendeine ernstlichere Kontraindikation ergeben oder wenn von seiten der Angehörigen keine entsprechende Geneigtheit für die Durchführung der Kur vorliegen sollte, von einer Malariainpfung eher absehen können, als in den weniger vorgeschrittenen oder initialen Fällen. Doch muß hinzugefügt werden, daß ausnahmsweise selbst in sehr vorgeschrittenen und alten Paralysefällen überraschende Remissionen oder langjährige Stillstände nach einer Malariabehandlung sich einstellen können.

Neben der Dauer und der Schwere erscheint auch die Form der paralytischen Erkrankung für die Remissionsaussichten und somit auch für die Indikationsstellung von Wichtigkeit. Es gibt eine Form der Paralyse, die mit anhaltender hochgradiger psychomotorischer Erregung, raschem körperlichem und psychischem Verfall und rapidem Verlauf einhergeht und unter der Bezeichnung der galoppierenden Paralyse bekannt ist. Gegenüber den so günstigen Chancen für das Eintreten einer guten Remission nach Malariabehandlung bei den sonstigen Paralyseformen, haben sich die Aussichten der Fälle galoppierender Paralyse seit Beginn unserer Versuche als schlechte erwiesen. Es vermag hier die künstliche Malariainfektion das stürmische Fortschreiten der Krankheitserscheinungen nicht nur nicht aufzuhalten, sondern scheint sie manchmal sogar zu beschleunigen. WEYGANDT, MÜHLENS und KIRSCHBAUM, sowie andere Autoren machten dieselbe Beobachtung. PLAUT und STEINER berichten das gleiche auch für die Rekurrenstherapie. Es empfiehlt sich, solche Fälle einer Malariainpfung oder überhaupt einer Infektionstherapie nicht zu unterziehen. Zumindestens soll hier nicht unbedingt dazu geraten werden. Wo bei derartigen Kranken eine Malariainpfung doch vorgenommen wurde, ist es nach unseren Erfahrungen sowie nach denen der Hamburger Autoren kontraindiziert, die Fieberanfälle eine längere Zeit hindurch fortzusetzen; vielmehr wäre in solchen Fällen nach wenigen Anfällen die Infektion abzurechnen. Erfährt das Krankheitsbild inzwischen eine Umänderung in eine andere Form, so kann dann die Impfung wiederholt werden.

Wenn auch einerseits eine genaue Indikationsstellung zur Malariainokulationsbehandlung im allgemeinen gewiß am Platz ist, um nicht diese Methode in Mißkredit zu bringen, die gegenwärtig sich als das beste

und erfolgreichste Behandlungsverfahren bei der progressiven Paralyse darstellt, so wird man andererseits bei einem so schweren und sonst so wenig zu beeinflussenden Leiden, wie es die Paralyse ist, doch einiges Risiko in Kauf nehmen und sich einer allzu großen Rigorosität in der Indikationsbeurteilung unter gegebenen Verhältnissen enthalten müssen, um so eher, als wir ja — wie sowohl wir als auch die anderen Kliniken und Anstalten es mit den Tertianaimpfstämmen immer wieder erfahren haben — den Verlauf der Impftertianmalaria gewöhnlich völlig beherrschen und in dem Chinin ein außerordentlich wirksames und verlässliches Mittel zum prompten Abschluß des Malariafiebers besitzen. Man wird nur den richtigen Zeitpunkt für die Einleitung der Chininmedikation nicht übersehen dürfen. Sachverständige Kontrolle und ständige fachkundige Blutuntersuchung werden in der Regel vor einer zu späten Einleitung der Chininbehandlung schützen.

## 2. Die Wahl des Impfmateriales und die Vorsichtsmaßregeln bei derselben.

Für die Malariaimpfbehandlung der progressiven Paralyse sind reine Tertiananfälle am besten geeignet. Seitdem wir im September 1919 die Behandlungsversuche der Paralyse mit Malaria auf Grund der günstigen Ergebnisse des Jahres 1917 wieder aufgenommen haben, stehen wir nach wie vor auf dem Standpunkt, ausschließlich Malaria tertiana-Blut für die Überimpfungen zu verwenden. Da wir seinerzeit mit der Behandlung der inokulierten Tropicainfektion auf sehr große Schwierigkeiten stießen und überdies einen Todesfall nach Überimpfung von Tropicaparasiten zu beklagen hatten, nahmen wir künftighin von einer weiteren Verwendung dieses Infektionsmateriales völlig Abstand. Unsere damaligen bakteriologischen Mitarbeiter, Prof. DOERR und Dr. KIRSCHNER, haben „in Anbetracht der im Kriege so oft konstatierten Malignität der natürlichen Tropicainfektion“ sich unserer Auffassung angeschlossen, daß eine Tropicainokulation unbedingt zu vermeiden sei, eine Auffassung, die nachträglich auch von WEYGANDT, MÜHLENS und KIRSCHBAUM in Hamburg, die anfangs neben der Tertiana noch die Malaria quartana und tropica für ihre Überimpfungen benützten, bestätigt wurde. Diese Autoren beobachteten bei ihren mit Tropicaparasiten infizierten Paralytikern Blutbilder, „wie man sie selbst in warmen Ländern nur bei schwersten Infektionen zu Gesicht bekommt“. Sie überzeugten sich auch, daß die Tropica-Schizonten in einer Reihe von Fällen eine ausgesprochene Chininresistenz aufwiesen und daß in derartigen Fällen wiederholt Rezidiven eintraten. Sie sahen die Tropicainfektion nicht selten „einen überraschend schnellen, schweren Verlauf unter sepsisartiger Überschwemmung des peripheren Blutes mit Tropicaringen nehmen,

die dann mitunter durch Chinin nicht mehr zu beeinflussen waren“, wenn der richtige Augenblick für die Unterbrechung der Infektion versäumt wurde. Sie gaben daher im Laufe der Erfahrungen die Versuche mit Tropicainokulationen auf, obwohl der therapeutische Einfluß derselben auf den Paralyseverlauf nicht ungünstiger war als bei den anderen Infektionsarten. Sie ziehen jetzt die Tertianmalaria auch den Quartana-infektionen vor, die gleichfalls „meist weniger sicher durch Chinin zu beeinflussen“ waren, wenn auch nicht in diesem Maß wie die Tropicaparasiten. Auch die anderen Autoren (zuletzt YORKE und MACFIE), die sich in der Nachprüfung unserer Ergebnisse im Laufe der Jahre mit der Infektionsbehandlung der progressiven Paralyse beschäftigten und außer der Tertianmalaria auch die anderen Malariatypen sowie Rekurrens verwendeten, kamen auf Grund ihrer Erfahrungen zu der Erkenntnis, daß die Malaria tertiana für die therapeutischen Überimpfungen die best anwendbare Infektionsart bilde.

Es soll von den zur Verfügung stehenden malariakranken Blutspendern das Blut zur Überimpfung erst verwendet werden, nachdem durch vorherige klinische Beobachtung und eingehende mikroskopische Untersuchung der alleinige Tertiancharakter der Malaria festgestellt ist. Man wird so in der Regel der Gefahr einer ungewollten Mischinfektion von Tertiana- mit Tropicaparasiten entgehen können. Daß aber mit dieser Feststellung eine absolute Sicherheit nicht gegeben ist und daß bei den üblichen diagnostischen Blutuntersuchungen, selbst im dicken Tropfen, eine Mischinfektion einmal auch übersehen werden kann, zeigen die Beobachtungen von MÜHLENS an aus tropischen und subtropischen Ländern stammenden Malariablutspendern, wonach bei manchen dieser Fälle das Blutpräparat nur Tertianparasiten erkennen ließ und erst durch die folgende Blutübertragung eine Tropica als gefährliche Mitinfektion zum Ausbruch kam.

MÜHLENS berichtet, daß ihm aus zwei verschiedenen Krankenhäusern Fälle bekannt geworden sind, in denen die übliche diagnostische Blutuntersuchung beim Blutspender nur eine Tertiana ergab, während nach der Überimpfung eine Tropica, bezw. eine Mischinfektion von Tertiana- und Tropicaparasiten auftrat, von denen die ersteren von den letzteren bald überwuchert wurden. Er konnte in den ihm zur Untersuchung zugekommenen Präparaten die Tropica in zwei Fällen als Todesursache erkennen. Bei einer Überimpfung von einem aus den Tropen gekommenen Patienten mit einer aus dem Blutbilde einwandfrei zu erschließenden Quartana brach gleichfalls eine Tropicainfektion bei dem Impfling aus, die aber durch rechtzeitige Erkennung und Chininbehandlung noch leicht zum Abbruch gebracht werden konnte.

Zu besonderer Vorsicht in der Anwendung der Tropicainfektion mahnt ein trauriges Ereignis, über welches MÜHLENS und KIRSCHBAUM

berichten: Einer Anstalt in Hamburg wurde über Anforderung von Tertianablut für Überimpfungszwecke vom dortigen Tropeninstitut ein von einem Seemann aus den Tropen gewonnenes Blut übersandt, in dem im dicken Tropfen nur Tertianaparasiten zu sehen waren. Von dem mit diesem Blut inokulierten Patienten wurden nach angegangener Infektion — leider zu bald — zehn weitere Patienten der gleichen Anstalt geimpft und überdies Blut vom selben Kranken über Anforderung nach Kiel gesandt, wo sieben Fälle damit infiziert wurden. Es wurden gelegentlich einer zufälligen parasitologischen Blutuntersuchung die Tropicamischinfektionen (mit zahlreichen Tropicaparasiten) bedauerlicherweise erst festgestellt, nachdem alle Infektionen schon angegangen waren, woraufhin sie sofort sämtlich durch Chinin unterbrochen wurden<sup>1)</sup>. Es konnte aber nicht mehr verhindert werden, daß außer dem erstgeimpften Patienten in Hamburg noch ein weiterer in „unmittelbarem Zusammenhang“ mit der Tropicamischinfektion starb und drei weitere tropica-infizierte, vorgeschrittene Paralytiker „mit an den Folgen der Infektion“ zugrundegingen und von den sieben Kieler Fällen drei zum Exitus kamen (einer nach 12 Fieberanfällen, einer „trotz Chinin“, und der dritte an paralytischen Anfällen); von den vier überlebenden Kieler Fällen hatten ebenso wie die Hamburger Patienten einige noch nach Einsetzen der Chininbehandlung Fieberrückfälle.

Diese Beobachtungen sind geeignet, nicht nur als Warnung vor der Anwendung der Tropicaparasiten als Impfmateriale zu dienen, sondern zugleich auch anzuzeigen<sup>2)</sup>, daß selbst bei der Wahl der Blutspender für eine künstliche Tertianainfektion große Vorsicht geboten ist: Der Gefahr einer gleichzeitigen unfreiwilligen Tropicamischinfektion wird man am besten aus dem Wege gehen können, wenn man sich die Beobachtung folgender Maßregeln zum Prinzip macht:

Erstens bei den Blutspendern, den Umständen gemäß, Vorgeschichte und frühere Aufenthaltsorte sorgfältig zu eruieren und grundsätzlich aus den Tropen kommende Malariablutspender von der Verwendung für Überimpfungszwecke fernzuhalten; denn selbst wenn im Blute der letzteren Tropicaparasiten nicht nachweisbar sein sollten, ist doch eine vorausgegangene Tropicainfektion bei ihnen nie mit Sicherheit auszuschließen.

Zweitens nach vollzogener Malariablutübertragung, auch wenn die

<sup>1)</sup> Dazu wurde noch außer dem Unterlassen der regelmäßigen Blutkontrolle der Fehler gemacht, daß einige Fälle mit schlechterem Allgemeinzustand zu Impfungen herangezogen wurden.

<sup>2)</sup> So manche von einzelnen ausländischen Anstalten gemeldeten tödlichen Ausgänge im Gefolge der Malariaimpfbehandlung dürften entweder auf Verwendung von Tropicablut oder auf eine nicht vorsichtig genug erfolgte Wahl des Blutspenders, bezw. eine zufällige Mischinfektion mit Tropica zurückzuführen sein.

genaue mikroskopische Untersuchung beim Blutspender im Ausstrich wie im dicken Tropfen ausschließlich Tertianaparasiten ergeben hat, das Blut des Geimpften öfters sachgemäß zu untersuchen und das gewonnene Plasmodienmaterial nicht eher für weitere Überimpfungen oder Passagen zu benützen, als bis nicht durch mehrtägige fachkundige Blutkontrolle der alleinige Tertiancharakter der Impfinfektion sichergestellt wird.

Drittens — wenn möglich<sup>1)</sup> — für die Überimpfungen nur einwandfreie, in einer Reihe von Passagen in bezug auf ihren ausschließlichen Tertiancharakter erprobte Tertianastämme zu verwenden, wie sie in großstädtischen Kliniken und in größeren Anstalten leicht durch fortlaufende Übertragung gezüchtet werden können. Diese letztere Maßnahme wird wohl die sicherste Gewähr dafür bieten, daß man es mit einem reinen Tertianplasmodienstamm zu tun hat.

Wenn man über ein genügendes Krankenmaterial von Paralytikern verfügt, so wird man ein derart gewonnenes Tertianplasmodienblut durch eine Reihe von Generationen und durch längere Zeit von Fall zu Fall, ohne die Gefahr einer Mischinfektion befürchten zu müssen, überimpfen und auf diese Weise einen sichergestellten Tertianplasmodienstamm begründen können. Von der Wahl des Impfmateriales für die erste Übertragung wird dabei das wesentlichste abhängen, denn die individuellen Eigenschaften des gewählten Stammes werden in der fortlaufenden Behandlungsreihe naturgemäß zur Geltung kommen und Verlauf und Beeinflussbarkeit der Infektion bei den inokulierten Fällen bestimmen.

Auf Grund derartiger kontinuierlich aufeinanderfolgender Überimpfungen verfügen wir an unserer — von Paralytischen ungemein stark frequentierten — Klinik über zwei Tertianplasmodienstämme, von denen der ältere, seit September 1919 ohne Unterbrechung von Patienten zu Patienten fortgezüchtet, bereits die hundertste Menschenpassage durchmachte, während der jüngere (gleichfalls als tertian sichergestellte) Plasmodienstamm, seit Anfang 1921 in gleich lückenloser Weise von Paralytiker zu Paralytiker übertragen, jetzt schon die 85. Passage erreichte. Trotz dieser großen Passagereihen haben weder die Inkubationsdauer, die Höhe und der Charakter der Fieberanfalle, der klinische Ablauf der Impfmalaria und ihre bisherige anhaltende Benignität, die morphologischen und pathogenetischen Eigenschaften der Plasmodien<sup>2)</sup>, noch die therapeutische

<sup>1)</sup> Diese Möglichkeit hat ja jetzt eine besondere Erweiterung dadurch erfahren, daß wir seit ungefähr zwei Jahren in der Lage sind, plasmodienhaltiges Tertianblut außerhalb des menschlichen Körpers für längere Zeit — derzeit bis zu 72 Stunden — im infektionstüchtigen Zustand zu konservieren und in impffähiger Weise auf weite Distanzen in Ortschaften zu versenden, in denen ein geeigneter Tertianplasmodienstamm nicht oder nur unsicher zu beschaffen ist.

<sup>2)</sup> MACBRIDE und TEMPLETON haben sich in ihrer kürzlich erschienenen Arbeit in dem Sinne geäußert, daß bei Durchführung von Impfpässagen die

Wirksamkeit der Infektion eine nennenswerte Änderung erfahren. Obwohl unser gesamtes Impfbehandlungsmaterial bereits mehr als 1000 Fälle umfaßt<sup>1)</sup>, hat sich im Laufe der vielen Passagen (bis auf einen einzigen, unaufgeklärten Fall, bei dem im Gefolge der künstlichen Tertianainfektion nachher eine — offenbar alte — Tropica hervortrat und gegenüber der üblichen Chininmedikation sich resistent verhielt) irgendeine gefährliche Mischinfektion mit *Malaria tropica* oder *quartana* bisher nicht ereignet, wengleich die Möglichkeit nahe läge, daß zufällig einmal die eine oder die andere der übertragenden Zwischenpersonen ein Tropicaträger sein könnte. Es war auch während der ganzen Beobachtungszeit nie eine Umbildung, bzw. Übergang der Tertianplasmodien in eine andere Parasitenform festzustellen, in der warmen ebensowenig wie in der kalten Jahreszeit.

WEYGANDT, MÜHLENS und KIRSCHBAUM haben die von ihnen bei den Überimpfungen verwendeten verschiedenen Malariastämme gleichfalls in ausgedehnteren — allerdings im Vergleich zu den unsrigen kürzeren — Passagenreihen fortgezüchtet. Bei der Tertiana erstreckten sich dieselben zweimal über 40 Generationen. Auch sie stellten die Unveränderlichkeit der Plasmodienart sowohl bei der Tertiana wie bei der Tropica und Quartana fest und erblicken ebenso wie DOERR und KIRSCHNER in der absoluten Konstanz der Malariastämme eine entsprechende Widerlegung der unitarischen Theorie, die bekanntlich nur einen, morphologisch und pathogenetisch veränderlichen, je nach klimatischen und individuellen Verhältnissen von einer Form in die andere sich umbildenden Malariaparasiten anerkennt. Auch die oben genannte MÜHLENSSCHE Beobachtung, wonach bei Überimpfung von aus tropischen Malariagegenden stammenden Blutspendern mit mikroskopisch lediglich nachweisbarer Tertiana bzw. Quartana manchmal beim Empfänger eine Tropica ausbrach, läßt sich keineswegs im Sinne der unitarischen Hypothese verwerten. Dem Versuch einer derartigen Deutung wäre mit MÜHLENS entgegen zu halten, daß dann im Wider-

Malariaplasmodien mit jeder folgenden Übertragung eine Tendenz zur Virulenzsteigerung zeigen und meinen daher, daß man bei jeder verfügbaren Gelegenheit frische Plasmodienstämme zur Impfbehandlung heranziehen sollte. Diese von den Autoren auf Grund ganz weniger Passagen gewonnene Auffassung steht in einem solchen Gegensatz zu unseren an einer bisher unerreichten Passagenzahl gemachten tatsächlichen Erfahrungen und zu den ausgedehnten Beobachtungen der Hamburger psychiatrischen Klinik und anderer Anstalten, daß wir dieselbe als irrtümlich ablehnen müssen.

<sup>1)</sup> Unser Malariaimpfmaterial gestaltet sich natürlich erheblich größer, wenn außer den Paralysen noch die anderen Krankheitsfälle, in denen die Malariabehandlung teils in Anwendung sich befindet (*Tabes dorsalis*, primäre genuine Sehnervenatrophie, Spätformen der Nervensyphilis), teils versuchsweise geübt wurde (multiple Sklerose, postenzephalitische Folgezustände, *Dementia praecox*), mit in die Betrachtung einbezogen werden.

spruch zur Hypothese die eventuellen Umwandlungen von Tertiana- in Tropicaparasiten hier im kühlen europäischen Klima, und zwar erst nach Übertragung auf andere Fälle und auch nicht gleichmäßig bei allen Geimpften, vor sich gegangen wäre.

Auch in verschiedenen anderen Kliniken und Anstalten, in denen die Malariabehandlung nach und nach Eingang gefunden hat, wurden die für die Inokulationen gewählten Plasmodienstämme meist in fortlaufenden, je nach dem Zeitpunkt der Inangriffnahme der Behandlungsversuche und der Größe des Behandlungsmateriales an Zahl wechselnden Impfpassagen angewendet, ohne daß an den bei den ersten Übertragungen erprobten pathogenetischen Eigenschaften des Ausgangsstammes irgendeine Einbuße erfolgte und ohne daß die wiederholten Passagen die therapeutische Wirksamkeit desselben beeinträchtigten.

Bei der Wahl des Impfmateriales muß schließlich auch darauf Bedacht genommen werden, als Blutspender womöglich frische Malaria- kranke zu nehmen, bei denen eine Chininvorbehandlung noch nicht stattgefunden hat, bzw. die Gelegenheit dafür noch nicht gegeben war. Unsere beiden Plasmodienstämme wurden von Patienten gewonnen, die vorher nie Chinin bekommen haben. Und alle folgenden Überimpfungen wurden stets ausgeführt, bevor der jeweilige Blutspender mit Chinin in eine Berührung gekommen ist. Diesem Umstand ist vielleicht unter anderem die besonders starke Chininempfindlichkeit<sup>1)</sup> unserer Plasmodienstämme und das Fehlen jeglicher Zeichen einer Chininresistenz in unserem Behandlungsmaterial zuzuschreiben.

### 3. Technik der Malariaimpfung.

Die therapeutische Malariaimpfung erfolgt direkt von Mensch zu Mensch mit Umgehung des eigentlichen Wirtes der Malariaparasiten, der Anopheles, in der sich bekanntlich der geschlechtliche Entwicklungsgang derselben (die „Sporogonie“) abspielt. Es wird somit bei der Impfmalaria der Plasmodienstamm nur im Zwischenwirt (im Menschen) fortgezüchtet und es vollzieht sich daher bei derselben bloß ein ungeschlechtlicher Entwicklungsgang (die „Schizogonie“) im Blute des geimpften Kranken.

Bei den ersten Behandlungsversuchen mit künstlicher Malaria- infektion aus dem Jahre 1917 wurde die Impfung anfangs mittels Skarifikation ausgeführt. Es wurde in üblicher Weise (wie bei der Pocken- impfung) eine Hautstelle am Oberarm skarifiziert und auf die Skari- fikationsstelle wurden einige Tropfen des Impflutes aufgetragen und verrieben. Von zwei mittels Skarifikation geimpften Fällen hatte der eine ein positives, der zweite ein negatives Resultat ergeben. Da die Skari-

<sup>1)</sup> Wir kommen darauf später noch näher zurück.

fikationsmethode in bezug auf den Impferfolg nicht entsprechend verläßlich erschien, wurde sie bald zu Gunsten der Impfung mittels subkutaner Injektion aufgegeben. Die übrigen Fälle des Jahres 1917 wurden demnach durch Injektion von  $1\text{ cm}^3$  Malariablutes subkutan unter die Rückenhaut geimpft, und zwar durchwegs mit positivem Impfergebnis.

Als wir im September 1919 die Malariabehandlungsversuche wieder aufgenommen haben, wurden in manchen Fällen mehr aus theoretischem, als aus praktischem Interesse auch Impfungen mit kleineren Blutmengen versucht. Es wurde der eine oder andere Fall mit einem viertel  $\text{cm}^3$  Blut subkutan geimpft; es kam bei denselben nur zu unregelmäßigen subfebrilen Temperatursteigerungen, jedoch nie zu echten Fieberanfällen. Auch bei einer subkutanen Impfinjektion von einem halben  $\text{cm}^3$  Blut traten nach einigen Tagen wohl Fieberbewegungen bis zu Temperaturen von  $37\cdot8^0$ , vereinzelt auch bis zu  $38\cdot2^0$ , in zumeist unregelmäßiger Weise auf, zweimal kam es nach einem längeren Intervall wohl zu einem larvierten Anfall, es blieben aber während einer mehrwöchigen Beobachtungszeit die typischen Malariaanfalle mit entsprechendem mikroskopischen Befund aus. Drei Fälle wurden, allerdings mehr zum Zwecke des Studiums der Inkubationsverhältnisse, von unseren damaligen bakteriologischen Beratern DOERR und SCHNABEL versuchsweise in der Art geimpft, daß der eine Fall  $1\text{ cm}^3$  einer zwanzigfachen, der zweite  $1\text{ cm}^3$  einer vierhundertfachen, der dritte  $1\text{ cm}^3$  einer achtausendfachen, mit Ringerlösung hergestellten Verdünnung intravenös bekommen hat. Von diesen drei Fällen hatte die Impfung nur bei einem Erfolg, nämlich bei dem mit dem vierhundertfach verdünnten Blut intravenös geimpften Paralytiker, wobei eine Inkubationsdauer von 26 Tagen bestand; bei den anderen zwei Fällen blieb die Impfung erfolglos.

Nachdem durch diese Versuche wahrscheinlich geworden war, daß eine zu geringe Menge oder eine Verdünnung des überimpften Blutes den Impferfolg in Frage stelle, wurde in den folgenden Fällen  $1\text{ cm}^3$  im Fieberanfall entnommenes Blut dem Empfänger subkutan unter die Rückenhaut eingespritzt. Diese Blutmenge hat sich in der ersten Zeitperiode als durchaus ausreichend für die regelmäßige Erzielung eines positiven Impferfolges erwiesen.

Nun zeigte es sich im Laufe des zunehmenden Behandlungsmateriales, daß bei gleichbleibender Impfquantität trotz ansteigender Passagenzahl das Haftenbleiben der Infektion an Regelmäßigkeit etwas einbüßte und daß bei dieser Impfdosis die nebst letzterer wohl noch von mehreren anderen Faktoren (individuelle Disposition, Injektionsweise usw.) abhängige Inkubationsdauer oftmals innerhalb weiter Grenzen variierte, vor allem aber, daß zu häufig lange Inkubationszeiten bis zu einer Dauer von drei bis vier Wochen und manchmal auch darüber hinaus sich ergaben,

bevor die erwarteten Malariaanfalle einsetzen. Dies bedeutete für die Durchführung des Behandlungsverfahrens nicht selten eine unerwünschte Verzögerung, da ja der paralytische Prozess während einer allzulangen Inkubationsdauer mehr minder fortschreiten und eine gewisse Verschlimmerung der Aussichten einer vollen therapeutischen Beeinflussbarkeit involvieren könnte. Wir steigerten nun die Impfdosis, und es ergab sich tatsächlich, daß bei der mit entsprechender Technik verabreichten Impfmenge von 2 bis 4  $cm^3$  die Inkubationszeiten bis zu einem gewissen Grade einheitlicher sich gestalteten und eine durchschnittliche Inkubationsdauer von ein bis zwei Wochen das häufigere Vorkommnis wurde.

Die an unserer Klinik erprobte und bei uns sowohl wie an anderen Orten meist geübte Methode der Malariaimpfung beruht im folgenden: Es wird einem Tertianmalariakranken nach vorheriger klinischer und mikroskopischer Sicherstellung des Tertiancharakters der Malaria und nach Feststellung, daß der Fall mit Chinin nicht vorbehandelt war, Blut aus der Armvene in der Menge von 2 bis 4  $cm^3$  entnommen und dem Impfling in unveränderter Form unmittelbar subkutan unter die Rücken-  
haut injiziert. Von dem Gesichtspunkte ausgehend, daß für den Impferfolg die Menge des inokulierten plasmodienhaltigen Blutes nur dann maßgebend sein kann, wenn gleichzeitig auch die Möglichkeit für den Übertritt einer großen Quote entwicklungsfähiger Plasmodien aus der subkutanen Einspritzungsstelle in die Blutbahn gegeben wird, haben wir es uns zur Gewohnheit gemacht, bei der Impfung die Injektionsnadel möglichst tief in das Unterhautzellgewebe eindringen zu lassen und von der Einstichstelle aus das Malariablut nach verschiedenen Richtungen der Subkutis unter gleichzeitiger leichter Geweblasien zu verteilen, um so durch Erzeugung mehrerer kleiner Gefäßverletzungen für die einverleibten Mikroben entsprechend viele Eingangspforten für ihr Fortkommen und Weitervermehrung in der Blutbahn zu schaffen. Nebst der subkutanen Injektion kann zwecks Sicherstellung des Impferfolges, der allerdings in der Regel schon durch die Impfinjektion selbst gewährleistet ist, auch noch die Skarifikationsmethode ausgeführt werden, indem unmittelbar nach applizierter Einspritzung mit einer feinen Lanzette oder mit der Impfnadel selbst die Haut an einer Stelle des Rückens oder des Oberarmes in Form einiger kurzer Längs- und Querstriche skarifiziert, zwei bis vier Tropfen des zur Überimpfung benutzten Blutes aus der Spritze auf jene Stelle aufgetragen und daselbst durch einige wenige Minuten zum Eintrocknen gebracht werden. Es ist gleichgültig, ob dem Virusspender das plasmodienhaltige Blut im Anstieg, in der Akme oder im Abfall des Fieberanfalles oder im Stadium der Apyrexie entnommen wird, nachdem es sich herausgestellt hat, daß auch die in fieberfreien Intervallen durchgeführten Impfungen regelmäßig von dem gleichen positiven Erfolg begleitet waren wie bei Impfungen

auf der Höhe eines Malariaanfalles. Es ist dabei jedoch vom praktischen Gesichtspunkte eine natürliche Forderung, daß der Blutspender vor der Abimpfung mindestens einen typischen Malariaanfall bereits durchgemacht hat, wengleich auch manchmal ein während der Inkubationszeit entnommenes Malariablut — wie es sich bei einschlägigen Versuchen zeigte — ein positives Impfergebnis zeitigen kann.

Die in der geschilderten Weise durchgeführte Impfung wird stets reaktionslos vertragen. Es kam in unserem Material nie zu chockartigen Proteinwirkungen. Zuweilen stellte sich, speziell bei Verabreichung einer größeren Blutimpfmenge, innerhalb der folgenden 24 Stunden eine reaktive Temperaturerhöhung ein, die  $38\cdot5^0$  und auch mehr erreichen konnte und am nächsten Tage sich ganz verlor. Irgendeine entzündliche Lokalreaktion (Schwellung, Rötung u. dgl.) hat sich bei der Ausführung der Impfung an der Rückenhaut so gut wie nie ereignet.

Es empfiehlt sich, sowohl für die Blutaspiration als auch für die nachfolgende subkutane Impfinjektion stärkere, mittellange Injektionsnadeln mit breiterer Öffnung zu verwenden. Um der rasch sich einstellenden Gerinnung des Blutinhaltes der Spritze vorzubeugen, ist eine gewisse Schnelligkeit in der Handhabung der Impftechnik erforderlich. Bei entsprechend raschem Vorgehen wird man in größerem Betrieb auch zwei bis drei Kranke aus ein und derselben, die entsprechende Blutquantität enthaltenden Injektionsspritze unter Wechseln der Nadeln hintereinander durchimpfen können, ohne durch die Blutgerinnung gestört zu werden.

Außer der hauptsächlich geübten subkutanen Impfmethode kann auch auf intravenösem Wege überimpft werden, indem das dem Spender aus der Kubitalvene mit der Injektionsspritze mittels Aspiration entnommene Blut dem zu behandelnden Paralytiker in der Menge von  $0\cdot5$  bis  $2\text{ cm}^3$  (durchschnittliche Dosis  $1\text{ cm}^3$ ) unmittelbar in die Arm- oder eine andere Vene ohne jede Präparation — mit entsprechender Raschheit zwecks Vorbeugung der Blutgerinnung — eingespritzt wird. Die intravenöse Impfung kommt praktisch vornehmlich bei Fällen in Frage, bei denen es aus irgend welchen Gründen auf eine Verkürzung der Inkubationsdauer ankommt. Es verkürzen sich bei derselben die Inkubationszeiten tatsächlich auf zirka vier bis acht Tage, manchmal sogar, speziell bei größerer Impfdosis, auf ein bis zwei Tage. Therapeutisch haben aber die Versuche mit intravenöser Impfung keinerlei bemerkenswerten Vorzug gegenüber der einfacheren subkutanen Methode erkennen lassen. Es hat sich vielmehr in manchen Fällen der Eindruck ergeben, als wenn die durch die intravenöse Impfung erzielte allzustarke Verkürzung der Inkubationsdauer bzw. das allzu eruptive Einsetzen der Fieberanfälle eine gewisse nachteilige Wirkung (vorzeitiges Versagen der Toleranz des Organismus und dgl.) verursachen würde. Ich kann

daher den Vorschlag KIRSCHNERS, zwecks Erzielung einer gleichmäßig kurzen Inkubationszeit nicht subkutan, sondern intravenös die Parasiten weiter zu verimpfen, nicht akzeptieren. Bei der von uns vorwiegend geübten subkutanen Impftechnik mit Verabreichung von 2 bis 4  $cm^3$  Blut haben die Inkubationszeiten schon seit langem aufgehört, innerhalb so weiter Grenzen zu oszillieren wie seinerzeit in den ersten Jahren der Malariabehandlungsperiode. Aus dem gleichen Grunde kann ich auch PLEHN nicht beistimmen, wenn er zwecks Verkürzung der Latenzperiode und Ersparung von Zeit und Kosten die intravenöse Impfung der subkutanen vorzieht. Dieser äußerliche Vorteil fällt gegenüber dem vorhergenannten — wenn auch nur gelegentlichen — sachlichen Bedenken nicht ins Gewicht. Ich halte es daher nicht für zweckmäßig, daß, wie es manche Autoren üben, das gesamte Behandlungsmaterial mittels intravenöser Injektion geimpft werde. An unserer Klinik ist es im Laufe der Zeit zur Regel geworden, die subkutane Injektion als die gewöhnliche, die intravenöse als eine außergewöhnliche Impfmethode zu verwenden.

An der Hamburger Klinik <sup>1)</sup> wurde bei den ersten Überimpfungen folgender Infektionsmodus angewendet. Es wurden dem Malariablutspender 5 bis 6  $cm^3$  Blut aus der Armvene entnommen und in einem sterilen Meßzylinder durch Umrühren mit einem den Wattapfropfen durchbohrenden Glasstab defibriniert, nachdem dasselbe vorher mit 0.1 bis 0.2  $cm^3$  einer 50% Dextroselösung versetzt worden war. Das so behandelte, körperwarm gehaltene Plasmodienblut, das sich noch drei Stunden nach der Entnahme als infektiös erwies, wurde dann dem Impfling in der Menge von je  $\frac{1}{2}$  bis 1  $cm^3$  subkutan am Unterarm injiziert. Später ist man auch dort dazu übergegangen, die einfachere Methode der subkutanen Überimpfung des parasitenhaltigen Blutes (ohne Defibrinierung) direkt von Patienten zu Patienten zu verwenden. Anfangs wurde je  $\frac{1}{4}$  bis 1  $cm^3$  gegeben, da aber bei dieser Impfquantität der Impferfolg wiederholt ausblieb, wurde die Dosis bis zu 2 bis 4  $cm^3$  erhöht. Ebenso wie bei uns wird auch dort die überwiegende Mehrzahl der in Behandlung genommenen Fälle mittels der subkutanen Impfmethode infiziert, wobei gewöhnlich das Malariablut von der Injektionsstelle aus im Unterhautzellgewebe nach mehreren Richtungen verteilt wird.

Versuchsweise wurde an unserer Klinik auch die intrakutane Impfung

---

<sup>1)</sup> Ich ziehe die Erfahrungen der psychiatrischen Universitätsklinik in Hamburg-Friedrichsberg hier sowohl wie an den anderen Stellen deswegen besonders heran, weil dieselbe unter Leitung WEYGANDTS schon seit den ersten Anfängen der Malariaimpftherapie dieses Behandlungsverfahren bei der Paralyse in ausgedehntem Maße übt und daher über ein Beobachtungsmaterial verfügt, das an Zahl hinter dem unsrigen nicht sehr wesentlich zurückstehen dürfte.

mit ganz geringen Blutmengen in der Weise durchgeführt, daß mit der entlang der Hautoberfläche geführten Injektionsnadel das Impfblut in der Dosis von 0.1 bis 0.3  $cm^3$  in mehreren kleinen Hautquaddeln zur Verteilung gebracht wurde. Bei dieser Art der Impfung war die Inkubationsperiode im Vergleich zu ihrer Durchschnittsdauer bei der Subkutaninjektionsmethode in der Regel um mehrere Tage verlängert. Außerdem pflegte hier auch viel häufiger als bei den anderen Impfmethode ein reiner Tertiantypus der Fieberanfälle vorzukommen. Dies konnte einen Vorteil bedeuten in Fällen, in denen etwa in Hinblick auf einen geschwächten Kräfte- und Ernährungszustand u. dgl. eine längere Dauer der Inkubationszeit und ferner ein Verlauf der Fieberanfälle mit tertianen Intervallen erwünscht erschienen. Es muß aber als ein Nachteil der intrakutanen Injektionsmethode angeführt werden, daß dabei der Impferfolg nicht so prompt einsetzte wie bei der gewöhnlichen subkutanen Impfmethode.

Im allgemeinen ging die Malariaimpfung nach einer Injektion plasmodienhaltigen Blutes prompt an. In manchen Fällen aber kam es beim ersten Male nicht zur Infektion. Die Wiederimpfung führte jedoch gewöhnlich zum positiven Impferfolge. Zuweilen gelang die Infektion des zu behandelnden Kranken auch nicht beim zweiten, sondern erst beim dritten Impfversuch. Im Einzelfall ergab erst die vierte Injektion das gewünschte Malariafieber. Hin und wieder konnten in einem Falle selbst vier im Laufe von mehreren Wochen aufeinanderfolgend ausgeführte Impfungen ergebnislos sein, und erst nach der fünften subkutanen oder intravenösen Inokulation stellte sich die typische Impfmalaria ein. Die gleichen Erfahrungen machten auch WEYGANDT, MÜHLENS und KIRSCHBAUM, NONNE, REESE und PETER sowie andere Autoren. Die Zahl der Fälle, in denen, ohne daß sie vorher eine Malaria überstanden hätten, die erste Injektion nach dem Abwarten der durchschnittlichen Inkubationszeit erfolglos geblieben ist und erst die Wiederholung der Impfung zur Infektion führte, beträgt in unserem Behandlungsmateriale ungefähr 5 bis 6%, in dem Material der Hamburger psychiatrischen Klinik nach KIRSCHBAUM zirka 10%, in dem der NONNESCHEN Klinik 5%.

Diese bei Wiederholung der Impfung sich als ausgleichbar erweisenden negativen Resultate dürften — wie in Übereinstimmung mit DOERR und KIRSCHNER, MÜHLENS und KIRSCHBAUM angenommen werden kann — bis zu einem gewissen Grade wohl in einer ungenügenden Parasitenzahl des Blutes, in Zufälligkeiten der Impftechnik, in einer ungünstigen Verteilung des Impfmateriales im Unterhautzellgewebe sowie in dem Schicksal der verimpften Plasmodien überhaupt ihre Erklärung finden. Im Sinne der Ausführungen von DOERR und KIRSCHNER spielt bei der künstlichen Malariainfektion nicht etwa die Quantität des verabreichten Impfblutes an sich, vielmehr jener Prozentsatz der ins subkutane Gewebe

verpflanzten Plasmodien die Hauptrolle, der nicht an der Injektionsstelle samt den sie als Wirtszellen einschließenden Erythrozyten in der Subkutis zugrunde geht, sondern „im entwicklungsfähigen Zustand in die Blutbahn übertritt und sich dort im asexuellen Zyklus weiter vermehrt“. Dies hängt einerseits davon ab, inwieweit bei der Impfung durch zufällige kleine Gefäßläsionen im Unterhautzellgewebe für das Eindringen einer hinreichenden Quantität von endoglobulären Parasiten in die Blutbahn des Impflings entsprechende Möglichkeiten geschaffen wurden, andererseits davon, wie viele von den tatsächlich in die Zirkulation übergetretenen Plasmodien das Ereignis des Aufenthaltswechsels überstehen, so daß unter ungünstigen Bedingungen von zahlreichen überimpften Parasiten schließlich nur sehr wenige das Haften der Infektion besorgen werden. Es weisen aber die in Rede stehenden Beobachtungen, in denen erst wiederholte intensive Infektionen ein positives Impfergebnis zeitigten, zugleich auch darauf hin, daß, wenn es auch eine absolute Malariaimmunität nicht gibt, doch ein gewisses Ausmaß erhöhter individueller Widerstandsfähigkeit gegenüber der Entwicklung einer Malariainfektion im Sinne einer relativen Immunität bestehen kann. Daß dieselbe überdies in vereinzelt Fällen auch einen sehr beträchtlichen Grad erreichen und daß die Immunität hinsichtlich des Impfergebnisses gelegentlich auch eine wesentlich entscheidende Rolle spielen kann, ergibt sich aus dem Umstande, daß uns trotz sorgfältiger Maßnahmen bei der Impfprozedur doch etwa fünf Fälle — allerdings in einem Material von über 1000 behandelten Kranken — untergekommen sind, bei denen ein Impferfolg auf keine Weise (selbst bei fünffacher Wiederholung der Impfung unter Kombination subkutaner und intravenöser Injektion und gleichzeitiger Verwendung von zwei Blutspendern) zu erzielen war. Wir müssen daher angesichts derartiger Beobachtungen den Einfluß der individuellen immunbiologischen Eigenschaften des Impflings für das Impfergebnis, nebst den anderen Faktoren, in einem bestimmten Sinne wohl als ein maßgebendes Moment anerkennen, wenn wir auch gleichzeitig — wie aus der von uns geübten Impftechnik zu erkennen ist — der Anschauung sind, daß in erster Linie der Modus der Inokulation, die Parasitenzahl im Blute des Spenders zur Zeit der Überimpfung, das Schicksal der übertragenen Plasmodien im Körper des Empfängers u. dgl. mehr für das Haftenbleiben der künstlich erzeugten Infektion verantwortlich zu machen sind.

#### **4. Die Konservierung des Malariaimpfblutes in infektiösem Zustande.**

Bis vor etwa zwei Jahren haftete der allgemeinen Nutzbarmachung des Malariabehandlungsverfahrens eine technische Schwierigkeit an,

insoferne, als die Durchführung desselben resp. die Beschaffung eines verwendbaren Impflutes hauptsächlich an Orte mit autochthoner Tertianmalaria gebunden war oder an stark von Paralytikern frequentierte Anstalten und Kliniken der Großstadt mit der Möglichkeit der Erhaltung eines erprobten Plasmodienstammes durch direkte Fortzuchtung. Es war bis dahin noch nicht möglich, plasmodienhaltiges Blut außerhalb des menschlichen Körpers für längere Zeit zu konservieren, bezw. in einem infektionstüchtigen Zustand für einen jeweiligen Versand zu erhalten. Dies bedeutete ein bedauerliches Hindernis, wo es galt, bei unruhigen, schwer transportfähigen Kranken aus Ortschaften, in denen geeignete Malariablutspender nicht zu bekommen waren, eine Malariaimpfung durchzuführen, oder auswärtige Kliniken und Anstalten, die wegen geringen Paralytikeraufnahmematerials nicht in der Lage waren, einen Plasmodienstamm auf dem Wege von Menschenpassagen zu erhalten, mit ausprobiertem Tertianablut zu versehen. Es war ja wohl einigen Malariaforschern (BASS und JOHNS, ZIEMANN, THOMSON und andere) in einer Reihe von Versuchen früher bereits gelungen, eine Weiterentwicklung und Vermehrung der Malariaparasiten *in vitro* zu erzielen. Es haben aber ihre Ergebnisse keine allgemeine Anerkennung gefunden; überdies erwiesen sie sich, unter anderem wegen der unsicheren und umständlichen Technik, für unsere praktischen Zwecke der Malariaimpfblutkonservierung nicht verwertbar. Erst im Laufe der letzten zwei Jahre sind wir über diese methodische Schwierigkeit wenigstens teilweise hinweggekommen. Es ist eifriger Bemühungen des Kollegen KIRSCHBAUM an der Hamburger psychiatrischen Klinik und auf dem Wege anderer Versuche den Bemühungen der Kollegen DATNER und KAUDERS an unserer Klinik gelungen, einfachere Maßnahmen ausfindig zu machen, die es fast regelmäßig ermöglichen, plasmodienhaltiges Blut von Tertianakranken bis zu 24 bzw. 36 Stunden nach der Blutentnahme lebens- und infektionsfähig zu erhalten und auf entsprechende Entfernungen in einer einen Impferfolg gewährleistenden Weise mittels Überbringer oder auch mittels gewöhnlicher Post zu versenden.

Die in der Hamburger Klinik nach KIRSCHBAUM geübte Konservierungsmethode wird folgendermaßen ausgeführt: 20  $cm^3$  im Beginn eines Fieberanfalles oder kurz vor einem neuen Fieberanstieg entnommenes Malariablut wird in einer mit Wattapfropfen fest verschlossenen Flasche, in die schon vorher 1·5 bis 2  $cm^3$  einer 50% wässrigen Dextrolösung gebracht wurden, mittels eines den Pfropfen durchbohrenden Glasstabes steril durch zirka 5 bis 10 Minuten defibriniert. Das defibrinierte Blut wird für den Transport in ein vorgewärmtes dickwandiges Reagenrohr gegeben, das mit sterilem Kork- oder Gummipfropfen verschlossen und oben mit Wachs gedichtet wird. Es soll vom Überbringer während der Eisenbahnfahrt in der inneren Westentasche körperwarm gehalten

werden. Ratsamer ist es, das das Impfblut enthaltende Reagenzglas mittels einer mit Wasser oder Sand von 38 bis 40° gefüllten Thermosflasche zum Versand zu bringen. Ein zu starkes Schütteln des konservierten Blutes ist zu vermeiden, da dann die Plasmodien aus den roten Blutkörperchen austreten und im Serum zugrunde gehen können. Das Blut bleibt bis zu 24 Stunden impffähig. Jenseits dieser Zeit ist ein positiver Impferfolg unsicher<sup>1)</sup>. Bei der Überimpfung werden gewöhnlich 3 bis 5 cm<sup>3</sup> des Blutes subkutan injiziert. Kürzlich haben MÜHLENS und KIRSCHBAUM angegeben, daß nach neueren Erfahrungen eine besondere Konservierungsflüssigkeit, etwa Zusatz von Dextrose u. dgl., und besondere Vorsichtsmaßregeln hinsichtlich der Temperaturverhältnisse während des Transportes nicht notwendig seien und daß sich das Malaria-Blut, selbst wenn es nicht defibriniert wird, auch bei gewöhnlichem Postversand (5 bis 20° C) bis zu 24 Stunden und vielleicht auch darüber hinaus impffähig erhält; es kann auch die Übertragung mit einer Erythrozytenaufschwemmung aus koaguliertem Impfblut in physiologischer Kochsalzlösung noch nach 20 Stunden einen positiven Ausgang zeitigen.

Die in unserer Klinik ausgeführte Konservierungsmethode beruht in Folgendem: Es werden etwa 3 bis 5 cm<sup>3</sup> Malariablut aus der Vene entnommen und mit der gleichen Menge einer 1/2 prozentigen Natriumcitratlösung<sup>2)</sup> oder mit dem gleichen Quantum einer kombinierten Normosal<sup>3)</sup> — und Natriumoxalatlösung<sup>4)</sup> im Verhältnis von 3 : 2 zusammengebracht und gut vermischt. Jede dieser beiden Lösungen dient zugleich als gerinnungsverhindernde und konservierende Flüssigkeit. Bei längerem, etwa über 24 Stunden dauerndem Transport soll das zu konservierende Blut womöglich im Abklingen des Fieberanfalles oder spätestens einige Stunden nach der Entfieberung (also zu einer Zeit, in der die jugendlichen resistenteren Parasitenformen im Blute prävalieren) gewonnen werden. Das mit der Konservierungsflüssigkeit versetzte Impfblut wird entweder in der Injektionsspritze selbst oder in

<sup>1)</sup> In dem konservierten Blut kann man unter Umständen noch nach 24 Stunden frisch in Erythrozyten eingedrungene junge Merozoiten aus inzwischen zerfallenen Teilungsstadien feststellen.

<sup>2)</sup> GANS (Nederlandsch tijdschr. v. geneesk., 1922) hatte schon früher ein Verfahren der Konservierung von Malariablut mit 5% Natrium citricum-Lösung angewandt und erzielte damit — allerdings innerhalb einer erheblich kürzeren Konservierungsdauer — gleichfalls positive Impfergebnisse.

<sup>3)</sup> Normosal ist ein von den sächsischen Serumwerken hergestelltes Trockensalz, das (im Wasser gelöst) die wichtigsten Bestandteile des menschlichen Serums in annähernd gleicher Ionenkonzentration enthält. Es wird in 1% iger Lösung für die Blutkonservierung verwendet.

<sup>4)</sup> Die Zusammensetzung der Natriumoxalat-Lösung lautet:

Natr. oxalat. 2·80

Natr. chlorat. 8·0

Aqu. destill. ad 1000·0

einer sterilen dickwandigen Epruvette versandt; letzteres ist bei weiteren Entfernungen eher zu empfehlen. Es hat sich als gleichgültig ergeben, ob der Transport in Körperwärme oder bei irgendeiner niedrigeren Aussen-temperatur erfolgt. Es haben sich vielmehr für die Erzielung einer längeren Konservierungsdauer möglichst niedere Temperaturen als aussichtsvoller erwiesen. Mittels jeder dieser beiden Methoden (Mischung des Malariablutes mit der gleichen Quantität einer 0·5% igen Natrium-zitratlösung oder mit der gleichen Menge einer kombinierten Normosal-Natriumoxalatlösung) konnte eine Übertragung<sup>1)</sup> des konservierten Malariablutes bis zu 36 Stunden ein positives Impfergebnis liefern. Die Inkubationsperiode stimmte dabei mit der bei gewöhnlicher Überimpfung im wesentlichen überein.

Es erschien natürlicherweise aus praktischen wie theoretischen Gründen in gleichem Maße erforderlich, die Versuche fortzusetzen. Es war ja nach den bisherigen Ergebnissen zu erwarten, daß sich Methoden werden ausfindig machen lassen, die bedeutend längere Konservierungszeiten als 36 Stunden ermöglichen würden. Es wurden daher an unserer Klinik von HORN und KAUDERS die Versuche systematisch fortgeführt und es ist durch gewisse technische Modifikationen, besonders in jüngster Zeit, tatsächlich möglich geworden, bis zu einer Konservierungsdauer von 74 Stunden positive Impferfolge zu erreichen. Aus einer Reihe von Versuchen haben sich bisher folgende drei — noch im Ausbau befindliche — Methoden bewährt:

Methode I. Einem Malariafiebernden wird im Abklingen des Anfalles oder möglichst anschließend an die Entfieberung eine größere Blutmenge (etwa 12 bis 15 *cm*<sup>3</sup>) abgenommen<sup>2)</sup> und mit der gleichen Menge einer halbprozentigen Natrium-citrat-Lösung im sterilen Meßzylinder zusammengebracht. Es wird gleich darauf die Blut-Citratmischung zwecks Waschung der Erythrozyten so lange scharf zentrifugiert, bis sich die roten Blutkörperchen in einer von der Flüssigkeitsschicht deutlich abgesetzten Linie sedimentiert haben; dies erfordert ungefähr 10 bis 15 Minuten. Dann wird die Flüssigkeitsschicht abpipettiert und durch das gleiche Quantum einer (als Waschflüssigkeit dienenden) RINGERSCHEN Lösung ersetzt. Darauf wird in mehreren aufeinanderfolgenden, 10 bis 20 Minuten währenden Perioden etappenweise zentrifugiert. Nach dem ersten Zentrifugieren werden alle sichtbaren Fibrinflocken sofort mit einem spitzen Glasstäbchen entfernt. Auf eine vollständige Entfernung des besonders an der Berührungsfläche der Erythrozyten- und der Flüssigkeitsschicht sich ansammelnden Fibrins muß zwecks Vermeidung einer Gerinnung durch etwaige Fibrinreste auch

<sup>1)</sup> Die Übertragung erfolgt mittels subkutaner Injektion in die Inter-skapulargegend.

<sup>2)</sup> Es empfiehlt sich, sowohl bei dieser als auch bei der folgenden zweiten Methode größere Blutmengen zu verwenden, weil einerseits im Laufe des Verfahrens relativ viel Blut verloren geht, anderseits zu Kontrollzwecken mehrere Patienten gleichzeitig mit demselben Konservierungsblut geimpft werden.

bei der nachfolgenden Manipulation sehr geachtet werden. Vor jedem neuerlichen Zentrifugieren wird die durch zertrümmerte rote Blutkörperchen, Serum- und Zitratreste leicht rötlich verfärbte Flüssigkeitsschicht abpipettiert und durch die gleiche Menge RINGERSCHER Lösung substituiert. Die Prozedur des Zentrifugierens wird so oft wiederholt, bis die Flüssigkeit vollkommen klar geworden ist, wonach auch diese abpipettiert und das residuäre Blutquantum in einem sterilen Meßzylinder bestimmt wird. Letzteres wird hierauf mit einer gleichen Menge RINGERSCHER Flüssigkeit in ein breitbasiges Erlmayersches Kölbchen gebracht, wo die nunmehr gewaschenen, morphologisch gut erhaltenen Erythrozyten in der jetzt als Konservierungsflüssigkeit dienenden Ringerlösung aufgeschwemmt sind. Das Kölbchen mit dem impffähigen Blut wird am besten in der Kälte (bei Temperaturen von  $+2$ — $+10^{\circ}\text{C}$ ) aufbewahrt. Mittels dieser Konservierungsmethode wurden in mehreren Fällen bis zu 48 Stunden positive Impferfolge erzielt.

Methode II: Es wird hier das gleichfalls in größerer Menge abgenommene Blut nicht mit Natrium-Citratlösung versetzt, sondern zur Gerinnungsverhinderung gleich defibriniert, und darauf zwecks Beseitigung etwaiger Fibrinflocken durch eine sterile Gaze filtriert. Das so vorbereitete Blut wird dann mit dem gleichen Quantum RINGERSCHER Flüssigkeit zusammengebracht, auf mehrere sterile Eprovetten verteilt und hierauf nach der bei der vorangehenden Konservierungsmethode angeführten Weise wiederholt bis zum völligen Klarwerden der die Blutkörperchenschicht überlagernden Flüssigkeit zentrifugiert. Die Prozedur wird weiter in der Art fortgesetzt, daß die sorgfältig gewaschenen roten Blutkörperchen mit vorher (durch dreißig Minuten im Brutschrank bei  $37^{\circ}\text{C}$ ) inaktiviertem Eigenserum als Konservierungsflüssigkeit versetzt und in der Kälte bezw. im Eisschrank gehalten werden. Mittels dieser Methode wurde ein positives Impfergebnis bei einer Konservierungszeit von 62 Stunden erreicht. Trotz dieser Konservierungsdauer zeigten die Blutpräparate gut erhaltene rote und weiße Blutkörperchen.

Methode III. Hier wurden die mit der Züchtung von Trypanosomen auf Blutagar gemachten Erfahrungen für die Malariablutkonservierung herangezogen. Wie NOVY und MAC NEAL zuerst nachgewiesen haben, erhalten sich die Trypanosomen bei Züchtungsversuchen auf Kaninchen-Blutagar nicht nur lebensfähig, sondern es tritt angeblich auch nach zwei bis drei Tagen eine deutliche Vermehrung derselben ein. Die Technik der Methode der Konservierung der Malariaparasiten auf Blutagar gestaltet sich relativ einfach. Es wird zunächst zur Herstellung desselben flüssiger Agar mit defibriniertem Blut von malariefiebernden oder gesunden Patienten im Verhältnis von 3 : 1 vermischt, und dieses Gemisch hierauf in Eprovetten schräg ausgegossen und in üblicher Weise zur Erstarrung gebracht; die Eprovetten werden zur Prüfung ihrer Sterilität mehrere Tage hindurch im Brutschrank gehalten und nachher mit einer Paraffin- oder Kautschukhülle luftdicht abgeschlossen. Es wird dann eine größere Menge plasmodienhaltigen Blutes (10 bis  $20\text{ cm}^3$ ) aus der Vene entnommen und steril in einem Kölbchen mit Glasperlen defibriniert, zwei Blutagarröhrchen mit dem defibrinierten Blut bis zur oberen Agargrenze beschickt, steril verschlossen und bis zur Verwendung bei niedrigen Temperaturen (im Eisschrank u. dgl.) aufbewahrt. Während der Kon-

servierungszeit senken sich die roten Blutkörperchen zu Boden. Die darüber sich erhebende Serumschichte soll bei unkompliziertem Ablauf der Prozedur eine klare durchsichtige Beschaffenheit zeigen. Tritt eine Trübung derselben ein, was etwa auf Zersetzung des Blutes oder äußere Verunreinigung schließen läßt, so wäre dieses Blut für eine Überimpfung nicht zu verwenden.

Die oben beschriebene Blutagarmethode hat sich für längere Konservierungszeiten unter den genannten Methoden als die verlässlichste und aussichtsreichste erwiesen. Es ergaben sich bei derselben nach einer Konservierungsdauer von 48, 66, 70 und 74 Stunden positive Impferfolge. Es trat bisher nur selten ein Versager ein. Die Inkubationsperiode entsprach der bei gewöhnlicher direkter subkutaner Überimpfung. Die Blutpräparate zeigten selbst nach 74stündiger Konservierung ausgezeichnet erhaltene rote Blutkörperchen mit Plasmodien von zum Teil recht guter Ausbildung. Es wäre angesichts der sich bis über drei Tage erstreckenden Konservierungsdauer möglich, daß es sich bei dieser Methode nicht allein um eine Erhaltung der Lebensfähigkeit der Parasiten handelt, sondern daß vielleicht auch eine Weiterentwicklung und Vermehrung derselben vor sich gegangen ist. Es bestehen Anhaltspunkte dafür, daß bei weiterer Fortsetzung der Versuche mit dieser Methode noch längere Konservierungszeiten zu erzielen sein werden<sup>1)</sup>.

Seit dem bekannten Selbstinfektionsversuch von SACHAROW, der sich 1893  $\frac{1}{4}$   $cm^3$  eines in einem Blutegel drei Tage lang im Eisschrank gehaltenen und dann ausgepreßten Malariablutes mit positivem Ausgang injizierte, ist es erwiesen, daß Malariaparasiten durch Konservierung auf Eis viele Stunden hindurch übertragungsfähig bleiben. Es zeigte sich auch im Verlaufe der in Hamburg und in unserer Klinik durchgeführten Konservierungsversuche in deutlicher Weise, daß die roten Blutkörperchen und die in ihnen (als ihrem natürlichen Nährboden) eingeschlossenen Plasmodien in der Kälte auffallend widerstandsfähig sind und daß das Malariablut bei niederen Temperaturen nicht nur ebenso lange, sondern regelmäßig noch länger sich impffähig erhält als in der Wärme. MÜHLENS und KIRSCHBAUM haben neuerdings berichtet, daß sie mit Tertianablut, das 12 bis 75 Stunden bei 3° C auf Eis und bei 0 bis 3° C im Freien aufbewahrt wurde, mehrmals Erhaltung der Lebensfähigkeit der Mikroorganismen und positive Impferfolge erzielten<sup>2)</sup>. Aus den letzten Übertragungsversuchen von HORN und KAUDERS an unserer Klinik geht gleichfalls hervor, daß bei den verschiedensten Methoden die

---

<sup>1)</sup> Kürzlich wurde in einem Falle unserer Klinik selbst bei einer Konservierungsdauer von 92 Stunden ein positiver Impferfolg erreicht.

<sup>2)</sup> Sie haben jedoch über den hiebei befolgten Modus der Konservierung bisher nichts näheres angeben.

optimalsten Konservierungsbedingungen bei Temperaturen, die nur wenig über dem Gefrierpunkt liegen, erreicht werden<sup>1)</sup>).

Durch die gelungene Konservierung von Malariaimpfblut und den zunehmenden Ausbau der betreffenden Methoden ist für die ausgedehntere Anwendung des Malariabehandlungsverfahrens eine erhebliche methodische Erleichterung geschaffen worden. Denn es ist auf diese Weise die Möglichkeit eines Versandes impffähigen plasmodienhaltigen Blutes von mit bewährten Tertianastämmen infizierten Fällen in entlegenere Orte gegeben, wo ein sicherer Tertiana plasmodienstamm nicht zu beschaffen ist. Eine Reihe von auswärtigen Kliniken und Anstalten, die, wegen Ermangelung eines geeigneten Plasmodienstammes oder wegen der (aus ihrem geringen Paralytikermaterial resultierenden) Unmöglichkeit der Erhaltung eines solchen durch Menschenpassage, in der Verwendung der Malariatherapie behindert waren, konnten jetzt mit unseren durch mehrjährige Fortzüchtung erprobten Tertianastämmen versehen werden und so in die Lage kommen, die Behandlung auch ihren Patienten zukommen zu lassen.

### 5. Die Inkubationsdauer der Impfmalaria.

Zwischen dem Zeitpunkt der Impfprozedur und dem Ausbruch der typischen Malariaanfalle mit positivem Plasmodienbefund vergeht eine Inkubationszeit, die durchschnittlich ein bis zwei Wochen beträgt. Sie kann aber auch als Minimum drei bis sechs Tage und als Maximum drei bis vier Wochen betragen. Wesentlich längere Inkubationen wurden in unserem Material bei der tertianen Impfmalaria nicht beobachtet. Allerdings haben wir nach Ablauf des genannten Inkubationsmaximums in der Regel nicht weiter zugewartet und in den jeweiligen Fällen entweder die übliche Chininmedikation eingeleitet oder eine neuerliche Impfung vorgenommen, die dann meist nach kürzerem Intervall zum Ausbruch des Malariafiebers führte. Auch in dem Hamburger Behandlungsmaterial betrug nach der letzten Publikation von KIRSCHBAUM und KALTENBACH die Inkubationsdauer gewöhnlich 8 bis 14 Tage; in einzelnen Fällen trat das Malariafieber auch schon nach drei Tagen auf, in anderen verspätet erst nach vier Wochen; die längste Inkubation (50 Tage) betraf in diesem

---

<sup>1)</sup> Kürzlich hat HOLM aus dem pathologischen Institut des allgemeinen Krankenhauses in Hamburg einen Fall von Infektion mit *Malaria tropica* an einer Leiche, die bis zur Sektion 28 Stunden im Leichenkeller bei etwa 0° gelegen war, Mitteilung gemacht. Es ist hier sicherlich der niederen Temperatur zuzuschreiben, daß die Plasmodien die lange Zeit hindurch lebensfähig und infektionstüchtig geblieben sind. Die Infektion erfolgte in dem betreffenden Fall — es handelte sich um einen Diener des Institutes — beim Zunähen der Leiche. Es ist bemerkenswert, wie wenig Material hierbei zu einer Übertragung der Malaria ausgereicht hatte.

Material einen Quartanafall. Bei intravenöser Überimpfung pflegen die Inkubationen kürzer zu sein; sie schwanken zwischen zwei Tagen als Minimum und etwa 20 Tagen als Maximum und belaufen sich im Durchschnitt auf drei bis acht Tage.

Bei den neun erstbehandelten Fällen unseres Materials aus dem Jahre 1917 hatten sich — wie aus der betreffenden Veröffentlichung WAGNER-JAUREGGS zu entnehmen ist — die Inkubationen mit jeder weiteren Plasmodienpassage verkürzt, so daß bei der zweiten Generation (den Stammimpfling als erste gerechnet) die Inkubation durchschnittlich 17·5 Tage, bei der dritten Generation 12·3 Tage und bei der vierten 9·5 Tage zählte. Eine solche Gesetzmäßigkeit konnte aber bei den seit September 1919 bei uns in Verwendung befindlichen Tertianmalariastämmen nicht beobachtet werden. Wesentliche Verkürzungen oder auch Verlängerungen der Latenzperiode von irgendeiner Regelmäßigkeit in der Aufeinanderfolge haben im Laufe der zahlreichen Passagen nicht stattgefunden. Vielmehr wechselten hier innerhalb gewisser Grenzen längere und kürzere Inkubationszeiten in den verschiedenen Generationen ganz regellos miteinander ab.

DOERR und KIRSCHNER haben ausgeführt, daß die Inkubationszeit bei der Impfmalaria durch die Zahl der inokulierten Mikroben entscheidend beeinflusst werde und daß Schwankungen der Latenzperiode hauptsächlich von der eingepflichten Parasitenmenge abhängig seien. Je nach der letzteren würde die Zahl der pathogenen Mikroorganismen den die manifeste Infektion auslösenden Schwellenwert in den einen Fällen früher und in den anderen später erreichen. Dabei sei die Parasitenzahl des Impfblutes nicht allein bestimmend, sondern jene Quote der inokulierten Protozoen, die in die Zirkulation übertreten und sich dort in ungeschlechtlichem Entwicklungsgang fortpflanzen. Diese Quote sei sehr wechselnd, je nach den Schädigungen, die die Plasmodien während der Impfprozedur erfahren, je nach dem Ausmaß zufälliger Gefäßverletzungen bei der subkutanen Injektion, je nach den Stadien der einverleibten Parasiten u. dgl. Es sei daher möglich, daß unter ungünstigen Verhältnissen von Millionen überimpfter Parasiten nur eine die Infektion herbeiführt und unter günstigeren Bedingungen von wenigen Plasmodien des übertragenen Blutes fast alle fortkommen und sich weitervermehren.

So sehr zugegeben ist, daß die Beschaffenheit des Impfstoffes, die Menge der verimpften Parasiten, die Übertrittsmöglichkeiten derselben aus dem Unterhautzellgewebe in die Blutbahn, die Akkomodation derselben an das neue Milieu u. dgl. für die Inkubationsdauer als wichtige Faktoren in Betracht kommen, ergeben andererseits — wie ich gegenüber DOERR und KIRSCHNER anführen möchte — eine Reihe von Beobachtungen, daß auch die individuelle Disposition, die verschiedene Empfänglichkeit und Widerstandsfähigkeit der Impflinge für die Latenz-

periode maßgebend sein dürften<sup>1)</sup>. Denn in Fällen, wo je zwei Individuen unmittelbar nacheinander aus ein und derselben Spritze die gleiche Blutmenge<sup>2)</sup> nach der gleichen Technik und an korrespondierenden Stellen subkutan oder intravenös oder intrakutan injiziert bekamen, konnte die Inkubationszeit der beiden Fälle bei jeder dieser Impfmethode eine ganz verschiedene sein. So belief sich beispielsweise in zwei derart gleichzeitig mit dem gleichen Blutquantum auf intravenösem Wege geimpften Fällen die Inkubationsdauer des einen auf 14 und des anderen nur auf drei Tage; in anderen Fällen dieser Art waren manchmal auch noch größere Differenzen der Inkubationsperiode zu verzeichnen, gleichgültig ob die betreffenden Überimpfungen subkutan, intravenös oder intrakutan erfolgten. Es haben demzufolge die (sowohl an unserer Klinik wie anderwärts) immer wieder aufgenommenen verschiedenen Versuche, durch eine Abänderung der Technik der Malariaimpfung die so unregelmäßige, nicht selten innerhalb weiter Grenzen schwankende Inkubationsperiode im Interesse einer scharfen zeitlichen Abgrenzung einer Malariakur gleichmäßig und einheitlich zu gestalten, keineswegs zu dem angestrebten Resultate geführt, wenn auch nicht zu leugnen ist, daß bei jenen Versuchen manche recht bemerkenswerte Ergebnisse gezeitigt wurden.

## 6. Prodrome, Ausbruch, Verlauf und Höhe des Impfmalariafiebers.

Die Inkubationsperiode, die zwischen dem Ereignis der Impfung und dem Einsetzen der Malariaanfalle eingeschaltet ist, verläuft bei der hauptsächlich geübten subkutanen Impfmethode in der Regel beschwerdelos. Es werden weder Lokalreaktionen an der Einspritzungsstelle noch irgendwie namhaftere Allgemeinreaktionen beobachtet. Nur eine Minderzahl von Fällen zeigt in direktem Anschluß an die Impfinjektion einen vorübergehenden, als Eiweißfieber zu deutenden Temperaturanstieg. Ferner pflegen während der Inkubationszeit — speziell an den dem Einsetzen der eigentlichen Malariaanfalle (mit Schüttelfrost und hohem Fieber) unmittelbar vorangehenden Tagen — sehr häufig kurzdauernde prodromale subfebrile Temperaturbewegungen (bis zu 38° und gelegentlich auch darüber hinaus) von unregelmäßigem Verlauf sich einzustellen, die oft von mäßigem Schweißausbruch gefolgt sind, sonst aber mit keinerlei besonderen subjektiven Erscheinungen verbunden sind. Auch nach intravenöser Impfinjektion zeigt das Inkubationsstadium — abgesehen von

<sup>1)</sup> Auch MÜHLENS und KIRSCHBAUM sowie NONNE äußern sich im Sinne einer maßgebenden Bedeutung der Individualität und der persönlichen Empfänglichkeit des Impflings für die Inkubationsdauer bei der Impfmalaria.

<sup>2)</sup> Es war dabei stets gleichgültig, ob das Blut von einem fiebernden oder im fieberfreien Intervall befindlichen Kranken entnommen wurde.

einer im Gefolge derselben manchmal unter dem Bilde einer Kontinua auftretenden stürmischen Eiweißreaktion und den vorher genannten irregulär ablaufenden prodromalen leichten Temperaturanstiegen — ein komplikationsloses Verhalten. In einer größeren Reihe von Fällen, namentlich den intravenös geimpften, lassen sich bei genauer Untersuchung im dicken Tropfen schon vor dem Einsetzen der typischen Fieberanfalle Plasmodien im Blutpräparat nachweisen. In solchen Fällen können auch Überimpfungen, die noch während der Inkubationsperiode vorgenommen wurden, von einem positiven Ergebnis gefolgt werden.

Nach der Inkubationsperiode bricht das Malariafieber aus. Es ist manchmal nicht leicht, den ersten Fieberanfall gegenüber einer eben vorangegangenen prodromalen Temperatursteigerung, die namentlich zu Ende der Latenzzeit nicht selten einen höheren Grad erreichen kann, oder gegenüber dem nicht selten zu beobachtenden, durch mehr minder remittierenden oder Kontinua-Charakter ausgezeichneten, sogen. Anfangsfieber, auf dessen Vorkommen bei der Impfmalaria KORTEWEG unlängst aufmerksam gemacht hat<sup>1)</sup>, mit Sicherheit abzugrenzen. Man wird daher für den praktischen Zweck der Registrierung der Zahl der Malariaparoxysmen im allgemeinen jenen Fieberanfall als den ersten und von den folgenden Fieberattacken nur jenen als einen ausgesprochenen bezeichnen, der unter Schüttelfrost einsetzt, mit Schweißausbruch abschließt und im Stadium der Hitze die Höchsttemperatur von mindestens 39<sup>0</sup> zeigt<sup>2)</sup>.

Der Fieverlauf bei der Impfmalaria ist eigenartig. Er differiert im klinischen Typus in mehrfacher Hinsicht von dem der natürlichen Malaria. Trotz ausschließlicher Verwendung von Tertianmalaria für die Überimpfungen pflegten sowohl in unserem Material wie in dem der

<sup>1)</sup> KORTEWEG hat auf Grund seiner Beobachtungen über den Ablauf der Impfmalaria an 66 malariabehandelten Paralytikern der psychiatrisch-neurologischen Kliniken in Amsterdam angegeben, daß der eigentlichen Fieberperiode in einem Großteil der erstgeimpften Fälle ein sogenanntes Anfangsfieber vorausgeht bzw. durch dieses eingeleitet wird und daß dasselbe durch folgende Merkmale gekennzeichnet ist: es präsentiert sich als ein mehr oder weniger remittierendes Fieber, trägt den Charakter einer Kontinua, ist in einer Reihe von Fällen durch eine längere fieberlose Phase von den darnach erfolgenden intermittierenden Fieberanfällen getrennt und fehlt bei Fällen, die eine zweite Malariainfektion durchmachen, sowie bei Fällen, die früher einmal eine natürliche Malaria überstanden hatten. Wir können diese Mitteilung KORTEWEGE im wesentlichen bestätigen. Auch wir haben das Auftreten dieses eigenartigen Anfangsfiebers bei Fällen mit erstmaliger Malariainfektion oftmals beobachtet, ebenso das Fehlen desselben bei Fällen mit abermaliger Malariaerkrankung. Wir konnten jedoch nicht finden, daß dieses Anfangsfieber bei den Erstgeimpften von einer derartigen Häufigkeit wäre, daß man hier von einem regelmäßigen, typischen Befund sprechen könnte.

<sup>2)</sup> Es muß hier allerdings angeführt werden, daß auch vereinzelt hohe Fieberanstiege ohne Schüttelfrost zur Beobachtung gelangen.

anderen Autoren die Fieberverlaufsformen sehr variable zu sein. Die Fälle, in denen ein reiner Simplextypus der Malariaanfalle vorherrscht, sind in der Minderheit. Hingegen sind reine Duplextypen relativ häufiger. Das meist zu beobachtende Vorkommnis ist der Beginn mit Fieberanfällen von tertianem Ablauf und der langsame Übergang derselben unter zunehmend stärkerer Verkürzung der Intervalle, etwa vom vierten oder fünften Fieberanfall an, in einen Quotidiantypus. In vielen Fällen besteht eine irreguläre Periodizität in Form mannigfaltiger Übergänge und Mischungen von Tertian- und Quotidiananfällen und umgekehrt. Ante- und postponierende Typen mit verschiedenen langen Verfrühungen, bezw. Verspätungen im Einsetzen der Anfälle werden häufig beobachtet. Die Polymorphie der Fieberanfallsformen bei der Impfmalaria ist in einem späteren Kapitel noch näher ausgeführt.

Im Verlaufe der Impfmalariainfektion erreichen die Temperaturen in den Fieberanfällen, die mit Schüttelfrost einsetzen und mit Schweißausbruch enden, in der Regel sehr hohe Werte. Sie werden oft von Fiebertag zu Fiebertag höher. Wohl sieht man auch Fälle, die trotz Impfung vom gleichen Plasmodienstamm, mit gleicher Blut- und etwa gleicher Parasitenmenge, nach gleicher Methode und an denselben Körperstellen, erhebliche Differenzen in der Intensität der Fieberbewegungen und in der Höhe der Temperatursteigerungen zeigen können. Es handelt sich jedoch in solchen Fällen vermutlich um eine individuelle Verschiedenheit der Abwehr- und Immunvorgänge des Organismus als Ursache der differenten Fieberreaktionen. Im ganzen sind aber bei den Malariaanfällen Temperaturanstiege zu verzeichnen, wie man sie durch die künstliche Fiebertherapie (Tuberkulin, auch Typhusvakzine u. dgl.) gerade bei Paralytikern nur äußerst selten erzielen kann. Nur in relativ wenigen Fällen bleiben die Temperatursteigerungen auf dem Gipfel der Fieberanfälle unter  $40^{\circ}$ . In der Mehrzahl der Fälle kommen die Temperaturen (axillar gemessen) im Stadium der Hitze — besonders in den späteren Fieberanfällen — auf eine Höhe von  $40^{\circ}$  bis  $41^{\circ}$  bis  $41.5^{\circ}$ , manchmal auch bis auf annähernd  $42^{\circ}$ .

Dieses Verhalten verdient entsprechende Beachtung. Zunächst mit Rücksicht auf den von WEICHBRODT und JAHNEL auf experimentellem Wege erhobenen theoretisch interessanten Befund, wonach mehrere Male applizierte hohe Körpertemperaturen zwischen  $42$  und  $43^{\circ}$  (durch wiederholte Erwärmung des Versuchstieres in einem Thermostat von  $41^{\circ}$  Lufttemperatur erzielt) offenbar auf dem Wege direkter physikalischer Einwirkung imstande sind, einen künstlich erzeugten Kaninchenschanker zur Ausheilung und die Spirochäten zum Schwinden zu bringen<sup>1)</sup>. Ferner hat JAHNEL die parasitologische Erfahrung gemacht, daß in Gehirnen

<sup>1)</sup> Die Wärmeeinwirkung mußte nach der Angabe der Autoren eine

von Paralytikern, die zwei bis drei Tage vor dem Tode hohes Fieber hatten, bezw. an einer fieberhaften interkurrenten Erkrankung gestorben sind, fast nie Spirochäten zu finden waren. Besonders illustrativ ist diesbezüglich ein Paralytiker, bei dem 14 Tage vor dem an einer eitrigen, fieberhaften Pleuritis erfolgten Exitus durch Hirnpunktion Spirochäten festzustellen waren, hingegen nach dem Tode bei eingehender Untersuchung durch JAHNEL keine Spirochäten im Gehirn nachgewiesen werden konnten. Schließlich wird den hohen Körpertemperaturen seit langem auch eine heilsame Wirkung auf die Manifestationen der Syphilis im Sekundär- und Tertiärstadium zugeschrieben (KYRLE, JOSEPH, STÜCKGOLD<sup>1</sup>), GÄRTNER). Es soll mit diesem Hinweis — wie vielleicht irrtümlicherweise angenommen werden könnte — durchaus nicht gesagt sein, daß das hohe Fieber den wesentlichen Heilfaktor der Malariatherapie darstellt. Denn sowohl wir wie auch WEYGANDT, MÜHLENS und KIRSCHBAUM, NONNE und seine Mitarbeiter u. a. haben vollkommene Remissionen mit Wiederkehr der Berufsfähigkeit auch in Fällen gesehen, die keine besonders hohen Temperaturanstiege in den Fieberanfällen aufwiesen. Man wird daher die Stärke und die Häufigkeit des Fiebers nur mit entsprechender Reserve als Kriterium für das Eintreten eines kurativen Effektes bewerten dürfen. Unserer Ansicht nach ist das Fieber oder eigentlich der dieser klinischen Erscheinung zugrundeliegende biologische Vorgang keineswegs das ausschlaggebende Agens der Malariaimpfbehandlung, sondern nur eine — allerdings wichtige — Teilkomponente, nur einer der hauptsächlich wirksamen, in ihrem Wesen aber bisher noch unbekanntem Faktoren der Infektionstherapie.

### **7. Ausmaß der Malariawirkung. Zahl und Stärke der Fieberanfälle. Einwirkung kleiner Chiningaben auf die künstliche Malariainfektion.**

Wir lassen die Patienten je nach ihrem Alter und Stadium der Erkrankung in der Regel acht bis zehn ausgesprochene Fieberanfälle durchmachen. Es ist dies ein Fieberausmaß, das sich uns

wiederholte sein; war sie ungenügend, so verschwanden die Spirochäten nicht vollkommen und es vermehrten sich die wenigen hinterbliebenen Parasiten von neuem. Über den Heilungsvorgang des Kaninchenschankers unter Einfluß der hohen Temperaturen berichten sie folgendes: „In den meisten Fällen zeigt sich die Einwirkung der erhöhten Körperwärme auf die Spirochäten nicht sofort, sondern erst zwei Tage nach einer genügenden Wärmedosis, zuweilen jedoch etwas früher oder später. Das Verschwinden der Spirochäten vollzieht sich in der Weise, daß sie unbeweglich werden, rasch an Zahl abnehmen und schließlich in den Präparaten keine einzige mehr aufzufinden ist. Mit dem Verschwinden der Spirochäten beginnt die Rückbildung des Schankers, welche drei bis fünf Wochen bis zur völligen Abheilung beansprucht.“

<sup>1</sup>) STÜCKGOLD konnte bei einem einige Wochen alten, an einer Broncho-

empirisch im wesentlichen als die Dosis curativa und tolerata erwiesen hat. In Fällen, die einen guten Allgemeinzustand zeigen und das Fieber gut vertragen, warten wir auch zehn bis zwölf und vereinzelt auch mehr Fieberattacken ab.

Bei Einhaltung dieser Anfallszahl und bei entsprechender Indikationsstellung verläuft die Impfmalaria tertiana ohne Zwischenfälle und hat sich uns im Laufe der Erfahrungen als durchaus ungefährlich und gutartig erwiesen. Die subjektiven Beschwerden der Kranken sind im allgemeinen geringgradig und äußern sich hauptsächlich in Abgeschlagenheit, Mattigkeit, Kopfschmerzen und Appetitlosigkeit. Selbstverständlich muß während der Fieberperiode der Patient — es handelt sich ja meist um psychisch Defekte mit mangelhaftem Selbsturteil — unter ständiger ärztlicher Beobachtung gehalten werden. Insbesondere soll die Gefäß- und Herztätigkeit, die allenfalls vor der Kur einer eingehenden Prüfung zu unterziehen ist, grundsätzlich bei jedem Fiebernden genauestens überwacht und durch Verabreichung von Kardiaca (etwa zweimal 10 Tropfen Tinct. strophanti pro die u. dgl.) auf der Höhe der Anfälle unterstützt werden. Bei Herzerkrankungen empfiehlt es sich, schon vor Einsetzen des Malariafiebers und im Verlaufe desselben auch an den fieberfreien Tagen Herzmittel (Digitalis, Digipurat u. dgl.) darzureichen. Bei derartiger Vorsorge beträgt nach den Beobachtungen an unserem Material der Prozentsatz der Todesfälle an Herzkollaps im Fieberanfall kaum mehr als 1% der Gesamtbehandeltenzahl. Daß während der Fieberperiode im Interesse des therapeutischen Effektes Antipyretika nicht gegeben werden sollen, sei als selbstverständlich nur nebenbei erwähnt.

Bei manchen Kranken kann selbst unter sorgfältiger ärztlicher Kontrolle die Notwendigkeit eintreten, die Infektion schon nach einer kürzeren Zeit als üblich, bzw. nach einer geringeren Anzahl als acht bis zehn Fieberanfälle zu unterbrechen. Die Indikation für eine derartige vorzeitige Unterbrechung des Fiebers wird durch einen auffallend raschen Kräfteverfall, durch alarmierende Erscheinungen von Herzinsuffizienz, durch plötzlich einsetzende gastro-intestinale Störungen etwa in Form hartnäckigen Erbrechens und profuser Durchfälle u. dgl. gegeben sein. Anämie und Ikterus sind, soweit sie nicht bedrohlichen Charakter annehmen, nicht als Hinweis für einen Abbruch der Infektion anzusehen<sup>1)</sup>.

---

pneumonie verstorbenen luetischen Kinde bei genauer Untersuchung der Organe keine Spirochäten in denselben finden.

<sup>1)</sup> Ebenso wie in dem unserigen ist (nach MÜHLENS und KIRSCHBAUM) auch in dem großen Hamburger Behandlungsmaterial bei künstlichen Tertiana-Infektionen Schwarzwasserfieber nie beobachtet worden. Hingegen geben JOSSMAN und STEENAERTS an, in einem ihrer 100 Fälle während der Chininbehandlung einen zweitägigen Anfall von Schwarzwasserfieber gesehen zu haben. Bei dem Umstande, daß diese Angabe bisher in der schon ziemlich

Sie gehen gewöhnlich, selbst wenn man die erforderliche empirisch-therapeutische Fieberzahl in Gänze durchmachen läßt, nach Einleitung der Chininbehandlung prompt vorüber, ohne eine residuäre Schädigung zu hinterlassen. MÜHLENS und KIRSCHBAUM geben an, daß sie auch bei rascher und starker Zunahme der Parasitenmenge und bei reichlichem Auftreten von Pigment im peripheren Blut die Infektion bald zu unterbrechen pflegen; es bezieht sich dies aber — wie aus ihrer letzten Publikation zu entnehmen ist — namentlich auf die „leicht in die komatöse Form übergehenden Tropicainfektionen“.

Während der Fieberanfälle kommen die Kranken naturgemäß körperlich mehr oder weniger stark herunter und tritt nicht selten eine erhebliche Gewichtsabnahme ein. Es spielen sich ja im Zusammenhang mit der durchgemachten Infektion zweifellos einschneidende Abbauvorgänge im Organismus ab. Es ist aber höchst auffällig, wie rasch, selbst bei längerdauernder Malariainfektion mit zahlreichen Parasiten und sehr hoch ansteigenden Fieberanfällen, nach der medikamentösen Unterbrechung der Übergang in Genesung bezw. die Erholung von der künstlich erzeugten Infektionskrankheit gewöhnlich erfolgt und wie dann im Gefolge als Ausdruck eines nunmehr einsetzenden lebhaften Aufbaues eine oft erstaunliche Kräftigung des Gesamtorganismus und ein oft überraschendes Aufblühen des Kranken sich einstellen. Allerdings konnten in einzelnen Fällen nach Abschluß des Fiebers selbst noch einige Wochen vergehen, bis das Körpergewicht und der somatische Allgemeinzustand ihren früheren Stand erreicht haben.

In Fällen, in denen — etwa infolge eines im Vorhinein mäßigen Kräftezustandes u. dgl. — während des Fieberverlaufes im Zusammenhang mit den wiederholten Schüttelfrösten und den höheren Temperaturanstiegen stärkere Allgemeinerscheinungen sich geltend machen und in denen man so vor die ernste Entscheidung gestellt wird, entweder die Infektion mit Hinblick auf die komplizierenden, mehr oder minder bedrohlichen Allgemeinsymptome vorzeitig d. h. schon nach einer geringeren als der auf Grund der Erfahrung therapeutisch wirksamen Zahl von Fieberanfällen zum Abschluß zu bringen, oder in Anbetracht der schweren paralytischen Erkrankung die Fortsetzung des Malariafiebers dennoch zu wagen, kann man nach Untersuchungen, die an unserer Klinik über die Wirkung kleiner Chinindosen auf die Impfmalaria systematisch durchgeführt wurden, über dieses schwierige Dilemma in folgender zweckdienlicher Weise hinwegkommen. Durch eine einmalige Verabfolgung von 0·1 oder 0·2 g Chinin und im gegebenen Falle, d. h. falls

umfangreichen Literatur über die Malariaimpfbehandlung einzig dasteht, wird man für den Schwarzwasserfieberanfall des betreffenden Falles wohl ein bestimmtes ursächliches dispositionelles Moment verantwortlich machen dürfen.

die einmalige Gabe sich nicht ausreichend erwiesen hat, durch eine abermalige Verabreichung der gleichen Dosis<sup>1)</sup>, gelingt es zumeist, eine deutliche vorübergehende Abschwächung oder ein völliges transitorisches Aufhören der Fieberanfälle zu erzielen, ohne jedoch die Malariainfektion zu koupieren, so daß nach einer gewissen, selbst auf mehrere Tage ausdehnbaren Pause die Fieberanfälle spontan wiederkehren oder durch provokatorische Maßnahmen (z. B. eine intravenöse Injektion von 25 bis 50 Millionen Keimen der Besredkaschen polyvalenten Typhusvakzine oder eine intramuskuläre Injektion von 10  $cm^3$  einer 10prozentigen Natrium nucleinicum-Lösung) wieder hervorgerufen werden können. Während dieser Pause hat der etwa gefährdete Allgemeinzustand entsprechende Gelegenheit, sich inzwischens zu erholen und so den neuen Fieberanfällen wieder völlig gewachsen zu sein.

Es reagieren die fiebernden Kranken auf die kleinen Chinindosen durchaus nicht uniform, sondern es treten individuelle Verschiedenheiten in Erscheinung. Es lassen sich hier nach einer Zusammenstellung unseres einschlägigen Materiales durch KAUDERS folgende drei Gruppen, bzw. Reaktionsweisen auseinanderhalten: 1. Fälle, die bei einmaliger oder erst bei zweimaliger Verabreichung der kleinen Chiningabe von 0.1 bis 0.2 g vorübergehend fieberfrei bleiben, nach kürzerem oder längerem Intervall aber, während welchen der Parasitenbefund fast konstant ein positiver ist, entweder spontan oder unter Einfluß provokatorischer Maßnahmen wieder in typischer Anfallsserie zu fiebern anfangen; 2. Fälle, bei denen nach einmaliger oder erst nach zweimaliger Einnahme von 0.1 bis 0.2 g Chinin die Fieberanfälle zunächst mehr und mehr abgeschwächt werden und dann sistieren, ohne jedoch wiederzukehren oder durch provokatorische Prozeduren wieder herbeigeführt werden zu können; 3. Fälle, die nach ein- oder erst zweimaliger Verabfolgung der kleinen Chinindosis mit transitorisch verringerter Temperaturhöhe und in einer für eine Reihe von Tagen gemilderten Form bis zur üblichen Unterbrechung der Infektion durch die therapeutische Chininmedikation weiter fiebern. Zwischen den drei Gruppen gibt es naturgemäß Übergänge. Der Zeitpunkt der Darreichung der in Rede stehenden kleinen Chinindosis ist nicht gleichgültig. Als die günstigste Applikationszeit hat sich nach unseren Beobachtungen etwa die Mitte eines Intervalles zwischen zwei Fieberanfällen erwiesen, also jener Zeitpunkt, wo die heranwachsenden Parasitenformen am meisten labil sind, während die Zeit des Fieberanfalles selbst für die Verabfolgung dieser Dosis, bzw. die Erzielung des erstrebten Effektes nicht geeignet ist. Der durch die kleinen Chiningaben

<sup>1)</sup> Die abermalige Darreichung der kleinen Chiningabe soll nicht in unmittelbarer Aufeinanderfolge bzw. gleich am nächsten Tage erfolgen, da es sonst zu einer dauernden Unterbrechung der Fieberanfälle kommen kann.

erzielten temporären Abschwächung des Intensitätsgrades der klinischen Erscheinungen der Impfmalaria geht auch eine entsprechende episodische Abänderung des parasitologischen Blutbildes parallel<sup>1)</sup>.

Falls in dem einen oder dem anderen Falle infolge einer bestimmten teils vor Einleitung der Behandlung bereits bestandenen teils erst im Laufe des Malariafiebers sich ergebenden somatischen Indikation (bedenklicher Allgemeinzustand, kardiale Schwäche u. dgl.) doch die Entscheidung getroffen werden muß, schon nach einer geringeren als der erfahrungsgemäß kurativ wirkenden Dauer der Fieberperiode die Malaria ganz mit Chinin zu unterbrechen, so wird man, wenn der jeweilige Patient bis zum medikamentösen Abschluß der Infektion nicht mehr als etwa vier oder fünf Fieberanfälle durchgemacht hat, nach einer intervallären Pause von einigen Wochen<sup>2)</sup> neuerlich mit Malariablut impfen und die restlichen Fieberanfälle ablaufen lassen können, bis das empirisch festgelegte Ausmaß der Malariawirkung erreicht wurde.

### 8. Die Unterbrechung der Impfmalaria durch Chinin.

Die Impfmalaria unterscheidet sich durch ihre außerordentliche Chininempfindlichkeit wesentlich von der natürlichen Malariainfektion. Es ist das eine Tatsache, die nicht von vornherein zu erwarten war, und deren Feststellung erst die umfängliche Anwendung der Impfmalaria zu therapeutischen Zwecken ermöglicht hat. Denn wenn man hätte befürchten müssen, daß die behandelten Paralytiker ebenso wie viele an natürlicher Malaria Erkrankte trotz Chinin zeitlebens oder wenigstens durch Jahre Plasmodienträger bleiben, hätte man Bedenken haben müssen, eine größere Anzahl so Behandelter in die gesunde Bevölkerung hinaus zu lassen.

Die Chinindarreichung ermöglicht die Unterbrechung der künstlichen Tertianmalariainfektion zu jeder beliebigen Zeit. Sie wird bei unkompliziertem Ablauf der Infektion nach einer bestimmten Anzahl von acht bis zwölf Fieberanfällen (wie im vorangehenden Abschnitt ausgeführt wurde) eingeleitet, während welcher neben dem klinischen Befinden der Kranken auch das parasitologische Verhalten des Blutes genau zu kontrollieren ist. Nach Einsetzen der Chininmedikation verschwinden die Krankheitssymptome und die Plasmodien des Blutes in sehr kurzer

---

<sup>1)</sup> Bezüglich der parasitologischen Einzelheiten im Blutbilde der durch die kleinen Chinindosen beeinflussten Impfmalaria sei auf die kürzlich aus unserer Klinik erschienene einschlägige Veröffentlichung von KAUDERS verwiesen.

<sup>2)</sup> Die Dauer dieser intervallären Pause wird verschieden sein und zwischen zwei bis etwa acht Wochen und auch darüber variieren können. Während dieser Pause wird dem Kranken Gelegenheit geboten, sich von den etwaigen körperlichen Komplikationen während der Erstinfektion zu erholen, um so den Anforderungen der neuerlichen Infektion wieder gewachsen zu sein.

Zeit vollständig. In der Regel behandeln wir mit Chinin. bisulfuricum per os. Nur wenn es auf eine schnellere Wirkung ankommt, insbesondere wenn die Infektion rasch beseitigt werden soll, oder wenn die Verabreichung per os aus irgendwelchen Gründen, z. B. Erbrechen, auf Schwierigkeiten stößt, geben wir Chinin. bimuriaticum in der Dosis von 0·5 g intravenös (ein- bis zweimal täglich und im ganzen durch drei bis sechs Tage). Bei unseren erstjährigen Behandlungen verabfolgten wir in einer auf 17 Tage erfolgten Verteilung eine Gesamtmenge von 10 g Chinin in der Weise, daß der Patient zuerst drei Tage hindurch täglich zweimal 0·5 g Chinin. bisulf., die folgenden 14 Tage hindurch einmal täglich 0·5 g Chinin per os bekam. Wir sind aber auf Grund entsprechender Beobachtungen zur Überzeugung gekommen, daß auch kleinere Chiningesamtmengen und eine kürzere Dauer der Chininapplikation für eine völlige rezidivlose Ausheilung der Impfmalaria genügen müßten. Wir reduzierten daraufhin die Gesamtdosis des Chinins auf die Hälfte, d. h. auf 5 g, und den Zeitraum der Chininverabreichung auf sieben Tage, und geben so seit etwa Mitte 1922 das Chinin in folgender Weise: der Kranke erhält an den ersten drei Tagen oral zweimal 0·5 g Chinin. bisulfur. täglich, weiterhin nur noch an den vier folgenden Tagen je einmal 0·5 g Chinin intern. Es hat sich im Laufe der Jahre diese Dosierung als vollkommen ausreichend für eine prompte und dauernde Unterbrechung der Impfmalaria erwiesen. Selbst in Fällen, in denen wir ausnahmsweise eine größere Anzahl als zwölf Fieberanfälle haben durchmachen lassen, erfolgte bei einer Gesamtchininmenge von 5 g regelmäßig eine rasche, vollkommen rezidivfreie Heilung.

In der Hamburger psychiatrischen Klinik ist man einen ähnlichen Weg gegangen. Bei den ersten Behandlungen wurde nach MÜHLENS und KIRSCHBAUM die Gesamtmenge von etwa 15 bis 18 g Chinin in folgender Weise gegeben: Zunächst sieben Tage hindurch je 1·0 g; nachher sechs bis sieben Tage Pause; dann drei bis fünf Tage je 1·0 g; sechs bis sieben chininfreie Tage; wiederum drei Tage 1·0 g; sechs bis sieben chininfreie Tage und schließlich nochmals drei Tage lang je 1·0 g Chinin. Versuche einer Behandlung mit kleineren Chinindosen zeigten aber bald, daß auch geringere Tages- und Chininmengen ausreichen würden, um die künstliche Tertianainfektion vollkommen zu beseitigen. Gesamtchinindosen von 5·5 bis 8·5 g in Tagesquanten von 0·5 g bzw. zweimal 0·3 g genügten, um die Patienten ebenso schnell und dauernd von ihrem Fieber und von den Parasiten zu befreien wie bei Behandlung mit 1·0 g Dosen. Es führen nunmehr die Hamburger Autoren seit langer Zeit bei der Impftertiana die Chininmedikation folgendermaßen durch: sie verabreichen an drei bis fünf aufeinanderfolgenden Tagen 0·75 bis 1·0 g Chinin. hydrochlor. (die erste Dosis eventuell intramuskulär), dann nach je fünftägiger Pause noch zwei- bis dreimal je zwei Tage lang die gleiche Chinindosis; oder sie

geben drei Tage hindurch je 1·0 *g*, die drei folgenden Tage je 0·5 *g*, dann nach sechstägiger Pause durch fünf Tage je 0·5 *g*, nach abermaliger sechstägiger Pause vier Tage lang je 0·5 *g*, und schließlich nach einem weiteren Intervall von sechs Tagen durch drei Tage je 0·5 *g* Chinin. hydrochlor. In den so behandelten Fällen wurde stets ein völliges Schwinden des Fiebers und der Parasiten mit Rezidivfreiheit erzielt<sup>1)</sup>.

Man sieht, daß wir mit einer im vorhinein niedriger gewählten Tages- und Gesamtdosierung des Chinins, die im Laufe der Beobachtungen eine weitere wesentliche Einschränkung erfahren hatte, bei der Impfmalaria das Ziel vollkommener Heilung und Rezidivfreiheit in gleicher Weise erreichen, wie die Hamburger Autoren mit ihrer im Vergleich zur Anfangsgesamtdosis wohl ebenfalls reduzierten, aber doch für die künstliche Tertianainfektion nach unserer Beobachtung bezüglich Quantität und zeitlicher Ausdehnung immer noch übermäßigen Chinindarreichung.

PLEHN ist in der Herabsetzung der Chiningesamtdosis bei der tertianen Impfmalaria praktisch bisher am weitesten gegangen. Bei seinen früheren Behandlungsversuchen hatte er der Infektionsunterbrechung eine regelmäßige Rezidivprophylaxe angeschlossen, hat dies aber bald aufgegeben. Seine malariabehandelten Fälle bekommen im ganzen zwei Tage nacheinander 1·0 *g* Chinin. bimuriaticum intramuskulär und am dritten Tage noch 0·5 *g* und werden dabei völlig fieber- und parasitenfrei. Zeigen sich ausnahmsweise Parasiten noch am vierten Tage, so erhält der betreffende Patient in viertägigen Intervallen noch zwei- bis dreimal je 0·5 *g* Chinin. PLEHN sah bei dieser Medikation keinerlei Rückfälle.

Die von den anderen Autoren bei der Impfmalariabehandlung angewendeten Arten der Chininverabreichung decken sich im wesentlichen mit den eben angeführten Methoden.

<sup>1)</sup> Es ist bemerkenswert, daß das in vivo so prompt wirksame Chinin in vitro keine entsprechende Wirksamkeit entfaltet. MÜHLENS und KIRSCHBAUM haben schon seinerzeit angegeben, daß bei Zusatz einer bestimmten Menge einer Chinin-Kochsalzlösung 1 : 5000 zu gleichen Teilen defibrinierten Tertianablutes die Plasmodien nach zweistündiger Einwirkung nicht abgetötet werden. Bei weiteren Versuchen zeigte es sich, daß bei einer Mischung von 2 *cm*<sup>3</sup> defibrinierten Tertianablutes und 2 *cm*<sup>3</sup> einer Lösung von 1 *g* Chinin. hydrochlor. auf 5000 einer 0·45- oder 0·9prozentigen Kochsalzlösung, Aufbewahrung dieser Mischung durch 12 Stunden bei 37° C und nachheriger Übertragung mittels subkutaner Injektion auf zwei Fälle, in beiden ein positiver Imperferfolg zu erzielen war. Auch eine bei 37° C gehaltene Mischung von gleichen Teilen Tertianablutes und einer Lösung von Chinin 1 : 2500 hat sich nach fünf Stunden infektionsfähig erwiesen. Die beiden Autoren ziehen daraus für die Frage nach dem Mechanismus der Chininwirkung mit Recht den Schluß, daß dieselbe als eine indirekte aufzufassen sei und daß sie vermutlich auf einer Aktivierung von Immun- und Abwehrkräften im Organismus beruhe. Es wäre in dieser Hinsicht beispielsweise auch auf das Salvarsan hinzuweisen, das die verschiedenen Spirochätenarten in vivo abtötet, während es in vitro unwirksam ist.

JOSSMAN und STEENAERTS geben an, daß in der Berliner psychiatrischen Klinik in einer Reihe von malariabehandelten Fällen mit einem neuen Chininpräparat, dem Neopanchinal (einem komplexen Derivat der Chinarinde)<sup>1)</sup>, in einer Tagesdosis von durchschnittlich zwei Teelöffeln, die sechs bis vierzehn, im Mittel acht Tage hindurch verabreicht wurden, die gleiche Wirkung einer raschen und völligen Entfieberung mit negativem Plasmodienbefund erzielt wurde, wie mittels der gewöhnlichen Chininmedikation. In einem Falle trat schon nach dreitägiger Dosierung rezidivfreie Heilung ein (SCHILLING). Dieses Mittel bedarf aber noch einer weiteren Nachprüfung.

Wir haben in der ersten Zeit unserer Behandlungsversuche, als wir die starke Chininempfindlichkeit der Impfmalaria noch nicht näher kannten, aus praktischen Gründen die Forderung aufgestellt, einen malariabehandelten Kranken erst einige Wochen nach Beendigung der Chininbehandlung aus der Beobachtung zu geben, bis durch Anwendung irgendeiner der erprobten provokatorischen Maßnahmen (Milzbestrahlung, Injektion von polyvalenter Typhusvakzine, Aolan, Natrium nucleicum, Milch usw.) und durch wiederholte Untersuchung des Blutes im Ausstrich wie im dicken Tropfen die Infektions- und Parasitenfreiheit sichergestellt wurde. Da sich im Laufe der hundertfachen Erfahrungen diesbezüglich mit ausnahmsloser Regelmäßigkeit durchwegs negative Resultate ergeben haben, nahmen wir von diesem zeitraubenden Vorgehen späterhin Abstand und erachten jenes Postulat bei der Impfmalaria tertiana nunmehr für gegenstandslos.

Es darf aber die auffällige Empfindlichkeit der künstlichen Tertiana-infektion auf Chinin und ihre rasche Koupiierbarkeit durch das Mittel nicht etwa dazu verleiten, einen malariabehandelten Fall zur Entlassung kommen zu lassen, bevor die als zureichend befundene Chinindarreichung gabeschlossen ist.

### 9. Zur Frage einer spezifischen Nachbehandlung bei der Malariatherapie.

Nach Ablauf der empirischen Anzahl von 8 bis 12 typischen Fieberanfällen und nach der nun erfolgenden Unterbrechung der Impfmalaria durch Chininmedikation, pflegt zugleich mit dieser eine Neosalvarsanbehandlung einzusetzen. Der Patient bekommt an unserer Klinik ins-

---

<sup>1)</sup> Nach SCHILLING (Zentralbl. f. Neur. u. Ps., Bd. 35, S. 444) stellt das Neopanchinal ein hochkonzentriertes alkoholfreies Fluidextrakt der reinen Chinarinde dar. Sein Gehalt an reinem Chinin beträgt angeblich etwa 2·5%. Die verabreichte Dosis entspricht also etwa 0·25% Chinin. Versuchsweise wurde auch schon mit einer 0·125 Chinin enthaltenden Neopanchinaldosis ein beträchtlicher, allerdings vorübergehender Erfolg erzielt.

gesamt sechs Neosalvarsaninjektionen in einwöchentlichen Intervallen, die erste in der Dosis 0·3 g, die zweite von 0·45 g, die restlichen vier in der Dosierung von je 0·6 g. Die Gesamtmenge beträgt somit 3·15 g. Es kann dieselbe je nach der Toleranz der Kranken auch in mehreren kleineren Gaben und entsprechend kürzeren Intervallen zur Verabreichung kommen. In einer Reihe von Fällen haben wir versuchsweise das Neosalvarsan in der Dosierung von 0·15 g in ein- bis zweitägigen Zwischenräumen bis zur Erreichung der genannten Gesamtmenge von 3·15 g (ohne jegliche Nebenerscheinungen) verabfolgt. Die gleichzeitige Neosalvarsanapplikation sollte anfänglich einem doppelten Zwecke dienen: einerseits sollte sie gegen die inokulierte Malaria, andererseits auch gegen den paralytischen Krankheitsprozeß gerichtet sein. Die erste Indikation ist durch die Erfahrungen über die hohe Chininempfindlichkeit der Impfmalaria hinfällig geworden, so daß nur die zweite noch in Diskussion steht.

Es wäre die Frage aufzuwerfen, ob mit Hinblick auf den paralytischen Krankheitsvorgang die anschließende Darreichung von Salvarsan als eine spezifische Nachbehandlung überhaupt von essentieller Wichtigkeit sei. Dazu wäre folgendes zu sagen. Auf Grund mehrfacher Erfahrungen haben sich mir im Laufe der Zeit gewisse grundsätzliche Bedenken hinsichtlich der Notwendigkeit aufgedrängt, der Malariatherapie im besonderen und der Infektionstherapie im allgemeinen eine ausgiebigere Salvarsanbehandlung anzuschließen. WAGNER-JAUREGG glaubte schon bei der Tuberkulin-Quecksilbertherapie die Beobachtung zu machen, daß die Remissionen bei den nur mit Tuberkulin-Quecksilber behandelten Paralytikern durchschnittlich dauerhafter waren als bei den außerdem noch mit Neosalvarsan behandelten, so daß der Eindruck sich geltend macht, als wenn die der unspezifischen Therapie angeschlossene Salvarsanbehandlung zwar nicht das Eintreten und die Vollständigkeit, aber die Dauer der sich etablierenden Remission beeinträchtigen würde. WEYGANDT und KIRSCHBAUM in Hamburg haben in ihrem großen malariabehandelten Paralytikermaterial bei einem Teile desselben keine Salvarsannachbehandlung in Anwendung gebracht und bei einer anderen Gruppe der Kranken nach der Malariaunterbrechung Salvarsan intravenös oder endolumbal appliziert, haben aber bei den letzteren keine wesentlichen Vorteile gegenüber den nach der Malariakur spezifisch nicht nachbehandelten Fällen gesehen. KIRSCHBAUM und KALTENBACH teilen mit, daß in den Fällen, die nach Malariatherapie Remissionen bekamen, diese zumeist ohne Nachbehandlung eintraten und daß es insbesondere nicht etwa die spezifische Nachbehandlung gewesen ist, die dieselben herbeiführte<sup>1)</sup>. REESE und PETER aus der NONNESCHEN Klinik geben an, daß

<sup>1)</sup> In der WEYGANDTSCHEN Klinik wurde bei den malariabehandelten Fällen auch Quecksilber teils in Inunktionsform teils in Form von Injek-

sie bei den malariabehandelten Paralytikern jegliche Salvarsantherapie vermeiden, „um den eventuell ungünstigen Einfluß des Salvarsans auf die Paralyse auszuschalten“<sup>1)</sup>. JOSSMANN und STEENAERTS haben nur in einer geringen Zahl ihrer malariabehandelten Paralysefälle spezifisch nachbehandelt, „ohne daß sich danach wesentliche Änderungen in der Konfiguration der Remissionen oder dem Verlauf des paralytischen Prozesses gezeigt hätten“. Auch eine Reihe unserer malariabehandelten Fälle, bei denen die Salvarsannachbehandlung aus inneren oder äußeren Gründen entweder ganz unterblieb oder nicht vollständig ausgeführt wurde, boten dessenungeachtet Remissionen gleicher Art dar wie die mit Salvarsan nachbehandelten Fälle. Histologische Untersuchungen, die an unserer Klinik von STRÄUSSLER und KOSKINAS in zu Ende der Fieberperiode oder unmittelbar nach der Unterbrechung der Impfmalariainfektion — also jedenfalls vor Einleitung einer Salvarsannachkur — interkurrent verstorbenen Fällen durchgeführt wurden, zeigten, daß die anatomische Remission unmittelbar an die Wechselfieberanfalle sich anschließt und daß die Rückbildung der anatomischen Veränderungen, allerdings nicht der klinischen Symptome, hauptsächlich auf die Malariainfektion zu beziehen ist. Es ist in diesem Zusammenhang noch bemerkenswert, daß von den ersten neun malariabehandelten Paralytikern aus dem Jahre 1917 acht Fälle seinerzeit als Gesamtdosis nicht mehr als 1.35 g Neosalvarsan (im ganzen drei Injektionen in der Dosierung 0.3 bis 0.45 bis 0.6 g in einwöchentlichen Intervallen) erhalten haben und daß nichtsdestoweniger von diesen acht Fällen drei ihre volle Remission und vollständige Berufsfähigkeit in andauernd unveränderter Weise bis auf den heutigen Tag bewahrten.

Es ergibt sich demnach die Schlußfolgerung, daß das Eintreten einer Remission nach Malariabehandlung schon durch die Reaktion des Organismus auf die künstlich erzeugte Infektion allein zustande kommen kann. Es vermag auch die spezifische Nachbehandlung dieser oder jener Applikationsart nach meinen Erfahrungen durchaus nicht die Entwicklung der mittels des Malariabehandlungsverfahrens erstrebten Remission zu beschleunigen. Wenn wir also bei der Paralyse der Malariakur eine Salvarsannachbehandlung in dem oben angegebenen Rahmen folgen lassen, so ist es im Sinne der eigenen und der angeführten Beobachtungen der Autoren fraglich, ob die Erwartung eines wesentlicheren antiparalytischen Pluseffektes gerechtfertigt ist. Vielmehr wäre nach meinem

---

tionen als Nachbehandlung in Anwendung gebracht, es zeigten sich aber dabei ebensowenig nennenswerte Vorteile wie bei der Salvarsannachbehandlung.

<sup>1)</sup> In der NONNESCHEN Nervenlinik wird bei den malariabehandelten Paralysen als Nachbehandlung eine sechs- bis achtwöchige Hg-Schmierkur mit einer täglichen Dosis von 4 g Quecksilber durchgeführt.

Dafürhalten — solange nicht durch weitere Untersuchungen ein anderes Ergebnis gezeitigt wird — die hauptsächliche Indikation für die Anwendung einer Salvarsannachkur bei der Malariatherapie der Paralyse in ihrer gerade bei den malariabehandelten Fällen so ausgeprägten roborierenden Einwirkung und in ihrem fördernden Einfluß auf die körperliche Erholung der Patienten von der durchgemachten künstlichen Infektionskrankheit zu erblicken<sup>1)</sup>.

Letzten Endes könnte die Frage, ob eine Salvarsan- oder eine andere spezifische Nachbehandlung nach der Malariakur angezeigt ist, nur auf empirischem Wege, durch vergleichende Versuche, gelöst werden. Solche Versuche sind an unserer Klinik im Gange. Sie wurden nach derselben Methode ausgeführt, wie die seinerzeitigen WAGNER-JAUREGGSCHEN Versuche, die Wirkung des Tuberkulins auf den paralytischen Prozeß zu studieren (siehe pag. 10). Es wurden wahllos nach der Reihe der Aufnahmen je ein Paralytiker nur mit Malaria, der zweite mit Malaria plus Salvarsan behandelt. Diese an einem größeren Materiale durchgeführten Versuche sind insofern noch nicht abgeschlossen, als ja auch die etwa eintretenden Rückfälle zu berücksichtigen sind; hiezu ist die Zeit seit Abschluß der Versuche zu kurz. Nach dem vorläufigen Resultate ergibt sich ein gewisses Plus an Remissionen zugunsten der mit Salvarsan nachbehandelten Fälle. Es wäre wünschenswert, daß solche Versuche auch an anderen Stationen, die über ein großes Paralytikermaterial verfügen, durchgeführt würden.

Im Anschluß an die erwähnten zwei Serien wird ferner an unserer Klinik an einem ebenso großen Materiale eine Modifikation der Salvarsannachbehandlung auf ihren Wert geprüft. Bekanntlich haben DERCUM und seine Schüler GILPIN und EARLY gezeigt, daß man dieselben Einwirkungen auf den paralytischen Prozeß, die SWIFT und ELLIS ihrer Methode der endolumbalen Injektion von salvarsaniertem Serum zuschreiben, auch durch bloße, wiederholt ausgeführte Lumbalpunktionen mit gleichzeitiger Entleerung größerer Mengen von Liquor erzielen kann. DERCUM nennt diese Methode „spinale Drainage“. In Anlehnung an dieses Verfahren haben wir in der erwähnten dritten Serie Paralytiker nach Abschluß der Malariakur einmal wöchentlich lumbal punktiert mit Entleerung von 25 bis 40  $cm^3$  Liquor und verabfolgten wenige Minuten nach der erfolgten Punktion eine intravenöse Neosalvarsaninjektion in den früher angegebenen Dosierungen, im ganzen sechs In-

---

<sup>1)</sup> Von diesem Gesichtspunkt aus pflegten wir auch bei den nicht luogenen Erkrankungen (wie multiple Sklerose, postenzephalitischer Parkinsonismus, Dementia praecox), in denen wir die Malariaimpfbehandlung versuchsweise durchführten, zugleich mit dem Einsetzen der Chininmedikation eine Serie von Neosalvarsaninjektionen zu verabreichen.

jektionen. Der Gedanke dabei war, daß möglicherweise bei der Reproduktion der entnommenen Zerebrospinalflüssigkeit das Neosalvarsan — vielleicht noch in unveränderter Form — leichter aus dem Kreislauf in den Liquor übertreten könnte. Aber auch das Ergebnis dieser Serie ist noch nicht spruchreif.

### 10. Die nosologische Sonderstellung der Impfmalaria.

Die klinische Erscheinungsform der Impfmalaria tertiana, die selbst bei sehr zahlreichen ununterbrochenen Menschenpassagen des verwendeten Plasmodienstammes im wesentlichen die gleiche bleibt, differiert in einigen Grundzügen auffallend vom klinischen Gepräge der natürlichen Malariainfektion. Vor allem zeigt sie nach unseren ausgedehnten Beobachtungen und nach übereinstimmender Erfahrung anderer Autoren in der Regel einen milderen, benigneren Verlauf als die gewöhnliche Malaria, was unter anderem vielleicht darin seine Erklärung haben mag, daß die hier ausschließlich in ungeschlechtlicher Weise sich fortpflanzenden Parasiten dadurch weniger resistent geworden sind.

Die nosologische Verschiedenheit zwischen der Impf- und der natürlichen Malaria tritt namentlich im Verhalten der Fieberanfälle nach Ausbruch der inokulierten Infektion zutage. Dieses ist bei grundsätzlich kontinuierlichem Rhythmus des Malariafiebers (Fieberanfall — Fieberremission — Fieberanfall) in den jeweiligen Fällen ein durchaus wechselndes und ungleichmäßiges. Die Polymorphie des Fieverlaufes ist kaum deskriptiv darzustellen. Ein reiner Tertiantypus der Fieberanfälle etwa nach Art der in den Lehrbüchern sich vorfindenden Kurvenabbildungen kommt als eine die ganze Fieberperiode durchhaltende Verlaufsform nur selten vor. Der Minderzahl der Fälle, die die ganze Fieberzeit hindurch ein typisches Tertianfieber (Tertiana simplex) darboten, steht auf der anderen Seite eine gleichfalls unbeträchtliche (wenn auch relativ größere) Gruppe von Fällen gegenüber, die vom ersten Fieberanfall an bis zur Unterbrechung der Infektion durch Chinin einen reinen Quotidiantypus (Tertiana duplex) zeigten. Zwischen diesen beiden regelmäßigen Formen der Periodizität finden sich verschiedene Übergänge und Zwischenformen bis zum regellosen Abwechseln von Tertian- und Quotidiananfällen. Das häufigste Vorkommnis ist der Beginn mit Anfällen vom Tertiantypus und der allmähliche Übergang derselben, unter zunehmender Verkürzung der Zwischenzeiten um einige Stunden, gewöhnlich vom vierten oder fünften Fieberanfall an, in einen Quotidiantypus, der dann bis zur medikamentösen Unterbrechung der Infektion sich nicht mehr ändert, hin und wieder aber mit einem Anfall vom Simplextypus noch abwechseln kann. Nicht selten setzen die Fieberanfälle von vornherein im Duplextypus ein, werden dann bald von Anfällen mit

Tertianintervallen abgelöst, um wieder in quotidiane Form überzugehen. Die Dauer der einzelnen Fieberanfalle zeigt ebenfalls manche Eigentümlichkeiten. In der Mehrzahl der Fälle entspricht sie mehr oder minder dem bei natürlichen Infektionen zu beobachtenden Verhalten. In manchen

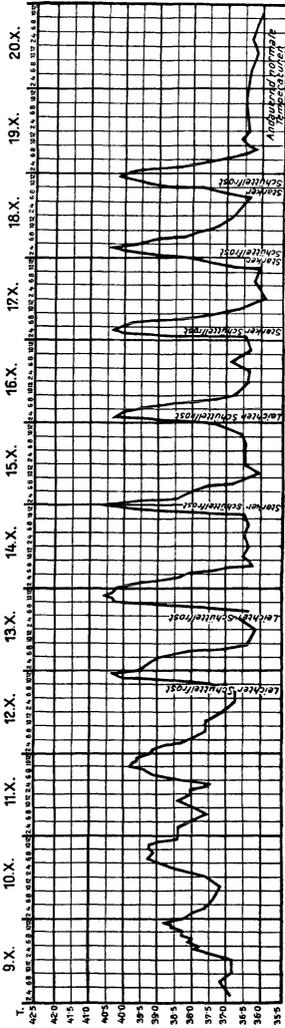


Abb. 1. Malariaimpfung am 2. Oktober 1924. Fieberverlauf.  
Ab 19. Oktober 1924 Chinindarreichung.

Fällen aber weisen die einzelnen Fieberanfalle eine Ausdehnung über einen Zeitraum von 16 bis 24 Stunden und auch darüber auf. Es kann dies sowohl in den ersten als auch in den späteren Fiebertagen vorkommen, einmal isoliert, ein anderesmal aufeinanderfolgend. In letzterem Falle kann es zwischen dem einen und dem anderen Anfall zu einem so kurzen fieberfreien Intervall kommen, daß der intermittierende Charakter des Fiebers in solchen Zeiten fast verwischt wird. In manchen Fällen können nach einer Serie von Fieberanfällen die Attacken spontan für einige Tage aussetzen, um dann mit oder ohne prodromale Temperatursteigerung von selbst oder unter Anwendung provokatorischer Mittel (Injektion von Typhusvakzine, Aolan oder Natrium nuclein.) in gleichem oder anderem Typus als vorher wiederzukehren.

Diese Variabilität und Atypie im Verhalten des Fieberverlaufes steht nicht in entsprechendem Einklang mit der konstanten Generationsdauer der Tertianaplasmidien. Ihre Erklärung ist vielleicht durch den mikroskopischen Befund, wenigstens zum Teil, gegeben. DOERR und KIRSCHNER konnten schon seinerzeit an unserem Behandlungsmaterial in den die überwiegende Mehrzahl darstellenden Fällen mit unregel-

mäßiger Periodizität stets eine Verschiedenheit der Entwicklungsstadien der Parasiten, beispielsweise amöboide Formen und typische Tertianarings nebeneinander, im Blutpräparat feststellen. Diese Polymorphie ließ sich seither an den aus den verschiedenen Phasen des Infektionsverlaufes gewonnenen Malaria Blutpräparaten in unserer Klinik (wie

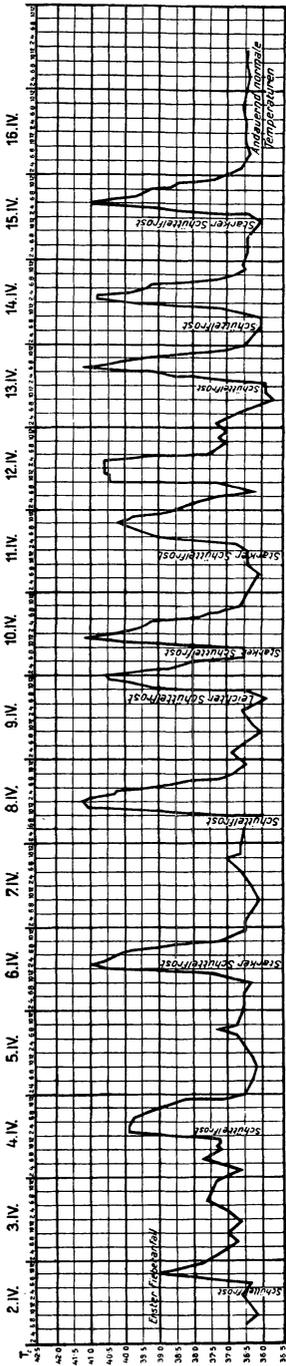


Abb. 2. Malariaimpfung am 27. März 1922. Fieberverlauf.  
Ab 15. April 1922 Chinindarreichung.

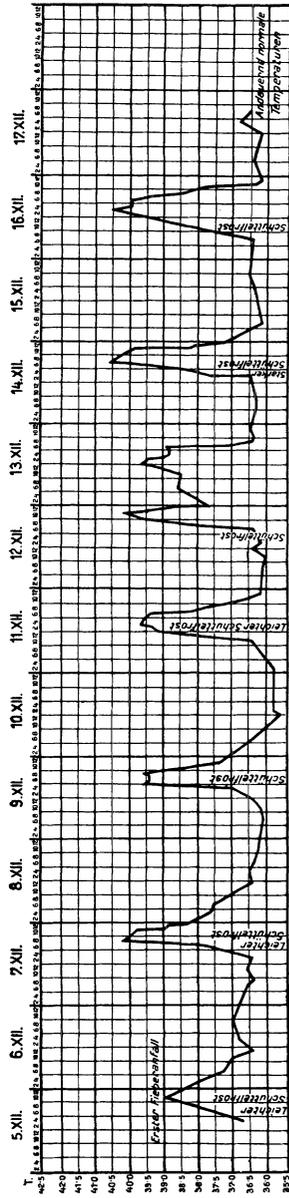


Abb. 3. Malariaimpfung am 24. November 1920. Verlauf der Fieberanfälle.  
Ab 17. Dezember 1920 Chinindarreichung.

auch anderwärts) immer wieder bestätigen: Junge Schizontenstadien neben amöboiden und ausgereiften Formen, sowie gleichzeitig mannig-

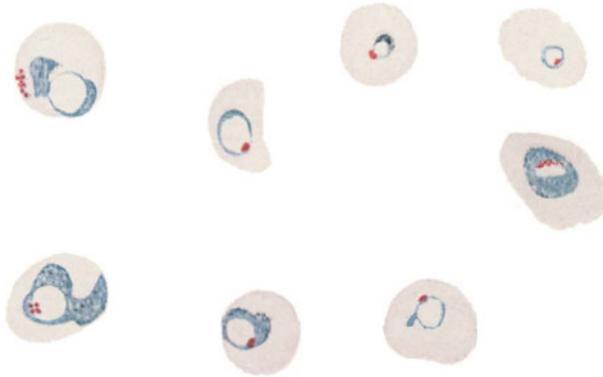


Abb. 4. Ein Bild nach einem Blutpräparat, das aus einem Fieberanfälle (nach der Akme) stammt.

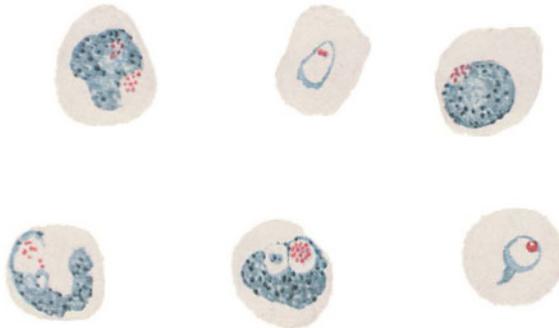


Abb. 5. Ein Bild nach einem Blutpräparat, das aus der Mitte eines fieberfreien Intervalles gewonnen wurde.

faltige Übergangs- und Zwischenstadien. Die beiden Abbildungen (Fig. 4 und 5), von denen die eine nach einem Blutpräparat, das aus einem Fieberanfälle (nach der Akme) stammt, die andere nach einem aus der

Mitte eines fieberfreien Intervalles gewonnenen Präparate hergestellt wurde, stellen dies in gut erkennbarer Weise dar. Man kann daher mit DOERR und KIRSCHNER annehmen, daß die Überimpfung eines so ungleichartige Reifungsformen der Plasmodien enthaltenden Blutes bei den Empfängern eine Interferenz der pyrogenen Schizogonien zur Folge haben müsse. „Mit dem Stich einer infizierten Anopheles gelangen“ — wie DOERR und KIRSCHNER ausführen — „jedenfalls nur die gleichalterigen resp. gleich weit entwickelten Sporozoiten in den menschlichen Organismus; sie werden überdies direkt ins Blut eingeschwemmt, sind frei beweglich und können daher sofort und annähernd gleichzeitig in Erythrozyten einwandern und sich dort synchron zu Schizonten heranbilden.“ Hingegen werden bei unseren auf dem Wege fortlaufender Überimpfung plasmodienhaltigen Blutes mittels Einspritzung in das Unterhautgewebe vor sich gehenden künstlichen Infektionen verschiedene endoglobuläre Entwicklungsstadien übertragen. Der aus der Subkutis in die Blutbahn des Impflings eindringende Betrag von mit Plasmodien infizierten Erythrozyten des Blutspenders ist von dem Ausmaß der Läsionen kleiner subkutaner Gefäße während des Aktes der Impfinjektion abhängig. Ein Teil der Parasiten geht zweifellos samt den sie einschließenden Wirtszellen im Gewebsparenchym bald zugrunde. Von den in die Zirkulation gelangten endoglobulären Mikroben übersteht vermutlich wieder nur ein Teil „das Trauma des Milieuwechsels“. So werden „aus dieser lediglich vom Zufall beherrschten Auslese schließlich sehr wenige und ungleichaltrige Plasmodien hervorgehen, welche die Stammformen der folgenden Schizontengenerationen darstellen“. Es ist wohl ohne weiteres klar, daß auf diesem Wege alle möglichen Fiebertypen, eine reine und gemischte, eine reguläre und irreguläre Periodizität in Erscheinung treten können.

Eine weitere auffallende Erscheinung, die die artifiziellen Malariainfektionen von den natürlichen unterscheidet, ist das Verhalten der inneren Organe, insbesondere der Milz und der Leber. Es ist uns schon in der ersten Zeit der Malariatherapie aufgefallen, wie häufig Milzschwellungen bei der Impfmalaria fehlen. Nur in der Minderzahl unserer malaria-behandelten Fälle ließ sich eine erhebliche Milzvergrößerung feststellen. (Sie ging dann mit Einleitung der Chininmedikation rasch zurück.) In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle hingegen war ein Milztumor durch Palpation und Perkussion überhaupt nicht oder nur in kaum nennenswerter Weise nachweisbar. Das so häufige Fehlen von Milzschwellungen bei der künstlichen Malaria wurde auch von anderer Seite (WEYGANDT, MÜHLENS und KIRSCHBAUM, NONNE u. a.) konstatiert. Bei Reinfektionen scheinen Milztumoren wohl etwas häufiger zu sein, erreichen aber doch auch hier keine beträchtlichere Größe. Leberschwellungen waren gleichfalls verhältnismäßig selten zu finden. Das sehr

seltene Vorkommen von wesentlicheren Milz- und Lebervergrößerungen ließ sich in den interkurrent während oder nach der Malariakur ad exitum gekommenen und zur Sektion gelangten Fällen auch autoptisch bestätigen.

Auch unsere parasitologischen Beobachtungen, die in zeitlich und numerisch ausgedehnten Untersuchungen gewonnen wurden, deuten in der Richtung einer Andersartigkeit der Impftertianmalaria gegenüber der natürlichen Malaria tertiana hin. Zunächst fällt es auf, daß bei der Impfmalaria die mikroskopischen Blutbilder, selbst auf der Höhe der Infektionskrankheit, im allgemeinen erheblich geringere Plasmodienmengen aufweisen<sup>1)</sup> und daß die Parasiten weniger reichliches Pigment entwickeln, als man es bei der gewöhnlichen Malariainfektion zu sehen pflegt. Neben diesem quantitativen Moment tritt aber als eine besondere Eigentümlichkeit der künstlichen Tertianainfektion die geringe oder fehlende Fähigkeit zur Gametenbildung hervor. Schon DOERR und KIRSCHNER, unsere früheren bakteriologischen Mitarbeiter, wiesen auf Grund ihrer Beobachtungen an unseren Plasmodienstamm aus der Zeit der ersten 33 Passagen auf die ausgeprägte Gametenarmut des Blutbildes bei der Impfmalaria hin. Sie schrieben in ihrer 1921 erschienenen Arbeit: „Trotzdem wir das Blut bei jedem Patienten wiederholt und sehr genau im dicken Tropfen wie im gefärbten Ausstrich untersuchten, fanden wir nur in sehr wenigen Fällen Gameten und auch dann erst nach dem achten oder zehnten Anfall.“ Bei den fortgesetzten Nachprüfungen der beiden an unserer Klinik in Verwendung befindlichen, in ununterbrochener Menschenpassage ständig weiter gezüchteten Tertianastämmen hat sich bei sehr genauer Untersuchung die Spärlichkeit der sexuellen Formen des Parasiten, selbst in Fällen stärkster Vermehrung der asexuellen Formen im peripheren Blute, mit konstanter Regelmäßigkeit immer wieder feststellen lassen. Ja es ist die ursprüngliche Gametenarmut in beiden Plasmodienstämmen (von denen der ältere die hundertste Generation bereits überschritten hat) im Laufe der Zeit von einem ausgesprochenen Gametenmangel gefolgt worden. Denn während der letzten zwei Jahre konnten in zahllosen Präparaten bei wiederholter gründlicher Durchsicht so viel wie keine Gameten mehr nachgewiesen werden<sup>2)</sup>. Zumindestens fand sich kein Präparat, in dem sie mit einiger Sicherheit agnosziert werden konnten. Da bei den Ausgangsstämmen sowie bei den anfänglichen Passagen derselben Makrogameten und Mikrogametozyten noch deutlich beobachtet werden konnten, so könnte man die zunehmende Gametenspärlichkeit und den schließlichen

<sup>1)</sup> Schon der bloße Parasitennachweis erfordert nicht selten eine längere gründliche Durchsicht der Ausstrichpräparate.

<sup>2)</sup> Neulich hat auch PLEHN bei dem von ihm verwendeten Plasmodienstamm fehlende Gametenbildung beobachtet, welche Eigenschaft von demselben durch viele Passagen beibehalten wurde.

Gametenmangel in den späteren Passagenstämmen vielleicht als das biologische Ergebnis eines Aufhörens des geschlechtlich-sporogonischen zugunsten eines alleinigen ungeschlechtlich-schizogonischen Entwicklungsganges auffassen. Die unter gewöhnlichen Infektionsbedingungen der geschlechtlichen Fortpflanzung dienenden generativen Parasitenformen sind unter den vorliegenden künstlichen Verhältnissen — ihrer natürlichen Bestimmung verlustig geworden — gleichsam einer degenerativen Atrophie anheimgefallen. Es präsentiert sich demnach die Einbuße oder der Verlust des Vermögens zur Umwandlung der Plasmodien in sexuelle Formen, die Gametenarmut bzw. der Gametenschwund, als ein spezifisches Merkmal der Impftertianmalaria<sup>1)</sup>.

Die Sonderstellung der Impfmalaria äußert sich weiter in der erstaunlichen Empfindlichkeit derselben gegenüber Chinin und in ihrer vollständigen Heilbarkeit. DOERR und KIRSCHNER heben auf Grund ihrer Beobachtungen an unserem Material die außerordentlich leichte Heilbarkeit der künstlichen Malariainfektion durch Chininmedikation gegenüber dem bekannten Versagen der Chinintherapie bei der Kriegsmalaria und dem dadurch bedingten ständigen Ansteigen der verordneten Chiningaben besonders hervor<sup>2)</sup>. Meist genügte in unseren Fällen schon die erste Tagesverabreichung von zweimal 0.5 g Chinin. bisulf. oder hydrochlor., um ein völliges Aufhören des Malariafiebers zu erzielen und um Plasmodien im Ausstrich wie in dicken Tropfen nicht mehr nachweisen zu können. Und wenn am ersten Chinintag ausnahmsweise noch ein Temperaturanstieg sich einstellte, so folgte dann auf den zweiten Chinintag mit zuverlässiger Promptheit dauernde völlige Anfallsfreiheit und Parasitenfreiheit des peripheren Blutes. Die auffällige Überempfindlichkeit unserer künstlichen Tertianmalaria hat uns vor mehr als zwei Jahren veranlaßt, die bis dahin beobachtete, ohnehin bescheiden bemessene Dauer (17 Tage) und Gesamtdosis (10 g) der Chininkur auf die Hälfte zu reduzieren. Und es ist auch von einem theoretischen Gesichtspunkte fraglich, ob der jetzt in Anwendung befindliche Modus der

<sup>1)</sup> Daß dabei die Parasiten während der so zahlreichen und einen so langen Zeitraum hindurch vor sich gehenden Passagen sonst völlig gleichartig geblieben sind und ihre Pathogenität und Morphologie in unveränderter Weise bewahrten, ist schon an einer früheren Stelle deutlich hervorgehoben worden. Die Schizogonie zeigte stets den gewöhnlichen Verlauf, die Schizonten ihre typischen Entwicklungsstadien (Ringe, amöboide, Teilungsformen), das Chromatin ihr charakteristisches Verhalten, die herangewachsene Parasitenformen einschließenden Erythrozyten eine entsprechende Vergrößerung und Abblassung. Eine etwaige Umbildung in eine andere Plasmodienart im Sinne der unitarischen Lehre hat nie stattgefunden.

<sup>2)</sup> Zuletzt haben YORKE und MACFIE in England auf die rasche und sichere Heilbarkeit der von Mensch zu Mensch verimpften Malaria und den ausgesprochenen Gegensatz derselben zu der durch Anophelen übertragenen Infektion hingewiesen.

Chininverabreichung (5 g auf 7 Tage verteilt) in seinem vollen Umfange unbedingt notwendig sei. Einschlägige von mir auf der Klinik gemachte Erfahrungen und eigens darauf gerichtete seinerzeitige Untersuchungen zeigten, daß auch 2 bis 3 g, in manchen Fällen selbst 1 bis 2 g Chinin, vielleicht auch noch weniger, zur restlosen Ausheilung der Impfmalaria hinreichen würden<sup>1)</sup>. Es gelang nach der medikamentösen Unterbrechung der Infektion in keinem Falle, durch die verschiedenen provokatorischen Maßnahmen, wie Milzbestrahlung, Injektionen von Typhusvakzine, Aolan, Natr. nuclein., Milch usw., einen typischen Malariaanfall wieder auszulösen. Es trat nach einer derartigen Injektion wohl die übliche Fieberreaktion ein, zu einer wirklichen Malariaattacke ist es aber weder anschließend noch in der Folgezeit gekommen und das Blut zeigte einen andauernd negativen Plasmodienbefund. Auch bei den Obduktionen von malariabehandelten, in früheren oder späteren Monaten nach der Kur interkurrent verstorbenen Fällen erwiesen sich stets die inneren Organe frei von echten Residuen der überstandenen Malariainfektion.

Schließlich ist noch folgender wesentlicher Unterschied zwischen der natürlichen (durch Anophelesstich herbeigeführten) Malaria und den künstlichen Tertianainfektionen hervorzuheben. Gegenüber der so häufigen Redizivneigung der ersteren kommen Malariarückfälle bei der letzteren nach hinreichender Chininmedikation nie vor. Seit unseren ersten Behandlungsversuchen aus dem Jahre 1917 ist bei keinem der behandelten Fälle ein Rückfall eingetreten. Ferner ergaben die bei ihnen mehr oder minder lange nach Abschluß der Kur gelegentlich ausgeführten Kontrolluntersuchungen im Ausstrich wie im dicken Tropfen ausnahmslos Parasitenfreiheit. Sämtliche Autoren, die über die Malaria-therapie der Paralyse Erfahrungen gesammelt haben, berichten, daß Rückfälle der Malaria tertiana bei ihren Behandelten nicht beobachtet worden sind. Nach MÜHLENS und KIRSCHBAUM zeigte sich selbst bei Fällen, die seinerzeit, eine Reihe von Jahren zuvor, nach längerem Tropen- und Subtropenaufenthalt schwere Malaria mit mehreren Rückfällen durchgemacht hatten, nach künstlicher Tertianainfektion und entsprechender Behandlung durch Chinin völlige Rezidivfreiheit.

Die Frage nach dem Umstande, dem die erörterte Empfindlichkeit der Impfmalaria gegenüber Chinin zuzuschreiben wäre, läßt sich kaum zutreffend beantworten. In Anbetracht der immer wieder festgestellten Gametenarmut des Blutbildes bei unseren Passagestämmen auf der einen,

---

<sup>1)</sup> Trotzdem wird es aus praktischen Rücksichten entschieden abzuraten sein, von der Gesamtchininmenge von 5 g weiter herunterzugehen, weil man in Anbetracht der nicht selten beobachteten individuell verschiedenen Art der Chininwirkung bei demselben Plasmodienstamm und der gleichen Chininqualität auch mit einer gewissen persönlichen Verschiedenheit in der Reaktion des kranken Organismus auf Chiningaben rechnen muß.

der bekannten Chininresistenz der Gametenformen der Malariaparasiten auf der anderen Seite, könnte man ja zwischen beiden einen Zusammenhang postulieren. Doch konnten andere Autoren wie WEYGANDT, MÜHLENS und KIRSCHBAUM bei ihren Tertianainfektionen deutliche Gametenbildung im Blutpräparat feststellen, und nichtsdestoweniger lag die gleiche Ansprechbarkeit auf Chinin und Rezidivfreiheit vor. Ein anderes Moment, dem eine gewisse ursächliche Rolle zugebracht werden könnte, ist vielleicht der Mangel einer Chininangewöhnung. Unsere Plasmodienstämme hatten vor Einsetzen der Chininmedikation nie vorher Gelegenheit gehabt, unter Chininwirkung zu stehen. Sie wurden von Patienten gewonnen, die nie früher Chinin bekommen haben. Bei der von uns geübten Methode der kontinuierlichen Menschenpassage wurden alle folgenden Überimpfungen stets ausgeführt, bevor der jeweilige Blutspender mit Chinin in Kontakt gekommen ist. Aber auch gegen diese Vermutung einer kausalen Beziehung lassen sich schwer zu widerlegende Einwände erheben. Mag so eine der angeführten oder eine andere theoretische Erklärung die richtige sein, jedenfalls stellt die extreme Chininempfindlichkeit eine charakteristische Eigenschaft der Impfmalaria dar, die nebst den anderen Eigentümlichkeiten die besondere nosologische Stellung derselben begründet.

### **11. Unübertragbarkeit der in größerer Passagenzahl fortgezüchteten Impfmalaria (tertiana) durch Anophelen im experimentellen Versuch.**

In Anbetracht der zunehmenden Ausbreitung, die die Malariaimpfbehandlung der Paralyse gegenwärtig in verschiedenen Ländern nimmt, insbesondere der zunehmenden Anwendung derselben auch in malariaendemischen Gegenden, mußte der praktisch wichtigen Frage nachgegangen werden, ob und inwieweit die therapeutische Malariaimpfung in epidemiologischer Hinsicht bedenklich sei und ob bestimmte hygienische Sicherungsmaßnahmen zu beobachten wären. Es kamen bei dieser Frage nur die malariaendemischen und die von Anophelen bewohnten Gebiete in Betracht. Denn daß in Gegenden, wo Anophelen nicht vorkommen, die Malariatherapie epidemiologisch völlig gefahrlos ist, hat ja die bisherige Erfahrung reichlich gezeigt. Nun hat es sich — wie aus Nachstehendem hervorgeht — ergeben, daß die gegenüber der natürlichen Malaria schon in klinischer Hinsicht (atypischer Fieberverlauf, außerordentliche Geringfügigkeit der Miltzumoren, Chininüberempfindlichkeit) und parasitologischer Beziehung (hochgradige Gametenarmut) weitgehend differierende Impfmalaria auch hinsichtlich des epidemiologischen Verhaltens bzw. der Übertragbarkeit durch Anophelesstich sich wesentlich von jener unterscheidet.

WAGNER-JAUREGG hat in Hinblick auf die klinischen und bakterio-

logischen Eigentümlichkeiten der Impfmalaria, namentlich auf die schon zu Beginn festgestellte Spärlichkeit der Gameten und den später zur Regelmäßigkeit gewordenen Gametenmangel<sup>1)</sup> bei den in der Klinik in Verwendung befindlichen, in lückenloser Passage von Mensch zu Mensch fortgezüchteten Malariaplasmodienstämmen, seit langem der Auffassung hingeneigt, daß auch die Übertragungsmöglichkeit der Impfmalaria demgemäß eine andersartige sein dürfte. Er hat nun die Anregung zu der folgenden, unter seiner Leitung und Beteiligung durch BARZILAI-VIVALDI und KAUDERS an unserer Klinik durchgeführten experimentellen Untersuchung gegeben, über deren Ergebnis WAGNER-JAUREGG zuerst am 27. September 1924 der Naturforscherversammlung in Innsbruck in einer gemeinsamen Sitzung der Neurologen, Psychiater und Syphilidologen Mitteilung machte.

Es galt nachzuprüfen, ob einerseits eine Infektion von Anophelesmücken, die unter den optimalsten, den wirklichen Lebensbedingungen derselben — soweit experimentell nur möglich — angepaßten Verhältnissen im Laboratorium gehalten wurden, durch Stechen einer Serie von an Impfmalaria erkrankten Paralytikern der Klinik zu erzielen ist, andererseits ob diese infizierten Mücken andere malariagesunde Patienten durch Stich infizieren können. Es schien für die Beweiskraft des Experimentes erforderlich, eine möglichst große Anzahl von Anophelen, von zu stechenden malariainfizierten Blutspendern und malariafreien Fällen zu verwenden. Diese Forderung konnte dank der Gunst der Verhältnisse leicht erfüllt werden.

Es wurden von BARZILAI-VIVALDI 120 männliche und weibliche Anophelen — durchwegs *Anopheles maculipennis* — anfangs Juni 1924 von Rom nach Wien mitgebracht. Eine Infektionsfreiheit der Mücken vor dem Experiment wurde dadurch sichergestellt, daß die ausgereiften Anophelen unter ständiger Kontrolle aus Eiern im Laboratorium gezüchtet worden waren. Die Mücken hatten den in Käfigen bei warmer Außentemperatur erfolgten Transport gut überstanden. In dem einstrigen, südseitigen Zimmer der Klinik, das den Mücken als Aufenthaltsort diente, wurde die Temperatur ständig auf 28° gehalten. Das Fenster des Zimmers ist mit einem engmaschigen Moskitoschutzgitter versehen worden. Die Mücken wurden in sechs aus einem einfachen, mit engmaschigem Tüll ganz überzogenen Drahtgerüst konstruierten Käfigen aufbewahrt, von denen zwei je einen größeren Schwarm von zirka 40 Anophelen enthielten; die restlichen 40 wurden zur Erleichterung der Kontrolle in kleineren Gruppen auf die übrigen Käfige verteilt. Dem für das Fort-

<sup>1)</sup> Es konnten in den letzten zwei Jahren in zahllosen Präparaten diese für die Infektion durch Anophelesstich bekanntlich unerläßliche sexuelle Parasitenform nicht mehr, bzw. nicht mehr in einwandfreier Weise nachgewiesen werden.

kommen der Anophelen nötigen Feuchtigkeitsgehalte der Zimmerluft wurde durch mehrfaches Ausspannen großer feuchter Tücher, insbesondere in der Nähe und über dem die Käfige überdeckenden Moskitonetz, Rechnung getragen. Außerdem befand sich unmittelbar unter den Käfigen auf den Glasstassen, auf denen sie aufgestellt waren, stets eine dicke, stark mit Wasser durchtränkte Watteschichte, der alle 24 Stunden geringe Mengen von Glukose — bekanntlich der wichtigste Nährstoff der Mücken — zugesetzt wurden. Die Prozedur des Stechens ging in der Weise vor sich, daß dem Kranken ein oder zwei Käfige auf die Bauchhaut aufgesetzt wurden. Die Anophelen konnten durch die Maschen des Tüllgitters stechen. Das Tageslicht wurde dabei durch schwarze Tücher abgehalten. Durchschnittlich wurden die Käfige etwa 20 Minuten auf der Haut der zu stechenden Kranken belassen.

Die Untersuchung wurde — wie in der unlängst aus unserer Klinik erschienenen einschlägigen Veröffentlichung von BARZILAI-VIVALDI und KAUDERS näher ausgeführt worden ist — in vier unmittelbar aneinander anschließenden Phasen durchgeführt.

In der ersten Phase sollte die Infektion der Anophelen durch das parasitenhältige Blut gestochener Impfmalariaerkrankter, die (nach ZIEMANN durchschnittlich fünf Tage dauernde) Entwicklung der Oozysten im Mückenmagen und das Eindringen der aus der geplatzen Oozyste freigewordenen Sporozoitien in die Speicheldrüsen, in denen sie nach KOLLE und HETSCH bei mittlerer Sommertemperatur schon nach etwa 10 bis 14 Tagen abgelagert sind, erfolgen. Es wurden während dieser auf 14 Tage sich erstreckenden Phase täglich einige malariainfizierte Kranke, insgesamt elf teils mit dem älteren teils mit dem jüngeren Malariastamm geimpften Fälle, von den Anophelen gestochen. Bei den Blutspendern wurden bis zu 150 Stiche gezählt. Am Ende dieser Zeitperiode belief sich der Anophelenstand auf 66 Exemplare.

In die zweite Phase sollte die Übertragung der Infektion durch die Mücken auf malariafreie Patienten fallen. Es wurden während derselben sechs malariagesunde Fälle mit völlig parasitenfreiem Blutbefund, anfangs täglich, später jeden zweiten Tag, den Anophelen zum Stechen ausgesetzt. Insgesamt wurden ihnen 127 Stiche zugefügt. Bei zwei am stärksten von den Anophelen gestochenen Patienten traten gelegentlich Temperatursteigerungen und Schweißausbrüche auf, die sich auf die durch die zahlreichen Mückenstiche verursachten Intoxikationserscheinungen zurückführen ließen.

Am Ende dieser Phase wurden von den 28 überlebenden Anophelen, auf die zu dieser Zeit sich der Mückenstand noch belief, 19 getötet. Davon wurden 15 gleich in der üblichen Weise seziiert. Es erwiesen sich bei der Präparation die Magen sämtlicher Mücken frei von Oozysten. Auch bei der histologischen Untersuchung von zehn entsprechend präparierten und

gut erhaltenen Magendarmtrakten samt anhängenden Malpighischen Gefäßen waren keine Oozysten zu finden. Die Präparation der Speicheldrüsen gelang unvollkommen. Es wurde nur ein einwandfrei erhaltenes, nach Giemsa gefärbtes Dauerpräparat derselben zustandegebracht. Es zeigte dieses Präparat auch mit der Ölimmersion einen normalen Befund; von Sporozoiten war in den Ausführungsgängen der Speicheldrüsen nichts zu sehen. Vier von den 19 getöteten Anophelen wurden ohne Sektion eingebettet, in Serienschnitte zerlegt, und teils nach Giemsa, teils mit verdünntem Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Die histologische Untersuchung der bis in die feineren Details gut übersehbaren Serienschnitte ergab gleichfalls ein völliges Fehlen von Oozysten im Magendarmtrakt. Es zeigte sich somit mit Sicherheit, daß eine Infektion der Anophelen — wenigstens der anatomisch untersuchten — nicht stattgefunden hatte.

Die dritte Phase sollte die Inkubationsperiode für die während der zweiten Phase auf die sechs gestochenen Kranken durch die Anophelen zu übertragende Malariainfektion darstellen. Sie umfaßt 21 Tage. Man konnte so, da die Inkubationsdauer der natürlichen Malaria tertiana nach ZIEMANN durchschnittlich acht bis elf Tage beträgt, der Möglichkeit einer abnorm verlängerten Inkubationszeit sowie der Eventualität einer erst zu Ende der vorangehenden Phase erfolgten Infektionsübertragung gerecht werden. Trotz verschiedenster malariaprovozierender Maßnahmen (Röntgenbestrahlung der Milz, intravenöse Injektion von polyvalenter Typhusvakzine, intramuskuläre Injektion von Natrium nuclein. u. dgl.) trat bei keinem der sechs Patienten ein Malariafieber auf.

In der vierten Phase wurden diese sechs Kranken mit andauernd negativ gebliebenem klinischen und bakteriologischen Befunde zu gleicher Zeit mit Malariablut intravenös geimpft, worauf nach einer bei intravenösen Malariaimpfungen üblichen Inkubationsdauer die Infektion anging. Schon während des ersten Anfalles waren bei allen geimpften Kranken Tertianaparasiten im Blut festzustellen. Es zeigten sämtliche Fälle den für die Impfmalaria gewöhnlichen Fieberverlauf und die charakteristische Empfindlichkeit der Infektion gegenüber Chinin.

Es ergab sich demnach, daß in denselben Fällen, bei denen in einem unter optimalsten Bedingungen durchgeführten experimentellen Versuch die Übertragung der Impfmalaria auf natürlichem Infektionswege bzw. durch Anophelesstich nicht möglich war, die Infektion auf dem artefiziellen Wege der üblichen direkten Überimpfung des plasmodienhaltigen Blutes prompt erfolgte. Dies berechtigt zur theoretisch bedeutungsvollen Annahme, daß der klinischen und parasitologischen Sonderstellung der tertianen Impfmalaria auch eine solche im epidemiologischen Sinne parallel geht. Es rechtfertigt zugleich auch die praktisch wichtige Schlußfolgerung, daß das Malariaimpfbehandlungsverfahren nicht nur in anophelesfreien Ländern keinerlei Übertragungsgefahr bietet, sondern

auch in malariaendemischen Gegenden — namentlich bei Anwendung von in mehreren Passagen fortgezüchteten, mikroskopisch gametenfreien Plasmodienstämmen — vom epidemiologischen Gesichtspunkte so gut wie gefahrlos angesehen werden kann und daß daher die Anophelesanwesenheit eines Ortes keine ernstliche Kontraindikation für die Durchführung einer Malariaimpfkur abzugeben geeignet ist.<sup>1)</sup>

## 12. Zur Frage der Immunität und Reinfektion der Impfmalaria.

Die künstliche Malariainfektion hinterläßt in der Regel keine erhebliche und insbesondere keine sehr langwährende Immunität gegenüber einer neuerlichen Infektion.

Schon in der ersten Beobachtungszeit zeigte es sich, daß Reinfektionen mit dem gleichen, inzwischen durch eine Reihe weiterer Passagen fortgezüchteten Plasmodienstamme sowie auch mit einem anderen Tertianastamme ebenso von einem positiven Impfergebnis gefolgt waren wie die Erstinfektionen. Diese Erfahrung hat sich auch späterhin immer wieder bestätigt. Selbst bei einem Intervall von wenigen Monaten zwischen der ersten Malariainfektion und der neuerlichen Impfung ging die letztere gewöhnlich prompt an. Nur wiesen die zweiten bzw. folgenden Infektionen zumeist einen milderen Verlauf auf, insofern als in den Fieberanfällen die Temperaturanstiege oft nicht die Höhe der Fieberkurven der ersten Infektion erreichten, die klinischen Erscheinungen relativ leichter und die Parasiten im Blut weniger zahlreich waren. Es war dies besonders bei den Reinfektionen der Fall, die nach einer kürzeren Zeitperiode als etwa fünf bis sechs Monate erfolgten. Bei diesen kurz nach Ablauf der ersten Tertianmalariainfektion ausgeführten Wiederimpfungen kam es auch nicht selten vor, daß die neue Infektion nach einer verhältnismäßig geringen Zahl von typischen Fieberanfällen — mitunter schon nach drei bis sechs Attacken — spontan im Sinne einer Selbstimmunisierung, bzw. Selbststerilisierung aussetzte, worauf ohne Chininbehandlung die

<sup>1)</sup> Von Herrn Dr. E. WEISS aus der Anstalt „Ospedale psichiatrico provinciale“ (Direktor Dr. GUGLIELMO DE PASTROVICH) in Triest ist uns unlängst eine bemerkenswerte — bisher noch nicht publizierte — Mitteilung zukommen, die gleichsam eine indirekte Bestätigung des Ergebnisses des oben geschilderten Experimentes darstellt. Dieser Mitteilung zufolge, die ich hier mit Bewilligung des Herrn Kollegen WEISS wiedergebe, treten in Triest *Anopheles maculipennis* zahlreich auf. Obgleich in der Anstalt bereits seit zwei Jahren die Malariabehandlung der Paralyse in Anwendung ist und in dieser Zeit schon über 60 Paralytiker malaria-behandelt wurden, hat sich bisher keinerlei Infektionsübertragung, weder bei den Kranken noch beim Pfleger-, Bediensteten- oder Ärztespersonale, ereignet. Dabei sind — in Unkenntnis der Tatsache des Vorkommens der Anophelen im Orte — irgendwelche Vorsichtsmaßnahmen zwecks Verhütung einer Hausinfektion bislang nicht getroffen worden.

klinischen Symptome verschwanden und Parasitenfreiheit des peripheren Blutes eintrat<sup>1)</sup>). Auch bei den Erstinfektionen mit Tertiana findet ein spontanes Aufhören des Malariafiebers hin und wieder statt, es kehrt dasselbe aber von selbst oder unter Einwirkung provokatorischer Mittel in der Regel zurück. Bei frühen Reinfektionen ist dies aber entschieden ein häufigeres Vorkommnis, ohne daß es dann durch die verschiedenen provokatorischen Maßnahmen immer gelingt, das Anfallsfieber wieder auszulösen. Bei Reinfektionen, die nach einem längeren Zeitraum als sechs Monaten vorgenommen wurden, ließ sich bei der Mehrzahl der Fälle im klinischen Verlauf eine wesentliche Abweichung gegenüber dem Verhalten der ersten Infektion nicht beobachten. Bei den Wiederimpfungen kam es zum Unterschied von den Erstinokulationen mehrere Male vor, daß die typische Infektion erst nach einer zweiten oder dritten Injektion des Tertianablutes anging und daß die Inkubationsperiode sich verlängerte. Auch dritte und vierte Impfmalariainfektionen, die in einzelnen Fällen erzeugt wurden, hatten einen positiven Ausgang.

Ebensowenig wie bei der Impfmalaria ein länger dauernder und tiefgreifender Immunschutz erworben wird<sup>2)</sup>, dürfte auch eine weitgehende natürliche Immunität vorkommen. Die Möglichkeit des Vorkommens einer absoluten natürlichen Immunität schien mir seinerzeit auf Grund einzelner Beobachtungen gegeben zu sein, in denen fünfmal hintereinander innerhalb eines Zeitraumes von etwa drei Monaten teils subkutan teils intravenös teils in kombinierter Weise durchgeführte Tertiana-impfungen keinen Impferfolg zeitigten. Doch bin ich seither in unserem großen Behandlungsmaterial derartigen Fällen nicht mehr begegnet. Man kann daher annehmen, daß auch in jenen Fällen (insgesamt fünf an der Zahl) eine vollständige Immunität nicht bestanden haben dürfte und daß vielleicht eine etwaige sechste oder siebente Inokulation doch ein positives Ergebnis gehabt hätte.

Das hier über das Verhalten der Immunität und Reinfektion der Impfmalaria auf Grund eigener Erfahrungen Ausgeführte deckt sich im wesentlichen mit den einschlägigen Beobachtungen der anderen Autoren.

---

<sup>1)</sup> Freilich wurden solche Fälle trotz des spontanen Verschwindens der Infektionserscheinungen mit Chinin nachbehandelt.

<sup>2)</sup> Es sei hier im Zusammenhang mit der Frage der Immunitätsverhältnisse der Impfmalaria nochmals auf die bereits oben erwähnten Untersuchungen hingewiesen, die an unserer Klinik über die Beeinflussung des klinischen Verlaufes der künstlichen Malariainfektion mittels kleiner Chinin-gaben (0.1 bis 0.2 g) ausgeführt wurden. Es zeigte sich dabei insbesondere, daß mit den kleinen, weit unter der therapeutischen Dosierung liegenden Chininmengen oft eine vorübergehende (auf einige Tage sich erstreckende) reaktive Abschwächung oder Sistierung des Malariafiebers im Sinne temporärer Immunisierungsvorgänge sich erzielen läßt.

### 13. Über die klinischen Ergebnisse in unserem malariabehandelten Paralytikermaterial.

Es sollen nun die Resultate der Malariaimpfbehandlung der progressiven Paralyse in eingehender Weise zur Erörterung gelangen. Zunächst unsere eigenen Ergebnisse an einem sehr ausgedehnten Beobachtungsmaterial; daran anschließend die durch die verschiedenen Autoren mit dem Malariabehandlungsverfahren erzielten Resultate. Es wird sich zeigen, daß mit dieser Behandlungsmethode Remissionen von einer Vollkommenheit und Dauer und in einer Zahl erreicht werden konnten, wie sie in dieser Art einerseits von den sogenannten Spontanremissionen wesentlich differieren, andererseits durch keine der bisher bekannt gewordenen und zur Anwendung gelangten therapeutischen Maßnahmen bei der Paralyse gezeitigt wurden.

Wir haben es uns zur Regel gemacht, als Maßstab für die Bewertung eines Behandlungserfolges, bezw. der Güte einer Remission bei der Paralyse, neben den Ergebnissen der klinischen Untersuchungsmethodik in intellektueller und somatischer Hinsicht, die soziale Brauchbarkeit, die Wiedererlangung der Leistungs- und Berufsfähigkeit, die Bewährung im praktischen Leben anzusehen. So wichtig die wiederholte eingehende klinisch-psychiatrische Untersuchung für die Beurteilung eines therapeutischen Ergebnisses ist, so wenig kann sie uns restlos Aufschluß geben über das aktuelle geistige Inventar des Untersuchten, über seine reale intellektuelle Leistungsfähigkeit. Nur in der praktischen Verwendbarkeit im Leben, im Tun und Lassen des Kranken außerhalb der Anstalt<sup>1)</sup> spiegelt sich sein tatsächliches psychisches Vermögen am besten und getreuesten wieder. Nur die richtig eingeschätzte soziale Wertigkeit stellt einen zuverlässigen Prüfstein für das wirkliche Können und Kennen dar. Hat die genaue klinische Prüfung selbst einen völligen Rückgang der jeweiligen intellektuellen Ausfallserscheinungen und sonstiger vorheriger Störungen festgestellt, und versagt der Patient dennoch in seiner Leistungs- und Berufsfähigkeit außerhalb der Anstalt, so sind eben noch residuäre Abnormitäten vorhanden, die der unzureichenden Untersuchungstechnik verborgen geblieben sind. Es gibt eben im seelischen Leben noch so viele Dinge, die sich methodisch nicht fassen lassen. Darin ist — besonders im Spezialfall der Paralyse — die Berechtigung gegeben, den klinischen Befund durch einen sozialen Gesichtspunkt zu stützen oder auch unter Umständen zu substituieren. Daß man bei einem von subjektiven Momenten so sehr beeinflussbaren und Selbsttäuschungen so ausgesetzten Problem, wie es das der Therapie der Paralyse und namentlich das der Beurteilung der Berufs-, Erwerbs- und Arbeitsfähigkeit zweifellos

---

<sup>1)</sup> Die Entlassungsfähigkeit allein ist freilich für die Bewertung eines Behandlungserfolges noch kein entsprechendes Kriterium.

ist, sehr darauf bedacht sein muß, mit einer größtmöglichen Objektivität im positiven sowohl wie im negativen Sinne zu Werke zu gehen, ist eine Forderung, die so selbstverständlich ist, daß sie nicht erst zum Gegenstand einer speziellen kritischen Betrachtung gemacht werden soll. Es wird daher bei der Beurteilung eines Behandlungserfolges nicht so sehr auf die im Wege einer Prüfung erhobene Berufsfähigkeit, sondern auf die im Leben erprobte Berufstätigkeit ankommen.

Daß die verschiedenen Berufszweige weitgehende Ungleichmäßigkeiten darbieten und daß die Anforderungen derselben qualitativ und quantitativ wesentlich voneinander differieren, bedarf wohl keiner weiteren Erwähnung. Es ist an sich klar, daß die Rückkehr zu dem Berufe eines Rechtsanwaltes, Arztes, Ingenieurs oder verantwortungsvollen Kaufmannes nicht in gleicher Weise zu werten ist wie die zum Berufe eines Tagelöhners oder Hilfsarbeiters u. dgl. Das hindert aber nicht, die ausgeübte Berufstätigkeit im allgemeinen als ein relativ sehr verlässliches Kriterium für die Beurteilung eines therapeutischen Ergebnisses bei der Paralyse anzusehen. Man darf ja nicht vergessen, welche weitgehenden persönlichen Unterschiede bestehen in der Entwicklung und Differenzierung des seelischen Gefüges der Menschen. Vertreter geistiger Berufe, Menschen mit feinerer Vervollkommnung ihrer psychischen Mechanismen und speziell ihrer intellektuellen Aktivität verfügen sicherlich über ein viel reicheres Ausmaß von zerebral-funktionellen Kompensationsmöglichkeiten als manuelle Arbeiter. Eine organische Hirnerkrankung gleicher Intensität und Ausbreitung wird bei den einen oft viel später eine merkbare Schädigung höchster seelischer Verrichtungen herbeiführen wie bei den anderen. Es gibt ja nicht wenige Beobachtungen einerseits von geistig hochstehenden Persönlichkeiten mit auffällig geringen psychischen Ausfällen bei ausgedehnten anatomischen Hirnrindenveränderungen, andererseits von Individuen mit bereits sehr ausgesprochenem intellektuellen Verfall bei einer relativ geringen organischen Hirnschädigung. Es läßt sich aus dem aktuellen psychischen Bilde ohne Rücksichtnahme auf die frühere Persönlichkeit kein zutreffender Schluß auf die In- und Extensität eines zerebralen Prozesses ziehen. Ein bestimmter Grad des paralytischen Hirnvorganges wird für den einen schon eine beträchtliche Geistesschwäche involvieren, während der andere noch wertvolle Leistungen vollbringt. Ein bestimmter Grad von Besserung wird ein von früher her intellektuell differenziertes Individuum schon für eine kompliziertere Betätigung berufsfähig machen, während ein weniger differenziertes hierbei nur in einfacherer Beschäftigung arbeitsfähig sein wird. Es ist in dem ausgeführten Sinne verständlich, daß nicht der Berufszweig (für den der remittierte Patient voll leistungsfähig wurde) als solcher, sondern erst die Berufsart mit Beziehung auf die vorherige Persönlichkeit des Kranken für die Bewertung eines Behandlungs- bzw.

Heilerfolges bei der Paralyse maßgebend sein kann. Wenn also ein Handarbeiter, ein Schmied, eine Bedienerin usw. nach erfolgter Behandlung und eingetretener klinischer Besserung zu ihrem früheren oder einem verwandten Berufe zurückkehren und denselben voll ausfüllen, so ist dies — freilich stets unter der Voraussetzung eines entsprechenden Ergebnisses der psychiatrischen Prüfung — in dem gegebenen Fall genau so ein Maßstab für eine gute Remission, wie die Wiederkehr der vorherigen Berufsfähigkeit eines Ingenieurs, Arztes, Künstlers, Geschäftsmannes, Beamten und dergleichen mehr.

Ich möchte (für die Betrachtung unserer Behandlungsergebnisse) im allgemeinen zweierlei Arten von Remissionen bei der Paralyse unterscheiden: Erstens eine volle Remission, d. h. eine Remission mit völligem Rückgang der Krankheitserscheinungen oder nur mit den geringsten (erst bei genauer psychiatrischen Prüfung feststellbaren) residuären Zeichen der bestandenen psychischen Störungen und mit vollkommener durch Tätigkeit erprobter Wiedererlangung der früheren Berufsfähigkeit. Zweitens eine unvollkommene Remission, d. h. eine Remission mit mehr oder minder ausgesprochenen Residuen psychischer Defektuosität. Bei diesem letzteren Typus von Remission wären noch zwei Unterarten auseinanderzuhalten: a) Eine solche höheren Grades mit unauffälligen, geringgradigen, noch in weiterer Abnahme begriffenen, erst durch nähere Untersuchung nachzuweisenden psychischen Defektresten, die die Gesellschaftsfähigkeit nicht beeinträchtigen und mit einem im Vergleich zu früher zwar mehr oder weniger herabgesetzten, aber doch verhältnismäßig beträchtlichen Maße von Arbeits-, Beschäftigungs- und Erwerbsfähigkeit verbunden sind; b) eine solche geringeren Grades mit auffälliger, gröberer, schon bei oberflächlicher Betrachtung unverkennbarer, jedoch bis zu einem gewissen Grade noch rückbildungsfähiger, mit einem Nachlaß der akuten Erscheinungen und einer relativen Intensitätsabnahme des Demenzzustandes einhergehender und eine selbständige Lebensführung in häuslicher Umgebung nicht unmöglich machender residuärer psychischer Defektuosität.

Unser gesamtes Behandlungsmaterial hat in kontinuierlicher Zunahme gegenwärtig die Zahl von 1000 Paralysefällen bereits überschritten. Während wir in der ersten Zeit eine gewisse Auswahl insofern trafen, als wir — nach Möglichkeit<sup>1)</sup> — weit vorgeschrittene Fälle aus der Behandlung ausgeschieden haben, gehen wir seit mehr als zwei Jahren wahllos vor und

1) Wir mußten seit jeher zwecks Erhaltung der Kontinuität unserer in Menschenpassagen fortgezüchteten Tertiana-Plasmodienstämme auch sehr weit vorgeschrittene Fälle häufig zur Impfung heranziehen und so enthält auch unser früheres Behandlungsmaterial eine recht beträchtliche Anzahl solcher Fälle.

behandeln fast ausnahmslos alle Paralytiker, die zur Einlieferung in die Klinik kommen. Wir tun dies im vollen Bewußtsein und Wissen, daß wir damit eine große Reihe ungeeigneter, alter Fälle zur Behandlung heranziehen. Wir haben ja selber zuerst die Erfahrung gemacht, daß es hauptsächlich die Paralysen im Frühstadium — die dementen Formen durchaus nicht weniger als die manisch-agitierten — sind, die die besten Aussichten auf einen vollen therapeutischen Erfolg bieten. Aber erstens ist es nicht immer leicht, das Alter einer Paralyse festzustellen. Und zweitens sagten wir uns, daß, so lange die Paralysetherapie noch im Stadium der Forschung, so lange sie noch im Ausbau begriffen ist, man gut tun wird, über dieses praktische Moment eine zeitlang hinwegzugehen und vorläufig alle Paralytiker zu behandeln, um so eher, als man selbst bei sehr vorgeschrittenen Fällen nicht so selten überraschende Remissionen oder längere Stillstände nach einer Malariabehandlung beobachten kann. Es ist ja auch notwendig, alle Folgen der Therapie kennen zu lernen, was nur an der Hand eines alle Fälle berücksichtigenden Behandlungsmateriales möglich ist. Einer Reihe von Fragen, wie beispielsweise ob die Erfolge der Malariabehandlung an bestimmte Verlaufsformen gebunden ist oder ob es nicht ganz bestimmte Erscheinungs- und Verlaufsarten sind, die auf die Therapie besser ansprechen, ferner der Frage, ob und in welchen Fällen eine (spezifische oder unspezifische) Nachbehandlung erforderlich und welcher Art von Nachbehandlung eine wirkliche Nachwirkung zuzuerkennen ist und dergleichen mehr, konnte so näher gegangen werden.

Von der Gesamtheit der bisher von der Wiener psychiatrischen Klinik aus mit Malaria tertiana geimpften Paralysefälle, werden im folgenden nur diejenigen behandelten Fälle einer statistischen Betrachtung zugrunde gelegt, bei denen die Beobachtungszeit seit der Behandlung sich mindestens schon auf zwei Jahre ausdehnt. Es sind dies insgesamt 400 Fälle. Es ist nicht leicht gewesen, ein derart umfangreiches Behandlungsmaterial hinsichtlich der therapeutischen Ergebnisse im einzelnen völlig zu übersehen und statistisch entsprechend zu verarbeiten. Es hat aber die Mühe gelohnt, da uns an der Hand eines so außerordentlich zahlreichen Materiales die Möglichkeit gegeben ist, sagen zu können, daß hier Zufälligkeiten des Erfolges und Zufälligkeiten infolge diagnostischer Irrtümer — ein Einwand, der im einzelnen wohl gelegentlich zutreffen mag, den aber die starren Skeptiker an der Heilbarkeit der Paralyse noch immer im allgemeinen erheben — so viel wie völlig ausgeschlossen sind. Ferner bietet unser großes Material den Vorzug, daß es sich auf einen relativ langen Beobachtungszeitraum bis zu  $7\frac{1}{2}$  Jahren erstreckt. Es steht ja die Bewertung von Behandlungserfolgen bei einem so chronischen Leiden, wie die Paralyse, in einem strengen Abhängigkeitsverhältnis zur Dauer der Nachbeobachtung der therapeutisch beeinflussten Kranken. Stellt es sich heraus, daß die durch die Behandlung erzielten Remissionen

in der Mehrzahl von Dauerhaftigkeit sind, so ist damit — abgesehen von der Frage der Häufigkeit — eine scharfe Abgrenzung gegeben gegenüber den bekanntlich auch spontan vorkommenden, jedoch gewöhnlich nur kurzdauernden, transitorischen Besserungen. Unser Behandlungsmaterial reicht in seinen ersten Anfängen bis in das Jahr 1917 zurück.

Bietet ein so zahlreiches Beobachtungsmaterial auf der einen Seite den wesentlichen Vorteil einer größeren Zuverlässigkeit der Schlußfolgerungen, so häufen sich naturgemäß auf der anderen Seite mit der wachsenden Zahl die Schwierigkeiten in der statistischen Erfassung der einzelnen Fälle. Wir waren seit der Inangriffnahme der Malariabehandlung der Paralyse stets eifrig bemüht, bei den behandelten Fällen — insbesondere bei den erfolgreich beeinflussten — in periodischen Zwischenräumen Katamnesen aufzunehmen durch Vorladung zur persönlichen Vorstellung und anschließende Untersuchungen, durch Vorladung von Angehörigen, durch Anfragen, Erhebungen u. dgl. Wir haben alle unseren entlassungsfähigen Patienten recht eindringlich angewiesen, sich in Zeitperioden von drei bis vier Monaten spontan zur Nachuntersuchung vorzustellen und haben den Angehörigen derselben die Verpflichtung auferlegt, für ein rechtzeitiges Erscheinen Sorge zu tragen. Unsere Patienten haben unseren Anweisungen — wenn auch oft in größeren Zeitintervallen als die geforderten — in der Regel Folge geleistet, und kamen spontan teils aus Dankbarkeit für den Behandlungseffekt, teils aus Einsicht in die Notwendigkeit einer wiederholten Kontrolle, aus besonderer Vorsicht, oft auch aus dem Gefühl einer vermeintlichen Verschlimmerung, wenn interkurrent irgend eine andere Störung des Befindens sich einstellte. In den Fällen, die spontan nicht zur Nachuntersuchung erschienen, erreichten wir dies durch wiederholte Vorladungen. Es blieb aber doch im Laufe der Zeit eine gewisse Anzahl von Fällen übrig, in denen eine sichere Katamnese über die weitere Fortdauer und Gestaltung der Remission nicht zu erheben war. Manche Fälle sind in andere Orte abgewandert und waren nicht mehr erreichbar, andere wieder wollten von einer neuen psychiatrischen Untersuchung nichts mehr wissen, andere waren durch berufliche Angelegenheiten am Erscheinen verhindert, einige sind inzwischen gestorben. Es gelang aber schließlich auf Grund von Rundfragen auch in den meisten dieser Fälle mehr minder verlässliche Auskünfte zu bekommen. Obwohl demnach das stetig wachsende Beobachtungsmaterial eine entsprechende Erschwerung der Nachprüfungsmöglichkeiten bedeutete, konnten wir dennoch die weit überwiegende Mehrzahl der Fälle zu wiederholten Malen nachuntersuchen und so ein recht ausgedehntes katamnestisches Material aus den verschiedenen Behandlungsjahrgängen zusammentragen.

Unser Behandlungsmaterial umfaßt die verschiedenen Stadien, Grade, Verlaufsarten und Erscheinungsformen der Paralyse, wie es einerseits das Paralytikeraufnahmematerial einer großstädtischen Klinik natur-

gemäß darbietet, andererseits durch die Größe des Materials an sich verbürgt ist. Es finden sich in demselben in großer Zahl einfach demente, manisch-agitierte, expansive, hypochondrisch-depressive Formen, ferner Anfalls-, Tabes-, Lissauerparalysen, endlich auch juvenile und infantile, galoppierende Formen der Krankheit usw.

Um über unsere Behandlungsergebnisse eine entsprechende Übersicht zu gewinnen, erscheint es ratsam, das gesamte (hier statistisch verarbeitete) Behandlungsmaterial in einzelne Zeitperioden einzuteilen. Wir können so folgende Behandlungsjahrgänge sondern: I. 1917, II. 1919/20, III. 1920/21, IV. 1921/22. Die Behandlungsjahrgänge 1922/23 und 1923/24 werden für die statistische Betrachtung nicht verwertet; es sollen ja, wie bereits erwähnt, nur die Fälle herangezogen werden, bei denen die Impfbehandlung bis zum Abschluß der Beobachtung mindestens zwei Jahre zurückliegt. Stellen wir nun die Ergebnisse und Ausgänge in den einzelnen der genannten Behandlungsjahrgänge vergleichsweise zusammen und betrachten wir dabei die erzielten Besserungen und klinischen Heilerfolge unter dem Gesichtspunkt der oben für die Remissionen gegebenen Einteilung, so ergeben sich folgende Zahlenwerte und Prozentverhältnisse.

Von den neun Paralysefällen der ersten Behandlungsserie 1917 remittierten im Gefolge der Malariakur vier Fälle vollkommen, zwei unvollkommen, zwei blieben unbeeinflusst, anstaltsbedürftig und endeten letal, einer starb während der Fieberperiode nach einem paralytischen Anfall.

Von den vier vollen Remissionen dauern zwei bis auf den heutigen Tag, d. h.  $7\frac{1}{2}$  Jahre in dem einen und  $6\frac{1}{2}$  Jahre in dem anderen Fall, unverändert an. Die beiden Fälle sind anhaltend berufstätig, der eine<sup>1)</sup> als kaufmännischer Vertreter einer großen Firma in verantwortlicher Stellung, der andere als Beamter. Der dritte Fall wurde nach siebenmonatiger Dauer der Remission rückfällig, besserte sich aber dann abermals, ohne jedoch den Grad der früheren Remission jemals wieder zu erreichen, und ist seither stationär geblieben; laut einer vor wenigen Monaten mir zugekommenen Mitteilung zeigt er jetzt das Bild einer stationären Paralyse mit Defekt<sup>2)</sup>. Der vierte Fall ist nach einjährigem Bestande der vollen Remission unter dem Bilde einer amentia-artigen Psychose neuerlich in psychiatrische Behandlung gekommen und bald einem interkurrenten postgrippösen Lungen- und Pleuraempyem

<sup>1)</sup> In diesem Falle ist auch die vor der Behandlung festgestellte Lichtstarre der rechten und schwache Lichtreaktion der linken Pupille nach der Behandlung zur Norm zurückgekehrt und dauernd normal geblieben.

<sup>2)</sup> Er befindet sich derzeit noch in der Frankfurter Irrenanstalt. Seine Entlassung konnte aber — wie mir Herr Kollege WEICHBRODT unlängst mitteilte — bisher nur aus äußeren Gründen nicht erfolgen. Er bekommt jedoch regelmäßig freie Ausgänge.

erlegen; es wurde mehr wegen der vorherigen paralytischen Erkrankung als auf Grund des Zustandsbildes ein Rezidiv der Paralyse angenommen; diese Diagnose hat sich aber nach der Autopsie nicht als richtig erwiesen, nachdem die histologische Untersuchung keinen progredienten Prozeß, sondern das anatomische Bild einer sogenannten stationären Paralyse ergab. Von den zwei unvollkommenen Remissionen rezidierte der eine Fall nach einigen Monaten und endete durch Suicid; der andere hingegen hatte sich nach der Entlassung aus der Klinik weiterhin zunehmend gebessert und ist im Laufe der folgenden Monate in eine bis heute, d. s. 6 $\frac{1}{2}$  Jahre, andauernde volle Remission mit völliger Berufs- und Erwerbsfähigkeit übergegangen.

Von den in bezug auf Intensität, Form und Dauer der Krankheitserscheinungen ungleichartigen 25 Fällen der Behandlungsreihe aus der Zeit September 1919 bis März 1920, die in meiner ersten Mitteilung „Über die Einwirkung der Malaria tertiana auf die progressive Paralyse“ mit Krankengeschichtsmaterial zur Darstellung kamen, zeigten nach der Malariabehandlung 18 Fälle Remissionen verschiedener Abstufung. Von den restlichen Fällen blieben zwei unge bessert<sup>1)</sup> und mußten in die Irrenanstalt abgegeben werden. In zwei weiteren Fällen mußte infolge des allgemeinen Körperzustandes die Malariainfektion frühzeitig unterbrochen werden, so daß ein Behandlungserfolg bei diesen beiden, überdies stark vorgeschrittenen, Paralysen im vorhinein nicht gewärtigt werden konnte; sie wurden nach Abheilung der Malaria ebenfalls der Landesirrenanstalt übergeben und sind in derselben inzwischen gestorben. Ebenso mußte in zwei stark agitierten Fällen von galoppierendem Verlauf wegen raschen körperlichen Verfalles das Malariafieber schon nach wenigen Anfällen zum Abschluß gebracht werden; der eine ging bei rapid fortschreitender Prostration zwei Monate nach der Impfung, der andere infolge schwerer Enteritis und konsekutiver Inanition und Marasmus drei Monate nach der Malariainpfung zugrunde. Der siebente Fall, der wohl eine entsprechende Zahl von Malariaanfällen durchmachte, die ganze Zeit hindurch aber in hochgradiger Agitation und anhaltendem exzessiven Erregungszustand sich befand, ist nach Unterbrechung des Fiebers unter plötzlich einsetzendem rapiden Verfall seiner furibund verlaufenden Paralyse erlegen. Von den in verschiedenem Maße remittierten 18 Fällen boten sieben eine volle Remission mit Wiederkehr der vorherigen Berufstätigkeit, sechs Fälle eine unvollkommene Remission höheren und fünf eine unvollkommene Remission geringeren Grades dar.

Von den sieben Fällen mit voller Remission kam es bisher nur in einem nach etwa dreijährigem Bestand der Remission zu einem Rückfall. Es ist dies der Fall 24 der seinerzeitigen Zusammenstellung, bei dem es

<sup>1)</sup> Es sind dies Fall 6 und 12 der seinerzeitigen Abhandlung.

sich laut Anamnese um eine bereits zirka 15monatige Dauer manifester paralytischer Erscheinungen und zuletzt um eine depressiv-hypochondrische Erscheinungsform handelte. Das keineswegs stark ausgeprägte Rezidiv setzte unter manischer Erscheinungsweise ein. Es konnte in diesem Fall durch eine neuerliche Malariabehandlung eine Beeinflussung in dem Sinne erzielt werden, daß diesmal ein Stationärzustand auf der Stufe einer unvollkommenen Remission erfolgte. In den übrigen sechs Fällen dauert die volle Remission und die wiedererlangte frühere Berufsfähigkeit bis heute, d. s. annähernd fünf Jahre, unverändert an.

Von den sechs Fällen mit unvollkommener Remission höheren Grades sind zwei — es sind dies Fall 13 und 20 meiner ersten Mitteilung — nach der Entlassung aus der Klinik in weiterem allmählichen und kontinuierlichen Fortschreiten der Besserung nach einigen Monaten unter Wiedererlangung der vorherigen Berufsfähigkeit in die Gruppe der vollen Remission übergegangen und bis heute in derselben verblieben. Besonders bemerkenswert ist der eine (Fall 13) dieser beiden Fälle. Es handelte sich in demselben um eine ausgesprochene sogenannte Anfallsparalyse. Er hatte fast jeden Monat einen paralytischen Insult erlitten. Auch der Einlieferung in die Klinik ging unmittelbar ein schwerer apoplektiformer Anfall mit Bewußtlosigkeit und nachheriger vorübergehender Aphasie und rechtsseitiger Körperlähmung voraus. Trotz dieses ausgeprägten Anfallscharakters der Paralyse ist der Kranke in direktem Zusammenhang mit der Malariainfektionsbehandlung soweit gebessert worden, daß in der folgenden Beobachtungszeit nicht nur keinerlei Anfälle mehr zu verzeichnen waren, sondern im weiteren Verlauf vor allem die eben charakterisierte Remission sich einstellte. Bei der herrschenden pathologisch-anatomischen und parasitologischen Auffassung der paralytischen Anfälle als Ausdruck einer stürmischen, oft zu ausgedehnter Gewebszerstörung führenden Steigerung des paralytischen Hirnprozesses und einer ausgedehnten intensiven Spirochätenwucherung im Gehirn, könnte man diesem Fall für den Nachweis der Wirksamkeit der Malariatherapie beinahe eine experimentelle Bedeutung beimessen<sup>1)</sup>. — Bei weiteren drei Fällen<sup>2)</sup> dieser Remissionsart war, wie wir uns durch objektive Untersuchung überzeugen und durch katamnestische Erhebungen feststellen konnten, die Besserung nach der Entlassung gleichfalls noch eine Zeitlang in weiterer langsamer Zunahme begriffen, hatte aber einen wesentlich höheren Remissionsgrad nicht mehr erreicht und ist auf unvollkommener Remissionsstufe mit relativ beschränkter Arbeits- und Erwerbsfähigkeit bis heute, d. s. beinahe fünf Jahre, stationär geblieben. Im ersten dieser drei Fälle hat die zuletzt am 24. September 1923

<sup>1)</sup> Derartige Beobachtungen haben sich im Laufe der folgenden Behandlungsversuche mehrmals wiederholt.

<sup>2)</sup> Es sind dies Fall 16, 18 und 25 meiner oben zitierten Mitteilung.

durchgeführte Untersuchung der serologischen Reaktionen eine negative Wassermannsche Reaktion im Serum und in der Zerebrospinalflüssigkeit, eine negative Pandysche und Globulinreaktion und einen normalen Lymphozyten- und Gesamteiweißgehalt des Liquors ergeben; die beiden anderen Fälle haben sich bisher einer Liquorprüfung entzogen. — Im sechsten Fall<sup>1)</sup> lag eine vorgeschrittenere juvenile Paralyse auf dem Boden angeborener Lues und eine schon vor der Erkrankung offenbar seit früher Kindheit bestandene Imbezillität als Ausdruck einer kongenitalen Schädigung des Nervensystems vor. Darauf mußte bei der Beurteilung des Grades der Remission naturgemäß Bedacht genommen werden. Ich habe es seinerzeit hervorgehoben, daß dieser Fall deswegen ein besonderes Interesse verdiente, weil bei der juvenilen Paralyse mit unseren bisherigen therapeutischen Maßnahmen so selten ein nennenswerter Erfolg zu erzielen war. Nun haben wir es inzwischen an der Hand des späteren Materiales erfahren, daß auch bei der Malariabehandlung die Aussichten für eine Beeinflussung dieser angeborenen Form der Metalues gegenüber den anderen Paralyseformen im allgemeinen nur geringe zu nennen sind. Es hat auch die Remission in diesem Fall kaum länger als ein Jahr angehalten; Patientin ist in den ersten Monaten 1921 rückfällig und anstaltsbedürftig geworden.

Von den fünf Fällen mit unvollkommener Remission geringeren Grades — es waren dies ausgesprochen vorgeschrittene Fälle — ist Fall 3 meiner seinerzeitigen Publikation nach Jahresfrist wieder rezidiv geworden und mußte in die Anstalt abgegeben werden, wo er inzwischen gestorben ist. Fall 21, der nach seiner Entlassung aus der Klinik aus der damaligen unvollständigen Remission geringeren Grades in eine solche höheren Grades übergetreten ist, und, in diesem Remissionszustand verbleibend, ein volles Jahr hindurch als Steueramtsbeamter einen — allerdings leichteren — Dienst ununterbrochen gut versah, ist etwa Mitte 1921 in einer ohne Vorboten rapid eingesetzten Serie epileptischer Anfälle plötzlich gestorben. Über Fall 5 haben wir keine verlässlichen Nachrichten, er dürfte inzwischen gestorben sein. Im Fall 4, in dem das paralytische Krankheitsbild bei der Einlieferung und in den folgenden Wochen ein sehr schweres gewesen war, hatte der psychische Zustand nach der Entlassung aus der Klinik bei hartnäckiger Persistenz von Gehörshalluzinationen allmählich eine weitere Besserung erfahren; er hat nach mehr als dreijährigem Stationärbleiben auf seiner geringeren Remissionsstufe interkurrent ein letales Ende genommen. Nur ein Fall lebt bis heute noch außerhalb der Anstalt in einem Stationärzustand. Es ist dies der stark progrediente Fall 7 der Publikation, bei dem seinerzeit die Demenz rapid zu sehr hohem Grad vorgeschritten war. Es sind in demselben auch

<sup>1)</sup> Es ist dies Fall 10 der Mitteilung.

die Reaktionen im Liquor und im Blut vor mehr als zwei Jahren negativ geworden und geblieben. Es ist erwähnenswert, daß gerade dieser Fall, der in der Reihenfolge der fünf Fälle mit geringerem Grad unvollständiger Remission die weniger ausgiebige Besserung aufwies, die anderen überlebte.

Von den ungebesserten Fällen haben zwei (Fall 6 und 12 der Abhandlung), die nach Abschluß der Behandlung in die Irrenanstalt abgegeben wurden, im Laufe der folgenden Monate eine geringgradige partielle Besserung insofern erfahren, als sie regsamer wurden und in der Anstalt zu Gartenarbeiten herangezogen werden konnten. Über den Fall 6 besitzen wir seit 1922 keine weiteren Nachrichten, während wir im Fall 12 noch vor zirka einem Jahr bei körperlich rüstigem Verhalten einen stationären Defektzustand festzustellen in der Lage waren.

Es befinden sich demnach von den 18 verschiedengradig remittierten Fällen eines Materials von 25 in dem letzten Vierteljahr 1919 und dem ersten Vierteljahr 1920 malariabehandelten Paralytikern gegenwärtig, d. s. annähernd fünf Jahre, acht Fälle<sup>1)</sup> in andauernder voller Remission mit früherer Berufsfähigkeit, drei Fälle in unvollkommener Remission höheren Grades mit Gesellschafts- und im Vergleich zu früher verminderter Arbeitsfähigkeit und einer in unvollständiger Remission geringeren Grades. Ein nach zirka drei Jahren rückfällig gewordener Fall einer vollen Remission mit Berufsfähigkeit hat sich nach Wiederholung der Malariakur neuerlich — allerdings nicht mehr im Sinne einer vollständigen Remission — gebessert.

Von den (verschiedene Stadien und Formen der Paralyse repräsentierenden) 116 Fällen aus der Behandlungsperiode März 1920 bis Juni 1921, die, unter gleichzeitiger Verwertung der von mir im September 1920 in der Naturforscherversammlung in Nauheim berichteten Ergebnisse, in meiner zweiten Mitteilung „Über die Einwirkung der Malaria tertiana auf die Paralyse“ zur statistischen Betrachtung kamen, zeigten im Gefolge der Malariabehandlung 78 Fälle, d. s. 67·3%, Remissionen ungleicher, der verschiedengradigen Intensität und Dauer der Erkrankung entsprechender Abstufung. Und zwar boten 42 zumeist frischere Fälle (d. s. 36·2%) eine volle Remission mit Wiederkehr der Berufstätigkeit dar, 22 überwiegend vorgeschrittenere Fälle (d. s. 18·9%) eine unvollkommene Remission höheren Grades, 14 weitere Fälle (d. s. 12%), die zur Zeit des Eintrittes in die Behandlung sich zumeist in einem weiter vorgeschrittenen Stadium befanden, eine unvollkommene Remission geringeren Grades. Die übrigen 38 Fälle (d. s. 32·7%) blieben ungebessert

<sup>1)</sup> Es sind dies die sechs Fälle der ursprünglichen Reihe der Vollremissionen plus zwei aus der Reihe der vorher unvollkommenen Remissionen höheren Grades in allmählichem Fortschreiten in die Gruppe der vollen Remissionen vorgerückten Fälle.

und internierungsbedürftig; es waren dies in der Mehrzahl Spätparalysen; davon wiesen bis zum Abschluß der ebengenannten Veröffentlichung 19 Fälle ein Stationärbleiben der Erkrankung oder eine deutliche Verlangsamung der Progredienz auf, sieben Fälle waren bei körperlich gutem Zustand geistig ganz verödet, zwölf Fälle sind während oder nach der Infektionsperiode teils an der Paralyse, teils an einer interkurrenten Erkrankung gestorben. Von den 38 unverändert gebliebenen Fällen mußte bei neun wegen des allgemeinen Körperzustandes die Malariainfektion vorzeitig unterbrochen werden, so daß die Zahl der erfolgten Fieberanfalle in denselben eine für die Erzielung eines therapeutischen Erfolges durchaus unzureichende gewesen war.

Von den 42 vollen Remissionen fehlen sichere katamnestiche Nachrichten über die Fortdauer der Remission in zwei Fällen. Drei weitere Fälle sind an interkurrenter Erkrankung gestorben, der eine nach zirka dreijährigem, der zweite nach über zweijährigem und der dritte nach etwa sechsmonatigem Bestande der vollen Remission. Dieser letztere Fall wurde an unserer Klinik von STRAUSSLER anatomisch untersucht<sup>1)</sup>. Es war der histologische Befund<sup>2)</sup> in demselben so überaus dürftig entwickelt und speziell hinsichtlich progressiver Erscheinungen so ungewein geringgradig im Vergleich zu dem gewöhnlichen Befunde der Paralyse, daß ohne die vorherige Kenntnis des klinischen Verhaltens die histologische Diagnose anscheinend unmöglich gewesen, gewiß aber erhebliche Schwierigkeiten bereitet hätte. In vier Fällen kam es innerhalb eines Zeitraumes von 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub> bis über 3 Jahre seit dem Eintritt der Remission zu Rückfällen. Von diesen sind zwei, der eine nach mehr als dreijähriger, der andere nach mehr als zweijähriger Dauer der Remission, in foudroyantem Verlauf unter anhaltender hochgradiger Agitation und Verworrenheit kurz nach der Einlieferung in die Klinik dem Paralysezidiv erlegen; die histologische Untersuchung ergab in denselben ausgesprochene paralytische Hirnveränderungen, jedoch waren sie relativ geringgradig im Vergleich zu dem bereits langen Zeitraum seit Beginn der paralytischen Erkrankung und zu der Intensität der Rezidiverscheinungen, so daß auf einen Stillstand oder zumindest auf eine sehr weitgehende Retardation des Hirnprozesses für die Zeit der Remission geschlossen werden kann. In den beiden anderen Fällen aber konnte durch eine Wiederholung der Malariakur eine neuerliche — allerdings gegenüber

---

<sup>1)</sup> Es ist von den drei interkurrent in voller Remission verstorbenen Fällen nur dieser eine Fall noch während seines Klinikaufenthaltes gestorben, während die beiden anderen in voller Berufstätigkeit außerhalb der Anstalt ad exitum kamen und so der histologischen Untersuchung entgingen.

<sup>2)</sup> Es ist derselbe in dem die histologischen Hirnbefunde bei remittierten, interkurrent verstorbenen, malariabehandelten Paralysefällen erörternden Kapitel an späterer Stelle noch näher wiedergegeben.

dem ersten Mal geringere — Beeinflussung erzielt werden, in dem einen im Sinne einer unvollkommenen Remission höheren Grades, in dem zweiten in der Richtung einer starken Verlangsamung der Progredienz. In den übrigbleibenden 33 Fällen dauert die volle Remission und die wiedererlangte frühere Berufsfähigkeit bis heute, d. s. bereits 4 bis über  $4\frac{1}{2}$  Jahre, unverändert an.

Zu den 38 Fällen mit voller Remission, von denen in 33 die bisherige Dauerhaftigkeit derselben katamnestisch sichergestellt ist, kommen noch fünf Fälle (darunter zwei mit bereits vorgeschrittener Paralyse und längerer Dauer der Erkrankung) aus der Gruppe der unvollständigen Remissionen hinzu, die nach der Entlassung aus der Klinik in weiterem allmählichen, aber kontinuierlichen, über mehrere Monate sich erstreckenden Fortschreiten der Besserung in einen immer höheren Remissionsgrad und dann unter Wiedererlangung der Berufsfähigkeit in die Reihe der vollen Remissionen vorrückten; es ist die Remission in diesen fünf anhaltend berufstätigen Fällen eine dauerhafte geblieben. Was die restlichen Fälle mit unvollkommener Remission betrifft, so zeigt sich unter denselben gleichfalls eine ausgesprochene Tendenz zum Stationärbleiben, wenn auch nicht in dem Ausmaße, wie in den Fällen mit voller Remission. Es geht hier die Stabilisierung der Remission dem Grade der Unvollkommenheit derselben deutlich parallel. So weisen von den Fällen mit unvollkommener Remission höheren Grades — abgesehen von den fünf später in eine stabile Remission übergegangenen Fällen — heute noch 12 und von denen mit unvollständiger Remission geringeren Grades nur zwei Fälle ein katamnestisch festgestelltes stationäres Verbleiben in der von ihnen erreichten Remissionsstufe auf. Von den weiteren Fällen unvollkommener Remission sind — soweit verlässliche Nachrichten vorliegen — zwei interkurrent gestorben; in einem dieser beiden Fälle machte sich schon mitten in der Fieberperiode eine Besserung geltend und war der Kranke nach der Entfieberung sichtlich im Begriffe, in eine sehr gute Remission überzugehen, als er den aus seiner Aortenerkrankung resultierenden Kompensationsstörungen erlag; die histologische Untersuchung dieses Falles ergab auffällig geringgradige Infiltrations- und proliferative Erscheinungen und deutliche regressive Veränderungen an der Glia sowie ein fast vollständiges Fehlen von Stäbchenzellen. Die übrigen Fälle sind nach mehr oder minder langer Zeit wieder rückfällig geworden; davon sind einige — speziell die vorher in geringerem Maße remittiert gewesenen — inzwischen an der Paralyse gestorben, andere hingegen nach Wiederholung der Kur neuerlich gebessert worden. Unter den letzteren befindet sich auch ein Fall von juveniler Paralyse mit beinahe dreijähriger Dauer der Remission, bei dem erst gegen Mitte 1924 ein — relativ mäßiges — Rezidiv ausgebrochen war und der nach wiederholter Malariakur neuerdings in Besserung begriffen

ist. Doch sollen diese (nach erfolgtem Rezidiv neuerdings remittierten) Fälle eines strengeren Maßstabes wegen bei der statistischen Erörterung der Ergebnisse ganz außer Betracht gelassen werden.

Es befinden sich also von den 78 verschiedengradig remittierten Fällen der Behandlungszeitperiode März 1920 bis Juni 1921 gegenwärtig, das ist bereits das vierte bzw. fünfte Jahr, im ganzen 38 Fälle<sup>1)</sup> in anhaltender voller Remission mit Berufsfähigkeit und 14 Fälle in unvollkommener Remission mit Gesellschafts- und mehr oder weniger verminderter Beschäftigungs- und Arbeitsfähigkeit. Es entspricht dies im Hinblick auf die Gesamtzahl (116 Fälle) dieser Behandlungsserie einem Prozentsatz von 32·7% auf der Stufe voller (d. h. praktisch einer Heilung gleichkommender) und von 12·06% auf der Stufe unvollkommener Remission stabilisierter Behandlungserfolge. In Übereinstimmung mit der Dauerhaftigkeit, bzw. dem Stationärbleiben der erzielten Remissionen haben im Laufe der Zeit die anfänglich — namentlich in bezug auf die Wassermannsche Reaktion und die Globulinreaktion des Liquors — noch unverändert gewesenen serologischen Befunde in den meisten Fällen eine weitgehende Besserung oder ein Negativwerden erfahren.

Es seien hier aus der Gruppe der Dauerremissionen der eben erörterten Behandlungsserie einige bemerkenswerte Krankheitsgeschichten als Beispiele ganz kurz angeführt:

D. 43 Jahre alt, Versicherungsbeamter, in die Klinik am 22. März 1920 mit amtlichem Parere eingeliefert.

Laut Anamnese Beginn der Erkrankung im Jänner 1918 mit einem apoplektiformen Anfall, der von kurzdauerndem Sprachverlust und Sehstörung gefolgt war. Seither wiederholten sich die Anfälle in Intervallen von etwa einem Monat. Langsame Abnahme der geistigen Fähigkeiten, insbesondere zunehmende Vergeßlichkeit und Zerstreuung. Ende 1919 raschere Abnahme der Leistungsfähigkeit und seit Jänner 1920 berufsunfähig. Luetische Infektion vor 10 Jahren.

Bei der Aufnahme bot er das Bild einer einfach dementen Paralyse mit ausgeprägter Auffassungs-, Urteils- und Merkfähigkeitsschwäche, euphorischer Stimmungslage, Fehlen einer Krankheitseinsicht, groben Störungen des Rechenvermögens, ausgesprochener paralytischer Sprachstörung und deutlicher Schriftstörung. Die W. R. im Blut positiv, W. R. im Liquor bei 0·1 positiv, Globulinreaktion positiv, 38 Lymphozyten in 1 mm<sup>3</sup>. Diagnose: progressive Paralyse.

Pat. machte bis zum 26. April 1920 eine Malariafieberkur in üblicher Weise durch. Bekam nachher zugleich mit der Chininmedikation noch sechs Neosalvarsaninjektionen in einwöchigen Intervallen in den Dosierungen 0·3, 0·45, und zu 0·6 in den letzten vier Injektionen.

In den folgenden Wochen nach der Periode der Malariainfektion erschien Patient zunächst völlig unverändert. Erst nach einigen Wochen stellte sich bei ihm in langsamer, allmählicher Entwicklung eine Besserung des

<sup>1)</sup> Es sind darin die fünf Fälle inbegriffen, die aus der Gruppe der unvollkommenen in allmählich zunehmender Besserung in die Reihe der vollen Remissionen mit wiedererlangter Berufsfähigkeit vorrückten.

Gesamtzustandes ein. Am 6. Juni 1920 konnte festgestellt werden, daß die Rechenstörung fast gänzlich zurückgegangen und die Sprach- und Schriftstörung erheblich gebessert war. Die in der Anamnese angegebenen Anfälle haben sich nicht mehr ereignet. Nachher besserten sich die charakteristischen Demenzercheinungen in auffälliger Weise, so daß Patient am 28. Juni 1920 nach Hause entlassen werden konnte. Bei der vor der Entlassung durchgeführten Serum- und Liquoruntersuchung zeigte sich gleichfalls eine bedeutende Besserung, wobei besonderes Interesse verdient, daß neben den anderen Reaktionen auch die W. R. im Liquor, die sonst auch in Fällen guter Remission sich sehr spät zurückzubilden pflegt, schon damals bei 0·8 negativ ausfiel.

Die Besserung schritt kontinuierlich vorwärts. Patient zeigte zu Hause eine geordnete Lebensführung, suchte sich zu beschäftigen, nahm den früheren Verkehr mit seinen Kollegen auf und war dabei von unauffälligem Verhalten.

Ende 1920 nahm er seine Berufstätigkeit als Versicherungsbeamter wieder auf und ging seither derselben in früherer Stellung anstandslos nach. Im Jänner 1923 — zur Zeit des allgemeinen Beamtenabbaues — ließ er sich mit 90% Pension abbauen.

Bei den zu wiederholten Malen vorgenommenen Kontrolluntersuchungen hatte die psychiatrische Prüfung den Rückgang der paralytischen Krankheitszeichen und die dauerhafte gute Remission stets erkennen lassen. Insbesondere fielen neben einem guten Urteilsvermögen die ausgezeichnete Merk- und Erinnerungsfähigkeit immer wieder auf. Eine gewisse, offenbar residuäre Intelligenzabschwächung geringen Grades blieb allerdings zurück. Die Sprache und die Schrift waren dauernd intakt.

H. 58 Jahre alt, Oberinspektor der Südbahn, aufgenommen in die Klinik am 20. Mai 1920.

Laut Anamnese seit einiger Zeit zunehmende Charakter- und Wesensveränderung, wurde auffallend verloren, machte unpassende Bestellungen, äußerte Größenideen, wurde im Dienst unpünktlich. Hatte noch bis vor einer Woche Dienst gemacht. Luetische Infektion vor 30 Jahren. Wiederholt antiluetisch behandelt worden.

Bei der Aufnahme ruhig, orientiert, sehr gesprächig. Euphorischere Stimmungslage. Fehlen einer Krankheitseinsicht. Deutliche Intelligenzdefekte. Demente Größenideen. Fehler beim Kopfrechnen. Pupillen lichtstarr. Sprache leicht dysarthrisch. Achillessehnenreflexe fehlen. W. R. im Serum negativ, W. R. im Liquor bei 0·1 positiv, Globulinreaktion positiv. Lymphozyten 19 in 1  $mm^3$ . Diagnose: progressive Paralyse + Zeichen von Tabes.

Malariaimpfung am 1. Juni 1920 mit 1  $cm^3$  Blut. Vom 27. Juni bis 6. Juli acht Fieberanfälle. Danach Malariaunterbrechung mittels Chininbehandlung.

Nach Abschluß der Fieberperiode zunächst völlig unverändertes Verhalten im Vergleich zu dem Zustand vor der Impfbehandlung. Wird deswegen am 12. Juli 1920 in die Irrenanstalt Am Steinhof abgegeben.

Dieser Patient wurde in unseren früheren statistischen Berechnungen der Behandlungsergebnisse in der Rubrik der „Ungebesserten“ geführt. Wir konnten über ihn nach seiner Entlassung aus dem Steinhof keine näheren Erkundigungen einholen. Indessen stellte er sich Mitte des Jahres 1923 spontan mit der Bitte um eine Nachuntersuchung vor. Es ließ sich dabei zu unserer Überraschung keinerlei auffällige psychische Störung feststellen. Er zeigte bei genauer psychiatrischer Prüfung ein derart einwandfreies Ver-

halten, daß wohl von einer vollen Remission gesprochen werden konnte. Wir erfuhren, daß er schon während des Anstaltsaufenthaltes und insbesondere nach der im Oktober 1920 erfolgten Entlassung aus der Anstalt sich zunehmend besserte und daß er Anfang 1921 seinen Dienst wieder angetreten hatte. Er hat denselben die ganze Zeit hindurch gut versehen. Am 1. April 1923 ist er, nachdem die erforderliche Zahl der Dienstjahre abgelaufen ist, in Pension gegangen. Nach Aussage seines gut beobachtenden Freundes, mit dem er seit vielen Jahren eine gemeinsame Wohnung innehat, ist er die ganze Zeit hindurch vollkommen unauffällig, sein Gedächtnis und sein Urteil ist stets zutreffend, er zeigt vielseitige Interessen, beschäftigt sich wieder mit seinen früheren Liebhabereien, mit Landschaftszeichnen, Photographieren, macht Bergtouren usw.

Bei einer neuerlichen Nachuntersuchung am 29. April 1924, zu der sich Patient spontan eingefunden hatte, konnte wieder festgestellt werden, daß er sich andauernd in guter Remission befindet und, abgesehen von einer außerordentlich geringen residuären intellektuellen Abschwächung, keinerlei Störung aufweist. Bei der somatischen Untersuchung zeigte sich, daß die linke Pupille spurweise auf Licht reagierte, während die rechte lichtstarr geblieben ist. Sprache und Schrift ohne Veränderung. Achillessehnenreflexe fehlen.

Eine serologische Kontrolluntersuchung am 29. April 1924 ergab: Wassermannsche Reaktion im Blut und im Liquor negativ, Globulinreaktion schwach, Lymphozyten 3 in 1  $mm^3$ , Gesamteiweißgehalt in normalen Grenzen.

W., 36 Jahre alt, Chauffeur, am 15. Juni 1920 mit polizeiarztlichem Parere in die Klinik eingeliefert.

Laut Anamnese und Parere seit etwa zwei Monaten zunehmend reizbar und erregbar, vergeßlich und zerstreut. Am 14. Juni, offenbar nach einem paralytischen Anfall, verwirrtes und völlig desorientiertes Verhalten, wußte seine Wohnadresse nicht anzugeben, gab ganz verkehrte Antworten. Luetische Infektion vor 14 Jahren.

Bald nach der Aufnahme in die Klinik epileptiformer Anfall. Bei der Untersuchung orientiert, geordnet, faßt die an ihn gerichteten Fragen mühsam auf, ist schwerbesinnlich. Verfügt über eine ziemliche Krankheitseinsicht, berichtet, daß er vergeßlich und reizbar geworden ist, daß er sich in letzter Zeit in den Gassen schlecht ausgekannt habe und sich oft mit seinem Auto verirrt. Zeigt ein ausgesprochen dementes Gebahren, Urteilsschwäche, starke Störung der Merkfähigkeit. Macht beim Rechnen grobe Fehler. Beim Aufzählen der Monate Auslassungen. Bei Probeworten Hängenbleiben und Silbenstolpern. Pupillen eng und lichtstarr. Sehnenreflexe lebhaft. Schwanken bei Fuß- und Augenschluß. Serum: W. R. positiv. Liquorbefund: W. R. bei 0.1 positiv, Globulinreaktion deutlich positiv, Lymphozyten 37 in 1  $mm^3$ . Diagnose: progressive Paralyse.

Am 28. Juni Malariaimpfung. Nach acht typischen Fieberanfällen übliche Chinin-Neosalvarsanmedikation.

Schon im Laufe der Behandlung und insbesondere nach Abschluß derselben entwickelte sich bei dem Patienten in langsam fortschreitender Weise eine sehr weitgehende Besserung. Anfangs September konnte, bis auf die Lichtstarre der Pupillen, ein fast völliger Rückgang der psychischen und somatischen Krankheitserscheinungen festgestellt werden. W. R. im Serum wurde negativ. Der Liquorbefund vom 3. Sept. 1920 ergab: W. R. bei 0.8 negativ, Globulinreaktion noch spurweise positiv, Lymphozyten 16/3. Am 4. Sept. 1920 wurde Patient aus der Klinik entlassen.

Bei einer Ende Oktober 1920 vorgenommenen Nachuntersuchung konnte das Bestehen einer vollen Remission festgestellt werden. Patient hat bald nach der Entlassung seine Berufstätigkeit als Chauffeur wieder aufgenommen.

Bei den wiederholten periodischen Nachprüfungen und der zuletzt im Oktober 1924 durchgeführten Nachuntersuchung konnte die unveränderte Dauerhaftigkeit der vollen Remission immer wieder nachgewiesen werden. W. geht seit der seinerzeitigen Entlassung aus der Klinik seiner Berufstätigkeit als Autolenker ohne Unterbrechung anstandslos bis auf den heutigen Tag nach. Eine kürzlich durchgeführte Kontrolluntersuchung des Blutes und des Liquors ergab neuerdings einen negativen Befund.

R., 45 Jahre alt, Tapezierermeister, wird mit polizeiarztlicher Parere am 28. Juli 1920 in die Klinik eingeliefert.

Laut Anamnese schon seit mehr als zwei Jahren auffällige Veränderung im Sinne einer zunehmenden Herabsetzung der Leistungsfähigkeit, einer zunehmenden allgemeinen Schwerfälligkeit, Vergeßlichkeit und Zerstreuung. In letzterer Zeit besondere Verschlimmerung und wiederholte Aufregungszustände. Vor 20 Jahrenluetische Infektion. Zwei ältere Brüder des Patienten sind an Paralyse in der Irrenanstalt gestorben, der eine nach zweijährigem, der andere nach 1½jährigem Bestande der Krankheit.

Bei der Aufnahme ruhig und orientiert. Keine entsprechende Krankheits-einsicht. Euphorie. Urteilsschwäche. Kindlich-läppisches Wesen. Sprache verlangsamt, bei Probeworten Silbenstolpern. Charakteristische Störung der Schrift. Lichtreaktion der Pupillen träge und unausgiebig. Patellar-sehnenreflex rechts schwächer wie links. Achillessehnenreflexe rechts fehlend, links spurweise nachweisbar. W. R. im Blut positiv, W. R. im Liquor bei 0·1 positiv, Globulinreaktion positiv, Lymphozyten 27 in 1 mm<sup>3</sup>. Diagnose: Taboparalyse.

Malariaimpfung am 31. Juli 1920. Vom 18. August bis 5. September zehn typische Malariaanfalle. Nachher Chinin-Neosalvarsanbehandlung.

Langsames Eintreten einer Besserung der psychischen Erscheinungen nach Abschluß der Fieberperiode. Am 9. Oktober 1920 so weit gebessert, daß er in häusliche Pflege entlassen werden konnte. Der serologische Befund vor der Entlassung lautete: W. R. im Blut positiv, W. R. im Liquor bei 0·1 positiv, Globulinreaktion positiv, Lymphozyten 14 in 1 mm<sup>3</sup>.

Im Laufe der folgenden Wochen und Monate weitere allmähliche Zunahme der psychischen Besserung und immer deutlichere Ausprägung einer guten Remission. Völliges Verschwinden der Schrift- und Sprachstörung.

Hatte im Dezember 1920 seine Berufstätigkeit wieder aufgenommen und führt seither seine Tapeziererwerkstätte trotz der wirtschaftlich schwierigen Verhältnisse in anstandsloser Weise ohne Unterbrechung bis auf den heutigen Tag.

Bei den wiederholten Nachuntersuchungen ließ sich die gute Remission immer wieder feststellen. Sie zeigt ausgesprochenen Dauerhaftigkeitscharakter. Die eingehende psychiatrische Prüfung ergibt lediglich eine geringgradige intellektuelle Residuärabschwächung.

Eine bei ihm Ende Juni 1923 vorgenommene serologische Kontrolluntersuchung ergab: eine negative W. R. im Blute, eine nur ganz schwach positive W. R. im Liquor, sehr schwache Globulinreaktion, normale Lymphozytenzahl.

Dieser Fall ist von besonderem Interesse, und zwar weniger wegen der sehr weitgehenden Remission trotz der längeren Dauer der Erkrankung, als

vielmehr in Anbetracht der Tatsache, daß zwei Brüder des Patienten gleichfalls an Paralyse litten und daran innerhalb von  $1\frac{1}{2}$  bis 2 Jahren gestorben sind, während bei dem Patienten die unter Einfluß der Malariabehandlung erzielte Remission eine dauerhafte geblieben ist.

H., 38 Jahre alt, Revident der Staatsbahn, aufgenommen in die Klinik am 15. Oktober 1920.

Laut Anamnese schon vor drei Jahren im Amte leicht vergeßlich gewesen. Seit einem Jahr sehr empfindlich, leicht erregbar. Seit 14 Tagen sehr vergeßlich, apathisch. Luetische Infektion im Jahre 1909. Damals Hg-Behandlung.

Bei der Aufnahme ruhig, gleichgültig, örtlich mangelhaft, zeitlich richtig orientiert. Keine Krankheitseinsicht. Urteilsschwäche. Merkfähigkeitsstörung. Rechenfehler. Pupillenreaktion erhalten. Gesteigerte Sehnenreflexe. W. R. im Serum positiv, W. R. im Liquor bei 0·1 positiv, Lymphozytenzahl 75:3. Globulinreaktion positiv, Gesamteiweißgehalt vermehrt. Diagnose: progressive Paralyse.

Am 25. Okt. mit Malariablut geimpft. Am 10. November erster Malariaanfall. Machte insgesamt acht Fieberanfälle durch. Nachher Chinin-Neosalvarsanbehandlung.

Langsam zunehmende Besserung. Laut Befund von Anfang Jänner 1921 geordnet und orientiert, krankheitseinsichtig, zutreffende Urteilsbildung, gute Erinnerungsfähigkeit für die Ereignisse der letzten Wochen, jedoch mangelhaftes Gedächtnis für die Zeit vor der Aufnahme. Fehlerloses Rechnen. Am 4. Jänner 1921 W. R. im Blut mittelstark positiv, im Liquor bei 0·1 positiv, Globulinreaktion positiv, hingegen Lymphozytenzahl 4 in  $1\text{ mm}^3$  und Gesamteiweißgehalt gebessert. Am 10. Jänner 1921 in häusliche Pflege entlassen.

Bei der Nachuntersuchung am 7. März 1921 vollkommen geordnet und in keinerlei Hinsicht auffällig. Berichtet einsichtsvoll über seine Erkrankung, über seinen Aufenthalt in der Klinik, zeigt gute Erinnerungsfähigkeit. Rechnet fehlerlos. Seine Frau berichtet, daß die Besserung seit der Entlassung in weiterer kontinuierlicher, sichtlicher Zunahme begriffen war. Er lasse in seinen Gesprächen nie etwas Auffälliges erkennen. Sein Gesamtverhalten nähere sich mehr und mehr dem vor der Erkrankung.

Am 14. Mai 1921 vor Dienstantritt neuerliche Vorstellung. Zeigt bei der Untersuchung ein völlig geordnetes, einwandfreies Verhalten. Keinerlei Zeichen einer psychischen Störung. Normaler somatischer Befund.

Serologische Untersuchungen am 16. September 1921 und am 10. Juni 1922 ergaben: W. R. im Serum negativ, im Liquor positiv, Globulinreaktion schwach positiv, Lymphozytenzahl normal.

Nachuntersuchungen, die zu wiederholten Malen in verschiedenen Zeitintervallen vorgenommen wurden, ergaben stets in psychopathologischer und somatischer Hinsicht einen völlig negativen Befund. Nach Aussage seiner Vorgesetzten hat er, seitdem er im Mai 1921 den Dienst wieder angetreten bzw. seine frühere Berufstätigkeit wieder aufgenommen hatte, die ganze Zeit hindurch ohne jeden Anstand und zur vollen Zufriedenheit gearbeitet.

Eine serologische Kontrolluntersuchung am 19. September 1923 hat bei unveränderter Dauerhaftigkeit der vollen Remission folgenden Befund ergeben: W. R. im Serum negativ, im Liquor spurweise bis schwach positiv. Globulinreaktion nur spurweise nachweisbar bzw. fast negativ, Lymphozytenzahl und Eiweißgehalt normal.

D., 47 Jahre alt, Fabriksbeamter, in die Klinik am 6. Februar 1921 mit amtlichem Parere aufgenommen. Laut Anamnese seit Sommer 1920 vergeßlich; in letzter Zeit beträchtliche Zunahme der Vergeßlichkeit, führte gelegentlich wirre Reden.

Bei der Aufnahme ruhig, zeitlich mangelhaft orientiert, örtliche Orientierung richtig. Im Examen umständlich und weitschweifig, zeigt Kritik- und Urteilsschwäche sowie Störungen der Merkfähigkeit. Macht beim Rechnen grobe Fehler. Aufzählen der Monate in umgekehrter Reihenfolge fehlerhaft. Deutliche paralytische Sprachstörung (bei Probeworten). Typische Störung der Schrift. Lichtreaktion der Pupillen vorhanden, aber unausgiebig. Sehnenreflexe lebhaft. W. R. im Serum positiv, im Liquor bei 0·2 positiv, Globulinreaktion deutlich positiv, Lymphozyten 34 in 1  $mm^3$ .

Am 8. Februar 1921 Malariaimpfung. Am 14. Februar ein Fieberanfall mit vorübergehendem deliranten Zustand, worauf erst am 14. März ein weiterer Fieberanfall folgt, dann im Tertiantypus bis 20. März noch vier intensive Malariaanfalle und am 21. März ein schwächerer Fieberanfall, worauf das Fieber spontan aufhört. Vom 24. März Chinin-Neosalvarsanbehandlung.

Zunehmende Besserung. Bei der Untersuchung am 10. Mai geordnet, klar, vollkommen orientiert, ziemlich gute Urteilsbildung. Vollkommene Krankheitseinsicht. Keine auffällige Merkfähigkeitsstörungen. Fehlerloses Rechnen. Keine Sprachstörung. Besserung der Schrift. Pupillen und Reflexe wie vorher. W. R. im Serum negativ, im Liquor positiv, Globulinreaktion positiv, Lymphozyten 20 in 1  $mm^3$ . Wird am 12. Mai 1921 in häusliche Pflege entlassen.

Nachuntersuchung 9. August 1921. Besserung im Fortschreiten begriffen. Befindet sich in sehr guter Verfassung. Nach Angabe der Frau seit der Entlassung vorzüglich haltbar.

Eine am 19. Mai 1922 durchgeführte serologische Untersuchung ergab: W. R. im Blut negativ, im Liquor bei 0·8 positiv, Globulinreaktion schwach positiv, Lymphozyten 10 in 1  $mm^3$ .

Am 14. Okt. 1922 stellt sich Patient in Begleitung der Gattin vor. Zeigt bei der psychiatrischen Untersuchung keinerlei Störung. Sprache intakt. Laut Angabe der Frau in sehr verantwortungsvoller Stellung vollkommen berufsfähig.

Bei den wiederholten Nachuntersuchungen am 7. März und 3. November 1923 sowie am 13. Mai 1924 ließ sich stets ein Anhalten der vollen Remission und der vollkommenen Berufstätigkeit in früherer Stellung feststellen. Lichtreaktion der Pupillen vorhanden, wenn auch unausgiebig.

Die serologischen Kontrolluntersuchungen am 8. Mai 1923 und am 13. Mai 1924 ergaben beidemal negative W. R. im Blut und im Liquor, negative Pandysche und Globulinreaktion, normalen Lymphozyten- und Gesamteiweißgehalt.

Von dem gleich der vorangehenden Behandlungsserie gemischten, jedoch eine größere Reihe vorgeschrittenerer Stadien enthaltenden Material von 250 behandelten Paralysefällen aus der Zeitperiode Juli 1921 bis Ende 1922<sup>1)</sup> wiesen nach beendeter klinischer Beobachtung 160 Fälle,

<sup>1)</sup> Über die Ergebnisse von 153 abgeschlossenen früheren Fällen dieser Behandlungsserie habe ich bereits in einem im September 1922 in der Naturforscherversammlung in Leipzig abgehaltenen Vortrag Mitteilung gemacht.

d. s. 66%, Remissionen auf, die entsprechend den Verschiedenheiten der Dauer, der Ausprägung und der Typen der paralytischen Erkrankung zur Zeit der Einleitung der Behandlung die unterschiedlichen Abstufungen hinsichtlich ihrer Vollkommenheit zeigten. Ebenso wie in den vorherigen Behandlungsgruppen hat sich auch hier ein ausgesprochener Parallelismus ergeben zwischen Alter und Intensität des Krankheitsprozesses und dem Zeitpunkt des Einsetzens der Remission sowie den Aussichten derselben und dem endgültigen Grade ihrer Ausbildung. Die Grade der eingetretenen Remissionen präsentierten sich zahlen- und prozentmäßig in folgender Weise: 85 vornehmlich inzipientere Fälle (d. s. 34%) zeigten den Grad einer vollen Remission mit Wiedererlangung der früheren Berufsfähigkeit. 75 zumeist vorgeschrittene Fälle (d. s. 30%) boten eine unvollkommene Remission dar, und zwar 51 dieser Fälle (d. s. 20·4%) eine solche höheren Grades und 24 (d. s. 9·6%) eine solche geringeren Grades. Die restlichen 90 — vorwiegend älteren — Fälle (d. s. 36%) wurden nicht beeinflußt und verblieben in der Anstalt. Davon sind 23 Fälle (d. s. 9·2%) teils während des Malariafiebers, teils nach dem medikamentösen Abschluß der Infektion gestorben; die unmittelbare Todesursache ließ sich in denselben, ebenso wie in den betreffenden Fällen der früheren Behandlungsserien, in der Regel auf interkurrente Begleiterkrankungen, auf Herzinsuffizienz u. dgl., oder auf den unbeeinflußten paralytischen Krankheitsvorgang selbst zurückführen. Einen direkt durch die Malariainfektion bedingten Exitus haben wir auch hier nie beobachtet. Ob aber in dem einen oder in dem anderen Falle die Infektion nicht indirekt eine determinierende Grundlage für den letalen Ausgang abgegeben haben mag, ist weder im positiven noch im negativen Sinne mit Sicherheit zu entscheiden.

Während unter den vereinzelt Rezidiven der Fälle mit voller Remission aus den früheren Behandlungsreihen — mit Ausnahme eines Falles aus der Behandlungsserie 1917 — in keinem Falle etwa im ersten Remissionsjahr ein Rückfall zu verzeichnen war, kam es in dreien von den 85 Fällen mit voller Remission der in Rede stehenden Behandlungsgruppe schon im Laufe des ersten Jahres zu einem Rezidiv. In zweien jener drei Fälle lagen ehemals manische Paralysen vor, die nach erfolgter Malariabehandlung in eine volle Remission mit wiedererlangter Berufsfähigkeit übergingen und dann nach mehrmonatiger Dauer derselben in Form eines das Krankheitsbild beherrschenden ängstlich-depressiven Zustandes rückfällig wurden. In dem dritten Fall handelte es sich ebenfalls um einen manischen Paralytiker, bei dem nach einer unvorsichtigen intensiven Insolation aus einer vollen Remission ein Rückfall in Form eines depressiv-hypochondrischen Zustandsbildes einsetzte. Sonst erfolgte von den 85 Vollremissionen nur noch in zwei Fällen, hier aber erst nach 2, bzw. 2 $\frac{1}{2}$  jährigem Bestande der Remission, ein ausgesprocheneres

Rezidiv. Zwei weitere Fälle sind während der Remission an interkurrenter Erkrankung gestorben, der eine nach ungefähr  $1\frac{1}{2}$  jähriger, der andere nach zirka  $2\frac{1}{2}$  jähriger Dauer derselben. In dem letzteren (in einer chirurgischen Klinik im Gefolge einer schweren Operation verstorbenen) Falle, dessen Gehirn an unserer Klinik histologisch untersucht werden konnte, ergab sich eine weitgehende Reduktion und außerordentliche Geringfügigkeit des Hirnprozesses im Sinne des anatomischen Bildes der stationären Paralyse. In vier Fällen konnte über das weitere Schicksal der Patienten, bezw. über den weiteren Bestand der Remission keine zuverlässige Nachricht erhalten werden. In den übrigbleibenden 74 Fällen ist es katamnestisch nachgewiesen, daß die volle Remission und die wiedergekehrte Berufsfähigkeit von Beginn bis heute in andauernd unveränderter Weise anhält.

Von den 75 Fällen mit unvollkommener Remission fehlen über das weitere Schicksal derselben in fünf Fällen nähere Nachrichten, drei sind (laut Bericht) inzwischen interkurrent gestorben. Von den restlichen 67 nach Abschluß der klinischen Beobachtung unvollständig remittiert gewesenen Fällen weisen 40 bis heute ein stationäres Verbleiben auf der von ihnen erreichten Remissionsstufe auf. 18 Fälle — vornehmlich unvollkommene Remissionen geringeren Grades — sind nach verschieden langer Zeit wieder rezidiv geworden, einige darunter sind in der Zwischenzeit gestorben, andere haben nach Wiederholung der Malariakur neuerlich eine Besserung erfahren. Die übrigen neun Fälle hingegen — hauptsächlich Fälle mit unvollkommener Remission höheren Grades — haben nach der Entlassung aus der Anstalt unter allmählicher, aber ständig fortschreitender Zunahme der Besserung im Laufe der folgenden Monate einen immer ausgeprägteren Remissionsgrad dargeboten und sind schließlich in eine bis heute andauernde volle Remission mit Wiederkehr der früheren Berufsfähigkeit übergegangen.

Es befinden sich somit von den 160 verschiedengradigen Remissionen der eben betrachteten, 250 Paralytiker repräsentierenden Behandlungsserie Juli 1921 bis Ende 1922 gegenwärtig  $74 + 9 = 83$  Fälle, d. s.  $33\cdot2\%$ , in dauerhafter voller Remission mit Berufsfähigkeit und 40 Fälle, d. s.  $16\%$ , in unvollkommener Remission mit Gesellschafts- und mehr oder weniger herabgesetzter Erwerbs- und Arbeitsfähigkeit. In dem Maße, als diese Remissionen sich stabilisierten, haben zumeist auch die pathologischen Reaktionen im Serum und im Liquor, die in der ersten Nachbehandlungszeit — speziell in der Wassermannschen und Globulinreaktion sowie auch der Goldsolreaktion — sich im wesentlichen noch unbeeinflusst zeigten, in Übereinstimmung mit dem Verhalten bei den auf voller oder unvollkommener Remissionsstufe stationär gebliebenen Fällen der früheren Behandlungsserien, allmählich an Intensität abge-

nommen, um sich schließlich mehr und mehr in der Richtung zur Norm zu wenden.

Wenn wir nun am Ende unserer Betrachtung von dem hier statistisch verarbeiteten, die ersten 400 Paralysefälle der Gesamtbehandlungszahl umfassenden, in seinen Anfängen bis in die Mitte des Jahres 1917 hineinreichenden und in seinen letzten Ausläufern bis Ende des Jahres 1922 sich erstreckenden Material, in dem die Beobachtungszeit gegenwärtig zwischen 2 und  $7\frac{1}{2}$  Jahren sich bewegt, sowohl jene Fälle numerisch und prozentual berechnen, die im Gefolge der Therapie direkt oder indirekt in eine volle Remission mit Wiederkehr der früheren Berufsfähigkeit übergetreten sind und in denen der in rascher oder langsamer Entwicklung eingetretene Behandlungserfolg persistierte, als auch jene Fälle, in denen eine unvollkommene Remission mit Gesellschafts- und im Vergleich zu früher mehr oder minder herabgesetzter Erwerbs-, Beschäftigungs- und Arbeitsfähigkeit in dauerhafter Weise sich etablierte, so ergibt sich zur Zeit eine Ziffer von 132, d. s. 33%, auf voller Remissionsstufe und eine Ziffer von 57, d. s. 14·25%, auf unvollkommener Remissionsstufe stationär gebliebener Fälle<sup>1)</sup>. Dabei wird von den mitten in der Remission an interkurrenter Erkrankung verstorbenen Fällen der einen oder der anderen Remissionsart gänzlich abgesehen. Überdies wird außer Betracht gelassen, daß möglicherweise in den Fällen der einen oder anderen Remissionsgruppe, in denen die katamnestischen Erhebungen bisher ergebnislos waren, die nach der Malariabehandlung erfolgten Remissionen, mit Hinblick auf die grundsätzliche Neigung derselben zur Dauerhaftigkeit, doch — wenigstens in einer gewissen Anzahl der Fälle — noch weiterhin in unveränderter Weise anhalten. Endlich wird hier auch auf die in einem erheblichen Prozentsatz der rückfällig gewordenen Fälle nach Wiederholung der Malariakur neuerlich erzielten Remissionen verschiedener Ausprägung bei der statistischen Betrachtung der Endresultate aus Gründen einer möglichst einheitlichen Erfassung derselben kein weiteres Gewicht gelegt.

---

<sup>1)</sup> Ich spreche hier unpräjudizierlich von einem Stationärbleiben auf der Stufe einer vollen oder auf der Stufe einer mehr oder minder unvollkommenen Remission, bezw. von einem Stationärzustand ohne oder mit residuärer, dem vor Einleitung der Behandlung bestandenen Ausmaß von Gewebststruktion entsprechender psychischer Defektuosität verschiedenen Grades, bin aber dabei nach den gemachten Erfahrungen grundsätzlich der Überzeugung, daß mit den in den dauerhaften klinischen Remissionen praktisch zum Ausdruck kommenden Heilerfolgen innerhalb der durch die Natur gesetzten Grenzen — es können selbstverständlich bereits eingetretene degenerative Ausfälle nicht wieder gut gemacht werden — auch eine anatomische Ausheilung korrespondiert.

Von Interesse ist die Frage nach der Krankheitsdauer in den behandelten Fällen. So wichtig diese Frage ist, so schwer ist ihre Entscheidung. Es ist ja schon für den entsprechend Geschulten nicht leicht, im psychischen Bilde den zeitlichen Beginn der paralytischen Erkrankung festzulegen. Was wir vom klinischen Gesichtspunkte als initiale Paralyse ansehen, ist im anatomischen Sinne nicht selten schon der Folgezustand eines unbekannt lange Zeit vor sich gehenden Prozesses von Veränderungen, die — um mit HOCHÉ zu sprechen — „jahrelang, vielleicht jahrzehntelang kleinste Posten addieren mußten“, bis die ersten Ausfallserscheinungen zur Geltung kamen. Ist schon klinisch-psychologisch die Feststellung des ersten Beginnes einer paralytischen Erkrankung mit Schwierigkeiten verbunden, um wieviel unsicherer ist dann die betreffende Verwertung anamnestischer Angaben von seiten noch so objektiv erscheinender Auskunftspersonen. Doch läßt sich hinsichtlich der Krankheitsdauer nach einer vorsichtig erfolgten entsprechenden Verarbeitung einschlägiger Daten unseres Behandeltenmaterials mit gebotener Reserve folgendes sagen:

In den Fällen mit andauernder voller Remission und wiedergekehrter Berufstätigkeit schwankte die Dauer der Erkrankung zur Zeit des Eintretens in die Behandlung zwischen wenigen Monaten und etwa drei Jahren.

In den Fällen mit unvollkommener Remission höheren Grades bewegte sich die Krankheitsdauer zwischen einem halben und über dreieinhalb Jahren.

In den Fällen mit unvollkommener Remission geringeren Grades und in der Gruppe der Unbeeinflussten handelte es sich zumeist um eine lange Krankheitsdauer bis zu ungefähr sechs Jahren und auch darüber hinaus und um vorgeschrittene Stadien.

Daß aber einerseits unter den Fällen mit Vollremissionen und vollkommener Berufsfähigkeit mehrere Male eine bereits längere Dauer des Krankheitszustandes und vereinzelt auch eine Paralyse-dauer (mit Anstaltsbedürftigkeit) von drei bis vier Jahren, gelegentlich sogar darüber hinaus, vorgelegen ist und daß andererseits unter den unvollkommen Remittierten und Ungebesserten sich auch eine Reihe sogenannter initialer Fälle vorfindet, muß ergänzend hinzugefügt werden.

Was die neurologischen Begleitsymptome betrifft, so ergibt es sich aus unseren Erfahrungen, daß eine Besserung derselben durch die Malaria-therapie ein recht häufiges Vorkommnis darstellt. Insbesondere sind es zwei Symptome, die am regelmäßigsten und am besten sich beeinflussbar erwiesen, nämlich die paralytischen Sprach- und Schreibstörungen. Sie wurden in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle, zugleich mit der Ausbildung einer guten und dauerhaften psychischen Remission, so gut wie völlig überwunden. Es ist hervorzuheben, daß selbst schwere dysar-

thrische Sprachstörungen in hohem Maße durch die Malariabehandlung ausgleichbar sind. Man erkennt an den Schriftproben vor und nach der Behandlung, wie die vorher unsichere, zittrige, unkoordinierte Form in der Remission ihre Sicherheit wiedererlangt hat. Ein weiteres in auffallender Weise ausgleichbares Symptom sind die paralytischen Anfälle. Wenn sie auch manchmal während des Malariafiebers noch auftreten und sogar eine reaktive Steigerung — vielleicht als klinisches Zeichen erhöhter Spirillozidie — erfahren können, sistieren sie in der Regel, unter Zurückgehen jeweiliger Herdsymptome, nach Abschluß der Infektion in den zur Remission kommenden Fällen, und zwar oft schon zu einer Zeit, wo die psychische Besserung noch gar nicht oder nicht deutlich erkennbar ist. In einer Reihe von Fällen gehen auch organische Störungen der Potenz mit der Entwicklung der Remission zurück. Ferner verschwinden nicht selten nach kürzerer oder längerer Frist ataktischer Gang, Koordinationsstörungen, motorische Reizerscheinungen u. dgl. Die bekannte paralytische Schläffheit wird in der Remission, bei gleichzeitiger Hebung des körperlichen Gesamtbefindens, meist vollständig überwunden und macht einem lebhafteren Gesichtsausdruck und einer normalen Körperhaltung Platz. Am wenigsten durch die Therapie abänderungsfähig erweisen sich von den somatischen Begleiterscheinungen der Paralyse die Pupillenstörungen. Wohl beobachteten wir des öfteren eine Besserung derselben. Insbesondere sahen wir unausgiebige und träge Lichtreaktionen der Pupillen in der Remission wieder prompter und ausgiebiger werden. Eine Rückkehr lichtschwacher Pupillen zu völlig normaler Reaktion hat sich aber — bis auf wenige Ausnahmen — auch bei unseren besten Remissionen nicht vollzogen. Ebenso konnte eine vorher nachgewiesene lichtstarre Pupille nur in ganz vereinzelt Fällen im Laufe der Remission einen gewissen Grad von Reaktionsfähigkeit wieder erlangen.

Es zeigt sich demnach, daß der psychischen Besserung in der Mehrzahl der malariabehandelten Fälle auch eine solche wichtiger somatischen Krankheitszeichen parallel geht. Man darf darin wohl einen gewissen objektiven Maßstab für die Ausgleichs- und Rückbildungsvorgänge des paralytischen Gehirnprozesses im Gefolge der Malariaimpfbehandlung erblicken.

In praktischer Hinsicht bedeutungsvoll ist die Frage: Welche Fälle von Paralyse bieten bei der Malariabehandlung die besten Aussichten auf eine volle Remission wie auf eine Remission überhaupt?

Diese Frage ist auf Grund unserer Erfahrungen in folgendem Sinne zu beantworten. Die günstige Wirksamkeit des Malariabehandlungsverfahrens tritt naturgemäß nicht in allen Fällen in derselben Weise in Erscheinung. Es sind die Chancen für das Eintreten einer Remission bei einer Paralysebehandlung im allgemeinen wie bei der Malariatherapie

im besonderen wesentlich abhängig von der Dauer und dem Stadium des gerade vorliegenden paralytischen Krankheitsprozesses. Wenn nicht selten auch in vorgeschritteneren Fällen ausgesprochene Erfolge erzielt werden können, so muß es als oberstes Prinzip gelten, Paralytiker in möglichst frühen Stadien der Malariabehandlung zuzuführen. Je mehr der Krankheitsprozeß sich im Beginn seiner Entwicklung befindet, je inzipienter der zur Behandlung kommende Fall ist, mit um so größerer Regelmäßigkeit tritt nach oder noch im Laufe der durchgeführten Behandlung Besserung ein und desto sicherer und prompter schreitet die einsetzende Besserung zur vollen Remission mit Wiederkehr der Berufsfähigkeit vor. Je vorgeschrittener die zu behandelnden Fälle sind, desto unsicherer das Einsetzen einer Remission und desto unvollkommener begreiflicherweise deren Gestaltung. Man muß sich ja bei Erwartung von Behandlungserfolgen bei der Paralyse stets vor Augen halten, daß in älteren und längere Zeit progredient gewesenen Krankheitsfällen bei dem destruktiven Charakter des paralytischen Prozesses die morphologischen Veränderungen des funktionierenden nervösen Gewebes (Schichtenverwerfungen, Ausfälle der Ganglienzellen in der Hirnrinde usw.) schon früher soweit gediehen sein können, daß eine weitgehendere Remission, d. h. eine Remission ohne auffälligeren residuären psychischen Defekt, wohl auf keinem Wege mehr zu erreichen sein wird und man es schon als beachtenswertes Ergebnis wird vermerken können, wenn es in solchen Fällen mittels des in Anwendung gebrachten Behandlungsverfahrens gelingen wird, überhaupt nur irgend eine — wenn auch mehr oder minder unvollkommene — Besserung zu erzielen. Ja man wird es hier bereits als einen Erfolg verzeichnen können, wenn es mittels der eingeschlagenen Therapie gelingen sollte, den pathologisch-anatomischen Prozeß zum Stillstand zu bringen, bezw. den der bereits eingetretenen Destruktion von funktionierendem Nervengewebe entsprechenden psychischen Krankheitszustand von einer weiteren Progression abzuhalten.

Man wird aus diesem Grunde bei der Beurteilung von Behandlungsergebnissen, die von irgend welchen Stellen mitgeteilt wurden, immer in Betracht ziehen müssen, wie das Material beschaffen war, das der Behandlung unterzogen wurde. Wenn man nur die aussichtsvollen Fälle der frühen Stadien in Behandlung nimmt, wird man bedeutend bessere Resultate erreichen, als wenn man alle Paralytiker ohne Rücksicht auf das Stadium behandelt. Man wird aus diesem Grunde in Irrenanstalten, wohin die Paralytiker erst kommen, wenn sie schwer asozial geworden sind, nicht so gute Resultate haben als z. B. in der Privatpraxis oder bei den Patienten offener Sanatorien, wohin ja die Paralytiker hauptsächlich wegen ihrer Krankheit und nicht wegen sozialer Konflikte zur Behandlung gebracht werden. Es wären darum auch an unserer Klinik, wo wir aus schon besprochenen Gründen auch viele vorgeschrittene Para-

lytiker behandelt haben, die Resultate nicht so gute, wenn nicht der Klinik, nachdem die Erfolge der Malariakur einmal bekannt geworden waren, viele Fälle eigens zum Zwecke der Behandlung zugewiesen worden wären.

Abgesehen vom Alter und Stadium erscheint auch die klinische Form der Paralyse für die Remissionsaussichten von Bedeutung. Mustern wir unser Behandlungsmaterial von diesem Gesichtspunkte aus, so kommt die überwiegende Mehrzahl der Remissionen den Fällen von einfach dementer und manisch-agitierter Form der Erkrankung zu. Dabei ist der Prozentsatz der Remissionen in den Fällen von einfach dementer Paralyse trotz der bekanntlich geringen oder fehlenden Neigung derselben zu Spontanremissionen keineswegs eine geringere gegenüber den der manischen Form der Paralyse angehörenden Fällen. Ferner stellen unter den dauerhaft remittierten Fällen die sogenannten Anfallsparalysen ein recht erhebliches Kontingent dar. Bei der heutigen Auffassung der paralytischen Anfälle, wonach sie in anatomischer Beziehung als Ausdruck einer besonders stürmischen, mit akutem und oft ausgedehntem Untergang von nervösem Gewebe einhergehenden Steigerung und Anschwellung des zentralen paralytischen Krankheitsprozesses anzusehen sind (STARLINGER, KRAEPELIN, NEISSER, ALZHEIMER, SPIELMEYER, BINSWANGER u. a.) und nach welcher ihnen in parasitologischer Hinsicht eine starke und ausgebreitete Vermehrung der Spirochäten im Gehirn entspricht (JAHNEL, JAKOB, MARIE, LEVANDITI u. a.), ist das so häufige — wenn auch oft erst nach einem gewissen Zeitintervall in Erscheinung tretende — vollständige Sistieren derselben im Gefolge der Malariainpfbehandlung mit gleichzeitiger Entwicklung einer guten und stabilen Remission sehr bemerkenswert. Auch bei den Taboparalysen erweist sich das Eintreten einer guten Remission nach Malariabehandlung nicht weniger aussichtsvoll als bei den anderen Formen der Paralyse. Weiters konnten auch die sonst so hartnäckigen depressiv-hypochondrischen Formen oftmals ausgezeichnet beeinflußt und zur vollen Remission gebracht werden. Hingegen sind die Remissionsaussichten bei der (bisher noch durch keine Therapie beeinflussten) infantilen und juvenilen Paralyse auch für die Malariabehandlung im allgemeinen geringe zu nennen<sup>1)</sup>,

<sup>1)</sup> Gute Remissionen bei infantiler oder juveniler Paralyse wurden bisher nur in ganz vereinzelten Fällen erzielt. Allerdings muß erwähnt werden, daß die Anzahl der Fälle von infantiler und juveniler Paralyse, die zur Malariabehandlung herangezogen wurden, gegenüber der außerordentlich großen Zahl des malariabehandelten gewöhnlichen Paralytiker-materials eine ungemein geringe ist, und daß in denselben überdies die Malariainfektion aus Gründen somatischer Indikation oft schon nach einer geringeren Reihe von Fieberanfällen, als erfahrungsgemäß für die Erzielung eines entsprechenden therapeutischen Erfolges erforderlich ist, unterbrochen werden mußte.

was wohl mit der durch die kongenitale Syphilis von frühester Kindheit her erfolgenden schädlichen Einwirkung auf das erst in Entwicklung begriffene Zentralnervensystem und mit der daraus resultierenden mangelhaften Ausbildung zerebraler Kompensationsmöglichkeiten, vielleicht auch noch mit gerade hier zu weit vorgeschrittenen degenerativen Parenchymveränderungen, im Zusammenhang steht. Die schlechtesten Aussichten liefern — wie ich es schon seinerzeit auf Grund unserer ersten Beobachtungen betont habe — die Fälle galoppierender Paralyse. Es liegt dies eigentlich schon im Begriffe dieser foudroyant verlaufenden Krankheitsform. Es ergibt sich überhaupt aus der Sichtung unseres Materials, daß anhaltende hochgradige psychomotorische Erregungszustände mit koinzidierendem körperlichen Verfall einen Indikator für eine wesentliche Verschlechterung der Remissionschancen abzugeben pflegen.

Wenn wir nun die verschiedenen Stadien und Formen der Paralyse je nach ihren Remissionsaussichten bei der Malariabehandlung einer besseren Übersicht wegen generell in zwei Gruppen sondern, so ergibt sich folgendes:

Gute Remissionsaussichten bieten die sogenannten initialen, die manischen, die einfach dementen, die Anfalls- und die Taboparalysen.

Geringe Remissionschancen zeigen die galoppierenden, die weit vorgeschrittenen, die infantil-juvenilen und die senilen Paralysen.

Von weiterer praktischer Wichtigkeit ist die Frage nach dem Zeitpunkt des Einsetzens einer Remission bei der Malariabehandlung. Manifestiert sich dieselbe gleich in einer definitiven Form? Oder verstreicht noch eine längere Zeitspanne zwischen den ersten psychischen Besserungszeichen und der ausgesprochenen Remission? Welches Zeitintervall kann die weitere Entwicklung und das weitere Fortschreiten derselben bis zur Etablierung eines endgültigen Remissionsgrades beanspruchen?

Die bisherigen Erfahrungen lassen hier verschiedene Möglichkeiten erkennen. Diese Möglichkeiten im einzelnen anzuführen, wäre ein kaum durchführbares Unternehmen. Es braucht ja nicht ausgeführt zu werden, wie schwer und unsicher es ist, den Beginn und insbesondere den Abschluß einer psychischen Besserung genau festzustellen. Es läßt sich aber in einer für die orientierende Verwertung im Einzelfall ausreichenden Weise im allgemeinen folgendes sagen: Auf der einen Seite gibt es eine Reihe von Fällen — es sind dies vornehmlich Paralytiker im Beginn, bezw. in frühen Stadien der Erkrankung — bei denen sich gewöhnlich sehr bald nach der üblichen medikamentösen Unterbrechung der Malariainfektion und manchmal schon mitten im Fieberverlauf die erstrebte Remission einstellt und in mehr oder minder raschen Schritten aus der anfangs nur unvollkommenen Ausbildung zu einer vollen Remission mit Wiederkehr der früheren Berufsfähigkeit gestaltet. Dieser Gruppe

steht auf der anderen Seite eine scheinbar größere Reihe von Fällen — es sind dies zumeist vorgeschrittenere Krankheitsformen — gegenüber, in denen unmittelbar nach Beendigung der Kur zunächst keinerlei augenscheinliche Besserung sich geltend macht, vielmehr nach Abschluß der Malariainfektion ein in seiner Ausdehnung wechselndes, über mehrere Wochen und nicht selten auch über einige Monate sich erstreckendes Zeitintervall vergehen kann, bis die ersten deutlichen Zeichen einer Besserung zutage treten oder bis die anfänglich noch in mehr oder weniger geringem Maße ausgeprägte Besserung in weiterer kontinuierlicher Entwicklung zu einem definitiven Grade der in den jeweiligen Fällen erreichbaren Remission gediehen ist. Zwischen diesen beiden Reihen bestehen naturgemäß mannigfache Übergänge<sup>1)</sup>.

Es hat sich im Laufe unserer Erfahrungen wiederholt gezeigt, daß eine noch so verspätet einsetzende und zu Beginn noch so geringgradig und unvollkommen ausgebildete Besserung, einmal eingetreten, in ständigem, allmählichem Fortschreiten sich wider Erwarten zu einer guten, bezw. vollen Remission mit Wiedererlangung der Berufsfähigkeit gestalten kann. Der älteste Fall, der dies lehrte, ist der schon zitierte Fall 3 des Behandlungsjahrganges 1917, der, seinerzeit im Zustande einer langsam eingetretenen unvollständigen Remission entlassen<sup>2)</sup>, fortwährend weiter sich besserte und im Laufe der auf die Entlassung folgenden Monate in eine bis heute andauernde volle Remission mit völliger Berufs- und Erwerbsfähigkeit überging. Es lehrten dies ferner der Fall 13 und 20 aus dem Behandlungsjahrgang 1919/20 — die beiden Krankengeschichten sind in meiner ersten Mitteilung über die Malariatherapie der Paralyse<sup>3)</sup> wiedergegeben — welche Fälle zur Zeit der Entlassung gleichfalls nur unvollkommen remittiert waren und in jener Abhandlung auch nur als unvollständige Remissionen klassifiziert wurden, und die, nachher in weiterer ständiger Besserung begriffen, nach einigen Monaten vollkommen remittierten und seitdem andauernd berufsfähig wurden. Und es lehren dies auch weiterhin noch eine Reihe von Fällen (darunter auch solche mit bereits vorgeschrittenerer Erkrankung und längerer Dauer derselben) aus den späteren Behandlungsjahrgängen, bei denen eine relativ längere Zeit nach durchgeführter Behandlung die Besserung in einer zunächst nur geringen Ausprägung einzusetzen begann, nachher aber doch im Laufe

---

<sup>1)</sup> Es pflegen manisch-agitierte Zustände sich gewöhnlich rascher aufzuhellen als demente und besonders depressiv-hypochondrische Zustandsbilder. Doch kann man auch das Gegenteil beobachten.

<sup>2)</sup> Die Krankheitsgeschichte dieses Falles ist bis zum Abschluß der Behandlung, bezw. bis zu seiner Entlassung aus der Klinik in der Wagner-Jauregg'schen Publikation aus der Zeit 1918/19 (Psychiatrisch-neurolog. Wochenschrift, Bd. 20) näher mitgeteilt.

<sup>3)</sup> Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., 1920.

von Monaten zu einer vollen Remission mit Wiederkehr der früheren Berufsfähigkeit sich entwickelte.

Die Kenntnis dieser Möglichkeiten ist notwendig, damit man im gegebenen Fall nicht die richtige prognostische Orientierung verliert und vor allem nicht einem vorzeitig absprechenden Urteil hinsichtlich eines noch möglichen Behandlungsergebnisses sich hingibt. Denn man setzt sich berechtigten Vorwürfen aus, wenn man, etwa von Ungeduld und Vorurteil geleitet, einen Fall für aufgegeben erklärt, indes langsam eine mehr oder minder weitgehende Remission noch eintritt. Es empfiehlt sich daher in Fällen, in denen nach Beendigung der Malariakur eine namhaftere Besserung noch nicht oder nicht in erwartetem Maße zu erkennen ist, den Umständen entsprechend mit dem endgültigen Urteil eine Zeitlang zuzuwarten. Man wird dann die ersten Zeichen der Besserung nicht selten bald in schleichender Weise herankommen sehen und feststellen können, daß die einmal einsetzende Besserung — mag sie anfangs noch so wenig ausgeprägt gewesen sein — in kontinuierlichem Fortschreiten sich zu einer immer ausgesprochenen und weitergehenden Remission gestalten wird.

#### 14. Die durch andere Autoren erzielten Behandlungsergebnisse.

Von den in- und ausländischen Autoren, die sich seit den ersten Veröffentlichungen über die Einwirkung der Malaria auf die progressive Paralyse mit dem Problem der Infektions- bzw. Malariabehandlung dieser Krankheit beschäftigten, verfügen WEYGANDT, MÜHLENS und KIRSCHBAUM (Psychiatrische Universitätsklinik und Staatskrankenanstalt Hamburg-Friedrichsberg) bisher wohl über das größte Behandlungsmaterial, das an Ausdehnung nicht sehr wesentlich hinter dem unseren zurückstehen dürfte. Die Infektionstherapie wurde in Hamburg-Friedrichsberg unter Anregung der von WAGNER-JAUREGG 1917 ausgeführten ersten Behandlungsversuche schon im Juni 1919, in enger Zusammenarbeit mit dem dortigen Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten, in Angriff genommen, und so kann man dort bereits eine längere Beobachtungszeit überblicken. Die dortigen Erfahrungen befinden sich mit den Ergebnissen der Wiener psychiatrischen Klinik in voller Übereinstimmung und sind daher für die Bewertung des neuen Behandlungsverfahrens von großer Bedeutung. Auch dort ist man auf Grund der über mehr als fünf Jahre sich erstreckenden Beobachtungen zur Überzeugung gekommen, daß „die Malariabehandlung bei der schwierigen Lage einer Paralysetherapie überhaupt, und dem wenigen, was die bisherigen Behandlungsmethoden bei einem gewissen Prozentsatz der Fälle zu erreichen vermochten, die erfolgversprechendste“ ist.

Die Gesamtzahl der in der psychiatrischen Klinik Hamburg-Fried-

richsberg mit *Malaria tertiana* behandelten Paralysefälle betrug bis Anfang 1923 bereits 300, wie aus der Veröffentlichung KIRSCHBAUMS und KALTENBACHS im Bd. 84 der „Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie“ und WEYGANDTS in der „Klinischen Wochenschrift“ 1923 übereinstimmend hervorgeht. Diese Zahl dürfte seither noch eine weitere beträchtliche Zunahme erfahren haben.

Von diesen 300 Fällen sind die ersten 30 in den Jahren 1919/20 mit *Malaria tertiana* behandelten Paralytiker (zugleich mit neun tropika- und zwölf rekurrensgeimpften Fällen) im Frühjahr 1921 in der Jahresversammlung des „Deutschen Vereines für Psychiatrie“ in Dresden von WEYGANDT und KIRSCHBAUM und dann in einer im Band 75 der „Zeitschrift für Psychiatrie und Neurologie“ erschienenen Arbeit von KIRSCHBAUM allein mit ausführlichem Krankengeschichtsmaterial zur Darstellung gebracht worden. Es bekamen 21 von den 30 Fällen eine gute Remission mit Wiederkehr der vollen Berufsfähigkeit; außerdem wurden vier Fälle des Materials „geschwächt arbeitsfähig“ bezeichnet, zwei davon sind nunmehr berufstätig. Von den genannten 21 guten Remissionen nach *Malaria tertiana* dauern 17 in wesentlich unveränderter Weise fort, während vier Fälle rezidiv geworden sind, und zwar der eine nach  $1\frac{1}{2}$ , der zweite nach  $1\frac{1}{4}$ , der dritte nach einem und der vierte nach  $\frac{3}{4}$  Jahren. Es wurden die in Remission befindlichen Fälle in periodischen Nachuntersuchungen unter Kontrolle gehalten und haben sich „jedesmal als noch voll arbeitsfähig“ erwiesen. Einige Patienten stehen an recht exponierten Stellen im Erwerbsleben und haben die volle Anerkennung ihrer Vorgesetzten. Manche Patienten wurden infolge der vorausgegangenen Geistesstörung aus ihrer früheren Stellung entlassen, es gelang ihnen aber durchaus erfolgreich, sich in neue, teilweise nicht minder ernste Berufszweige hineinzuarbeiten. In einzelnen Fällen hat die Güte der Remission im Laufe der Zeit eine weitere Vervollkommnung erfahren.

Von den sieben verschiedengradigen Remissionen, die bei den neun 1919/20 mit *Malaria tropica* geimpften Fällen erzielt wurden, ist ein Fall nach  $1\frac{3}{4}$  Jahren rückfällig geworden, kam dann in *Malaria tertiana*-Behandlung und wurde wieder für  $\frac{3}{4}$  Jahre berufstätig, um nach abermaligem Rezidiv durch eine neuerliche Tertianmalariakur zum drittenmal in seinem psychischen Zustand günstig beeinflusst zu werden. Die übrigen sechs Remissionen dauern, ebenso wie die neun verschiedenen Remissionen, die sich unter den in der ersten Zeit versuchsweise mit Rekurrens behandelten zwölf Paralytikern zeigten, weiter fort.

Was die Krankheitsdauer in diesen 51 Fällen betrifft, so war dieselbe — soweit die betreffenden anamnestischen Angaben bei den Schwierigkeiten der Feststellung des ersten Beginnes einer paralytischen Erkrankung verwertbar sind — bei neun Fällen länger als zwei Jahre, bei 19 Fällen länger als ein Jahr, während 29 Fälle im ersten Jahr ihrer Erkrankung

in Behandlung gekommen sind. Auf den Beginn der Krankheit bezogen, erfolgte die Remission bei vier Fällen im ersten halben Jahr der Erkrankung, bei 16 Fällen nach Ablauf des ersten Jahres, bei neun Fällen im Verlauf des zweiten Krankheitsjahres und bei sieben Fällen nach zweijähriger und längerer Dauer. Etwa zwei Drittel dieser ersten Behandlungsserie setzten sich aus „frischeren“ Fällen zusammen. Diese zeigten auch die besten Remissionsgrade. Doch finden sich auch unter den vorgeschritteneren Fällen eine Reihe guter Remissionen mit vollkommener Berufsfähigkeit. Das Durchschnittsalter der behandelten Patienten hat 51 Jahre nicht überschritten. Spätparalysen wurden als zur Infektionsbehandlung ungeeignet nicht herangezogen. Eine Zusammenstellung der verschiedenen Formen der paralytischen Erkrankung in den behandelten Fällen ergab bei einem Überwiegen der manischen Zustandsbilder auch eine reichliche Vertretung der dementen Verlaufsformen in den Remissionsgruppen.

Die genannten Ergebnisse haben naturgemäß den Anstoß zu einer ausgedehnten Fortsetzung der Behandlungsversuche gegeben. Die Zahl der behandelten Fälle hat in der Staatskrankenanstalt Hamburg-Friedrichsberg im Laufe der Zeit eine immer weitere Zunahme erfahren. So sind zu den ersten 45 (außer mit Tertianmalaria noch mit Tropika- und Rekurrenzinfektion) bis September 1920 behandelten Fällen in der Zeit vom Oktober 1920 bis September 1921 noch 61 und in der Zeit bis September 1922 noch 90 nur mit Tertianmalaria behandelte Fälle hinzugekommen. Während bei den ersten Fällen in bezug auf das Stadium der paralytischen Erkrankung eine Auswahl getroffen und frischere Fälle bevorzugt wurden, war bei den folgenden Fällen die körperliche Eignung, bzw. das Fehlen einer Kontraindikation von somatischer Seite fast allein entscheidend. Trotz dieser wenig wählerischen Indikation bestand in den folgenden Behandlungsgruppen nur eine geringe Verschiedenheit im Gesamtergebnisse gegenüber der ersten Gruppe.

Als Remission bezeichnen WEYGANDT und seine Mitarbeiter „eine klinisch-praktische Besserung, eine Annäherung an die Berufsfähigkeit“. Es werden die Behandlungsergebnisse unter diesem Gesichtspunkt betrachtet und folgende fünf nach den Graden der psychischen Besserung geordnete, ineinander übergehende Gruppen unterschieden, von denen die ersten zwei nur wenig voneinander differieren und als „gute“ Remissionen zusammengefaßt werden: Als Gruppe *A* werden Fälle mit wiedererlangter vollkommener Berufsfähigkeit bei nur allergeringsten psychischen Residuärsymptomen und als Gruppe *B* Fälle mit wiedergekehrter Berufstätigkeit trotz geringer, klinisch erkennbarer psychischer Schwächung bezeichnet (selbständige Arbeiter). Gruppe *C* (geringe Remission) wird durch jene Fälle dargestellt, die wohl eine gewisse Besserung zeigten, in der Regel nicht mehr anstalts-

bedürftig, äußerlich geordnet und umgänglich waren, jedoch nur unter Aufsicht oder in einfacher Beschäftigung oder auch in eigenem Hausstand wieder arbeitsfähig wurden und „dabei einer gewissen Rücksichtnahme bedurften“. Gruppe *D* sind unveränderte, gewöhnlich anstaltsbedürftig gebliebene, zum Teil auch in häuslicher Pflege zu haltende Fälle. Gruppe *E* enthalten die unaufhaltsam sich verschlechternden und entweder an der Paralyse oder an einer der üblichen Begleiterkrankungen verstorbenen Fälle.

Eine vergleichende statistische Zusammenstellung der Ergebnisse der drei verschiedenen, zeitlich aufeinanderfolgenden Behandlungsserien läßt — wie aus den Mitteilungen WEYGANDTS und besonders aus der Publikation KIRSCHBAUMS und KALTENBACHS aus dem Jahre 1923 hervorgeht — folgende Verhältnisse erkennen: In der ersten, 45 Fälle enthaltenden Behandlungsreihe aus der Zeit 1919/20 sind von den ursprünglichen in der Zahl 30 remittierten Fällen 26, d. s. 57·7%, remittiert und berufstätig geblieben. Einer der Fälle ist interkurrent gestorben. 15 Fälle dieser Serie, d. s. 33%, rekrutieren sich aus ungebesserten, rückfällig gewordenen und verstorbenen Patienten. Von der aus 61 Fällen bestehenden Behandlungsreihe des Jahres 1920/21 sind 31, d. s. 50·8%, in guter Remission verblieben, während die Zahl der ungebesserten 15 und der verstorbenen Fälle 7, d. s. insgesamt etwa 36%, betrug. Unter den unveränderten befinden sich fünf Fälle, die ursprünglich eine Remission mit Arbeitsfähigkeit hatten, aber nach zirka  $\frac{3}{4}$  bis  $1\frac{1}{2}$  Jahren rezidiv geworden sind. Von den 90 Fällen der Behandlungsreihe aus der Zeit 1921/22 befanden sich bei Abfassung der KIRSCHBAUM-KALTENBACHSCHEN Publikation 46 Fälle, d. s. 51·1%, in guter Remission mit Berufstätigkeit. Davon ist ein Fall interkurrent in der Remission gestorben. 38 Fälle, von denen 14 verstorben sind, stellen die Zahl der ungebesserten dar, d. s. zusammen 40%. Der höhere Prozentsatz der unbeeinflussten Fälle und die relativ geringere Zahl der guten Remissionen in dieser letzten Behandlungsserie ist nach KIRSCHBAUM auf die weniger vorsichtige Auswahl der Patienten zurückzuführen. Dennoch wurde in derselben das günstigste Ergebnis von über 50% guter Remissionen mit Rückkehr der Berufsfähigkeit erzielt.

Eine prozentuale Verteilung des der Betrachtung zugrunde gelegten abgeschlossenen Behandlungsmaterials von 175 tertianmalariageimpften, bzw. 196 infektionsbehandelten Fällen auf die fünf einzelnen nach dem Gesichtspunkt des Behandlungsausganges geordneten Gruppen, ergab 31·1% für die Gruppe *A* der sehr guten, 21·4% für die Gruppe *B* der guten Remissionen, 10·2% für die Gruppe *C* der geringen Remissionen, 22·9% für die Gruppe *D* der unveränderten und 14·2% für die Gruppe *E* der progredient gebliebenen und verstorbenen Fälle.

Eine von WEYGANDT (aus der Gesamtheit der 300 in seiner Klinik

geimpften Paralytiker) zu einer etwas späteren Zeit durchgeführte statistische Verrechnung der Ergebnisse an einem in analoge drei Serien gesonderten Behandlungsmaterialie von nur 170, allerdings länger als ein Jahr, abgeschlossenen Fällen<sup>1)</sup> nach Prozentwerten lieferte, trotz der Verschiedenheit des Aufbaues je nach der Zahl und der Auswahl der Fälle in den drei Behandlungsreihen und je nach der Zeitspanne seit Abschluß der Kur, gleichfalls das Resultat, daß die günstigen Erfolge der Malariabehandlung der Paralyse auch bei wachsendem Material sich bestätigen und daß bei der Malariaimpfkur die Mehrheit der behandelten Fälle in guter Remission wieder berufsfähig wird. Unter den wieder berufsfähig Gewordenen sind die verschiedensten Berufsarten vertreten. Es finden sich darunter zahlreiche Kaufleute, auch solche, die „anstrengende Geschäftsreisen im Ausland unter schwierigen Kalkulationen ausführen“, Beamte, Ärzte, Ingenieure, Hafenarbeiter usw.

Die Hamburger Autoren stimmen mit der von uns seinerzeit mitgeteilten Beobachtung überein, derzufolge stark agitierte, hochgradig psychomotorisch erregte Fälle mit furibundem Verlauf, die sogenannten galoppierenden Paralysen, durch die Malariatherapie nicht entsprechend beeinflußt werden und trotz derselben ungünstig ausgehen können. Sie haben derartige ungeeignete Fälle unter Infektionsbehandlung rasch ad exitum gelangen sehen und raten davon ab, solche Kranke der Behandlung zuzuführen.

In dem Hamburger Behandlungsmaterial scheinen, zum Unterschied von unseren Beobachtungen, in Fällen von Tabesparalyse die Aussichten für eine Remission nach Malariabehandlung relativ weniger gut zu sein als bei den anderen Formen der Paralyse. Es blieb in jenen Fällen die Durchschnittszahl der Remissionen unter 50%. So bekamen von zehn Tabesparalytikern des ersten Materials gegenüber den sonstigen Paralysetypen nur vier bzw. fünf und von 30 Tabesparalysen des späteren Materials nur 13 eine mehr oder minder gute Remission.

Die infantilen und juvenilen Paralysen des Materials — drei an der Zahl — zeigten in Übereinstimmung mit unseren Erfahrungen nur geringe oder keine Beeinflussung.

Mit dem Einsetzen der Remission besserten sich auch die somatischen Krankheitszeichen. Unter diesen erwiesen sich besonders die paralytischen Sprach- und Schriftstörungen in hohem Maße günstig beeinflusbar. Es

<sup>1)</sup> Bemerkenswert ist der älteste dieser Fälle, der, im Juni 1919 mit Malaria geimpft, bereits vier Jahre vorher anstaltsbedürftig war. Die Besserung stellte sich nach der Behandlung langsam ein, schritt aber so weit fort, daß Patient berufsfähig wurde; er fand zuerst einen neuen Beruf als Theaterbureauschreiber, konnte später in das Bankfach erfolgreich übertreten, wo er — wie WEYGANDT in einem im Juni 1923 im Verein norddeutscher Psychiater und Nervenärzte abgehaltenen Vortrage berichtete — vollbeschäftigt ist, viele Überstunden leistet und gut verdient.

besserten sich ferner Zuckungen in der Gesichtsmuskulatur, Abduzensparese, Koordinationsstörungen, ataktischer Gang. Paralytische Anfälle hörten auf. Störungen der Lichtreaktion zeigten nur verhältnismäßig selten eine Besserung. Mit der Remission verschwand auch die paralytische Schläffheit und änderte sich das körperliche Gesamtbefinden. Wenn auch im allgemeinen der Besserung der psychischen Krankheitserscheinungen auch eine solche der somatischen Störungen parallel ging, so konnte doch in einem Fall des Hamburger Materials trotz einer guten Remission und von ihr anscheinend unabhängig eine Areflexie der Patellar- und Achillessehnen sich ausbilden.

Rückfälle waren — wie WEYGANDT in seinem Vortrag im Verein norddeutscher Psychiater und Nervenärzte in der Junitagung 1923 betonte — wenig zu verzeichnen. Es kamen, wie es bei ihm an einer anderen Stelle heißt, ausgesprochene Rezidive nach erheblicher Besserung unter seinen Fällen bislang zehnmal vor. Es wurde in solchen Fällen die Malariaimpfbehandlung wiederholt.

Was den Zeitpunkt der Entwicklung der Remission betrifft, so bestätigen sich im Hamburger Material die vorher bei der Besprechung unserer eigenen Behandlungsergebnisse angeführten einschlägigen Erfahrungen. Der Zeitraum von der Einleitung der Behandlung, dem Eintreten der ersten Zeichen psychischer Besserung bis zur mehr oder minder intensiven Remission war von Fall zu Fall verschieden. Die Remissionen setzten in einigen Fällen mitten oder nach dem Malariafieber ein, in anderen mehrere Wochen nach Abschluß der Behandlung, in anderen wieder traten sie nach längerem Stillstand der Symptome unerwartet erst einige Monate später in langsam zunehmender Weise ein. So erwähnt KIRSCHBAUM einen mit nur geringer Besserung entlassenen Ingenieur eines großen technischen Werkes, der nach einem halben Jahr in zunehmender Remission soweit wieder hergestellt wurde, „daß er schwierige Berechnungen und Aufgaben wie früher erledigen konnte“. Nach mehrfach erlebten, erst spät sich einstellenden günstigen Wendungen sind die Hamburger Autoren gleich uns der Ansicht, daß die Patienten nicht vorzeitig aufzugeben und daß mit dem endgültigen Urteil hinsichtlich eines Behandlungsergebnisses zuzuwarten wäre.

In der Frankfurter psychiatrischen Klinik wurden Behandlungsversuche mit Malaria tertiana von WEICHBRODT 1919 an vier Paralytikern gemacht. Es wurden zuerst zwei noch nicht vorgeschrittene Kranke behandelt. Nachher wurden zwei sehr vorgeschrittene Paralytiker geimpft. Die beiden letzteren Fälle waren bereits derart vorgeschritten, daß eine Besserung der Krankheit nicht mehr zu erwarten war und mit einem baldigen Exitus gerechnet werden mußte. Es wurde auch in denselben durch die Impfbehandlung der Exitus nicht aufgehalten. Es konnten bei der Durchsuchung des Gehirns der beiden Fälle keine Spirochäten im

Dunkelfeld gefunden werden. Die beiden ersten Fälle mit noch nicht sehr vorgeschrittener Erkrankung remittierten sehr gut. WEICHBRODT äußerte sich auf Grund dieser Ergebnisse in seiner 1920 über „Die Therapie der Paralyse“ erschienenen Arbeit, „daß die Malariaversuche weiterer Nachprüfung wert sind“.

In der Nonneschen Nervenlinik in Hamburg-Eppendorf ist die Malariabehandlung der progressiven Paralyse seit Juni 1920 in ständiger Anwendung. NONNE gibt in der letzten Auflage seines bekannten Buches über „Syphilis und Nervensystem“ einen Bericht über 96 klinisch und serologisch sichergestellte Fälle von Paralyse, die aus einem Paralytiker-material von 139 Fällen mit Malariaimpfung behandelt wurden. Zu Beginn hatte er alle Fälle herangezogen, später wurden die erfahrungsgemäß weniger geeigneten Spätparalysen aus der Behandlung ausgeschieden. In der Bewertung der Behandlungsergebnisse hält sich NONNE an die WEYGANDTSCHES Formulierungen der Remission: „Klinisch-praktische Besserung, eine Annäherung an die Berufsfähigkeit.“ Bei 60 behandelten Fällen ist seit der Malariaimpfung bis zum Zeitpunkt des Berichtes ein Zeitraum von mindestens 1 bis  $1\frac{1}{2}$  Jahren verstrichen. Wiederholte Nachuntersuchungen haben in allen Fällen ein Anhalten der Besserungen festgestellt. NONNE faßt die Gesamterfolge bei den nachuntersuchten Fällen in folgendem zusammen: 48·3% der Fälle zeigten einen solchen Grad von Besserung, daß sie ohne nachweisliche psychische Anomalien ihre Berufstätigkeit wieder völlig ausüben; es bestehen nur geringe somatische Residuärsymptome. Bei 20% der Fälle waren die eingetretenen Remissionen mit kleinsten residuären psychischen und leichten somatischen Symptomen verbunden, sie „waren aber praktisch als geheilt zu bezeichnen“. 15% der Fälle blieben unbeeinflusst. Es sind somit im ganzen 41 Fälle, d. s. 68·3%, berufsfähig geworden<sup>1)</sup>.

In einer aus der Klinik NONNES von REESE und PETER im März 1924 veröffentlichten einschlägigen Arbeit wird aus einem die verschiedenen Formen der Erkrankung repräsentierenden Gesamtmaterial von 236 Paralysen über 75 mit Tertianmalaria behandelte und nachuntersuchte Fälle berichtet, wobei bei den meisten derselben seit der Malariabehandlung ein Zeitraum von  $1\frac{1}{2}$  bis 2 Jahren zurücklag. In der Betrachtung ihrer Behandlungsergebnisse schließen sich die beiden Autoren der WEYGANDT-KIRSCHBAUMSCHEN Einteilung der Remissionsgrade an. Ihr Gesamtergebnis war 70·6% guter Remissionen, d. h. es wurden von den 75 nachuntersuchten Fällen 53 wieder berufsfähig. Das Durchschnitts-

---

<sup>1)</sup> In seinem in der gemeinsamen Sitzung der Neurologen, Psychiater und Syphilidologen der deutschen Naturforscher- und Ärztetagung in Innsbruck am 27. September 1924 über die Behandlung der Metalues des Nervensystems abgehaltenen Referate hebt NONNE neuerdings die Wirksamkeit der Malariatherapie hervor.

alter der behandelten Patienten war zwischen 38 und 47 Jahren. Die besten Remissionen fanden sich bei den manisch-agitierten Formen. Hingegen erwiesen sich juvenile Paralysen nicht beeinflussbar. Um die Remissionen dauernder zu gestalten, wurde in einer Reihe von Fällen eine zweite und dritte Malariainpfung nach Ablauf eines halben Jahres mit befriedigendem Ergebnis vorgenommen.

Auch die neurologisch-somatischen Symptome besserten sich im NONNESCHEN Material unter Einfluß der Malariabehandlung. Pupillenstörungen bildeten sich zwar nicht oder nur selten zu normalen Reaktionen zurück, doch sah NONNE sehr häufig lichtschwache Pupillen wieder stärker reagieren; REESE und PETER beobachteten sogar in einem Fall ein Schwinden des Argyll-Robertsonschen Phänomens. Sprachstörungen waren „in geradezu erstaunlichem Maße“ ausgleichbar, so daß hier NONNE „richtige Heilungen“ annimmt. REESE und PETER fügen hinzu, daß vorher hochgradige Schriftstörungen sich ebenso besserten. Paralytische Anfälle sistierten. Von dem bei der Einlieferung auf den ersten Blick erkennbaren paralytischen Gesamthabitus war häufig nichts mehr nachweisbar.

Die Höhe des von NONNE und seinen Mitarbeitern durch die Malariatherapie erzielten Prozentsatzes von guten Remissionen ist sehr bemerkenswert. Er übersteigt bei weitem die Remissionsverhältnisse unseres Behandlungsmaterials sowie des anderer psychiatrischer Kliniken und Anstalten. Wahrscheinlich liegt dies daran, daß das Nonnesche Paralysematerial sich hauptsächlich aus inzipienteren Fällen zusammensetzt.

In der Landes-Irrenanstalt „Am Steinhof“ wurde die Malariabehandlung der Paralyse im August 1920 eingeführt und seither mit Unterbrechungen geübt. In einem im Juli 1923 im Wiener psychiatrischen Verein anläßlich einer Aussprache über Paralysetherapie von HERZIG in Form einer Diskussionsbemerkung gegebenen kurzen Bericht werden die Ergebnisse der bis Ende 1922 malariabehandelten und bis Oktober 1923 katamnestic verfolgtten ersten 100 Fälle mitgeteilt. Von diesen 100 Anstalts-Paralysefällen kam es bei 27 zu einer guten Remission, davon mit vollkommener Berufsfähigkeit in 15 Fällen. Die Dauer der Remission betrug zur Zeit des Berichtes neun Monate bis zu drei Jahren. In sieben Fällen dauert die Remission bereits drei Jahre unverändert an. In einem Fall erfolgte eine Wiederkehr der Lichtreaktion der vorher lichtstarken Pupillen. Von den remittierten Fällen sind zwei nach  $\frac{3}{4}$  bzw.  $1\frac{1}{2}$  Jahren neuerlich in Malariabehandlung gekommen und wieder in voller Remission entlassen worden.

In der Dalldorfer Irrenanstalt wurden die ersten Behandlungsversuche mit Malaria im Frühjahr 1923 in Angriff genommen. Über die ersten Erfahrungen berichtet BRATZ Mitte 1923 in der „Zeitschrift für ärztliche Fortbildung“. Es wurden anfangs nur vorgeschrittene Para-

lytiker geimpft. Späterhin war man bestrebt, die Fälle in möglichst frischen Stadien in Behandlung zu bekommen. Von 38 bis zum Abschluß des Berichtes behandelten Anstaltsparalytikern verschiedenen Stadiums und verschiedener Erscheinungsform zeigten 16 Fälle Vollremissionen mit Wiederherstellung der Arbeits- und Erwerbsfähigkeit. In zwei Fällen erfolgte während des Fieberverlaufes der Tod unter Erscheinungen von Herzschwäche; die Obduktion ergab ein besonders kleines und schlaffes Herz. Fünf malariabehandelte Fälle der Privatpraxis mit frischer Paralyseerkrankung erfuhren sämtlich andauernde Vollremissionen. Der Behandlungserfolg zeigte sich zumeist innerhalb der ersten drei Monate nach der Entfieberung, in einzelnen Fällen aber schon nach dem achten oder neunten Fieberanfall. In einem Fall von Vollremission erfolgte die Wiederkehr einer einseitig verloren gegangenen Lichtreaktion. BRATZ äußert zum Schluß seiner Abhandlung die Absicht, bei gewöhnlichen Syphilitikern in geeigneten Fällen (positiver Liquorbefund, Paralysephobie) prophylaktisch Malariaimpfungen zu versuchen, eine Anregung, die PILCZ schon vorher gegeben hatte.

In der steiermärkischen Landesirrenanstalt Feldhof bei Graz befindet sich die Malariatherapie der Paralyse seit 1922 in ständiger Ausübung. WEEBER macht über die Ergebnisse von 50 in der Zeit 1922/23 behandelten, meist vorgeschrittenen Anstaltsparalytikern in der „Medizinischen Klinik“ im Juni 1924 Mitteilung. Von diesen Fällen sind 14 bis zur Berufsfähigkeit remittiert, 16 wurden gebessert, acht sind unbeeinflusst geblieben und zwölf gestorben. Insgesamt wurden bisher 120 Fälle mit Malaria geimpft. WEEBER hebt als bemerkenswert hervor, daß im Jahre 1923 27 Paralytiker in remittiertem bzw. gebessertem Zustand aus der Irrenanstalt zur Entlassung kamen, während — vor der Inangriffnahme des Malariabehandlungsverfahrens — in den Jahren 1907 bis 1921 durchschnittlich acht mehr oder weniger remittierte Paralysefälle entlassen werden konnten.

Die Berliner Gesellschaft für Psychiatrie und Nervenkrankheiten hat in der Sitzung vom 12. November 1923 über die Malariabehandlung der progressiven Paralyse eine längere Debatte abgehalten. Es berichteten zuerst JOSSMANN und STEENAERTS über die einschlägigen Ergebnisse der Berliner psychiatrischen Klinik. Sie haben dort bis zur Erstattung ihres Berichtes  $1\frac{1}{2}$  Jahre hindurch und insgesamt 74 Paralytiker mit Malaria behandelt. Von diesen 74 Fällen zeigten 21 Patienten eine gute Remission, sie wurden wieder berufsfähig und boten nur noch geringe Symptome bzw. Reste des paralytischen Prozesses; 16 Fälle wiesen unvollständige Remissionen auf, sie wurden teilweise berufsfähig, zeigten noch deutliche Defekte; 25 Fälle blieben ungebessert; 12 Fälle starben. Die Prozentzahl der Gebesserten betrug somit 50%. Die Autoren glauben, zur Frage der Bewertung des Behandlungsverfahrens kritisch Stellung

nehmen zu müssen. Sie legen sich die Frage vor, ob die beobachteten Remissionen eine klinische Besserung bedeuten, bzw. ob ein post oder propter hoc vorliege. Um diese Frage zu beantworten, gehen sie von dem seinerzeit von SCHROEDER (in einer aus der gleichen Klinik erschienenen Arbeit) formulierten Begriff der Remission aus, demzufolge die paralytische Remission „nicht als ein Zurückkehren zur somatischen und psychischen Norm, sondern als das Abklingen einer Exazerbation zu verstehen ist“. Sie glauben, diese von den klinischen Beobachtungen an Spontanremissionen ausgehende und selbst in letzteren wohl nicht immer eine Bestätigung findende Begriffsbestimmung als leitenden Gesichtspunkt für eine kritische Bewertung der im Gefolge der Malariabehandlung sich einstellenden Remissionen verwerten zu dürfen; und sie tun dies, trotzdem sie die letzteren bei der relativ kurzen Beobachtungszeit der von ihnen behandelten Fälle in ihrer Dauerhaftigkeit noch nicht entsprechend kennen gelernt haben, ungeachtet ihrer bis zu 50% günstigen Behandlungsergebnisse und ungeachtet des auf Grund vielfältiger Beobachtungen anderer Kliniken empirisch erfahrenen weitgehenden Unterschiedes zwischen den nach Malariabehandlung und den spontan einsetzenden Remissionen, der sich unter anderem<sup>1)</sup> darin äußert, daß bei der Malariatherapie die Remissionen nicht an eine bestimmte Verlaufsform gebunden und in den Fällen von einfach dementer Paralyse, trotz der mangelnden Neigung derselben zu Spontanremissionen, meist gar nicht geringer an Zahl sind gegenüber den der manisch-agitierten Form der Paralyse angehörenden Fällen. Die beiden Autoren argumentieren im Sinne der eben genannten SCHROEDERSCHEN Formulierung des Remissionsbegriffes, daß der Zustand vor der Einlieferung des Paralytikers in eine Anstalt, bzw. vor der die Internierung veranlassenden Verschlimmerung nur ungenau zu eruieren sei und daß somit „eine vermeintliche Rückkehr zur Norm“ angenommen werde, wo nur ein Abklingen einer akuten Exazerbation vorliege. Wie weit sich JOSSMANN und STEENAERTS in ihren in Rede stehenden Ausführungen der Einsicht in die (zweifellos auch in einem entsprechenden Teil ihrer Fälle erfolgte) tatsächliche Einwirkung der Malaria auf die Paralyse zu verschließen scheinen, ergibt sich beispielsweise aus ihrer Äußerung, das Einsetzen einer Remission variere nach der Malariabehandlung zeitlich in so weiten Grenzen, daß es zweifelhaft erscheine, ob eine im Verlauf von Monaten sich entwickelnde Remission mit der Malariainokulation in ursächlichen Zusammenhang gebracht werden könne. Dabei übersehen sie oder gehen über die Angaben der Literatur hinweg, wonach es, neben der Gruppe von Fällen, in denen (in einem die Zahl der Spontanremissionen ganz wesentlich überschreitenden Prozent-

<sup>1)</sup> Auf die Unterschiede zwischen den Spontanremissionen bei der Paralyse und den nach Malariainpfbehandlung eingetretenen Remissionen wird in einem späteren eigenen Kapitel näher eingegangen.

satz) zwischen dem Abschluß der Malariainfektion und dem Einsetzen der voll ausgebildeten Remission ein in seiner Ausdehnung wechselndes, über Monate sich erstreckendes Zeitintervall vergehen kann, noch eine andere große Gruppe von Kranken gibt, in denen die Besserung sich in einer derart unmittelbaren Weise an die durchgeführte Behandlung anschließt, daß eine innere Kausalität außer jedem Zweifel steht. Die von den verschiedenen Autoren, die sich mit der Malariatherapie beschäftigt haben, übereinstimmend geübte Betrachtung der Wiederkehr der früheren Berufsfähigkeit als praktisches Kriterium für die Güte einer Remission erscheint ihnen einer „besonders kritischen Revision“ bedürftig, da hier „in unzulässiger Weise ein sozialer einem klinischen Gesichtspunkt substituiert wird“. Sie halten es auch für notwendig, darauf hinzuweisen, daß „die Angaben und Beobachtungen bezüglich der Berufsfähigkeit starken subjektiven Schwankungen und Selbsttäuschungen unterworfen“ sind<sup>1)</sup>. Man erkennt aus der Art der Betrachtung des Themas die mehr oder minder weitgehende Abhängigkeit und Beherrschung von dem altgewohnten Dogma der Unheilbarkeit der Paralyse, demzuliebe der Einsicht in die therapeutische Wirksamkeit der Malariainfektion ein entsprechender Widerstand entgegengebracht und den Ergebnissen des Behandlungsverfahrens mit Vorurteil begegnet wird. Die beiden Autoren scheinen auch demgemäß in der Malariatherapie im wesentlichen nichts mehr als „ein schnelleres Abklingen der Exazerbationen“, bezw. ein schnelleres Hinüberleiten der „akuten Krankheitsbilder in ein weniger akutes Stadium“ zu erblicken, eine Auffassung, die mit den Tatsachen in deutlichem Widerspruche sich befindet, da man bei vorurteilsfreier Beobachtung an einem größeren Behandlungsmaterial es stets erfahren kann, daß die Erfolge der Malariatherapie (zum Unterschied von den Spontanremissionen) keineswegs an vorausgegangene akute Krankheitsbilder geknüpft und bei chronisch-progressiver Verlaufsart (innerhalb eines gewissen Zeitraumes nach Abschluß der Behandlung) nicht minder in Erscheinung zu treten pflegen als bei akuten Verschlimmerungen.

Die an den Vortrag von JOSSMANN und STEENAERTS anschließenden Diskussionsbemerkungen zeigen in der Beurteilung und Bewertung der Ergebnisse des Malariabehandlungsverfahrens eine zu den „kritischen“ Ausführungen der beiden Berichterstatter kontrastierende Einstellung.

Als erster Diskussionsredner stellte SCHLOMER einige unter Einfluß einer Malariakur weitgehend remittierte Patienten vor: Kaufleute in selbständigen Stellungen, die nach der Malariabehandlung bereits eine größere Reihe von Monaten wie vor der Erkrankung ihre Geschäfte

<sup>1)</sup> Ob ein Paralytiker auf Grund eines Examens als berufsfähig erachtet wird, kann allerdings subjektivem Ermessen unterliegen. Ob er aber berufstätig ist, wie die überwiegende Mehrzahl unserer Vollremissionen, ist eine tatsächliche Feststellung, daher subjektivem Ermessen entrückt.

fürten und auch die pekuniären Dispositionen trotz der überaus komplizierten Verhältnisse, die zu jener Zeit in Deutschland herrschten, trafen. Von besonderem Interesse war unter seinen Beobachtungen folgender malariabehandelter Fall: Es handelte sich in demselben um einen völlig verblödeten Paralytiker, der während der Krankheit nicht in der Lage gewesen ist, sein Geburtsjahr zutreffend anzugeben, die Ärzte und seine Mitpatienten beim Namen zu nennen, auf die Frage, wieviel Stunden der Tag habe, eine richtige Antwort zu geben usw. Seit seiner im Februar 1923 erfolgten Entlassung versieht auch dieser Patient die ganze Zeit hindurch sein Geschäft selbständig. SCHLOMER hebt zusammenfassend hervor, daß die Resultate der Malariabehandlungsmethode günstiger sind als die irgend eines anderen, bisher bei der Paralyse versuchten therapeutischen Verfahrens.

Nachher berichtete SCHULTZE über seine Erfahrungen an einem Material von 168 mit Malaria behandelten Fällen der Irrenanstalt Dalldorf; davon waren 130 Paralysen und 38 Taboparalysen. Von den ersten 100 aus der Zeit vom 12. Mai 1922 bis 30. Mai 1923 stammenden Fällen zeigten 44 volle Remissionen und völlige Berufsfähigkeit. Es sind darunter Bankbeamte, Obermeister usw. in verantwortungsvoller Stellung; die Fälle wurden in dreimonatlichen Abständen ärztlich kontrolliert. Von den 168 behandelten Fällen sind im ganzen 28, d. s. 17%, gestorben (19 Paralytiker und 9 Taboparalytiker), und zwar vier während der Malariakur, 18 in den ersten drei Wochen nach Beendigung der Behandlung, fünf nach zwei bis zehn Monaten. Die Todesursachen waren bei sieben Fällen paralytische Anfälle, bei je fünf Fällen Dekubitus, bzw. Myodegeneratio cordis, bei vier Pneumonie, bei zwei Fällen Ruhr, bei je einem Fall Gangrän der Fußsohle, Zystopyelonephritis, Otitis media, subdurales Hämatom, Aortenruptur.

Schließlich teilte PLEHN seine bereits seit zwei Jahren mit der Malariaimpfbehandlung der Paralyse gemachten Erfahrungen mit. Er sei anfangs bezüglich der therapeutischen Erfolge „äußerst skeptisch“ gewesen, habe sich aber inzwischen in dem städtischen Krankenhaus „Am Urban“ an der Hand eines Behandlungsmateriales von 40 fast durchgehend schweren, vorgeschrittenen Anstaltsparalytikern, die zum Teil schon seit Jahr und Tag in der Dalldorfer Irrenanstalt in Pflege gestanden sind, von den Vorteilen dieser Behandlungsmethode überzeugen können. Die von ihm erzielten Ergebnisse entsprechen ganz den von uns und von anderer Seite gemachten Erfahrungen. PLEHN hebt hervor, daß sie mit diesen auch im Zahlenverhältnis der vollkommenen und unvollkommenen Remissionen weitgehend übereinstimmen, obwohl in seinem Material sich erheblich mehr Schwerkranke befinden. Er berichtet über ein Drittel Vollremissionen, ein Drittel deutliche Besserungen und ein Drittel Versager. Die Wirkungsweise erstreckte sich fast ausschließlich auf die psychi-

schen Erscheinungen, doch kehrten zweimal die vorher fast starren Pupillen zu prompter Reaktion zurück. Von den sieben Todesfällen war nur einer direkt mit der Malaria im Zusammenhang, es war dies ein mit Tropika geimpfter Fall; die übrigen starben interkurrent an Pneumonie, Dysenterie, Endokarditis, Duodenalgeschwüren usw. PLEHN führt an, daß bei fünf von den unbeeinflusst gebliebenen Fällen nur fünf bis sieben Fieberanfälle abgewartet werden konnten und ein sechster der Fälle zweimal geimpft wurde und beide Male vorzeitig spontan entfieberte. Die Impfmalaria zeigte bei den vorgeschrittenen Fällen keinen leichten Verlauf, doch war der Enderfolg dadurch nicht gefährdet.

In einer später in der „Deutschen medizinischen Wochenschrift“ 1924 über die Malariabehandlung der progressiven Paralyse veröffentlichten Abhandlung führt PLEHN die hier referierten Beobachtungen noch näher aus und schließt damit, daß „selbst die vorgeschrittene Paralyse durch zweckmäßig geleitete Malariabehandlung in ihrer psychischen Komponente mindestens in einem Drittel der Fälle erheblich gebessert und in einem weiteren Drittel bis zur Berufsfähigkeit symptomatisch geheilt werden kann“. Auch nach seiner Erfahrung vervollkommenet sich der Erfolg in den Monaten nach der Behandlung und zeigt Dauerhaftigkeit.

Einige Monate später haben JOSSMANN und STEENAERTS in der „Monatschrift für Psychiatrie und Neurologie“ 1924 eine ausführlichere Abhandlung über die Malariabehandlung der progressiven Paralyse veröffentlicht. Es werden in derselben — die in dem oben genannten Vortrage verwerteten 74 Fälle inbegriffen — insgesamt 100 behandelte Fälle statistisch verarbeitet. Die Ergebnisse werden in vier Gruppen eingeteilt. Die eine Gruppe umfaßt 21 Fälle mit vollen Remissionen und Wiedernahme der Berufstätigkeit, die Patienten wiesen nur noch Reste des paralytischen Prozesses auf; die zweite Gruppe umfaßt 28 Fälle mit unvollständigen Remissionen und teilweiser Berufsfähigkeit, die Patienten zeigten zwar noch deutliche Defekte, waren aber gegenüber dem Aufnahmebefund gebessert; die dritte Gruppe enthält 39 ungebesserte Fälle; die vierte 12 gestorbene Fälle. Es ist aus dieser Arbeit zu entnehmen, daß eine besondere Auswahl der Kranken für die Malariabehandlung nicht getroffen wurde und daß — mit Ausnahme von besonders hinfälligen Patienten, ferner solchen mit dekompensierten Herzfehlern, chronischer Nephritis usw. — alle Formen und Stadien der Paralyse unterschiedslos zur Berücksichtigung kamen. Es stellt aber die Abhandlung im wesentlichen nur eine erweiterte Wiedergabe des vorher erörterten Vortrages dar und deckt sich inhaltlich vollkommen mit demselben. Neue Erfahrungen läßt sie durchaus vermissen, so daß wir darauf verzichten können, auf dieselbe noch näher einzugehen. Ich kann aber doch nicht umhin, hier einige Bemerkungen anzufügen.

JOSSMANN und STEENAERTS heben hervor, daß sich ihre Abhandlung zur Aufgabe gestellt habe, „möglichst alle Gesichtspunkte für eine objektive Bewertung der Ergebnisse zusammenszustellen“ und ihr malaria-behandeltes Krankenmaterial „unter Berücksichtigung möglichst aller kritischen Einwände zu betrachten“. Man bekommt aber nach Durchsicht der Arbeit eher den Eindruck, als wenn die eigentliche Aufgabe der Verfasser gewesen wäre, die Remissionen in den malaria-behandelten Fällen unter allen Umständen dem von SCHROEDER seinerzeit auf Grund von Beobachtungen an Spontanremissionen formulierten Remissionsbegriff unterzuordnen und die therapeutisch erzielten Remissionen unbedingt den Spontanbesserungen gleichzumachen. Daß aber zwischen den spontanen und den nach Infektionsbehandlung bei der Paralyse sich einstellenden Remissionen essentielle Unterschiede bestehen und daß der SCHROEDERSCHE Remissionsbegriff auf die letzteren nicht anwendbar ist, ist in einem späteren einschlägigen Kapitel des näheren ausgeführt worden.

Die beiden Autoren sehen sich neuerdings verpflichtet, darauf hinzuweisen, daß die Bewertung von Angaben über die Berufsfähigkeit nicht vorsichtig genug geschehen kann. Und sie gehen mit ihren Äußerungen sicher zu weit, wenn sie auf der elften Seite ihrer Abhandlung (Seite 251 der Monatschrift) folgenden Satz bringen: „Die Wiederaufnahme der Arbeit nach dem Abklingen akuter Erscheinungen braucht demnach durchaus nicht mit einer klinischen Besserung einherzugehen.“ Was dieser Satz, von einem allgemeinen Gesichtspunkt aus betrachtet, besagen soll, ist nicht recht einzusehen. Es ist zu fragen: Was verstehen die beiden Verfasser eigentlich unter „Abklingen einer Exazerbation“? Ist dies nicht gleichbedeutend mit einer Besserung? Ist denn eine Besserung, bzw. eine Heilwirkung nicht im wesentlichen ein Abklingen einer Verschlimmerung? Das Wichtigste ist ja nur, daß dieses Abklingen ein dauerhaftes bleibt, was bei den Remissionen nach Malariabehandlung nach übereinstimmender Erfahrung der Autoren, die über einen längeren Beobachtungszeitraum verfügen, in einer großen Anzahl der Fälle zu erfolgen scheint. Warum verlangt man denn von einer Heilwirkung bei der Paralyse mehr als von der bei irgend einer anderen schweren Krankheit? Daß ebenso wie bei den Spontanremissionen auch während der nach Malariabehandlung zur Entwicklung gelangten Remissionen „die Kurve des Krankheitsverlaufes eine gleichmäßig destruirende Richtung aufweist“, wie es die beiden Autoren meinen, ist auf Grund unserer langjährigen Erfahrungen und der anderer Autoren entschieden als unrichtig hinzustellen.

Endlich noch eine Bemerkung. JOSSMANN und STEENAERTS meinen, daß für die Beurteilung der Remissionen andere Kriterien als die soziale Wertigkeit (speziell die Berufsfähigkeit) heranzuziehen wären. Nun

würde man erwarten, daß die beiden Autoren nach diesem Postulat etwas präsentieren werden, was über die tatsächlichen Schwierigkeiten der Beurteilung einer Remission und ihres Grades hinweghelfen würde. Indessen kommt anschließend an diese Forderung etwas so selbstverständliches, daß es nach meinem Dafürhalten einer besonderen Betonung durchaus nicht bedurfte. Und zwar heißt es: „Entscheidend für den Wert einer Remission sind zwei Momente“, erstens die intellektuelle Leistungsfähigkeit, zweitens somatische Besserungen. Die beiden Autoren verlangen hinsichtlich des Somatischen wohl mit Recht, daß auch pathologisch-anatomische und serologische Untersuchungen eingreifen sollen. Hätten sie aber außer meinen beiden ersten Mitteilungen über die Einwirkung der Malaria auf die Paralyse — in ihrem Literaturverzeichnis sind nur diese beiden Abhandlungen zitiert — noch den im September 1922 in der Naturforscherversammlung in Leipzig abgehaltenen und einige Monate später unter dem Titel „Über den jetzigen Stand der Malaria-therapie der progressiven Paralyse“ in einer sonst sehr gelesenen Fachzeitschrift erschienenen Vortrag oder die von STRÄUSSLER und KOSKINAS über die Einwirkung der Malariatherapie auf den histopathologischen Prozeß der Paralyse aus unserer Klinik Mitte 1923 publizierte Arbeit oder den im September 1923 im Rahmen der internationalen Fortbildungskurse von mir über Paralysetherapie abgehaltenen und veröffentlichten Übersichtsvortrag literarisch mitverwertet, so hätten sie in ihrer Arbeit anführen können, daß die pathologisch-anatomische Untersuchung von (bis dahin) drei Gehirnen interkurrent in der Remission verstorbener Paralysefälle — in Übereinstimmung mit der klinischen Remission — eine weitgehende Rückbildung des histologischen Befundes feststellte und statt der nach den sonstigen Erfahrungen zu erwartenden morphologischen Veränderungen das durch besonders geringgradige Intensität des paralytischen Prozesses ausgezeichnete anatomische Bild der sogenannten stationären Paralyse ergab<sup>1)</sup>, ferner daß der anfängliche Mangel eines entsprechenden Parallelismus zwischen klinischer Besserung und serologischen Befunden in dem Maße, als die Remission andauerte, sich allmählich verlor, um dann im Laufe der folgenden Monate bzw. Jahre zumeist einem langsamen Rückgang der pathologischen Reaktionen zur fast völligen oder auch nicht selten zur völligen Norm Platz zu machen.

An der psychiatrischen Klinik in Innsbruck wird unter Leitung

---

<sup>1)</sup> Weitere histologische Untersuchungen an Gehirnen von interkurrent verstorbenen, malariebehandelten Fällen (STRÄUSSLER und KOSKINAS, LÖWENBERG, KIRSCHBAUM) haben diese Befunde immer wieder bestätigt. STEINER hat an rekurrensbehandelten Paralytikern, die in der Remission gestorben sind, gleichfalls den histologischen Befund der sog. stationären Paralyse erhoben.

MAYERS die Malariabehandlung der Paralyse seit August 1922 geübt. Wie einem von MAYER über Paralysetherapie Ende 1923 gehaltenen Vortrage und einer aus dieser Klinik von UNTERSTEINER in der „Wiener klinischen Wochenschrift“ 1924 veröffentlichten einschlägigen Abhandlung zu entnehmen ist, waren die Ergebnisse befriedigend und stimmen mit den Erfahrungen anderer Autoren über die günstige Beeinflussbarkeit der progressiven Paralyse durch Malaria im wesentlichen überein. Von 49 bis zur letzten Veröffentlichung im ganzen geimpften Fällen wird über 40 Fälle geurteilt, bei welchen die Malariabehandlung mindestens sechs Monate zurückliegt. Unter diesen 40 Fällen wurden nach der Mitteilung MAYERS bei 29, nach den Angaben UNTERSTEINERS bei 24 Fällen andauernde deutliche Besserungen erzielt, „ein Ergebnis, das zweifellos das durch etwaige Spontanremissionen an Besserungen zu Erwartende ganz besonders übersteigt“ (MAYER). Zwei Fälle dieser Gruppe zeigen bereits durch ungefähr ein Jahr eine sehr gute Remission und sind vollkommen berufsfähig. Von den restlichen 22 Patienten gehen einige einer leichteren Berufstätigkeit nach, während bei den übrigen die anhaltende Besserung nicht zur Berufsfähigkeit gediehen ist. Die weiteren Fälle blieben unge bessert, davon starben sechs während der nunmehr  $1\frac{3}{4}$  Jahre betragenden Beobachtungszeit. Die geringe Zahl der Vollremissionen in ihrem Beobachtungsmaterial erklärt sich nach MAYER und UNTERSTEINER daraus, daß die weitaus größte Zahl der Fälle bereits in einem vollentwickelten Krankheitsstadium zur Behandlung gelangte.

An der deutschen psychiatrischen Klinik in Prag befindet sich unter der Leitung PÖTZLS die Behandlung der Paralyse mittels Malaria tertiana seit November 1922 in ständiger Verwendung. Es wurden bis Ende 1923 insgesamt 50 Paralytiker mit Malaria geimpft. Von diesen kommen in einem anfangs 1924 aus dieser Klinik von HERRMANN veröffentlichten Bericht 40 abgeschlossene Fälle zur statistischen Betrachtung bezüglich der Behandlungsergebnisse. Davon waren acht Fälle bei der Entlassung „in einem weitgehend gebesserten, einer Heilung gleichkommenden Zustande“. Sieben weitere Fälle wurden gebessert entlassen<sup>1)</sup>. Zwölf Fälle verblieben noch in Anstaltspflege; darunter

<sup>1)</sup> In der Sitzung des „Vereines Deutscher Ärzte“ in Prag vom 28. März 1924 (Wiener klinische Wochenschrift, 1924, Nr. 33, S. 815), in der HERRMANN an der Hand der 40 abgeschlossenen Fälle neuerlich über die Erfolge der Malariatherapie bei der Paralyse zusammenfassend berichtete und acht Fälle als geheilt, sieben als weitgehend gebessert bezeichnete, stellte er auch einen im Juli 1923 mit klinisch und serologisch sichergestelltem Bilde einer juvenilen Paralyse malariabehandelten 10jährigen Knaben in einem weitgehend remittierten Zustande vor und wies darauf hin, daß in weiteren drei Fällen von juveniler Paralyse sich nach der Malariabehandlung sowohl in bezug auf das körperliche Verhalten wie insbesondere in bezug auf die Liquorreaktionen ein sichtlicher Einfluß zeigte.

waren vier Fälle zwar weitgehend gebessert, konnten aber wegen äußerer Verhältnisse nicht zur Entlassung kommen. In zwei zuletzt behandelten Fällen war zur Zeit der Publikation eine Besserung noch nicht zu gewärtigen. Neun Fälle starben, wobei in keinem Falle die Malaria als direkte Todesursache in Frage kam. HERRMANN stellt die bei dem Material der Prager Klinik berechneten 35% den von WEYGANDT angegebenen 50 bis 60% von sehr guten und guten Remissionen gegenüber. Er führt zur Beurteilung dieser verhältnismäßig geringeren Prozentzahl an guten bzw. vollen Remissionen an, daß in der Prager deutschen psychiatrischen Klinik zwecks Erhaltung des bewährten Malariaplasmastienstammes fast alle Fälle ausnahms- und wahllos zur Impfung herangezogen wurden und so ein sehr gemischtes Behandlungsmaterial resultierte. PÖTZL hebt in einer früheren Veröffentlichung auf Grund seiner Erfahrungen hervor, daß die Malariatherapie als die souveräne Behandlungsmethode der Paralyse anzusehen ist. Aus dem Berichte HERRMANN'S ist zum Schluß noch zu entnehmen, daß unter Anregung der Ergebnisse der deutschen die Malariabehandlung auch in der tschechischen Prager und Brüner psychiatrischen Klinik zur Einführung gekommen ist.

An der Leipziger psychiatrischen Klinik wurde mit der Malaria-behandlung der Paralyse wohl schon 1921 begonnen, doch konnten damals wegen des geringen Paralytikermaterials und der Unmöglichkeit der Fortführung des Malariastammes nur sieben Fälle geimpft werden. Im Juli 1923 wurden, nachdem von der Wiener Klinik ein sicherer Tertianastamm <sup>1)</sup> zur Verfügung gestellt wurde, die Versuche wieder aufgenommen und seither wird das Behandlungsverfahren weitergeführt. Eine anfangs 1924 aus dieser Klinik von GRAF veröffentlichte einschlägige Arbeit berichtet über die erzielten Ergebnisse. Es wurden von den sieben Fällen des Jahres 1921 einer wegen unsicherer Diagnose und von den seit 1923 behandelten zwölf Fällen fünf wegen der kurzen Beobachtungszeit aus der Betrachtung ausgeschlossen. Von den übrigbleibenden 13 Fällen traten bei neun Remissionen auf. Die besten Remissionen zeigten sich bei den Fällen mit geringeren intellektuellen Ausfällen, doch bot unter den am besten beeinflussten Kranken einer vor der Behandlung bereits schwerere Intelligenzdefekte dar. Todesfälle im Verlauf der Malaria-infektion wurden nicht beobachtet. Bei zwei ad exitum gekommenen Patienten handelte es sich um vorgeschrittene Paralysen und ist es — in einem Falle trotz zweimaliger Impfung — überhaupt nicht zum Auftreten der Fieberanfalle gekommen. Unter den Fällen mit guten Remissionen wurde bei zweien — einmal einige Zeit vor der Malariakur, das zweite Mal im Anschluß an dieselbe — eine Salvarsanbehandlung aus-

---

<sup>1)</sup> Es wurde das Malariablut nach 23stündigem Transport mit Erfolg verimpft.

geführt. Von den 1921 behandelten sechs Paralytikern hält die Remission in drei Fällen unverändert an. GRAF hebt die Übereinstimmung der Ergebnisse mit den Angaben der Literatur hervor. Auch bei vorgeschrittenen Fällen waren nicht selten Remissionen zu beobachten. Außer den Paralytischen sind in der Leipziger Klinik auch bei Lues cerebri und bei Tabes Malariabehandlungsversuche mit günstigem Erfolge gemacht worden.

Von anderen deutschen Kliniken und Anstalten, die therapeutische Malariainpfungen ausgeführt haben, liegen bis zur Fertigstellung der vorliegenden Abhandlung noch keine Berichte vor. Soweit ich aus einzelnen persönlichen Mitteilungen und verstreuten Literaturangaben entnehme, sind — bisher freilich nur an relativ kleinem Material — auch in diesen meist günstige Ergebnisse zu verzeichnen. So findet sich über BENING (Oberneuland-Bremen) bei WEYGANDT (Klinische Wochenschrift, 1923, Nr. 47) eine nähere Notiz, derzufolge dieser Autor unter neun malariabehandelten Paralytikern in fünf Fällen eine Remission mit Berufsfähigkeit und in zwei Fällen Besserung erzielte, während bloß zwei Fälle unbeeinflusst blieben. Ebenso berichtet TRÖMMER in der Diskussion zu einem Vortrage WEYGANDTS über die Malariabehandlung der Paralyse (in der Tagung norddeutscher Psychiater und Nervenärzte und der neurologisch-psychiatrischen Gesellschaft Hamburgs) vom 9. Juni 1923, daß er gleichfalls gute, in einzelnen Fällen glänzende Erfolge nach der Malariatherapie der Paralyse beobachtet hat. —

Es liegen heute auch schon von verschiedenen Seiten aus außerdeutschen Sprachgebieten eine Reihe von Berichten vor, die die günstigen Erfahrungen mit der Malariabehandlung der Paralyse im allgemeinen bestätigen.

In der Provinciaal Ziekenhuis nabij Santpoort hat der Holländer Psychiater GANS im Oktober 1921 mit der Malariabehandlung der Paralyse begonnen und übt sie seither ständig. Er teilte seine ersten Ergebnisse in der „Nederl. Tijdschrift voor Geneeskunde“ 1922 und die weiteren in der „Neurotherapie“ 1923 mit. Von 17 behandelten Paralytikern wurden fünf wieder berufsfähig, vier wurden wesentlich, einer nur wenig gebessert, sieben blieben unverändert. Ein Fall starb während der Behandlung. Es waren die meisten Fälle des Behandlungsmaterials bereits in einem chronischen, vorgeschrittenen Stadium. Trotzdem war in einer ganzen Anzahl derselben ein Einfluß der Malariatherapie zu erkennen, was — wie GANS betont — deshalb von besonderer Bedeutung ist, weil man bei ihnen die Annahme spontaner Remissionen außer Betracht lassen konnte. GANS hat in einigen seiner Fälle konstatiert, daß auch ernstere körperliche Komplikationen keine absolute Kontraindikation gegen die Malariainpfung bilden, eine Feststellung, die wir bestätigen können. Der Autor äußert die Ansicht, daß man alle Para-

lysefälle mit Malaria behandeln muß, da wir keine andere erfolgversprechende Behandlungsmethode besitzen.

An der psychiatrisch-neurologischen Klinik der staatlichen Universität in Amsterdam befindet sich die Malariatherapie der Paralyse seit Frühjahr 1922 in Anwendung. K. H. BOUMAN beschreibt in einer kürzlich in der „Nederl. Tijdschrift voor Geneeskunde“ 1924 erschienenen Abhandlung die Ergebnisse von 40 behandelten Fällen. In zehn von diesen Fällen (d. s. 25%) hat sich bald nach Abschluß der Kur eine gute Remission mit Wiedererlangung der Berufsfähigkeit etabliert. In 15 Fällen (d. s. 35%) ist erst während eines längeren Klinik- bzw. Anstaltsaufenthaltes in langsamer allmählicher Entwicklung die ausgesprochene Remission zur Ausbildung gekommen. Neun Fälle (d. s. 22·5%) wurden nicht gebessert und verblieben in der Anstalt. Neun weitere Fälle sind während oder nach Abschluß der Behandlung gestorben. Die Gesamtsumme der Remissionen beträgt somit 55%. Unter den Behandelten waren verschiedene Formen der paralytischen Erkrankung vertreten. Auch Fälle mit ausgeprägter paralytischer Demenz gingen in gute Remissionen über. Taboparalysen boten günstige Remissionsaussichten. Bei juveniler Paralyse wurden nur gelegentlich Besserungen erzielt. In Fällen von expansiver Erregung und foudroyantem Verlauf verschlimmerten sich die Remissionschancen<sup>1)</sup>. BOUMAN hebt auf Grund seiner Erfahrungen in Übereinstimmung mit den meisten Autoren die Superiorität der Malariabehandlung der Paralyse gegenüber den bisher angewendeten Behandlungsmethoden hervor<sup>2)</sup>.

Aus der Irrenanstalt „Viktor Larco Herrera“ aus Lima (Peru) berichtet der dortige Psychiater Honorio DELGADO in der „Rivista de

<sup>1)</sup> Es steht dies, wie aus meinen vorherigen Ausführungen hervorgeht, im Einklang mit unseren Beobachtungen.

<sup>2)</sup> Knapp vor Abschluß meiner Arbeit kam mir eine vor kurzem von JANZEN und HUTTER aus der psychiatrisch-neurologischen Klinik (Valeriusklinik) der Freien Universität in Amsterdam über Malariabehandlung der Paralyse veröffentlichte Arbeit zu Gesicht. Die in dieser Abhandlung mitgeteilten Resultate stehen zu den bisher aus den verschiedensten Kliniken und Anstalten publizierten Behandlungsergebnissen im allgemeinen, wie zu der oben referierten Veröffentlichung K. H. BOUMANS (psychiatrisch-neurologische Klinik der Staatsuniversität in Amsterdam) im besonderen in einem krassen Gegensatz. JANZEN und HUTTER sind auf Grund von 27 behandelten Fällen zu dem Ergebnis gekommen, daß die Erfolge der Malariabehandlung in ihrem Material nicht als günstige zu bezeichnen seien, und versuchen es, dies durch einen Vergleich mit einer Reihe von 19 unbehandelten Fällen zu belegen. Ich kann nicht umhin zu sagen, daß ich nach Durchsicht der in Rede stehenden Arbeit keine Klarheit darüber bekommen konnte, wie ein derartiges Behandlungsergebnis sich ergeben hat. Dem in die lokalen Verhältnisse uneingeweihten objektiven Leser der Abhandlung wird diese Diskrepanz der Behandlungsergebnisse zweier Kliniken derselben Stadt rätselhaft erscheinen.

Crimologia y Medicina Legal“ und im „Journal of Nervous and Mental Disease“ 1922 über seine Ergebnisse mit der Malariabehandlung der Paralyse. Es wurde *Malaria tropica* zur Überimpfung verwendet. Von fünf behandelten Kranken starb einer kurz nach Abschluß der Behandlung, während die übrigen Fälle gute Remissionen zeigten. Vom biologischen Gesichtspunkte ist die Mitteilung des Autors vom Interesse, wonach in Peru Kranke mit „Uta“, einer Leishmaniosis der Haut und der Schleimhäute, den malariaverseuchten Ort „Tembladera“ aufsuchen, wo nach einer Reihe von Malariaanfällen die Hauterkrankung unter Vernarbung ausheilt. Die biologische Verwandtschaft von Leishmaniosis und Syphilis manifestiert sich nach dem Autor auch in der Wirksamkeit des Salvarsans bei beiden Krankheiten.

Auf dem russischen Psychiaterkongreß, der im Jänner 1923 in Moskau tagte, teilte CHARITONOFF-POPOFF in einem Vortrage<sup>1)</sup> die Resultate mit, die in der psychiatrischen Klinik der II. Moskauer Staatsuniversität mit der Malariabehandlung der progressiven Paralyse erzielt wurden, und demonstrierte eine Reihe von gut remittierten Fällen.

In der Provinzial-Irrenanstalt in Ancona wurden schon im August 1922 Behandlungsversuche mit Malaria in Angriff genommen, jedoch wegen Mangels eines geeigneten Plasmodienstammes bald unterbrochen und erst im Mai 1923 wieder aufgenommen. MODENA und DE PAOLI berichten im „Il Policlinico“ 1924 über die Behandlungsergebnisse von zehn Fällen. Acht der behandelten Fälle waren gewöhnliche Paralysen, darunter einer von juveniler Form, die übrigen zwei waren Tabiker. Von den zwei Tabesfällen war einer gebessert und einer blieb unbeeinflusst. Von den acht Paralytikern wurden zwei nach der Behandlung berufsfähig, zwei wurden stark gebessert, darunter einer im Sinne einer fast vollen Remission, weitere zwei Fälle blieben unverändert, zwei Fälle schließlich sind gestorben (einer an Pneumonie, der andere nach der Fieberperiode). In einem der remittierten Fälle erfolgte auch eine Besserung der Pupillenreaktion.

An der Klinik für Nerven- und Geisteskrankheiten in Rom befindet sich die Malariabehandlung der Paralyse seit Ende 1923 unter Leitung MINGAZZINI in Anwendung. Eine ausführliche Publikation liegt noch nicht vor. Einer am 27. September 1924 in der Naturforscherversammlung in Innsbruck von MINGAZZINI gemachten Mitteilung über die Resultate von 20 malariabehandelten Fällen ist zu entnehmen, daß die Ergebnisse befriedigende waren. Von den 20 behandelten Paralytikern zeigen bisher acht Fälle eine volle Remission mit Wiederkehr der Berufsfähigkeit und fünf Fälle eine beträchtliche Besserung.

<sup>1)</sup> Die Einzelheiten des Charitonoff-Popoffschen Vortrages stehen mir leider nicht zur Verfügung.

Auch an der psychiatrisch-neurologischen Universitätsklinik in Catania ist die Malariabehandlung der Paralyse seit einiger Zeit im Gange. AGUGLIA und D'ABUNDO veröffentlichen in der „*Rev. ital. di Neuropathol.*“ 1923 das Ergebnis von vier mit Malaria tertiana geimpften Paralysen. Bei den zwei männlichen Fällen im Alter von 41 und 60 Jahren traten wesentliche Besserungen ein, die sich im Laufe eines Jahres vertieften. Bei den zwei weiblichen Paralysefällen mußte die Kur wegen bedrohlicher Erscheinungen vorzeitig unterbrochen werden. Unter Anregung der Malariabehandlungserfolge bei der Paralyse haben die beiden Autoren auch bei anderen Erkrankungen (postenzephalitischer Parkinsonismus, Epilepsie, Katatonie) die Malariatherapie versuchsweise angewendet.

Im St. Hans Hospital in Kopenhagen wird die Malariabehandlung der Paralyse seit Anfang 1923 geübt. ASKGAARD gibt die einschlägigen Ergebnisse in der „*Ugeskrift f. laeger*“ 1924 bekannt. Von 37 im Laufe eines Jahres mit künstlicher Malariainfektion behandelten Paralytikern zeigten 12 Fälle, d. s. 32·4%, eine volle Remission mit vollkommener Arbeitsfähigkeit, sechs, d. s. 21·6%, eine unvollkommene Remission, zwölf, d. s. 32·4%, blieben unverändert, einer verschlechterte sich und zwei gingen im paralytischen Anfall zugrunde. Bei Berücksichtigung des Umstandes, daß der „Malariastamm in sechs Fällen nicht mehr ganz einwandfrei war“, könnte man nach Askgaard die Zahl der Besserungen seines Materials insgesamt mit 65% annehmen.

In der Irrenanstalt in Whittingham werden seit Juni 1922 Behandlungsversuche mit Malaria bei der Paralyse gemacht. GRANT berichtet im „*Brit. med. Journal*“ 1923 über die ersten Beobachtungen an 40 Paralytikern. Sein Material umfaßt verschiedene Formen und Stadien der Erkrankung. Das Alter der behandelten Patienten schwankte zwischen 21 und 56 Jahren. Die von ihm in dieser vorläufigen Publikation mitgeteilten Resultate treten hinter den in anderen Anstalten und Kliniken erzielten Ergebnissen erheblich zurück. Drei Fälle wurden wieder berufsfähig. Drei weitere Patienten, die vorher unrein und verwahrlost waren, änderten nach der Behandlung ihr Verhalten und zeigten sich gebessert. Zwei vorher bettlägerige Kranke wurden wieder bewegungsfähig. Sechs Kranke starben. Es ist aus den Ausführungen des Autors nicht zu entnehmen, in welchem Stadium der Erkrankung sich die letztgenannten Fälle befanden, ferner wie sich der Verlauf in den übrigen Fällen gestaltete. Es heißt allerdings im letzten Absatz der Abhandlung, daß fast in jedem Falle irgend ein Vorteil durch die Behandlung erzielt worden wäre. Wie es auch immer sei, ist gegenüber den übereinstimmend günstigen Erfahrungen der meisten Autoren in der Mehrzahl der mit Malaria behandelten Fälle dieses — wenngleich vorläufige — Ergebnis sehr auffallend. Ungeachtet der von ihm mitgeteilten Resultate empfiehlt der Autor die

Malariabehandlung zu weiteren ausgedehnten Versuchen. Offenbar waren die meisten Fälle seines Materials entsprechend vorgeschrittene Anstaltsparalytiker.

Gegen Ende des Jahres 1924 (knapp vor Drucklegung der vorliegenden Arbeit) ist aus der Whittinghamschen Irrenanstalt im „*Journ. of ment. science*“ eine zweite Publikation erschienen, in welcher GRANT und SILVERSTON die Ergebnisse der Malariabehandlung an der Hand von 50 in der Anstalt behandelten und länger beobachteten Fällen — die in der ersten Mitteilung berichteten Beobachtungen waren damals anscheinend noch von sehr kurzer Dauer — veröffentlichen. Von diesen 50 Fällen zeigten sieben eine vollkommene Remission mit Wiederkehr der vollen Arbeits- und Berufsfähigkeit; 33 zur Behandlungszeit meist schon in einem vorgeschrittenen Stadium gewesene Fälle wiesen eine partielle Remission mit residuären psychischen Defekten auf und wurden stationär; drei Fälle standen zur Zeit der Abfassung der Publikation noch in Behandlung; sieben Fälle starben. Die Remissionen stellten sich oft nicht gleich nach Beendigung der Malariatherapie, sondern erst nach einem gewissen Zeitintervall und in allmählicher Entwicklung ein. Eine Gegenüberstellung der beiden Veröffentlichungen GRANTS ergibt, daß es nach vollzogener Malariakur gewöhnlich noch einer mehr oder minder längeren Beobachtungsdauer bedarf, bevor über das Ausmaß und den Grad des erzielten therapeutischen Ergebnisses geurteilt werden kann.

In dem „*West End Hospital for Nervous Diseases*“ wurde anfangs 1923 mit der Malariabehandlung der Paralyse begonnen. WORSTER-DROUGHT und BECCLE teilen die Ergebnisse in einer im „*Brit. med. Journal*“ 1923 erschienenen Abhandlung mit. Es wurde ausschließlich *Malaria tertiana* nach der in unserer Klinik geübten Methode zur Überimpfung verwendet, wobei es sich wiederum zeigte, daß die wiederholten Passagen keinen irgendwie ungünstigen Einfluß auf die Virulenz und Wirksamkeit des angewendeten Plasmodienstammes hatten. Bis zum Abschluß der Publikation haben die Autoren im ganzen 14 Paralysefälle behandelt. Elf Fälle befanden sich in einem relativ frühen Stadium der Erkrankung; in einem Falle lag eine Paralyse auf dem Boden der hereditären Lues vor; zwei Fälle waren in einem vorgeschrittenen Stadium und wurden mehr zum Zwecke eines Vergleiches herangezogen. Es handelte sich in allen Fällen um typische Paralysen mit positiven Serum- und Liquorbefunden. Von den zwölf relativ frühen Fällen zeigten elf Patienten Remissionen verschiedenen Grades. In drei Fällen erfolgte eine volle Remission mit Wiederkehr der früheren Berufsfähigkeit, in vier weiteren Fällen eine wesentliche und in den übrigen vier Fällen eine leichte Besserung. Von den beiden vorgeschrittenen Fällen, die sich anscheinend im Terminal-

stadium befanden, zeigte der eine nur einen geringen Grad von intellektueller Besserung, während in dem anderen der Grad der psychischen Besserung wohl höher war, aber nur wenige Wochen anhielt, bei ausgesprochener und offenbar anhaltender Besserung des körperlichen Zustandes. Die Autoren heben (in Übereinstimmung mit unseren Erfahrungen und denen anderer) hervor, daß die Vollkommenheit der Resultate meist nicht unmittelbar nach dem Abschluß der Malariabehandlung, sondern allmählich nach einem gewissen Zeitintervall in Erscheinung tritt.

In dem „Royal Hospital at Morningside“ wurden seit Ende März 1923 zwölf Paralysefälle mit Malariaimpfung unter Leitung von ROBERTSON behandelt. MC ALISTER bespricht die Resultate in einer Mitteilung im „Brit. med. Journal“ 1923. Es handelte sich in diesen zwölf Fällen meist um vorgeschrittenere Stadien, in manchen derselben mit einer Dauer der Erkrankung von  $3\frac{1}{2}$  bis 4 Jahren. Zwei Fälle starben, der eine an einer interkurrenten Erkrankung, der andere an der Paralyse selbst. Ein anderer Fall mußte in ein anderes Spital transferiert werden, wo die Behandlung fortgesetzt wurde. Von den restierenden neun Fällen zeigten zwei eine sehr ausgesprochene Besserung („well marked improvement“). In vier anderen Fällen war die eingetretene Besserung nicht so bemerkenswert. In den übrigen drei Fällen war bis zum Abschluß der Beobachtung eine bestimmte Besserung nicht festzustellen.

In dem „National Hospital“ in London und in der Irrenanstalt Dartford wurden seit Mitte 1923 eine Reihe von Paralytikern der Malariabehandlung unterzogen. MACBRIDE und TEMPLETON beschäftigen sich in einer im Maiheft des „Journ. of Neurology and Psychopathology“ 1924 publizierte Arbeit eingehend mit den Ergebnissen der Behandlung. Es werden 18 abgeschlossene Fälle einer Besprechung zugrunde gelegt. Die ausführliche Abhandlung erfordert eine nähere Erörterung.

Von den 18 behandelten Fällen werden elf als frühe Fälle angegeben; sie zeigen nach Angabe der Autoren eine durchschnittliche Dauer von zehn Monaten. Fünf Fälle waren vorgeschritten und wiesen eine durchschnittliche Krankheitsdauer von vier Jahren auf. Zwei Fälle waren juvenile Paralysen.

Was die elf angeblich frühen Fälle betrifft, so bekommt man bei Durchsicht der mitgeteilten Krankengeschichten den Eindruck, daß dieselben ungeachtet der Dauer der manifesten Erscheinungen durchaus nicht alle als frühe Fälle qualifiziert werden können; wenigstens zeigen, wenn man sich an die Krankheitsdarstellung der Autoren hält, manche derselben ein ausgesprochen vorgeschrittenes Gepräge. Zwei der elf Fälle scheiden aus der Betrachtung aus, weil sie einen letalen Ausgang nahmen, bevor noch die Malariabehandlung zu irgend einer Wirksamkeit gelangen konnte; es sind dies die

ersten zwei Fälle der Serie. Der eine Fall (scheinbar ein Anfallsparalytiker) bekam bereits sechs Stunden nach der Impfung einen Anfall<sup>1)</sup>, der unmittelbar von einem Status epilepticus gefolgt war; dieser führte zirka sechs Tage nach der Impfung zum Tode. Im zweiten Falle stellte sich auf die am 7. August 1923 ausgeführte intravenöse Impfung das Malariafieber am 12. Oktober ein, wobei zugleich mit dem täglichen Temperaturanstieg der Zustand sich verschlimmerte; wegen fortschreitender Prostration am 18. Oktober Versuch, die Malaria mit Chinin zu unterbrechen, jedoch Tod am 21. Oktober. Von den neun übrigbleibenden Fällen zeigten drei eine sehr weitgehende Besserung des psychischen sowie des physischen Zustandes mit Wiederaufnahme der Berufstätigkeit, in jeder Beziehung vergleichbar dem als volle Remission bezeichneten Besserungsgrade. Es ist bemerkenswert, daß in zweien dieser letzteren Fälle während der Fieberperiode eine akute reaktive Steigerung des paralytischen Krankheitsvorganges in vorübergehender Weise sich geltend machte, gewissermaßen als Vorbote der dann zur Entwicklung gelangten Remission, ein Verhalten, auf dessen Vorkommen bei malariabehandelten Fällen ich seinerzeit aufmerksam gemacht habe<sup>2)</sup>. Drei weitere Fälle boten eine bemerkenswerte Besserung dar, die zur Zeit der Beobachtung in körperlicher Hinsicht vielleicht ausgeprägter war als in psychischer. Zwei Fälle wiesen einen leichten Grad von Besserung auf; in dem einen trat schon zwei Wochen nach Abschluß der Fieberkur eine Besserung der Sprache und eine leichte Besserung des Geisteszustandes ein, es entwickelte sich aber im Anschluß an die bereits vor Eintritt in die Behandlung bestandenen Störungen der Urinentleerung eine Cystitis und der Kranke starb vier Monate später an dieser interkurrenten Erkrankung; in dem anderen Falle blieb die Besserung anhaltend. Ein Fall blieb unbeeinflusst und mußte in die Irrenanstalt abgegeben werden.

Von den fünf vorgeschrittenen Fällen (mit einer Durchschnittsdauer der Paralyse von vier Jahren) starb ein Fall im Verlaufe der Fieberperiode; hingegen boten vier Fälle, von denen einer nur fünf und ein anderer bloß sieben Malariaanfalle durchmachte, ziemlich ausgesprochene

---

<sup>1)</sup> Die beiden Autoren denken in diesem Falle an die Möglichkeit eines Proteinchocks infolge der intravenösen Injektion des fremden Blutes als vermutliche Ursache für das anschließende Einsetzen der paralytischen Anfälle. Es steht dies jedoch im Widerspruch zu unseren ausgedehnten Erfahrungen wie zu denen der anderen Autoren. Wir haben bei den von uns geübten Impfungsverfahren — und zwar nicht nur bei den subkutanen, sondern auch bei den intravenösen — ebenso wenig wie andere Autoren jemals irgendwelche chockartige Zustände beobachtet. Im übrigen haben die beiden englischen Autoren ihre sonstigen Fälle gleichfalls durch intravenöse Injektion geimpft, ohne daß irgend welche Zufälle im Sinne eines „Proteinchocks“ eingetreten wären.

<sup>2)</sup> Zeitschrift f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie 1922, Bd. 74, S. 250.

Besserungen dar. Einer dieser Fälle rezidierte jedoch nach etwa drei Monaten, während bei den drei übrigen die Besserung bestehen blieb. Nur zeigte einer derselben zugleich mit der eingetretenen Besserung der paralytischen Erscheinungen ein chronisches Persistieren akustischer Halluzinationen, die sich bei ihm im Zusammenhang mit der vor vier Monaten abgeschlossenen Malariabehandlung eingestellt haben. Derartige chronische Gehörhalluzinationen haben sich uns, wie wir noch näher auszuführen haben, im Laufe der Erfahrungen als relativ häufige Begleiterscheinung eines Stationärbleibens des paralytischen Krankheitsprozesses auf einer mehr oder minder ausgesprochenen Remissionsstufe erwiesen.

Die zwei juvenilen Paralysen blieben unbeeinflusst; es entspricht die mangelhafte Beeinflussbarkeit der juvenilen und infantilen Paralyse der allgemeinen Erfahrung.

Sehr bemerkenswert ist — in Anbetracht des meist ungünstigeren und rascheren Verlaufes der Paralyse bei älteren Individuen als bei denen im mittleren Lebensalter und der geringeren Eignung bejahrter Paralytiker für die Infektionstherapie — das Alter in den von Macbride und Templeton in Behandlung genommenen Fällen. Von den neun frühen Fällen waren fünf im Alter von 53 bis 58 Jahren, einer der vier vorgeschrittenen Fälle hatte sogar ein Alter von 60 Jahren; alle diese Fälle finden sich in der Gruppe der durch das Behandlungsverfahren erzielten Besserungen.

MACBRIDE und TEMPLETON äußern am Schluß ihrer Abhandlung die Meinung, daß die verhältnismäßig geringe Zahl ihrer Erfolge gegenüber denen der Autoren des Festlandes vielleicht darauf zurückzuführen sei, daß die letzteren in der Bewertung der Ergebnisse etwas zu „optimistisch“ gewesen wären. Dazu wäre zu sagen, daß sich bei einem Leiden, wie die progressive Paralyse, Erfahrungen an 18 Fällen schwerlich denen gegenüberstellen lassen, die an einem großen, über mehrere Hunderte von Beobachtungen sich erstreckenden Behandlungsmaterial gewonnen wurden, und daß insbesondere aus einer solchen Gegenüberstellung ein Schluß auf die Objektivität des Urteils nicht berechtigt ist. Bei einem Material von 18 Fällen sind (in einem gewissen Sinne) Zufallsmißerfolge ebensogut möglich wie Zufallserfolge. Im übrigen kann von Mißerfolgen in den von den beiden englischen Autoren behandelten Fällen keineswegs die Rede sein. Auf ein größeres Behandlungsmaterial übertragen, differieren die von ihnen berichteten Ergebnisse durchaus nicht nennenswert von den Resultaten, die im Rahmen eines großen Erfahrungsmaterials von Zeit zu Zeit an einem kleineren (etwa die gleiche Krankenzahl wie die der beiden Autoren enthaltenden) Ausschnitt desselben festgestellt werden können. Es ist ferner auch angesichts der Erfahrungstatsache, daß die Besserungen bei der Malariabehandlung nicht selten noch mehrere Monate lang nach Beendigung der Kur weiterhin fortzuschreiten pflegen und daß in den von MACBRIDE und TEMPLETON

mitgeteilten Fällen zwischen der Durchführung der Behandlung und dem Abschluß der Beobachtung ein noch relativ kurzes Zeitintervall zurückliegt, die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, daß die erreichten Besserungsgrade noch nicht als endgültige anzusehen wären. Vielleicht haben dieselben bereits in manchen der Fälle in allmählicher Zunahme inzwischen eine entsprechend stärkere Ausprägung erfahren.

Über Beobachtungen an einer größeren Reihe malariabehandelter Paralytiker aus verschiedenen englischen Irrenanstalten berichten zuletzt YORKE und MACFIE (Liverpool) in einer Veröffentlichung im „Brit. med. Journal“ 1924. Es werden in derselben 84 behandelte Paralysefälle nach verschiedenen Gesichtspunkten verarbeitet. Die klinischen Ergebnisse waren folgende: In 23 Fällen etablierte sich eine so weitgehende körperliche und geistige Remission, daß bei ihnen die Berufsfähigkeit zurückkehrte und sie zum Teil schon seit Jahresfrist wieder in ihrem früheren Berufe tätig sind. In 17 Fällen trat sowohl in körperlicher als auch in psychischer Hinsicht eine deutliche Besserung ein. In zehn Fällen ist es zu einer beträchtlichen somatischen Besserung gekommen, während der geistige Zustand sich noch nicht veränderte. 20 Fälle blieben unge bessert; es befanden sich dieselben in einem derartigen Stadium der Erkrankung, daß (nach Äußerung der beiden Autoren) bei gewöhnlichem Lauf der Dinge, bezw. ohne Behandlung mehrere dieser Fälle inzwischen ad exitum gelangt wären. Die restlichen 14 Fälle sind kurz oder unmittelbar nach dem Abschluß des Malariafiebers gestorben, nachdem bereits die Chininmedikation erfolgt war und Parasitenschwund des Blutes erzielt wurde. In einer Anzahl der remittierten Fälle hält (zur Zeit des Berichtes) die Besserung schon mehrere Monate, in einigen ein Jahr hindurch an. Die Autoren heben in Hinsicht auf die große Zahl der durch die Behandlungserfolge ermöglichten Entlassungen hervor, daß die erzielten Resultate um so bemerkenswerter sind, als vorher in den in Frage kommenden psychiatrischen Anstalten kein Paralytiker derart gebessert wurde, daß er zur Entlassung kommen konnte.

Die hier besprochenen Veröffentlichungen über die klinischen Ergebnisse der Malariabehandlung der progressiven Paralyse geben meines Wissens die bis zum Abschluß der vorliegenden Monographie erschienene einschlägige Literatur wohl in erschöpfender Weise wieder. Sie liefern aber doch keinen vollen Überblick über die Ausbreitung, die heute das Malariabehandlungsverfahren tatsächlich in verschiedenen nahen und fernen Orten und Ländern genommen hat<sup>1)</sup>. Eine Reihe von Erfahrungen und Ergebnissen sind noch nicht publi-

<sup>1)</sup> Außer Österreich und Deutschland, wo die Malariabehandlungsmethode bisher die meiste Anwendung gefunden hat, sind England, Holland, Italien, Norwegen, Dänemark, Tschechoslowakei, ferner Spanien, Rußland, Belgien und schließlich Amerika zu nennen.

zistisch verwertet oder sind erst in vorbereitender Veröffentlichung. In einer Reihe von Anstalten ist die Malariabehandlung erst kurze Zeit in Anwendung und liegen die Beobachtungen noch in geringer Zahl vor. In anderen wieder ist sie erst in Einführung begriffen und sind die Erfahrungen erst im Werden. Es ist für die Zukunft — insbesondere aus dem fernerem Ausland<sup>1)</sup> — noch ein weiterer Zuwachs neuer Mitteilungen und Veröffentlichungen zu erwarten.

### 15. Über das Verhalten der Reaktionen im Serum und im Liquor bei malariabehandelten Paralytikern.

Von nicht geringem Interesse ist das Verhalten der Reaktionen im Blut und im Liquor im Gefolge der Malariaimpfbehandlung. Es wurde in den geimpften Fällen sowohl vor dem Einsetzen als auch nach Abschluß der Behandlung auf die üblichen Reaktionen untersucht. Und zwar wurden regelmäßig geprüft: Die Wassermannsche Reaktion im Serum und im Liquor, die Pandysche und Globulin-Reaktion, der Lymphozyten- und der Gesamteiweißgehalt der Spinalflüssigkeit. In einem Teil der Fälle wurde auch die Goldsolreaktion und in letzter Zeit noch die Hämolysinreaktion<sup>2)</sup> untersucht.

<sup>1)</sup> In Amerika, namentlich in den Vereinigten Staaten, ist — wie ich aus persönlichen Mitteilungen dortiger Kollegen erfahre — die Malariabehandlung der Paralyse in zunehmender Anwendung. Aus einer in jüngster Zeit von KIRBY (Amerikan. Journal for Psychiatry) erschienenen kurzen Mitteilung geht hervor, daß sie insbesondere im „St. Elisabeths Hospital“ in Washington, im „Psychiatric Institute“ und im „Manhattan State Hospital“ in New York in ausgedehnter erfolgreicher Übung sich befindet.

Zur Zeit der Drucklegung der vorliegenden Arbeit ist im „American Journal of Psychiatry“ Ende 1924 eine von LEWIS, HUBBARD und DYAR über die Malariabehandlung der Paralyse verfaßte Abhandlung erschienen, die einen von denselben in der 18. Jahresversammlung der „American Psychiatric Association“ in New-York im Juni 1924 über das gleiche Thema gehaltenen Vortrag samt den anschließenden Diskussionsbemerkungen in ausführlicher Weise zur Darstellung bringt. Unter den letzteren ist insbesondere die von KIRBY hervorzuheben. Die Ergebnisse der Autoren stimmen im wesentlichen mit den oben erörterten günstigen Erfahrungen der verschiedenen Beobachter überein. Es soll auf diese bemerkenswerte Abhandlung, auf die an dieser Stelle nicht mehr eingegangen werden kann, hier nur verwiesen werden.

<sup>2)</sup> Das Verhalten der Hämolysinreaktion bei malariabehandelten Paralytikern wurde zuerst von PÖTZL und seinen Mitarbeitern (HERRMANN und MÜNZER) studiert. Von zehn Fällen mit abgeschlossener Liquoruntersuchung zeigten neun positive Hämolysinreaktion, die bei sechs Fällen nach erfolgter Malariakur dauernd negativ geworden ist. Unter Anregung PÖTZLS, der in dem Verschwinden der positiven Hämolysinreaktion im Zusammenhang mit der Malariabehandlung einen Indikator für das Aufhören der Aktivität und der Destruktivität des paralytischen Krankheitsvorganges erblickt, haben wir

Es liegt in Anbetracht der ungewöhnlich großen (mehrere Hunderte von Fällen umfassenden) Zahl und der langen Beobachtungsdauer unseres Behandlungsmateriales in der Natur der Sache, daß von einer tabellarischen Darstellung der Einzelbefunde gänzlich abgesehen werden muß. Eine tabellarische Wiedergabe der serologischen Befunde der Behandlungsserie September 1919 bis März 1920 findet sich in meiner ersten Mitteilung der Arbeit „Über die Einwirkung der Malaria tertiana auf die progressive Paralyse“. Eine nähere statistische Zusammenstellung der Serum- und Liquorreaktionen der Behandlungsserie März 1920 bis Juni 1921 ist in meiner zweiten einschlägigen Mitteilung enthalten. In den späteren Behandlungsreihen geht das Verhalten der serologischen Reaktionen, soweit es sich um die Ergebnisse der Untersuchung unmittelbar nach Beendigung der Malariakur handelt, über den Rahmen der früheren Feststellungen im wesentlichen nicht hinaus.

*Ein Überblick des gesamten Befundmaterials* zeigt, daß Besserungen der pathologischen Serum- und Liquorreaktionen im Gefolge der Malaria-therapie der Paralyse ein recht häufiges Vorkommnis darstellen. Es muß aber unterschieden werden zwischen dem Verhalten der serologisch-zytologisch-chemischen Reaktionen in der ersten Zeitperiode nach stattgefundenener Malariabehandlung und dem Verhalten derselben in der späteren Zeitperiode.

Schon in den ersten Wochen und Monaten nach Abschluß der Malariakur tritt eine ausgesprochene Beeinflussung des Liquorbildes zutage. Diese erfolgt jedoch zunächst generell, ganz unabhängig davon, ob und inwieweit eine klinisch manifeste Einwirkung auf das paralytische Krankheitsbild sich bereits geltend gemacht hat. Sie betrifft fernerhin zu jener Zeit hauptsächlich die sogenannten entzündlichen Liquorreaktionen (insbesondere die Pleozytose), während die nicht entzündlichen Liquorsymptome, d. s. die Wassermannsche, die Globulin- und die Goldsol-Reaktion (ebenso die Serum-Wassermann-Probe), wohl in einzelnen Fällen schon eine gewisse Abschwächung — sogar ein Negativwerden — zeigen können, im allgemeinen aber noch völlig unverändert bleiben. Die Lymphozytose, die Gesamteiweißvermehrung und die positive Hämolysinreaktion sind es, die in einem sehr hohen Prozentsatz der Fälle sehr bald nach Beendigung der Malariabehandlung ausgesprochene Abänderungen, zumeist recht weitgehender Art, nicht

---

an unserer Klinik mit den Untersuchungen des Verhaltens der Hämolysinreaktion im Liquor bei malariabehandelten Paralytikern vor mehreren Monaten in ausgedehnterem Maße begonnen — HORN führt diese Untersuchungen durch — und können auf Grund unserer Erfahrungen an einem größeren Material von über 100 Fällen die Angaben PÖTZLS über die Häufigkeit des Negativwerdens der Hämolysinreaktion im Gefolge der Malaria-therapie durchaus bestätigen.

selten auch im Sinne einer Rückbildung zu normalen oder annähernd normalen Verhältnissen aufweisen. Wenn man die einzelnen Serum- und Liquorbefunde vor und nach der Behandlung vergleichend zusammenstellt, je nachdem eine vollkommene oder eine unvollständige Remission höheren oder geringeren Grades eingetreten ist oder eine klinische Besserung ausgeblieben ist, so erkennt man, daß in der auf die durchgeführte Malariakur unmittelbar folgenden Zeitperiode hinsichtlich der Quantität und der Qualität der hier in Erscheinung tretenden Liquorveränderungen zwischen den verschiedenen Remissionsarten und den gar nicht remittierten Fällen ein wesentlicher Unterschied nicht vorliegt. Es ergibt sich somit, daß in den Frühstadien der Behandlung zwischen dem jeweiligen klinischen Zustandsbilde, bezw. dem jeweiligen Stande des in demselben zum Ausdruck kommenden paralytischen Krankheitsprozesses einerseits und dem jeweiligen Verhalten des Liquorbildes (sowie der Serum-Reaktion) andererseits eine entsprechende Übereinstimmung nicht besteht. Man kann es in jener Zeitperiode oft genug beobachten, daß auf der einen Seite Fälle mit bereits ausgezeichneter klinischer Remission in ihrem serologischen Befund nur wenig verändert sind oder sogar hinsichtlich desselben sich noch gänzlich refraktär verhalten, und daß auf der anderen Seite wieder Fälle mit völlig unbeeinflusstem klinischen Bild auffällige Besserungen der Reaktionsverhältnisse darbieten.

Dieser im Anfang mangelnde Parallelismus zwischen klinischem und serologischem Befund nach Abschluß der Behandlung erfährt im Laufe der folgenden Zeit in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle einen allmählichen Ausgleich, wobei die Zeitabstände, in welchen sich derselbe vollzieht, in den verschiedenen Fällen innerhalb sehr weiter Grenzen (einige Monate bis zu mehreren Jahren) differieren. Es spielte sich dieser Ausgleich in unserem Beobachtungsmaterial in der Form ab, daß in den Fällen, in denen eine klinische Besserung sich nicht einstellte oder nicht anhaltend war und eine Veränderung des Liquorbildes<sup>1)</sup> dennoch erfolgte, die anfänglich mehr oder minder gebesserten serologischen Reaktionen in rascher oder langsamer Folge meist zu früherer pathologischer Stärke zurückkehrten, während in den Fällen, in denen nach der Malariabehandlung eine klinische Remission sich etablierte, in dem Maße als dieselbe andauerte, auch der Widerspruch zwischen dem klinischen Verhalten und dem serologischen Befunde nach und nach aufhörte<sup>2)</sup>. In dem Maße als die erzielten klinischen Remissionen sich

<sup>1)</sup> Diese Veränderung betraf vornehmlich die Pleozytose, dann auch die Hämolysinreaktion und die Vermehrung des Gesamteiweißgehaltes.

<sup>2)</sup> Auch bei den Remissionen der mit Tuberkulin behandelten Paralytiker wurde schon seinerzeit die Erfahrung (WAGNER-JAUREGG) gemacht, daß zwischen dem klinischen Befund und dem Ausfall der Serum- und Liquor-

stabilisierten oder ein Stationärzustand des Krankheitsvorganges sich entwickelte, blieb die jeweils bereits eingetretene Besserung der sogenannten entzündlichen Liquorreaktionen (Lymphozytose, Gesamteiweißgehalt, Hämolysinreaktion) nicht nur weiterhin bestehen, sondern sie ging gewöhnlich in Heilung über und es nahmen zugleich auch jene Serum- und Liquorreaktionen (Wassermannsche, Globulin-, Goldsolreaktion), die oft noch lange Zeit nach Abschluß der Malariakur keine oder höchstens nur eine relativ geringfügige Abschwächung zu zeigen pflegen, sukzessive an Intensität ab, um sich schließlich in einem beträchtlichen Prozentsatz der Fälle mehr und mehr in der Richtung zur Norm zu wenden. Es hat sich auch auf Grund der in den letzten Jahren in systematischen Untersuchungen gewonnenen serologischen Erfahrungen bei der Malariatherapie der Paralyse das von uns seinerzeit mitgeteilte Ergebnis wieder bestätigt, daß in den Fällen mit andauernder voller Remission und Berufsfähigkeit, sowie in den auf unvollkommener Remissionsstufe stationär gebliebenen Fällen, die pathologischen Serum- und Liquorreaktionen, selbst wenn sie in der ersten Zeit völlig unbeeinflusst gewesen sind, nach Monaten und Jahren in allmählicher Zunahme weitgehend sich besserten und sehr häufig gänzlich oder fast gänzlich negativ geworden und geblieben sind. Die Wassermannsche Reaktion im Liquor hat der Rückbildung gewöhnlich am längsten Widerstand geleistet. Auch die Globulinreaktion erwies sich in der Regel resistent und ging sehr spät zurück<sup>1)</sup>, wenn auch ihre Besserung erheblich früher einzusetzen begann als die der Wassermannschen Liquorreaktion. Mit der Rückbildung dieser beiden Reaktionen des Liquors koinzidierte fast in allen diesbezüglich untersuchten Fällen eine entsprechende Abänderung der Goldsolreaktion; zumeist erfolgte eine Umwandlung des als paralytische Kurvenform bezeichneten Verhaltens dieser Reaktion in einen die Lues cerebri bzw. Lues latens kennzeichnenden Kurventypus<sup>2)</sup>, der dann

---

reaktionen zunächst eine entsprechende Übereinstimmung fehlte, daß dies aber bei jahrelanger Dauerhaftigkeit der Remissionen sich änderte, indem dann die pathologischen Reaktionen im Laufe der Zeit allmählich ganz bzw. fast ganz negativ wurden.

1) Bei Eintreten eines Rückfalles bzw. Wiedereinsetzen einer Progredienz sind es hauptsächlich die Globulinreaktion und die Wassermannsche Reaktion des Liquors, die zuerst wieder schlechter werden.

2) Die Verschiebung der paralytischen Kurvenform der Goldsolreaktion in der Richtung einer Lues cerebri- oder Lues latens Zacke bei malariabehandelten Paralytikern wurde zuerst von PÖTZL und etwa gleichzeitig von BIBERFELD beobachtet. KIRSCHBAUM und KALTENBACH haben allerdings schon vorher ähnliche Kurvenabänderungen bei nach Malariabehandlung remittierten Paralytikern in bezug auf die Normomastixreaktion festgestellt. Ob aber aus der bei malariabehandelten Paralysefällen mit guter Remission — meinem Dafürhalten nach als Folge der günstigen Beeinflussung des Hirnprozesses — eintretenden zunehmenden Besserung der Goldsol- und Normo-

lange persistierte, bevor er einem normalen Verhalten der Reaktion wich. Die Wassermannsche Reaktion im Serum ist häufig früher in negative Reaktion übergetreten<sup>1)</sup> als die eben angeführten biologischen Liquorreaktionen<sup>2)</sup>. Daß wir aber noch immer über Fälle verfügen, in denen, ungeachtet jahrelanger vollkommener Remission und ununterbrochener erfolgreicher Berufstätigkeit, die positiven Serum- und Liquorreaktionen — insbesondere die Wassermannsche und die Globulinreaktion der Zerebrospinalflüssigkeit — bisher noch keine wesentlichere Änderung erfahren haben, soll gleichzeitig hervorgehoben werden. Es befindet sich darunter auch ein Fall, der bereits gegen Ende des Jahres 1919 nach durchgeführter Malariabehandlung in eine volle Remission gekommen und in derselben bis auf den heutigen Tag verblieben ist, ohne daß bislang — allerdings im Gegensatz zu der überwiegenden Mehrzahl des gleichaltrigen Behandlungsmaterials — innerhalb des so langen Zeitraumes in Verbindung mit der klinischen eine Liquorsanierung erfolgt wäre<sup>3)</sup>.

mastixreaktion und dem zumeist unveränderten Verhalten derselben bei unbehandelten oder klinisch erfolglos behandelten Paralytikern die Möglichkeit einer prognostischen Bewertung dieser Reaktion sich ergibt, erscheint mir noch fraglich.

<sup>1)</sup> Es ist erwähnenswert, daß bei älterer latenter Lues mit positiven serologischen Reaktionen (aber ohne klinische Erscheinungen von seiten des Nervensystems) die Wassermannsche Reaktion im Blut sich durch die Malaria-Infektionstherapie schwerer beeinflussbar erwies als die Liquorreaktionen. Bei einer größeren Zahl dieser Fälle ist nach den Beobachtungen KYRLES im Gegensatz zur guten Beeinflussbarkeit des Liquors durch die kombinierte Malaria-Neosalvarsanbehandlung die Wassermannsche Reaktion im Blut im wesentlichen unverändert geblieben oder nur vorübergehend beeinflusst worden. Dieses unterschiedliche Verhalten der serologischen Reaktionen nach Malariabehandlung bei der Paralyse und bei älterer latenter Lues — größere Resistenz in der Rückbildung der biologischen Liquorreaktionen gegenüber dem Serum-Wassermann bei der ersteren und häufigeres refraktäres Verhalten des Blut-Wassermann gegenüber der besseren Beeinflussbarkeit der Liquorreaktionen bei der letzteren Form der Spätluës — verdient vielleicht eine gewisse Beachtung.

<sup>2)</sup> Daß die Lymphozytose, die Gesamteiweißvermehrung und die (in letzter Zeit in einer größeren Reihe der Fälle geprüfte) Hämolyse-reaktion in der Regel am frühesten — häufig schon in der ersten Zeitperiode nach Beendigung der Kur — zur Norm zurückzugehen pflegen, ist bereits erwähnt worden.

<sup>3)</sup> Es seien aus den seit der Etablierung der vollen Remission bei diesem Falle in verschiedenen langen Zwischenzeiten durchgeführten Untersuchungen des Serums und des Liquors folgende angeführt: Dezember 1919 (etwa sechs Wochen nach Abschluß der Malariabehandlung): Serum-Wassermann positiv. Im Liquor Wassermannsche Reaktion bei 0·1 positiv, Globulinreaktion positiv, 34 Lymphozyten in 1 mm<sup>3</sup>, Gesamteiweißgehalt 0·025%. Mai 1921: Serum-Wassermann positiv. Im Liquor W. R. bei 0·1 positiv, Globulinreaktion positiv, Lymphozyten 101 in 1 mm<sup>3</sup>, Gesamteiweißgehalt 0·03%.

Lassen sich aus den Ergebnissen der serologischen Untersuchung bei malariabehandelten Paralytikern prognostische Schlußfolgerungen ableiten? Diese Frage möchte ich auf Grund unserer Erfahrungen verneinen, obgleich besonders in letzter Zeit sich in der einschlägigen Literatur Bestrebungen mehr und mehr geltend machen, Liquorergebnisse zur Prognosestellung heranzuziehen. Man darf mit Hinblick auf ein gelegentliches Einhergehen einer Abschwächung oder eines Verschwindens der Liquorreaktionen mit einer nachfolgenden klinischen Wiederherstellung keineswegs die serologische Besserung an sich als einen Indikator für eine günstige Wendung des Krankheitsprozesses selbst ansprechen. Unser Standpunkt, der in zahlreichen systematischen Untersuchungen an einem sehr ausgedehnten Beobachtungsmaterial gewonnen wurde, geht im wesentlichen dahin, daß den bei der progressiven Paralyse in diagnostischer Hinsicht so wertvollen Serum- und Liquorreaktionen eine entsprechende prognostische Bedeutung bei dieser Krankheit nicht zukommt. Zumindest vermögen sie über die In- und Extensität der Einwirkung der Malariabehandlung auf den zentralen Krankheitsprozeß nichts Bestimmtes auszusagen. Die pathologischen Reaktionen im Liquor und Serum stellen — unserer Auffassung nach — kein primäres Geschehen, sondern nur regelmäßige Begleitsymptome, nur sekundäre Produkte des paralytischen Gehirnvorganges dar<sup>2)</sup>; sie bilden sich daher — speziell gilt dies für die oben genannten nicht entzündlichen Liquorreaktionen — in der Mehrzahl der Fälle nicht zugleich mit oder etwa unmittelbar nach dem Einsetzen der Remission zurück, vielmehr gehen sie erst dann allmählich in Besserung oder zur Norm über, bis die Remission sich stabilisiert, bezw. der paralytische Prozeß dauernd zur Ruhe gekommen ist. Es ist angesichts dieses Sachverhaltes der von manchen Autoren in sichtlicher Überschätzung der Liquorwertigkeit in prognostischer Hinsicht — analog dem Vorgehen bei der gewöhnlichen Lues — auch bei der Paralyse vertretene therapeutische Gesichtspunkt, unbedingt auf die Bekämpfung der pathologischen Reaktionen auszugehen, als irrtümlich anzusehen. Daß diesen Reaktionen gerade bei der progressiven Paralyse eine selbständig prognostizierende Dignität nicht innewohnt, ergibt sich unter anderem einerseits aus dem, wenn auch seltenen, Vorkommen von Fällen, in denen trotz langwährenden Bestehens einer vollkommenen Remission

---

April 1923: Serum-Wassermann negativ. Im Liquor W. R. mittelstark positiv, Globulinreaktion positiv, Lymphozyten 12 in 1  $mm^3$ , Gesamteiweißgehalt 0·05%. Juni 1924: Blut-W. R. negativ. Im Liquor W. R. mittelstark positiv, Pandysche und Globulinreaktion positiv, Lymphozyten 90 in 1  $mm^3$ , Gesamteiweißgehalt 0·025%.

<sup>2)</sup> Der paralytische Prozeß setzt, meiner Ansicht nach, ursprünglich im Gehirn selbst ein und die paralytische Meningealaffektion stellt eine sekundäre Veränderung dar.

das pathologische Liquorensemble in seinen wesentlichen Zügen persistiert<sup>1)</sup>, andererseits aus dem trotz deutlich fortschreitenden Krankheitsverlaufes zeitweise ausgesprochen schwankenden Verhalten des Liquorbildes. Eine große Reihe von Beobachtungen an unserem Behandlungsmaterial hat gezeigt, daß eine Änderung der Blut- und Liquorreaktionen bei der Paralyse bei unverändertem Krankheitszustand nur temporären Charakter hat, daß die Reaktionen nach einer mehr oder minder kurzen Zeit wieder zu ihrem früheren Intensitätsgrade zurückkehren, wenn der paralytische Krankheitsprozeß als solcher durch die angewendete Therapie unbeeinflusst geblieben ist.

### 16. Histologische Hirnbefunde bei (interkurrent verstorbenen) malariabehandelten Paralysefällen.

Von wesentlichem Interesse für die Bewertung der Einwirkung eines Behandlungsverfahrens auf die progressive Paralyse ist in letzter Linie die Frage nach dem anatomischen Korrelat der klinischen Ergebnisse. Ich meine die Frage, ob und inwieweit die erzielten Remissionen im histologischen Bilde qualitativ und quantitativ sich widerspiegeln, mit anderen Worten, ob und inwieweit der Einfluß der Malariabehandlungsmethode auf den paralytischen Krankheitszustand in gleicher Weise auch im histopathologischen Prozeß zum Ausdruck kommt. Diese Frage ist von ganz besonderer Bedeutung, da bekanntlich bei der gewöhnlichen Paralyse, bezw. bei den paralytischen Spontanremissionen nach den Angaben

<sup>1)</sup> Ein krasses Beispiel dafür, wie weit serologisch-chemisch-zytologische Reaktionen und klinischer Befund manchmal auseinandergehen können, zeigte ein Paralytiker unserer Beobachtung noch aus der Vormalariazeit, in welchem Falle im Anschluß an eine Ende des Jahres 1909 durchgemachte Tuberkulin-Quecksilberkur eine durch etwa 15 Jahre andauernde gute Remission eingetreten ist und in dem eine am 22. August 1922 gelegentlich durchgeführte Serum- und Liquoruntersuchung folgenden Befund ergab: W. R. im Serum mittelstark positiv, W. R. im Liquor positiv, Globulinreaktion positiv, Lymphozytose 186/3. Eine am 20. Oktober 1924 vorgenommene neuerliche Liquorprüfung bot folgendes Resultat: W. R. positiv, Pandysche und Globulinreaktion deutlich positiv, Lymphozyten 63 in 1 mm<sup>3</sup>, Gesamteiweißgehalt 0·08%. Daß in derartigen Fällen die Liquorveränderungen nicht als Zeichen aktiver paralytischer Gewebsvorgänge anzusehen sind, ergibt sich eindeutig aus dem lange Jahre hindurch anhaltend unveränderten klinischen Remissionszustand in denselben. Wir dürfen hier auf Grund der Erfahrungen trotz der positiven Liquorreaktionen das histologische Bild einer sogenannten stationären Paralyse erwarten. Man wird vielleicht nicht fehlgehen, wenn man das Liquorbild solcher Fälle als Ausdruck einer autochthonen chronischen meningitischen Zustandsänderung auffaßt, die praktisch offenbar einen im wesentlichen harmlosen Vorgang darstellt. Man könnte hier gleichsam von einem „spezifischen Katarrh der Meningen“ sprechen, eine Bezeichnung, die WAGNER-JAUREGG gelegentlich für diese Fälle geprägt hat.

ALZHEIMERS<sup>1)</sup> und nach den Beobachtungen, die die tägliche Erfahrung bringt, zwischen klinischem Zustandsbilde und den Gewebsveränderungen im Gehirn eine entsprechende Übereinstimmung nicht vorliegt.

Es ist klar, daß für eine solche Feststellung zu früh — etwa zu Beginn, während oder unmittelbar nach Beendigung einer Malariakur — verstorbene Paralysefälle weniger geeignet sein werden, und daß man regressive bzw. reparatorische Hirnveränderungen oder einen Stillstand des histopathologischen Prozesses vornehmlich in Fällen mit einer guten Remission von bereits längerem Bestande wird erwarten können, wenn dieselben durch eine interkurrente Erkrankung zugrunde gegangen sind. Nun sterben ja diese Fälle entweder in häuslicher Pflege oder in einer nicht psychiatrischen Krankenabteilung und entgehen so, wenn sie überhaupt zur Sektion kommen, einer sachgemäßen histologischen Untersuchung. Diesem Umstande ist es zuzuschreiben, daß wir aus der zahlreichen Reihe von Fällen, die seit der Malariakur Jahre hindurch dauernd in guter Remission mit Berufsfähigkeit verblieben sind und von denen der eine oder der andere inzwischen interkurrent gestorben ist, bisher — außer einem einzigen, uns erst kürzlich zugekommenen Falle — noch kein Gehirn zur anatomischen Untersuchung bekommen konnten. Das aus der psychiatrischen Klinik stammende Sektionsmaterial rekrutiert sich naturgemäß meistens aus Fällen, die während oder unmittelbar nach Abschluß der Malariainfektion zum Exitus kamen. Doch blieb ein, wenn auch kleines, Material übrig, das zur Beantwortung der Frage nach dem Einfluß der Malariatherapie auf den histopathologischen Prozeß der Paralyse, bzw. nach der anatomischen Grundlage der auf die Behandlung eingetretenen Remissionen verwertet werden konnte.

STRÄUSSLER ist an unserer Klinik seit längerer Zeit damit beschäftigt, die Einwirkung der Malariatherapie der Paralyse auf den histologischen Hirnvorgang zu studieren. Über die ersten Untersuchungsergebnisse hat er in Gemeinschaft mit KOSKINAS im Jahre 1923 (im Wiener psychiatrischen Verein) berichtet. Dieselben bezogen sich auf drei remittierte, interkurrent verstorbene Fälle und vier weitere, während der Malariabehandlung ad exitum gelangte, nicht remittierte Paralysefälle, die gleichzeitig zur Kontrolle der in den remittierten Fällen gewonnenen Ergebnisse vergleichsweise herangezogen wurden. Es ließ sich in den drei in ausgesprochener Remission gewesenen Fällen eine deutliche Inkongruenz zwischen Stadium und Intensitätsgrad der Erkrankung vor dem Eintreten in die Behandlung einerseits und dem vorgefundenen (im

---

<sup>1)</sup> ALZHEIMER führt in seinem klassischen Werke über die Paralyse als Illustrationsfall unter anderem eine Beobachtung an, wonach bei einem während einer recht guten Remission einem Herzleiden erlegenen Paralytiker die histologische Untersuchung des Gehirns eine ganz beträchtliche paralytische Erkrankung feststellte.

Verhältnis zur jeweiligen Krankheitsdauer nach den sonstigen Erfahrungen nicht zu erwartenden) histologischen Befunde andererseits, bezw. eine auffällig günstige Beeinflussung des pathologischen Gehirnprozesses feststellen. Es war der histologische Befund in denselben (insbesondere in demjenigen Falle, der die beste Remission zeigte) so überaus dürftig entwickelt und, speziell hinsichtlich entzündlicher und progressiver Erscheinungen, so ungemein geringgradig im Vergleich zu den gewöhnlichen Befunden der Paralyse und zu der Krankheitsdauer in den drei verschiedenen Fällen, daß ohne vorherige klinische Kenntnis der letzteren die anatomische

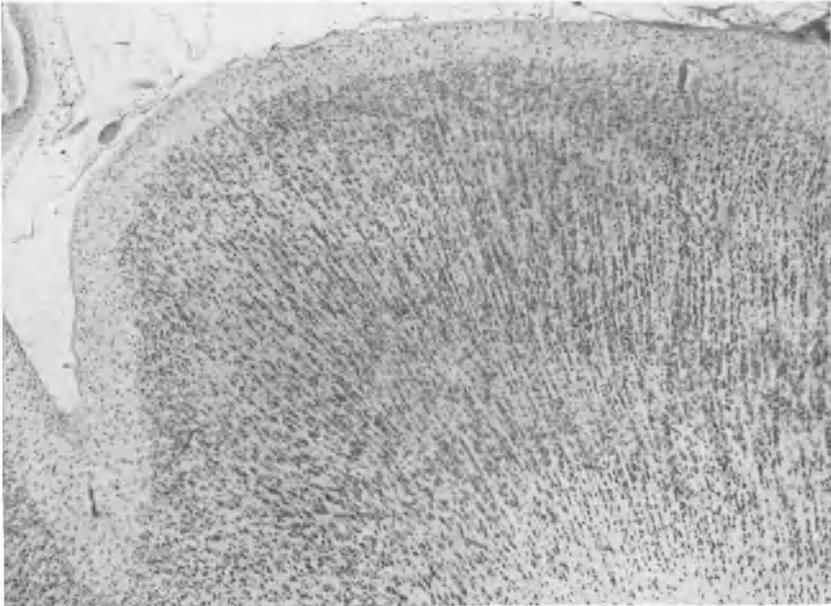


Abb. 6. Ein Schnitt aus dem Stirnhirn.

Diagnose vielleicht unmöglich gewesen, zumindest einige Schwierigkeiten bereitet hätte.

Es sei hier der bestremittierte der drei Fälle der STRÄUSSLER-KOSKINASSCHEN Veröffentlichung als Beispiel angeführt:

Es handelt sich um einen 51jährigen Kranken, der am 15. April 1920 in unsere Klinik eingeliefert wurde, weil er vorher seit einer Reihe von Wochen durch ein dementes Verhalten und Größenideen auffällig geworden ist. An der Klinik äußerte er unsinnige Größenideen, zeigte ein manisches Zustandsbild, ausgesprochene Urteils- und Kritikschwäche, Merkfähigkeitsdefekte, Rechenstörungen, typische somatische Symptome, positiven Wassermann im Blut und in der Cerebrospinalflüssigkeit und die sonstigen pathologischen Liquorreaktionen. Vom 19. April bis 28. Mai machte er eine Malariakur in

üblicher Weise durch, worauf sich in langsam zunehmender Besserung eine weitgehende Remission einstellte, die eine völlige Wiedererlangung der Berufsfähigkeit erwarten ließ. Patient bekam bereits freie Ausgänge zwecks Bewerbung um einen Posten. Am 16. Oktober 1920 plötzlicher Exitus infolge Koronarsklerose.

Der histologische Befund ergibt, wie die Mikrophotogramme<sup>1)</sup> von Gehirnschnitten des Falles zeigen, folgendes: An der Abb. 6, die einen mit Toluidinblau gefärbten Schnitt aus dem Stirnhirn darstellt, sieht man eine geringe fibröse Verdickung der Meningen, während die auf dem Schnitte sichtbaren, teils quer, teils schräg getroffenen Rindengefäße die normale Zartheit darbieten. „Es ist schon aus diesem bei schwacher Vergrößerung

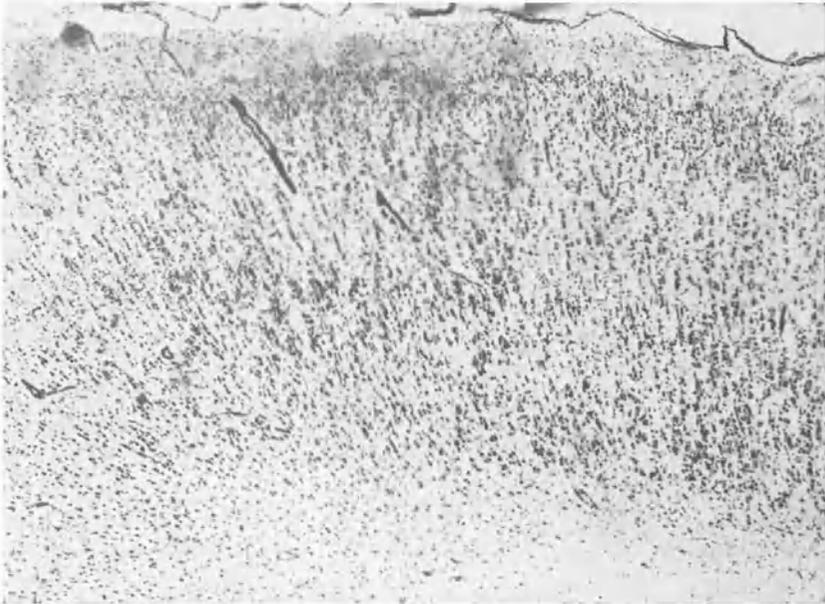


Abb. 7. Ein Schnitt aus dem Schläfhirn.

aufgenommenen Bild zu erkennen, daß Infiltrationen fehlen. In der Breite der einzelnen Schichten und in der Zellarchitektonik macht sich keinerlei Veränderung bemerkbar, die zonale Schicht zeigt kaum einen größeren Kernreichtum als es der Norm entspricht, eine wesentliche Gliawucherung hat also hier nicht stattgefunden. Der Gehirnschnitt bietet im ganzen ein Bild, welchem die charakteristischen Merkmale der paralytischen Erkrankung fehlen. — Erst die Untersuchung mit stärkeren Vergrößerungen deckt die Anwesenheit von einzelnen Infiltrationselementen in wenigen Rindengefäßen

<sup>1)</sup> Herrn Prof. STRÄUSSLER und Dr. KOSKINAS bin ich für die freundliche Bereitwilligkeit, mit der sie mir ihre betreffenden Präparate und Abbildungen zwecks Reproduktion in meiner Arbeit zur Verfügung stellten, zu Dank verpflichtet.

auf; es ist notwendig, weite Gesichtsfelder zu durchsuchen, ehe man auf ein Gefäß mit einzelnen Infiltrationszellen trifft. Etwas zahlreicher sind sie in den Adventitialräumen der Markgefäße; die Infiltration in den Meningen ist, wenn auch gering, so doch auf den ersten Blick zu erkennen. Wucherung der Gliazellen und Stäbchenzellen fehlen vollständig.“ Bis auf den Schläfelappen zeigt sich in allen Rindengebieten das gleiche Bild. Der Schläfelappen (Abb. 7) bildet durch die stärkere Ausprägung des Prozesses eine Ausnahme, indem hier nicht nur die Meningen zahlreiche Infiltrationselemente enthalten, sondern auch mehrere Rindengefäße von Entzündungszellen eingescheidet, ferner auch vereinzelte Stäbchenzellen und eine merkliche Wucherung der Gefäßwandzellen nachweisbar sind. Überdies scheint hier auch die Zellarchitektonik betroffen zu sein (man kann in der Abb. 7 rechts in der dritten Rindenschichte deutliche Zellücken erkennen).

Auch in dem zweiten Fall der eben zitierten Veröffentlichung, in dem der Beginn der Erkrankung in das Jahr 1919 zurückreichte und zwischen der Malariabehandlung, die bald von einer Besserung gefolgt war, und dem durch kardiale Kompensationsstörungen interkurrent erfolgten Tode nur ein relativ kurzes Zeitintervall verstrich, waren die Infiltrationserscheinungen wohl ausgesprochener im Vergleich zu dem ersten Fall, doch erwiesen sie sich im Verhältnis zu den Krankheitserscheinungen und zur Krankheitsdauer auffällig geringgradig. Stäbchenzellen fehlten in diesem Fall fast vollkommen. Die Wucherung der gliösen Substanz trat wohl stärker hervor. Die vermehrten Gliazellen erschienen aber besonders häufig in regressiven Formen. Die proliferativen Erscheinungen an den Gefäßen wiesen auch in diesem Fall keinen erheblichen Grad auf. Im Schläfelappen waren hier gleichfalls die Veränderungen relativ stärker ausgesprochen im Verhältnis zu den übrigen Rindenpartien.

Es entsprachen die histologischen Befunde in diesen beiden Fällen ebenso wie in dem dritten Falle<sup>1)</sup>, der gleichfalls durch eine auffällige Geringfügigkeit der infiltrativen Vorgänge und durch regressive Erscheinungen (sowie durch einen deutlichen Kontrast zwischen entzündlichen und degenerativen Veränderungen) charakterisiert war, in ausgeprägter Weise dem bekanntlich zuerst von ALZHEIMER beschriebenen und zuletzt durch A. JAKOB in einer ausführlichen Arbeit an der Hand von fünf einschlägigen Fällen bestätigten, durch besonders geringe Intensität des paralytischen Prozesses (speziell der Entzündungserscheinungen) ausgezeichneten anatomischen Bilde der sogenannten stationären Paralyse. Bemerkenswert ist es, daß in den zwei angeführten Fällen die Infiltrationserscheinungen, soweit sie nachweisbar waren, im Schläfelappen vergleichsweise lebhafter sich erwiesen, als in den anderen Rindengebieten, wenn sie auch dort noch lange nicht an das gewohnte Bild der Paralyse heranreichten und auch dort durch auffallend geringe Intensität gekennzeichnet waren, und daß in Übereinstimmung damit nur im Schläfelappen vereinzelte Stäbchenzellen und eine erkenn-

---

<sup>1)</sup> Diesen Fall habe ich bereits in einem früheren Kapitel (nämlich in dem Abschnitt über die ersten Behandlungsversuche mit Malaria und deren Ergebnisse) näher erörtert.

bare Wucherung der Gefäßwandzellen festzustellen waren. Auf die vermutliche Bedeutung dieser längeren Persistenz und deutlicheren Ausprägung der histologischen Veränderungen in der Schläfelappenrinde für gewisse symptomatologische Neugestaltungen im Zustandsbilde der behandelten Paralytiker (halluzinatorisch-paranoide Umwandlungen) werden wir an einer späteren Stelle noch zurückkommen.

Kürzlich waren wir in der Lage, das Gehirn eines vierten, während der Remission interkurrent verstorbenen Falles zur histologischen Untersuchung zu bekommen. Es handelte sich in demselben um einen einfachdementen Paralytiker, der vom 1. August bis 1. Dezember 1921 an unserer Klinik eine Malariabehandlung durchmachte und danach mit einer ausgesprochenen Besserung entlassen wurde, die sich in weiterem Fortschreiten zu einer sehr guten Remission mit Wiederkehr der Berufsfähigkeit entwickelte. Er zeigte bei wiederholter klinischer Nachprüfung eine Dauerhaftigkeit der Remission und ging die ganze Zeit hindurch als Verwaltungsbeamter eines Wiener Krankenhauses seiner beruflichen Tätigkeit anstandslos nach, bis er am 27. Februar 1924 an der hiesigen ersten chirurgischen Klinik<sup>1)</sup> einer schweren Bauchoperation erlag. Es ergab sich, gleich den drei vorherigen Fällen, auch in diesem Falle eine außergewöhnliche Geringgradigkeit des anatomischen Hirnprozesses im Sinne des histologischen Bildes der stationären Paralyse. Nur bot dieser Fall gegenüber den früheren Fällen, in denen der interkurrente Tod nach einer erheblich kürzeren Remissionsdauer erfolgte, entsprechend der längeren Dauer seiner Remission ( $2\frac{1}{4}$  Jahre) auch einen höheren Grad des Rückganges der paralytischen Hirnveränderungen dar. Die entzündlichen Erscheinungen waren von einer besonders auffälligen Dürftigkeit; sie bestanden in sehr spärlichen Lymphozyten in einzelnen Gefäßen, meist Präkapillaren; eine Plasmazelle war nur äußerst selten zu sehen. Frische proliferative Erscheinungen an der Glia fehlten vollständig. Die Meningen wiesen nur regionär geringe Lymphozyteninfiltrationen auf.

Der nähere histologische Befund dieses Falles gestaltet sich, wie aus den nachstehenden Abb. 8, 9, 10 und 11 erkennbar ist, folgendermaßen<sup>2)</sup>:

<sup>1)</sup> Wie uns aus obiger Klinik mitgeteilt wurde, ist Patient am 17. Februar 1924 mit schweren Ileuserscheinungen infolge von Adhäsionen nach in den Jahren 1911 und 1921 wegen Magenulzera ausgeführten Magendarmoperationen eingeliefert worden; nach neuerlicher Operation (Lösung der Adhäsionen und Ileostomie) starb er am 27. Februar 1924 infolge einer ausge dehnten konfluierenden Lobulärpneumonie und reflektorischer Anurie.

<sup>2)</sup> Bei der Schilderung der Einzelheiten des histologischen Bildes dieses wie auch des vorher näher zitierten Falles halte ich mich im Interesse der Einheitlichkeit im wesentlichen an die Darstellung, die STRÄUSSLER, der die eingehende anatomische Untersuchung durchführte, in einer gemeinsam mit KOSKINAS verfaßten und demnächst in der Zeitschrift f. d. ges. Neurol. u. Psych. zu erscheinenden Arbeit dafür gegeben hat.

„Man sieht in der Stirnhirnregion (Abb. 8 stellt einen Schnitt aus derselben dar<sup>1)</sup>) eine deutliche, aber unerhebliche Verdickung der Meningen. In der stärkeren Markierung der oberflächlichen Begrenzung der zonalen Schichte drückt sich die Wucherung der GliaRANDschicht aus. Diese Schichte erweist sich auch als kernreicher infolge der Zunahme von gliösen Elementen. Nur in der ersten und zweiten Rindenschicht treten einige Gefäße stärker hervor. Die übrige Rinde zeigt keine Auffälligkeiten, insbesondere ist die Zellarchitektonik intakt geblieben. In der vorderen Zentralwindung (Abb. 9) ist die Meningealverdickung schon schwächer ausgeprägt, die Gefäßdurchschnitte, welche in verschiedenen Rindenschichten sichtbar sind, erscheinen in ihren Wänden etwas verdickt (sie sind durch die Präparation geschrumpft),

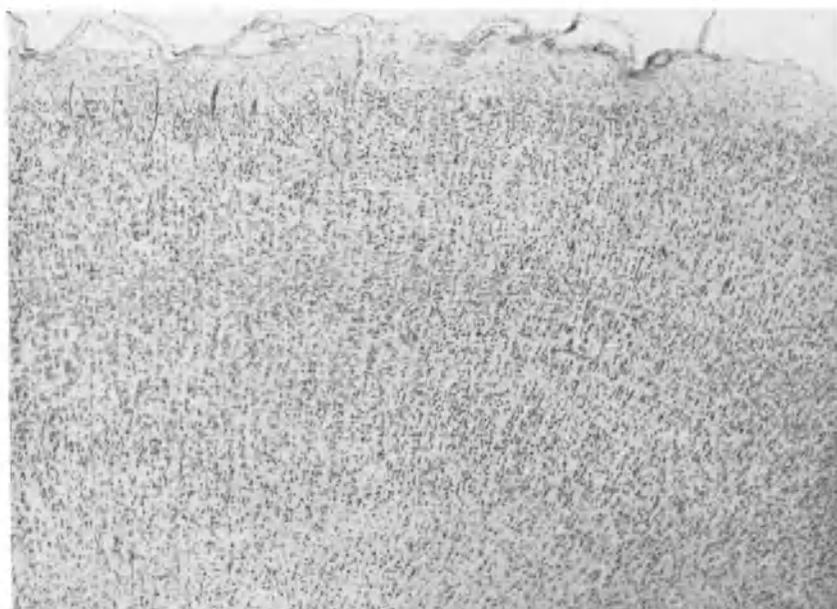


Abb. 8. Ein Schnitt aus der Stirnhirnregion.

es fehlen aber die für die Paralyse charakteristischen Manschetten von Infiltrationszellen. Die Zellarchitektonik hat weder in dieser Rindengegend noch auch in der Parietalregion (Abb. 10) und im Okzipitallappen (Abb. 11), wo sich im wesentlichen das gleiche histologische Bild wie in der Stirnhirn- und in der vorderen Zentralwindung darbietet, einen merklichen Schaden erlitten. — Die schwache Vergrößerung, unter welcher die photographischen Aufnahmen gemacht wurden, gibt naturgemäß keinen Aufschluß über die histologischen Einzelheiten. Die Darstellung hat für das ganze Gehirn Geltung und kann

<sup>1)</sup> Es ist bei einem Vergleich dieser und der folgenden Abbildungen mit denen des früheren Falles zu berücksichtigen, daß es sich um verschieden dicke Schnitte handelt ( $15\ \mu$  bei den Präparaten des ersten,  $25\ \mu$  bei denen des in Rede stehenden Falles).

für alle Hirnregionen zusammengefaßt werden. Die Verdickung der Meningen erweist sich bei der Untersuchung mit stärkeren Linsen als eine vornehmlich bindegewebig-fibröse, die zelligen Elemente, die auf den photographischen Reproduktionen erkennbar sind, gehören zum größten Teil dem fixen Gewebe an. Infiltrationselemente spielen im allgemeinen in dem Bild eine sehr geringe Rolle. Hin und wieder findet man einzelne Lymphozyten. Nur an wenigen Stellen erscheinen sie in kleinen, aber keineswegs dichten Herden. Plasma-

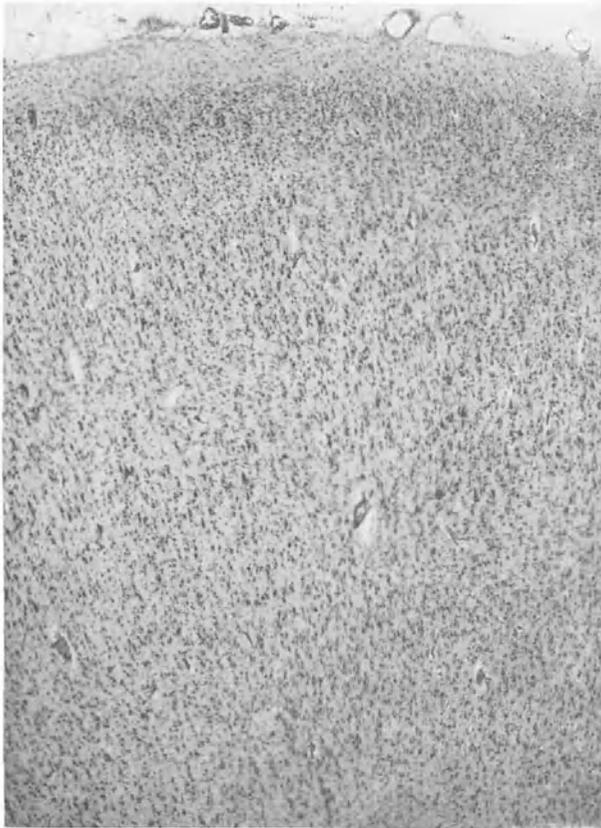


Abb. 9. Ein Schnitt aus der Zentralregion.

zellen fehlen merkwürdigerweise vollständig. — Die Gefäße der Rinde sind oft auf weite Strecken von Infiltrationszellen überhaupt vollständig frei. Dann findet man hin und wieder einzelne Lymphozyten; eine Plasmazelle bildet eine besondere Seltenheit. Häufiger trifft man auf Infiltrationselemente in den Adventitialscheidern der Markgefäße, auch wieder fast nur Lymphozyten, und in den Gefäßen des Stammes und der Medulla oblongata. Die in den Abbildungen zutage tretende Gefäßwandverdickung ist — abgesehen von der erwähnten Schrumpfung — durch eine Vermehrung der Gefäßwandelemente, Endothelien und Adventitiazellen bedingt. — Die Gliafasern und

Gliazellen in der zonalen Schichte zeigen (wie bereits erwähnt) eine Zunahme. Es handelt sich bei letzteren durchwegs um regressiv veränderte Elemente. Auch die Gliatrabantzellen in den tieferen Rindenschichten weisen eine deutliche Vermehrung auf, bieten aber keine Merkmale von Proliferation dar. Stäbchenzellen fehlen vollständig.“

War schon nach den in den ersten drei Remissionsfällen erhobenen Befunden die Schlußfolgerung gerechtfertigt, daß der durch die



Abb. 10. Ein Schnitt aus der Parietalregion.

Malariatherapie erzielten Remission des klinischen Krankheitsbildes eine Regression oder ein Stillstand des anatomischen Hirnprozesses parallel geht, so liefert der histologische Befund des eben mitgeteilten vierten Falles dafür eine weitere direkte Bestätigung.

Die Annahme einer Koinzidenz klinischer mit anatomischer Besserung findet noch eine indirekte Stütze in histologischen Befunden, die

STRÄUSSLER gemeinsam mit KOSKINAS jüngst in drei Fällen unserer Klinik erhoben hat, in denen nach einer längeren — in einem derselben fast dreijährigen — Dauer einer guten bzw. vollen Remission, die im Gefolge der Malariabehandlung sich etabliert hatte, ein Rezidiv sich einstellte. Es konnte in diesen Fällen aus dem relativ geringen Grad der degenerativen Veränderungen bei einer Paralyse, die — speziell in zwei Fällen — bereits sehr lange Zeit zurückreichte und bei einer schweren Ausprägung der Rezidiverscheinungen darauf geschlossen werden, daß der Hirnvorgang während der Remissionszeit hier in einem Stillstand

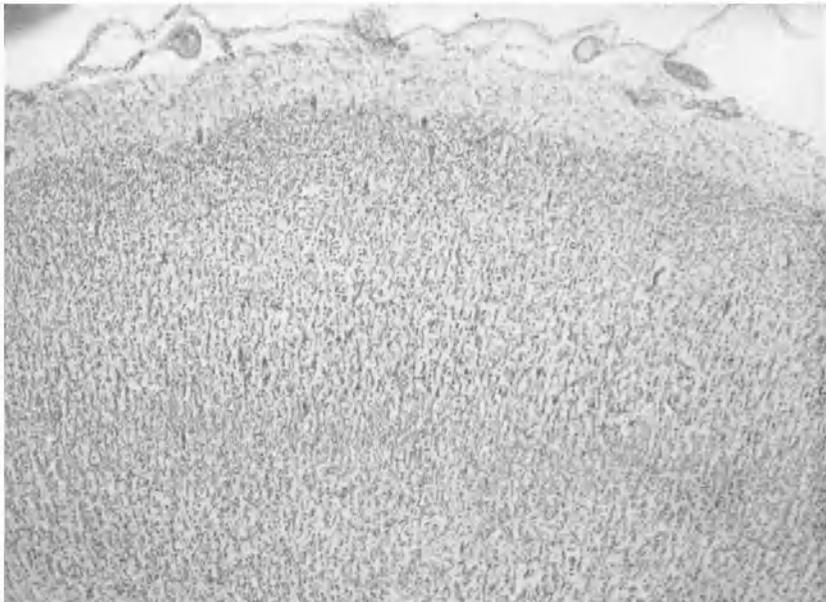


Abb. 11. Ein Schnitt aus der Okzipitalregion.

sich befunden hat und daß dem erfolgten Rückfall der Erkrankung ein Wiederaufflackern eines bis dahin nicht weiter oder zumindest nur sehr wenig fortgeschrittenen Prozesses zugrunde liegt.

In einer unlängst aus der Hamburger psychiatrischen Klinik erschienenen Arbeit teilt LÖWENBERG unter anderem einen anatomisch untersuchten Fall mit, der die oben beschriebenen histologischen Befunde in den nach Malariabehandlung remittierten Fällen bestätigt. Es handelt sich um einen 65jährigen Patienten, der außer der progressiven Paralyse an einer Aortitis syphilitica litt. Nach Besserung der Dekompensationserscheinungen wurde er einer Malariakur unterzogen, die von einer zu-

nehmenden Besserung und schließlich von einer guten Remission gefolgt war. Etwa sechs Monate nach der Malariabehandlung ging er an einer un-aufhaltsam zunehmenden Herzschwäche zugrunde. Die histologische Untersuchung ergab: Fehlen von infiltrativen Erscheinungen in den weichen Hirnhäuten, abgesehen von ganz vereinzelt Lymphozyten und Plasmazellen; keine entzündlichen Veränderungen an den Gefäßscheiden; stellenweise deutliche Architektonikstörung in der allgemein verschmälerten Hirnrinde; die Ganglienzellen in uncharakteristischer Weise verändert; vereinzelt leichte protoplasmatische Wucherungen der Glia; an einzelnen Stellen leichte Infiltrate der Gefäßwände; im Marklager keine pathologischen Veränderungen. Der Autor hebt hervor, daß der histologische Befund dieses Falles so gering und uncharakteristisch war, daß ohne genaue Kenntnis des Krankheitsverlaufes die anatomische Diagnose der Paralyse kaum möglich gewesen wäre. Er erwähnt gleichfalls die morphologische Ähnlichkeit mit dem histologischen Bilde der stationären Paralyse.

Ein ähnliches histologisches Verhalten, wie es in den nach Malaria-behandlung remittierten, interkurrent verstorbenen und anatomisch untersuchten Fällen gefunden werden konnte, hat auch STEINER bei entsprechenden Fällen von mit Rekurrensinfektion behandelten Paralyse festgestellt. STEINER weist noch darauf hin, daß auch die nach den Untersuchungen LUBARSCHS für die Paralyse charakteristischen adventitiellen, die Berlinerblaureaktion zeigenden Hämosiderinablagerungen bei solchen remittierten oder stationär gewordenen Paralytikern außerordentlich spärlich sind.

Sehr bemerkenswert sind in auffälligem Gegensatz zu den in den remittierten Fällen festgestellten histologischen Bildern die Ergebnisse der histologischen Untersuchung in den vier von STRÄUSSLER und KOSKINAS seinerzeit wahllos zum Vergleich herangezogenen Fällen, die im Verlaufe der Malaria-infektionsbehandlung bzw. während der Fieberperiode an der Klinik interkurrent ad exitum kamen. Hier fanden sich naturgemäß noch keinerlei Zeichen einer Rückbildung, es waren ja solche bei derart früh zur Sektion gelangten Fällen auch keineswegs zu erwarten<sup>1)</sup>, hingegen waren in dreien der-

<sup>1)</sup> In sieben von BRATZ (Dalldorf) beobachteten und von BIELSCHOWSKY histologisch untersuchten Paralysefällen, die gegen Ende oder unmittelbar nach der therapeutischen Malariainfektion gestorben sind, konnten gleichfalls regressive Veränderungen nicht festgestellt werden. Es wurden aber von BIELSCHOWSKY in keinem der sieben untersuchten Gehirne Spirochäten gefunden. Freilich sind ja schon bei der unbehandelten Paralyse in mehr als einem Drittel der Fälle keine Spirochäten im Gehirn nachzuweisen. Aber wenn in keinem der sieben von so autoritativer Seite durchuntersuchten Fälle Spirochäten vorzufinden waren, so verdient dies eine gewisse Beachtung. (Sitzungsbericht der Berliner Gesellschaft für Psychiatrie und Nervenkrankheiten vom 12. September 1923.)

die entzündlichen und proliferativen Vorgänge in denkbar stärkstem Maße ausgeprägt. Es fanden sich: Eine ungewöhnlich starke Ansammlung von entzündlichen Elementen in den Hirnhäuten, mit besonderer Anhäufung in der Großhirnrinde bis in die kleinsten Gefäße. In den Meningen fiel unter den zelligen Elementen eine beträchtliche Zahl von großen einkernigen Zellen mit verschiedenen Einschlüssen, Kernen und Körnern (Makrophagen) auf. Starke Wucherung der Gefäß-



Abb. 12. Präparat aus der Grenzschichte zwischen Rinde und Mark.

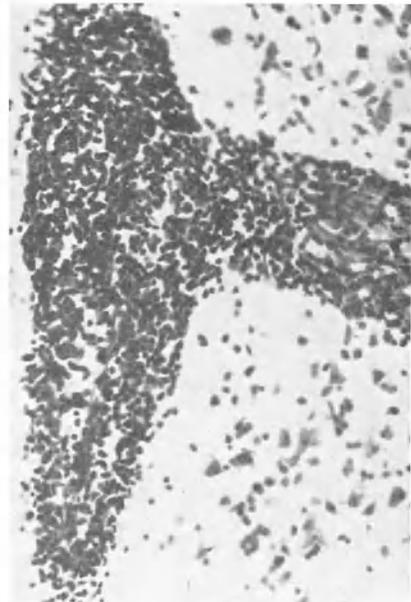


Abb. 13. Präparat aus der dritten Rindenschichte.

Die beiden Abbildungen illustrieren die Massenhaftigkeit der fast gleichmäßig über alle Rindenregionen verteilten Gefäßinfiltrationen.

wandzellen und Vermehrung der Kapillaren. Überaus lebhaftere Proliferation der Gliazellen. Überschwemmung der Hirnrinde und der Marksubstanz mit Stäbchenzellen. Zum Unterschied von dem gewöhnlichen Befunde der Paralyse, in dem die Infiltrationszellen die mesodermalen Grenzen nicht überschreiten, zeigten sich im nervösen Gewebe der Hirnrinde außerordentlich zahlreiche Plasmazellen<sup>1)</sup>, einzeln und gruppenförmig,

<sup>1)</sup> Bekanntlich werden den Plasmazellen phagozytäre Eigenschaften zugeschrieben.

offenbar als Ergebnis eines massenhaften Ausschwärmens derselben aus den adventitiellen Räumen der Gefäße in die Hirnsubstanz. Häufig gliatrabantzellartige Umzingelung der Ganglienzellen durch Plasmazellen. Die Infiltrationszellen traten in zweien der untersuchten Fälle an mehreren Rindenstellen in Herdbildungen auf, die über die Gefäßwand in das umgebende Gewebe hinausgingen und in ihrem histologischen Aufbau vielfach an die miliaren Gummen erinnerten (vgl. Abb. 15 und 16).

Die histologischen Vorgänge in diesen während der Malariainfektionsbehandlung verstorbenen Fällen erscheinen von nicht geringerem Interesse

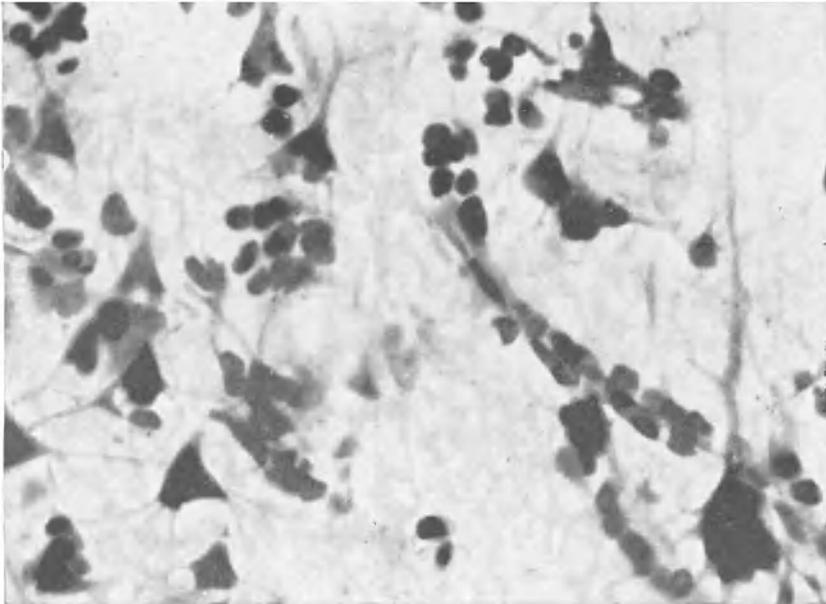


Abb. 14 illustriert das im Text erwähnte massenhafte Ausschwärmern von Plasmazellen in das Hirngewebe.

für die Frage der Einwirkung der Malariainfektion auf den paralytischen Hirnprozeß als die Befunde in den remittierten Fällen. Man könnte sich auf Grund dieser Vorgänge von dem Mechanismus der Wirksamkeit der Malariabehandlung — in ihrer ersten (oben zitierten) Publikation führen STRÄUSSLER und KOSKINAS ähnliches aus — etwa folgende Vorstellung bilden. Die Malariainfektion bewirkt offenbar zuerst eine akute intensive Steigerung und Akzentuierung der Infiltrationserscheinungen und der proliferativen Vorgänge an Gefäßen und Glia; es macht sich eine lebhaft Exsudation nicht nur in die adventitiellen Lymphräume, sondern auch in

die Nervensubstanz selbst geltend; man beobachtet an mehreren Stellen außerhalb der Gefäßwand in dem umgebenden Hirngewebe gummenartige Herdbildungen (miliare Gummen). Diese reaktive Steigerung des entzündlichen Hirnvorganges durch die Malariaerkrankung präsentiert sich gleichsam als Vorbote eines dann erfolgenden Prozeßabbaus. Sie ist gewissermaßen der Ausdruck eines mächtig angefachten biologischen Gewebekampfes gegen das syphilitische Virus. Es werden offenbar die dem Organismus bzw. dem Nervengewebe zur Verfügung stehenden humoralen und zellulären Abwehr- und Reaktionskräfte in gesteigertem Maße aktiviert, um die Spirochäten in ihrer Entwicklung entsprechend zu hemmen und der paralytischen Schädlichkeit Herr zu werden. Es stellt die genannte Prozeßanschwellung sozusagen ein Vorstadium dar in der nunmehr erfolgenden Umwandlung des Reaktionszustandes des paralytischen Gewebes aus dem die Progressivität und Destruktivität bewirkenden unspezifisch-malignen in ein spezifisch-benignes Verhalten (im Sinne von A. JAKOB). In den gummenartigen Herdbildungen wären vielleicht die ersten Anzeichen der Wiederaktivierung der Reaktions- und Abwehrfähigkeit, die ersten Ansätze zu einer spezifischen Reaktion zu erblicken. In den später in einen Remissions- oder Stationärzustand übergehenden Fällen kommt es dann als Ergebnis

dieser reaktiven Prozeßsteigerung zu einer allmählichen Rückbildung der entzündlichen und der proliferativen Komponente des Hirnprozesses unter das Niveau des nicht behandelten Krankheitszustandes sowie zu einem Haltmachen und Stillstand des parenchymatösen Degenerationsvorganges.

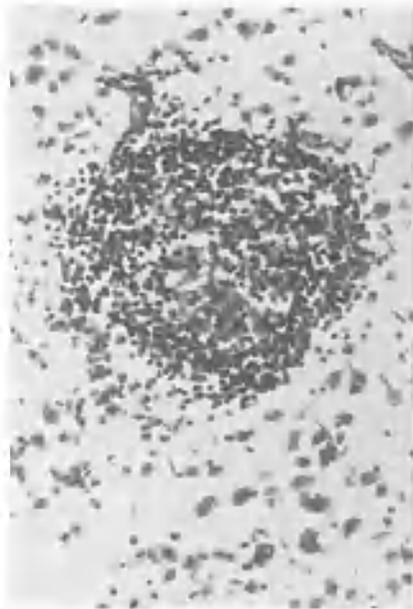


Abb. 15. Präparat aus der sechsten Rindenschichte der ersten Temporalwindung. Illustriert eine zum Bilde der typischen Paralyse nicht gehörende Herdbildung, die in ihrem Aufbau aus einer äußeren ringförmigen Schichte von Lymphozyten, welche ein aus Bindegewebsfasern, vielgestaltigen fixen Bindegewebszellen und kleinen, geschrumpften (offenbar bereits im Stadium der beginnenden Nekrose befindlichen) kernartigen Gebilden zusammengesetztes Feld umrahmen, die Merkmale einer Granulationsgeschwulst, eines miliaren Gumma tragen.

Neulich haben STRÄUSSLER und KOSKINAS weitere 24 zu Ende der üblichen Fieberanfallsreihe oder unmittelbar nach Abschluß der Malaria-



Abb. 16. Präparat aus der Rindenmarkgrenze des Stirnhirnlappens. Stellt neben einem massiv infiltrierten Gefäßkonvolut ein gleichsam in statu nascendi befindliches miliäres Gumma dar.

Befunde berichtet. Seine Ergebnisse decken sich im wesentlichen mit denen von STRÄUSSLER und KOSKINAS. Besonders hervorzuheben ist, daß bei zehn bald nach oder in dem Malariafieber gestorbenen Paralytikern bei eingehender Untersuchung keine Spirochäten im Gehirn zu finden waren. Vier weitere Fälle, die Monate nach der Malariatherapie gestorben waren und deren Gehirne genau auf Parasiten untersucht wurden, haben bei einem im übrigen mehr oder minder typischen histopathologischen Befund gleichfalls einen völlig negativen Spirochätenbefund ergeben.

<sup>2)</sup> Es sei erwähnt, daß die als „nicht wesentlich verändert“ klassifizierten 15 Fälle sich bei der anatomischen Untersuchung nicht durchwegs in gleichem Maße als unverändert erwiesen haben; es bestanden wohl deutliche graduelle Unterschiede; insbesondere zeigten drei dieser Fälle einen ausgesprochen geringeren Intensitätsgrad der Erscheinungen im Vergleich zu dem bei den unbehandelten Kontrollfällen ermittelten histopathologischen Niveau, so daß bei Berücksichtigung dieser drei Fälle die Hälfte des untersuchten Gesamtmaterials in ihrem histologischen Verhalten als günstig beeinflusst angesehen werden könnte.

infektion zumeist an einer (interkurrenten) somatischen Begleiterkrankung (zum Teil offenbar an der noch unbeeinflussten Paralyse selbst) verstorbenen Fälle unserer Klinik histologisch untersucht und über die Ergebnisse in der gemeinsamen Sitzung der Neurologen, Psychiater und Syphilidologen der Ärzte- und Naturforscherversammlung in Innsbruck Ende September 1924<sup>1)</sup> berichtet. Von diesen 24 Fällen zeigte sich der Hirnprozeß bei 15 nicht wesentlich verändert und bot das mehr oder minder typische histologische Bild der Paralyse<sup>2)</sup>, während in neun Fällen, also mehr als einem Drittel des Materials, eine deutliche Regression und Reduktion des histopathologischen Prozesses im Sinne des anatomischen Bildes der

<sup>1)</sup> In der gleichen Sitzung hat KIRSCHBAUM aus der Hamburger psychiatrischen Klinik über die von ihm an 20 malariabehandelten Paralytischen erhobenen histopathologischen

stationären Paralyse sich fand<sup>1)</sup>. Und zwar wiesen zwei dieser Fälle eine in den wesentlichen Zügen ebenso ausgeprägte und die übrigen sieben Fälle eine annähernd so weitgehende anatomische Besserung (auffällige Geringfügigkeit der Entzündungserscheinungen) auf, wie die vier vorher erörterten, mitten in einer ausgesprochenen Remission interkurrent verstorbenen Fälle, ohne daß jedoch in diesen neun Fällen bis dahin eine erheblichere klinische Besserung im Vergleich zu früher schon festzustellen gewesen wäre. Erfolgte ja der Exitus in den letzteren zu einem Zeitpunkt, wo selbst in Fällen, die in eine vollkommene Remission übergehen, die in Entwicklung begriffene Besserung noch nicht erkennbar sein muß. Wann die der histologischen entsprechende klinische Remission in diesen neun Fällen zutage getreten wäre, wenn die Beobachtung nicht das durch den interkurrenten Tod erfolgte jähe Ende erfahren hätte, ist nicht zu entscheiden. Wir wissen, daß die Remission nach Malaria-behandlung sich einerseits in direktem Anschluß an die übliche empirisch-therapeutische Anzahl der Fieberanfälle geltend machen kann. Es wäre demnach in Anbetracht der anatomischen Besserung zu erwarten, daß in diesen neun Fällen die klinische Remission in unmittelbarem Gefolge der histopathologischen Rückbildung sehr bald in ihrem ganzen Umfang in Erscheinung getreten wäre. Andererseits wissen wir, daß in einer großen Mehrzahl der malariabehandelten Fälle die Remission in ihrer vollen Ausbildung erst in indirektem Gefolge der Infektionsbehandlung sich einstellt, indem die durch den destruierenden anatomischen Hirnprozeß bereits gesetzten psychischen Defekte nach dessen Abänderung bzw. Stillstand vermittels des dem Gehirn jeweils zur Verfügung stehenden Kompensationsvermögens allmählich zur Deckung kommen. Es wäre daher auch die Möglichkeit gegeben, daß in solchen Fällen die Entwicklung der klinischen Remission der Besserung des histologischen Vorganges erst nach einem gewissen Zeitintervall nachfolgt.

Es sind in den malariabehandelten Fällen, die in ihrem histologischen Bilde der sogenannten stationären Paralyse entsprachen, mit STRÄUSSLER folgende Eigentümlichkeiten hervorzuheben: Die Entzündungserscheinungen weisen in den Meningen anscheinend einen hartnäckigeren Bestand auf als in der Hirnsubstanz. Das subkortikale Mark, der Hirnstamm und die Medulla oblongata enthalten die infiltrativen Elemente eine längere Zeit hindurch als die Hirnrinde. Der diffuse Charakter des histologischen Hirnprozesses geht in einen mehr regionären über. Die Lymphozyten zeigen meist eine überaus weitgehende Prävalenz gegenüber den Plasmazellen.

Der Befund des anatomischen Bildes der sogenannten stationären Paralyse in 9 von 24 zu Ende oder gleich nach der Unterbrechung des

<sup>1)</sup> Dabei haben die Anamnese und die klinischen Erscheinungen keineswegs auf ein sehr frühes Stadium der paralytischen Erkrankung hingewiesen.

Malariafiebers zugrunde gegangenen, durchwegs zur Untersuchung herangezogenen Fällen ist sehr bemerkenswert. Dies um so mehr, als es zum Teil Fälle gewesen waren, die in einem bereits vorgeschrittenen Krankheitsstadium zur Malariatherapie gelangten und von denen daher bei einer vorsichtigeren Auswahl eine größere Anzahl aus der Behandlung ausgeschieden worden wäre. Es fragt sich nun, wie es komme, daß jene entschiedene reaktive Steigerung und Anschwellung des Entzündungsvorganges mit Herdbildungen in Form von miliaren Gummen, wie sie in den drei bzw. zwei früheren, mitten im Malariafieber ad exitum gelangten Fällen nachgewiesen werden konnten, bei der großen Zahl der jetzt untersuchten Fälle nicht festzustellen waren. Wir haben ja an diesen auffälligen Befund die Vorstellung geknüpft, daß vermutlich die Rückbildung der paralytischen Hirnveränderungen auf dem Wege über eine derartige — entweder direkt durch die Malariaparasiten oder durch die Mobilisierung der Schutz- und Abwehrkräfte des Organismus hervorgerufene — Akzentuierung des Entzündungsprozesses (Heilentzündung im Sinne von BIER) vor sich gehe oder möglicherweise (im Hinblick auf den Befund von miliaren Gummen) auf dem Umwege über eine Umwandlung des paralytischen Hirnvorganges von einer unspezifisch-malignen in eine spezifisch-benigne bzw. einfachluetische Form erfolge. Und es fand auch dieser Gedanke eine weitere Stütze in der so häufig auf der Höhe des Malariafiebers nachgewiesenen reaktiven episodischen Lebhaftigkeit und Steigerung der klinischen Erscheinungen (transitorische Erregungs- und Verwirrheitszustände) und der entzündlichen Liquorreaktionen (vorübergehend stärkere Lymphozytose und Gesamteiweißzunahme) in einer Reihe der in einen guten Remissionszustand übergetretenen Fälle, sowie in der bei den letzteren in der Nachbehandlungszeit so oft beobachteten Verschiebung der paralytischen Kurve der Goldsol- und Normomastixreaktion (PÖRZL, BIBERFELD, KIRSCHBAUM und KALTENBACH) in der Richtung einer Luescerebri-zacke. Müssen wir nun jetzt diese Vorstellung über den Mechanismus der Malariainfektionswirkung und über die Art der Rückbildung des pathologischen Prozesses aufgeben und jene in den oben genannten Fällen nachgewiesene reaktive Prozeßsteigerung als Zufallsbefund ansehen? Oder liegt nicht das Fehlen dieses Befundes in den teils gegen Ende der Fieberperiode, teils nach Abschluß der Infektion verstorbenen Fällen vielleicht daran, daß entweder — wie etwa aus den neun Fällen mit dem histologischen Bilde der stationären Paralyse sich ergeben könnte — die reaktive Entzündungsanschwellung zur Untersuchungszeit schon abgeklungen war oder daß — etwa in den 15 Fällen mit dem mehr oder weniger typischen paralytischen Hirnbilde — das meist vorgeschrittenere Stadium der Erkrankung zur Zeit der Einleitung der Kur, bzw. die mit der Spätform des Leidens in einer nicht mehr abänderungsfähigen Weise verbundene allgemeine Insuffizienz der Schutz- und Abwehrmechanismen

eine therapeutische Beeinflussung überhaupt und somit auch die als Vorbote derselben anzusehende Entzündungssteigerung nicht mehr möglich machte? Weitere vergleichende Untersuchungen an einer größeren Reihe von auf der Höhe des Malariafiebers — etwa zwischen viertem und sechstem Fieberanfall — verstorbenen frischeren und vorgeschritteneren Fällen werden diese Frage noch zu entscheiden haben.

### **17. Reaktive Abänderung des typischen klinischen Bildes der Paralyse in eine atypische psychotische Erscheinungsform im Gefolge der Malariaimpfbehandlung.**

Es sollen hier eine Reihe recht interessanter klinisch-psychiatrischer Erfahrungen zur Erörterung kommen, die wir im unmittelbaren Zusammenhang mit der Malariabehandlung der progressiven Paralyse anstellen konnten. Es sind dies Beobachtungen, die sich auf den modifizierenden Einfluß beziehen, den die Malariaerkrankung auf die Erscheinungsform des gewöhnlichen psychischen Bildes der Paralyse in einer Anzahl von Fällen auszuüben pflegt. Es ergibt sich, daß im Gefolge der Malariaimpfbehandlung — in direkter oder indirekter zeitlicher Verbindung mit der inokulierten Infektionskrankheit — in der Gestaltung des paralytischen Krankheitsbildes relativ häufig eine eigenartige reaktive Veränderung sich abspielt, die darin besteht, daß entweder im Rahmen des gewöhnlichen klinischen Bildes gleichzeitig eine andere atypische Psychose sich einstellt, oder das typische Zustandsbild sich sukzessiv in ein anders geartetes atypisches umwandelt. Ich habe in meiner Ende 1921 abgeschlossenen zweiten Mitteilung „Über die Einwirkung der Malaria tertiana auf die progressive Paralyse“ auf dieses eigenartige Verhalten zum erstenmal hingewiesen. Seither haben sich die einschlägigen Beobachtungen in einer Reihe von weiteren Fällen immer wieder bestätigt.

Es kommen bei diesen reaktiven Abänderungen verschiedene klinische Erscheinungsformen zur Beobachtung: delirante, amentielle, halluzinoseartige, paranoide, katatone u. dgl. Zustandsbilder.

In Anbetracht der relativen Häufigkeit dieser Beobachtungen in unserem Behandlungsmaterial ist die bisherige Geringfügigkeit hiehergehöriger Mitteilungen<sup>1)</sup> von anderer Seite sehr verwunderlich. Es liegt dies vielleicht daran, daß diese reaktiven Zustandsabänderungen der Beobachtung leicht entgehen können, wenn denselben nicht eine entsprechende Beachtung zugewendet wird. Insbesondere gilt dies für die im folgenden näher zu erörternden halluzinatorisch-paranoiden Umwandlungsformen.

<sup>1)</sup> Einschlägige Mitteilungen fand ich bisher nur in den Arbeiten von PÖTZL, HERMANN, PLAUT und STEINER, MACBRIDE und TEMPLETON, JOSSMANN und STEENAERTS verzeichnet.

## a) Delirante und amentielle Reaktionen.

Die deliranten Reaktionen machen sich gewöhnlich während der ersten Fieberattacken geltend; in den folgenden Fieberanfällen sind sie seltener; in den späteren bezw. letzten Fiebertagen bleiben sie meist ganz aus oder interferieren wahllos mit einzelnen Fieberanfällen. SCHILDER hat in einer am 8. Jänner 1924 im Wiener psychiatrischen Verein abgehaltenen Demonstration ausgeführt, daß das Eigenartige dieser deliranten Zustände in dem Fehlen phantastischer Elemente beruht, was ich auf Grund meiner Erfahrungen bestätigen kann. Sie unterscheiden sich dadurch von den echten Fieberdelirien, die bekanntlich durch ein phantastisches Gepräge sich auszeichnen.

Die amentiaartigen Reaktionen treten zumeist in den späteren Fieberanfällen oder auch gegen Ende der Fieberperiode auf. Sie zeigen ein mehr oder minder ausgesprochenes phantastisches Gepräge und gelegentlich auch deutliche Zeichen von Verwirrtheit, wenn auch nicht tiefgreifender Art. Sie entsprechen in ihren Zustandsbildern den bekannten Bildern der Fieber- und Deferveszenzdelirien sowie denen der infektiösen oder postinfektiösen Amentia.

Ein Beispiel einer derartigen amentuellen Abänderung des paralytischen Bildes sei angeführt: Es handelt sich um einen Patienten, der in der Klinik das Bild einer einfach dementen Paralyse bot. Er wurde einer Malariabehandlung unterzogen. Etwa im vierten Fieberanfall stellte sich bei ihm ein ängstlich-ratlos gefärbtes Zustandsbild ein, das mit Erscheinungen von Verwirrtheit einherging und von zahlreichen akustischen und szenischen optischen Halluzinationen phantastischen Gepräges beherrscht war. Nach medikamentösem Abschluß des Fiebers klang die Psychose ab, worauf allmählich eine Besserung des Gesamtzustandes sich entwickelte.

Die deliranten und amentuellen Reaktionen sind hier wohl eine Resultante zweier Komponenten: einerseits der infektiös-toxischen Einflüsse, andererseits der besonderen Artung des paralytischen Gehirns. Daß der letzteren Komponente bei der Entstehung dieser Reaktionen ein maßgebender Anteil zukommt, ergibt sich besonders aus dem Umstande, daß wir bei den mit Malaria geimpften Fällen von reiner Tabes, genuiner Sehnervenatrophie, Lues cerebri und Lues latens, sowie in den Fällen von multipler Sklerose, postenzephalitischem Parkinsonismus und Dementia praecox, in denen wir die Behandlung versuchsweise machten, derartige Reaktionen nie zu sehen bekamen.

## b) Sukzessive Umwandlung in halluzinatorische, paranoide und katatoniforme Zustandsbilder.

Im Vordergrund des Interesses steht die reaktive Umwandlung des gewöhnlichen klinischen Bildes in ein Zustandsbild, in dem — bei fehlender Bewußtseinstrübung — Trugwahrnehmungen, paranoide Wahn-

ideen, katatonie- und schizophrenieähnliche Erscheinungen die Hauptrolle spielen. Die Sinnestäuschungen sind meist von einer solchen Reichlichkeit und einer derartigen sinnlichen Lebhaftigkeit, daß sie ganz die Bildfläche beherrschen und derselben das Gepräge einer Halluzinose verleihen.

Diese Umwandlung des rein paralytischen Bildes in eine halluzinatorisch-paranoide Erscheinungsform pflegt in der Regel erst während der letzten Fiebertage oder (innerhalb eines in seiner Ausdehnung wechselnden, manchmal selbst über mehrere Wochen sich erstreckenden Zeitintervalles) nach Abschluß der Fieberperiode zu erfolgen. Gewisse Andeutungen oder Vorboten lassen sich aber nicht selten schon nach den ersten Fieberanfällen erkennen. Manchmal sieht man ein amentielles Bild in ein rein halluzinatorisch-paranoides hinüberleiten. Oft geht letzteres aus einem während der zweiten Hälfte oder gegen Ende der Fieberzeit akut einsetzenden und rasch abklingenden, mit ängstlicher Unruhe und mehr oder minder getrübttem Bewußtsein einhergehenden halluzinatorischen Erregungszustand hervor. Wir haben auch die interessante Beobachtung gemacht, daß in manchen der malariageimpften Fälle halluzinatorisch-paranoide Phänomene in unmittelbarem Anschluß an eine in der Nachbehandlungsperiode jeweils verabreichte Neosalvarsan-Injektion eintreten können. Allerdings waren dies zumeist Fälle, in denen schon vorher bzw. zu Ende der Fieberperiode vorübergehend halluzinatorisch-paranoide Abänderungen bestanden haben. In solchen — anscheinend salvarsanempfindlichen — Fällen wurden dann derartige Erscheinungen offenbar neuerlich ausgelöst.

Die Verschiebung des klinischen Bildes in der Richtung einer halluzinatorischen (halluzinoseartigen), paranoiden oder katatonen Erscheinungsform geht oft so weit, daß die Paralyse im Zustandsbilde schwer oder kaum mehr erkennbar ist. Es kommen so Bilder zustande, die mit den Halluzinosen bei der Schizophrenie, bei chronischen Vergiftungen (Alkohol, Kokain usw.) weitgehende Analogien zeigen und in mehrfacher Hinsicht auch an die PLAUTSCHEN Halluzinosen der Luetiker erinnern.

Unter den Trugwahrnehmungen treten die Gehörshalluzinationen regelmäßig am stärksten hervor. Sie knüpfen teils an äußere Reize an, teils erscheinen sie völlig unabhängig von Sinnesreizen. Sie manifestieren sich in elementarer (Sausen, Rauschen, Glockenläuten) wie in komplexer Form (worthafte Phoneme, Stimmenhören). Die Stimmen werden sowohl als direkte Anrede wie auch nach Art eines unfreiwilligen Zuhörens von zufällig oder absichtlich geführten Gesprächen wahrgenommen. Sie werden bald auf anwesende oder in der Nähe weilende Personen bezogen, bald werden sie wie aus weiter Ferne halluziniert und abwesenden Verwandten oder Bekannten zugeschrieben. Radiotelegraph, Lufttelefon,

„Zyklophon“ u. dgl. Ausdrücke kehren im Sinne von Stimmenvermittlern in den Mitteilungen der Patienten in auffälliger Häufigkeit wieder. Manchmal wird die Herkunft der Stimmen in phantastischer, übersinnlicher Weise gedeutet. Gewöhnlich sind es deutliche und laute Stimmen, die gehört werden, hin und wieder wird auch im Flüsterton gesprochen. Die Stimmen werden stets als von außen kommend wahrgenommen, nicht selten sind sie auch mit ausgeprägten akustischen Pseudohalluzinationen in Form des Gedankenlautwerdens vergesellschaftet. Der Inhalt der Stimmen ist wechselnd. Zumeist zeigt er ausgesprochene Beziehungen zur Person des Halluzinierenden; es werden entweder erhebende (etwa den früheren Größenideen entsprechende) Äußerungen gehört, oder es werden Vorwürfe gemacht, Warnungen ausgesprochen, Ratschläge oder Befehle erteilt, Hohn- und Spottreden geführt, Schimpfworte und Drohäußerungen ausgestoßen; die Vorwürfe und Beschimpfungen sind oft recht obszöner Art; sie beziehen sich häufig auf den vorausgegangenen Anstaltsaufenthalt sowie auf die seinerzeitige syphilitische Infektion und gegenwärtige paralytische Erkrankung des Patienten; in den Bedrohungen spielt in verschiedener Variation das Vernichtet- und Zerstückeltwerden oftmals eine dominierende Rolle. Zuweilen werden bestimmte Spott-, Schimpf- oder Drohworte in einförmiger stereotyper Weise wiederholt. Die Stimmen zeigen auch in manchen Fällen ausgesprochen imperativen Charakter. Nicht selten sind aber die Stimmen durchaus indifferenten Inhaltes und lassen keinerlei persönliche Beziehung erkennen.

Die Gehörstäuschungen sind recht häufig von körperlichen Halluzinationen begleitet. Der Inhalt derselben ist mitunter ein ziemlich mannigfaltiger. Meistens wird das Gefühl des Elektriziertwerdens geäußert.

Nicht selten tauchen auch illusionäre optische Wahrnehmungen sowie ausgeprägte Gesichtshalluzinationen elementarer und komplexer Art, manchmal auch solche des Gleichgewichtssinnes und sonstiger Sinnessphären auf. Doch spielen diese Sinnestäuschungen gegenüber den Gehörshalluzinationen im Zustandsbilde gewöhnlich nur eine ganz untergeordnete Rolle. Außerdem mußte in manchen Fällen einiges, was anfänglich als optische Halluzination sich präsentierte, bei näherer Betrachtung doch anders — etwa als lebhaft optische Vorstellung oder als Erinnerungstäuschung u. dgl. — aufgefaßt werden.

Oftmals stehen die Halluzinationen die ganze Zeit ihres Vorhandenseins hindurch, bei andauernd ungetrübter Besonnenheit, isoliert da, ohne wahnhaft verarbeitet zu werden.

Sehr häufig aber sind sie mit Beachtungs-, Beeinflussungs-, Beeinträchtigungs- oder Verfolgungsideen sowie mit physikalischer Wahnbildung verschiedener Ausprägung verbunden, so daß ausgesprochene paranoide Bilder entstehen. Auch Vergiftungsideen kommen vor. Es scheinen hier jedoch die Wahnbildungen, die meist dürftigen Inhaltes

sind, manchmal aber recht abenteuerlichen und phantastischen Charakter annehmen können, im allgemeinen eine relativ geringe Selbständigkeit zu haben. Sie zeigen engere inhaltliche Beziehungen zu den Gehörshalluzinationen, und es hat meistens den Anschein, als wenn erst die halluzinatorischen Erlebnisse den Anstoß zu ihrer Entwicklung abgäben. Eine systematisierende Verarbeitung der Wahnvorstellungen wird entweder völlig vermißt oder zeigt sich nur in sehr geringem Maße. Doch läßt sich hin und wieder einmal ein mehr oder minder ausgesprochenes Wahnsystem feststellen.

Bemerkenswert ist die Haltung der Patienten ihren halluzinatorischen und wahnhaften Vorstellungen gegenüber. Es bestehen da ausgesprochene Schwankungen. In der ersten Zeit der Umwandlung in das halluzinatorisch-paranoide Zustandsbild sind diese psychotischen Erscheinungen regelmäßig mit dem Bewußtsein der Wirklichkeit, mit positivem Realitätsurteil verbunden. Späterhin regen sich — mit zunehmender Aufhellung des paralytischen Krankheitsbildes — wiederholt Zweifel an ihrer Realität. Die Kranken kommen sich nicht darüber ins klare, ob die halluzinatorischen Erlebnisse wirkliche oder eingebildete sind. Sie kommen oft in bezug auf die einen zu einer ziemlich richtigen Einsicht und Korrektur, während sie den andern gegenüber kritiklos bleiben. Schließlich macht sich — besonders in dem Maße als eine gute Remission in Entwicklung begriffen ist — ein Gefühl des Aufgezwungenen, des Fremdartigen der psychotischen Gebilde in immer ausgesprochenerer Weise geltend, die Kranken identifizieren sich dann nicht mehr mit denselben, betrachten sie als krankhaft, rücken sie von sich ab, zeigen ein zuschauerhaftes Verhalten.

Die Stimmungslage ist während dieses halluzinatorisch-paranoiden Zustandes labil, beeinflusbar, wechselnd. Zeiten stärkeren Halluzinierens gehen zuweilen mit Angstaffekt und entsprechender psychomotorischer Erregung einher, aber der Angstaffekt ist nie ein anhaltender und tiefgreifender, sondern mehr oberflächlicher, übertriebener, abrupt einsetzender Art. Zeitweise sind die Kranken gereizt, mürrisch, zornig, aufbrausend, nörgelnd, ablehnend, schimpfen und drohen. Manchmal erscheinen sie indolent, gleichgültig und teilnahmslos gegen die Vorgänge der Umgebung, affektstumpf. Meist besteht indifferente Affektlage.

Im allgemeinen bewahren die Kranken eine entsprechende äußere Haltung und sind zugänglich.

In einer Gruppe von Fällen aber entwickelt sich ein eigenartiges, absonderliches Benehmen mit Stereotypen, einförmiger Wiederholung derselben Reden, schrullenhafter manirierter Verschrobenheit, Verschlossenheit und Unzugänglichkeit, negativistischem, stuporartigem Zustand, plötzlichen impulsiven Erregungen. Es enthält dadurch das paranoid-halluzinatorische Zustandsbild eine katatone Färbung oder es kommt

ein mehr oder minder ausgeprägtes Bild einer paranoiden Schizophrenie zustande. Eine nähere phänomenologische Untersuchung ergibt jedoch regelmäßig grundsätzliche Unterschiede im psychotischen Erleben dieser Fälle gegenüber ähnlichen Fällen von echter Schizophrenie. Insbesondere ist die Stellungnahme zu den halluzinatorisch-wahnhaften Erlebnissen eine wesentlich andersartige.

Es sei an dieser Stelle hervorgehoben, daß in den einschlägigen Fällen unserer Beobachtung an einen vorgebildeten Mechanismus für die Entwicklung dieser halluzinatorisch-paranoiden Umwandlungsprodukte etwa im Sinne einer prädisponierenden alkoholischen Grundlage oder einer angeborenen entsprechenden Veranlagung nicht gedacht werden konnte. Es waren im Vorleben der hier in Betracht kommenden Fälle tatsächlich keine alkoholischen, dispositionellen und hereditären Antezedentien festzustellen, die geeignet wären, einen derartigen Gedanken aufkommen zu lassen. Doch kam es gelegentlich vor, daß schon vor Einleitung der Malariabehandlung vereinzelte halluzinatorisch-paranoide Phänomene im Krankheitsbilde vorhanden waren, die aber erst während und besonders nach Abschluß der Kur eine entsprechende Zunahme erfahren und in einer monatelang anhaltenden Weise in den Vordergrund des Zustandsbildes getreten sind.

Ich habe vorher bei der Besprechung der im Verlaufe des Malariafiebers sich einstellenden deliranten und amentialen Reaktionen angeführt, daß wir diese eben nur bei Paralysen, nicht aber bei den vielen anderen zu Behandlungszwecken mit Malaria geimpften Krankheitsfällen, wie bei der genuinen Sehnervenatrophie, der Tabes dorsalis, der Lues cerebrospinalis und Lues latens (mit pathologischen Liquorreaktionen), ferner bei der Schizophrenie, der multiplen Sklerose, dem postenzephalitischen Parkinsonismus, zu sehen bekamen. Das gleiche gilt auch von den halluzinatorisch-paranoiden Umwandlungsprodukten. Auch diese gelangten ausschließlich bei der progressiven Paralyse im Gefolge der Malariaimpfbehandlung und gelegentlich auch anderer Behandlungsarten (Typhusvakzine, Alttuberkulin) zur Beobachtung. Dieses Verhalten ist sehr bemerkenswert. Es weist darauf hin, daß die Malariainfektion erst durch ihre Einwirkung auf das paralytisch abgeänderte Gehirn diesen — wahrscheinlich durch den Krankheitsprozeß irgendwie vorbereiteten — Mechanismus in Erscheinung bringt. Die Sonderart des Gehirnvorganges erweist sich hier als das maßgebende Agens.

Während die deliranten und amentiaartigen Abänderungen gewöhnlich nur ein akzidentelles, episodisches Ereignis während der Fieberperiode darstellen, ist die Dauer der halluzinatorischen, paranoiden, schizophrenie- oder katatonieähnlichen Umwandlungsprodukte eine unregelmäßige und wechselnde, wobei eine gewisse Abhängigkeit von der Form und dem Stadium des zur Zeit des Eintretens in die Malariabehand-

lung gerade vorliegenden paralytischen Krankheitsprozesses nicht zu verkennen ist.

In manchen — vornehmlich inzipienteren — Fällen sind diese halluzinatorisch-paranoiden Phänomene transitorischen Charakters und bloß auf wenige Tage begrenzt. Sie sind auch deswegen in denselben leicht zu übersehen.

In anderen Fällen lösen sie sich erst im Laufe der folgenden Wochen und Monate — bei gleichzeitiger allmählicher Entwicklung einer guten Remission — vollkommen auf. Die anschließende Krankheitsgeschichte möge einen derartigen Fall exemplifizieren:

St., 40 Jahre alt, Lokomotivführer, aufgenommen in die Klinik am 1. April 1921. Diagnose: Taboparalyse.

Laut polizeiärztlichem Parere seit einem Monat Erscheinungen von Geistesstörung: zunehmende Zerstretheit und Gedächtnisschwäche, Aufregungszustände, in denen er die Einrichtungsgegenstände demolierte, seine Frau mißhandelte, Nachlassen und Fehler im Dienst, den er früher in ausgezeichneter Weise versah.

An der Klinik euphorische Stimmungslage, gesteigerter Rededrang, fehlende Krankheitseinsicht, mangelhaftes Situationsverständnis, Intelligenzdefekte, Größenideen. Zeigt Rechenfehler. Sprache ungestört, jedoch typische Störung der Schrift. Pupillen lichtstarr, Sehnenreflexe fehlen. Wassermannsche Reaktion im Blut und im Liquor positiv, Globulinreaktion positiv, Lymphozyten 160 : 3, Gesamteiweiß 0·20 pro mille.

Malariaimpfung am 7. April. Erster Fieberanfall am 16. April. Acht Malariaanfalle bis zum 4. Mai. Nachher Chinin- und Salvarsanbehandlung.

Nach der Malariaunterbrechung stellten sich halluzinatorische und paranoide Erscheinungen ein. Patient hörte zunächst ein Sausen, dann Stimmen beschimpfenden und bedrohenden Inhaltes, meinte, daß ein Telephonapparat eingeschaltet sei. Äußerte Beziehungs-, Beeinflussungs- und Beeinträchtigungsideen, glaubte, unter telepathischer Einwirkung zu stehen. Alles ging von seinem Cousin aus, der auch einen Kinoapparat in einer Zelle eingebaut hätte. Die halluzinatorisch-paranoiden Erscheinungen erreichten erst im Lauf der folgenden Wochen eine entsprechende Ausprägung.

Die nach der Malariabehandlung vorgenommene serologische Untersuchung ergab keine Veränderung des pathologischen Verhaltens der W. R. im Serum und Liquor, eine leichte Besserung der Globulinreaktion und eine Rückkehr der Lymphozytenzahl zur Norm.

Am 14. Juli 1921 wurde Patient in die Irrenanstalt „Am Steinhof“ transferiert, von wo er nach 14 Tagen in deutlich gebessertem Zustand entlassen wurde. Nach 12wöchigem Krankenurlaub meldete er sich im Oktober 1921 bei seiner Behörde wieder zum Dienst an. War zuerst im Heizhaus bei der Übernahme der Lokomotiven tätig und versah den Dienst anstandslos. Später bekam er einen Kanzleidienst.

Die vorhergenannten halluzinatorisch-wahnhaften Erscheinungen, besonders das Stimmenhören, persistierten noch anfänglich während des Aufenthaltes auf dem „Steinhof“ in unveränderter Weise, nahmen aber bald mit zunehmender Besserung des Krankheitszustandes an Intensität ab; es stellte sich nach und nach entsprechende Einsicht in das Irreale derselben ein; sie hielten noch in schwächerem Maße einige Tage nach der Entlassung aus der Anstalt an, um schließlich zu verschwinden. Es hinterblieb nur ein lästiges

Ohrensausen, das sich hauptsächlich in der Ruhe, im Freien, beim Niederlegen geltend machte und zu verschiedenen Zeiten stark in seiner Intensität schwankte. Manchmal hatte er ein Gefühl, als wenn im Ohr ein Ventilator wäre; wenn er sich auf das Ohr legte, war der Lärm schwächer. Zu anderen Zeiten war das Ohrensausen so gering, daß es dem Patienten kaum belästigte. Es vergingen eine Reihe von Monaten, bis das Ohrensausen völlig aufhörte.

Bei den wiederholten Nachuntersuchungen zeigte Patient nur allergeringste oder kaum deutlich nachweisbare Zeichen residuärer intellektueller Abschwächung, gutes Rechenvermögen, keine Störung der Sprache und der Schrift und das gleiche Verhalten der Pupillen und der Sehnenreflexe wie früher.

Die gelegentlich der Nachuntersuchung am 24. Okt. 1922, am 27. April 1923, am 23. Nov. 1923 und am 17. April 1924 festgestellten Liquorbefunde zeigten stets negative Wassermannsche Reaktion, negative oder fast negative Globulinreaktion, normalen Lymphozyten- und Gesamteiweißgehalt. Die gleichzeitig ausgeführten Serumuntersuchungen auf die WR. ergaben ein Schwanken derselben zwischen positiv, mittelstark und schwach positiv.

Während des allgemeinen Staatsangestelltenabbaues im Jahre 1923 wurde auch Pat. mit einer größeren Abfertigung abgebaut. Er beschloß darauf, die Maschinenmeisterprüfung zu machen und einen Posten in einem Privatunternehmen zu suchen. Er führte seinen Entschluß aus, absolvierte im Juli 1923 die Prüfung mit gutem Erfolg, konnte bei den schwierigen wirtschaftlichen Verhältnissen der Zeit erst anfangs 1924 in der Wäscherei Austria einen Posten als Maschinist bekommen und versieht denselben anstandslos.

In weiteren Fällen endlich — es sind dies namentlich vorgeschrittenere und schwerere Grade, bei denen nur ein Stationärbleiben auf einer mehr oder minder unvollständigen Remissionsstufe oder auf der Stufe der vor Einleitung der Behandlung bereits bestandenen psychischen Defektuosität zu erzielen ist — gehen die in Rede stehenden psychotischen Umwandlungsprodukte überhaupt nicht mehr ganz zurück, sondern persistieren in chronischer Weise, meist in Form von isolierten, wohl weniger intensiven, aber doch öfters recht hartnäckigen Gehörshalluzinationen teils elementaren Charakters, teils beschimpfenden und bedrohenden oder völlig indifferenten Inhaltes, seltener in Form einer Verbindung der akustischen Trugwahrnehmungen mit paranoider Wahnbildung. Dabei können die residuären bzw. stationär gewordenen paralytischen Defektsymptome in dem nunmehr weitgehend veränderten Krankheitsbilde hinter den neuen psychotischen Manifestationen unter Umständen so stark in den Hintergrund treten, daß ohne Kenntnis der Vorgeschichte die klinische Diagnose der — vor der Behandlung typisch gewesen — Paralyse unsicher und manchmal selbst unmöglich wird.

Beispiele einer zu einem chronischen Zustand gewordenen halluzinatorisch-paranoiden Umwandlung stellen folgende zwei Fälle dar:

E., Kellner, erste Aufnahme in die Klinik im vierzigsten Lebensjahr am 2. Dezember 1922.

Die Anamnese der Frau ergab, daß er schon seit Herbst 1921 verändert sei, schlecht spreche, zunehmend vergeßlich werde, in seiner

Leistungsfähigkeit nachgelassen habe und von seinem Posten entlassen werden mußte. Vom 1. Februar 1922 bis 10. Juni 1922 an der Klinik eine Tuberkulin-Hg-Salvarsankur ambulatorisch durchgemacht. Daran anschließend eine erhebliche Besserung. Im September unter Einfluß einer heftigen Gemütsbewegung paralytischer Anfall. Daraufhin Rückfall in den früheren Zustand. Im Oktober 1922 in der psych. Klinik in Graz eine Phlogotankur (bestehend aus zehn Injektionen), jedoch ohne jeglichen Erfolg.

Die Einbringung (am 2. Dezember 1922) erfolgte wegen eines Erregungszustandes, in welchem er die Fenster einschlagen, die Wohnung demolieren wollte, die Frau ohrfeigte usw.

Bei seiner Einlieferung in die Klinik zeigte er erhaltene zeitliche, mangelhafte örtliche Orientierung, war euphorisch, drängte hinaus, hatte keine Krankheitseinsicht, zeigte Gedächtnis- und Merkfähigkeitsstörung. Äußerte Größenideen: werde ein großes Kaffeehaus in Berlin einrichten, habe viel Geld, einige Milliarden österreichischer Kronen, Dollar, werde viel Schmuck und Kleider kaufen usw. Zeigte grobe Rechenfehler. Ausgesprochene Dysarthrie. Differente, entrundete, lichtstarre Pupillen. Lebhaftes Sehnenreflexe. Wassermannsche Reaktion im Blut und Liquor am 7. Dezember 1922 positiv. Der übrige Liquorbefund ergab: Globulinreaktion 1 : 1 trüb, 2 : 1 opal., 3 : 1 klar. Pandy + + +, Eiweiß 0.02%, 43 Zellen in 1 mm<sup>3</sup>, paralytische Goldsolkurve. Diagnose: Progressive Paralyse.

Vom 9. bis 22. Dezember machte er eine Malariakur durch, hatte neun Fieberanfalle. Nachher Chininkur und anschließend einige Neosalvarsaninjektionen. Am 2. Jänner 1923 wurde er auf die psychiatrische Filialabteilung in unbessertem Zustande abgegeben, von wo er als anstaltsbedürftig auf den Steinhof transferiert wurde, wo er bis 9. August 1923 verblieb.

Während Patient in der Zeit seines Klinikaufenthaltes das typische Bild einer Dementia paralytica mit Größenideen bot, änderte sich das Bild während des folgenden Anstaltsaufenthaltes am Steinhof. Es stellten sich bald, etwa Ende Jänner 1923, Sinnestäuschungen (insbesondere des Gehörs) und seit April 1923 auch Verfolgungsideen in zunehmender Weise ein. Seine Frau gibt aus jener Zeit an: Als Patient am 10. Pavillon der Anstalt war, erzählte er oft, wie wunderbar die Vögel singen („horch, wie schön die Vögel singen“), trotzdem es Winter war; sagte, der Pavillon tanze, der Boden schwanke, der Pavillon fahre. In einem anderen Pavillon habe er geäußert, daß am 2. Stock Frauen seien, die ihn dadurch verfolgen, daß sie ihm erzählen, seine Frau wäre auf schlechten Wegen. Habe diese Frauenstimmen immer wieder gehört. Sagte, es wisse niemand, was hier vorgehe, er halte es nicht aus, es sei dort keine Ruhe u. dgl.

Am 9. August 1923 wurde er vom Steinhof beurlaubt und dann ganz nach Hause entlassen. Er zeigte zuhause ein ruhiges Verhalten, führte aber oft „Selbstgespräche“. Hat sich häuslich betätigt. War stets auf den Beinen, ging ruhelos umher. Äußerte, daß er von zwei Frauen verfolgt werde, daß er und seine Frau verhöhnt und verspottet werden, weil er am Steinhof war. Sagte der Frau, sie wisse gar nicht, was um beide herum vorgehe. Deutete an, als würde davon gesprochen werden, daß er der Frau untreu sei. Kein Geschlechtsverkehr.

Am 1. September 1923 ging er von der Frau unbemerkt auf das Polizeikommissariat und machte die Anzeige, daß er mit künstlicher Luft von einer Frau Kornblut vergiftet und von mehreren Leuten verfolgt werde. Er wurde daraufhin in die Klinik eingeliefert.

An der Klinik vollkommen orientiert und geordnet. Berichtet über seine Krankheitsgeschichte in einer, gemessen an den anamnestischen Angaben seiner Frau, im wesentlichen zutreffenden Weise. Er werde jetzt seit längerer Zeit von einer Frau Kornblut verfolgt, die in seinem Haus wohne. Er könne nicht angeben, warum sie es tue, er habe ihr nichts getan. Er habe lange nicht gewußt, wer die Verfolgungen angestellt habe. Am Steinhof sei er im 14. Pavillon verfolgt worden. Die Pfleger hätten eine zeitlang die Verfolgungen eingestellt. Mitten im Examen fährt Patient sich ins Gesicht und verstopft sich die Ohren, um die „künstliche Luft“ abzuwehren. Es werde künstliche Luft gegen ihn geblasen, gegen das Gesicht und gegen die Augen, daher seien die Augen entzündet und schaue er so schlecht aus.

Gibt an, daß die Verfolgungen der Frau Kornblut vielleicht wegen der tschechischen Kronen eingesetzt haben oder auch deshalb, weil er an der psychiatrischen Klinik gewesen ist. Das sei direkter Hausfriedensbruch; auch seine Frau leide darunter. Die tschechischen Kronen hätte er von einer Schwester der Frau geschenkt bekommen. Frau K. neide es seiner Frau, „sie habe ihr alles ausgefratschelt“.

Hält daran fest, daß künstliche Luft ins Zimmer hineingeblasen werde, alle Patienten würden darunter leiden. Können nachts nicht schlafen, weil dies so Lärm mache.

Beantwortet die üblichen Intelligenzfragen zutreffend. Gibt über die aktuellen politischen Verhältnisse annähernd richtig Bescheid. Macht genaue und richtige Angaben über sein Vorleben. Rechnet gut. Zeit keine Merkfähigkeitsstörungen. Pupillen eng, lichtstarr. Sehnenreflexe lebhaft. Leichte ticartige und choreiforme Unruhebewegungen im Bereiche der Mundmuskulatur und der Hände.

W. R. am 3. September 1923 im Blut und Liquor positiv. Pandy positiv. Globulinreaktion positiv. Lymphozyten 6 in 1  $mm^3$ . Eiweißgehalt 0.02 %. Bei der Untersuchung am 8. Oktober zeigte sich die W. R. im Liquor mittelstark positiv. Am 13. November 1923 wurde Patient in häusliche Pflege übergeben.

Nach der Entlassung aus der Klinik, laut Anamnese, nach wie vor ruhig gewesen, habe sich in der häuslichen Arbeit sehr gut verwenden lassen, habe Wege gemacht, sei einkaufen gegangen, habe in einer Wäscheübernahmestelle gearbeitet, keine Fehler gemacht, alles eingetragen, gut gerechnet. Habe auch sonst alles prompt erledigt. Von seinen Wahnideen habe er der Frau nichts mehr verraten. Er sagte immer nur das Eine: „Du weißt nicht, warum Du so schlecht aussiehst oder willst es nicht verstehen, wir sind verfolgt und Du verstehst es nicht.“ Griff sich oft nach den Ohren, wie wenn er etwas hören oder wie wenn er dort ein störendes Gefühl empfinden würde. Vor einigen Wochen habe man ihn auf die Wachstube geführt, weil er wiederholt in das gegenüberliegende Haus ging und sich bei einer Partei erkundigte, ob ein Zimmer zu haben sei. Er habe sich überzeugen wollen, ob die gegenüberliegende Wohnung, von der aus er sich verfolgt glaubte, bewohnt sei. In der Nacht habe er zu sich gesprochen „Ybbsstraße 5, Tür 34“; das war das gegenüberliegende Haus mit der vermeintlichen Wohnung.

Er stamme aus nervöser Familie. Habe schon als junger Mensch Unruhebewegungen an den Händen gehabt. Sei nie mißtrauisch, auch sonst nie eigenartig oder irgendwie auffällig gewesen, nie getrunken.

Am 9. April 1924 neuerlich wegen der anhaltenden Sinnestäuschungen und Verfolgungsideen in die Klinik aufgenommen.

Zeigt sich hier völlig orientiert; gibt eine detaillierte, in chronologischer und sachlicher Hinsicht richtige Darstellung seines Vorlebens. Über seine Sinnestäuschungen und Verfolgungen macht er im wesentlichen dieselben Mitteilungen wie früher. Er gibt folgendes zu Protokoll<sup>1)</sup>: Nach seiner letzten Entlassung am 13. November 1923 habe er wieder Nächte opfern müssen. Die Verfolgungen von vis-à-vis seien weitergegangen, eine gewisse Frau Slementschnik verfolge ihn mit künstlicher Luft. Es geschehe dies mit einem Ventilator, der verkehrt laufe. Warum sie das tue und welchen Zweck sie damit verfolge, wisse er nicht. Überall, wo er hingehe, sei dasselbe, im Geschäft, auf der Elektrischen, in der Krankenkasse, auch im Kino sei es so gewesen. Die künstliche Luft gehe auf ihn und seine Frau aus. Er habe den Ventilator durch die Polizei abstellen und die Maschine in Beschlag nehmen lassen wollen, der Polizeiarzt habe das offenbar nicht verstanden; er habe die Nachbarin wegen Hausfriedensbruch anzeigen wollen, weil sie die künstliche Luft in seine Wohnung leite; deswegen habe man ihn hieher gebracht. Die Frau Slementschnik habe es auf ihn abgesehen, früher habe sie es auch mit zwei anderen Leuten so getan. Einmal habe er sie sagen gehört: „Der Hauptzweck der Verfolgung ist, was ein Mensch an Schlafentbehrung leisten kann.“ Er könne nämlich nicht schlafen. Vor drei Wochen habe er das Wort aufgefangen, daß dies wegen des Phlogetans sei, das er in Graz bekommen habe. Es werden ihm Vorwürfe gemacht, die sich auf diese Kur, auf seine unentgeltliche Zuständigkeit, auf seine Krankheit, auf alles, was er mit seiner Frau in seiner Wohnung tue, was er beim Militär erlebt habe u. dgl. beziehen. Die Frau habe ihm durchs Fenster gesagt, daß sie ihn aus Cilli kenne, sie hätte in demselben Haus gewohnt wie sein Vater. Überall werde er gehäkelt, besonders nachts. Obwohl niemand Lebender da sei, höre er sprechen. Wo künstliche Luft anschlage, könne es sprechen. Die Spiralen im Geschäft, die Uhr, die Lampe, der Ofen, der elektrische Zähler, alles könne sprechen. „Ohne künstliche Luft einschenken, gibt es kein Häkeln.“ Die Luft bedrohe das Leben nicht, es sei nur so hinderlich, man spüre eine Spannung im Gesicht. Auch in der Klinik hätten die Verfolgungen nicht aufgehört. Die Stimmen gehen auf den Kopf los, auf das Gedächtnis, jedes Wort fangen sie auf. Er möchte die Frau von der Polizei in Aufsicht nehmen lassen, damit die Verfolgungen aufhören. Die Frau selbst kenne er nicht, habe sie nie gesehen. Habe den Namen nur erfahren, weil davon gesprochen wurde. Klagt, er könne nicht lesen, dürfe keine Besuche machen, weil er immer und überall mit der künstlichen Luft verfolgt werde.

Rechnet (abgesehen von kleinen Aufmerksamkeitsfehlern) richtig. Keine Dysarthrie. Pupillen eng, lichtstarr. Cochlearis fast normal erregbar. Vestibularis links normal, rechts etwas untererregbar.

Serologische Reaktionen am 5. Mai 1924: W. R. im Blut mittelstark, im Liquor positiv (am 11. April W. R. im Serum schwach positiv). Pandy positiv. Globulinreaktion positiv. Zellzahl und Eiweißgehalt normal.

Das im Vorhergehenden dargestellte Zustandsbild hält bis auf den heutigen Tag in einer im wesentlichen unveränderten Weise an.

P., 41 Jahre alt, Postamtsdirektor, eingeliefert in die Klinik am 13. August 1923. — Laut polizeiärztlichem Parere und laut Anamnese der Frau ist er

<sup>1)</sup> Bei der Abfassung dieser wie der folgenden Krankengeschichte habe ich mich außer meiner eigenen auch der in dem klinischen Krankengeschichtsprotokoll niedergelegten Aufzeichnungen des Herrn Kollegen DATNER teilweise bedient.

seit acht Tagen von sehr auffallendem Benehmen, redet irre, ist zeitlich und örtlich nicht orientiert, äußert Größenwahnideen, so z. B., daß er über Milliarden verfüge u. dgl., zieht sich nackt aus und will in diesem Zustand auf die Gasse gehen, hat sich einmal im Gasthaus ganz ausgezogen. Hat bereits seit längerer Zeit in der Arbeitsfähigkeit nachgelassen.

An der Klinik zeitlich und örtlich annähernd orientiert, jedoch ohne jede Krankheitseinsicht und ohne Situationsverständnis; zeigt eine gleichgültige euphorische Stimmungslage, produziert massenhafte demente Größenideen. Macht beim Rechnen ausgesprochene Fehler, zeigt beim Aufzählen der Monate von rückwärts nach vorne Auslassungen. Leichtes Verwaschensein der Sprache bei Probeworten, typische Schriftstörung. Pupillen: links weiter wie rechts, lichtstarr. P. S. R. rechts gleich links, A. S. R. nicht auslösbar. W. R. im Serum positiv, im Liquor mittelstark positiv. Die übrigen untersuchten Liquorreaktionen: Pandy stark positiv, Globulinreaktion stark positiv, Lymphozyten 30 in  $1\text{ cm}^3$ , Gesamteiweiß 0·025%. Diagnose: Manisch-expansive Form der progressiven Paralyse.

Malariaimpfung am 16. August 1923. Erster Fieberanfall am 27. August. Nach vier im Tertiäntypus verlaufenen Anfällen wegen Erbrechens und Durchfalles am 2. September Unterbrechung des Malariafiebers durch Chinin. Wegen der zu geringen Zahl der Malariaanfalle am 13. September neuerliche Impfung (diesmal intravenös). Am 27. September der erste Fieberanfall mit einer Höchsttemperatur von 39·1, am 28. September ein zweiter Anfall von kürzerer Dauer und niedrigerer Temperatur, worauf das Malariafieber spontan aussetzte. Am 1. Oktober dritte Malariaimpfung (ebenso wie das zweitemal intravenös), am gleichen Tag reaktives Fieber bis zu einer Höchsttemperatur von 40·1. Dann nach einer Inkubation von sieben Tagen erster Fieberanfall am 8. Oktober, worauf noch acht Malariaanfalle in quotidianem Typus bis zur Chininverabreichung folgten. Außer der üblichen Chinmedikation erhielt Patient sechs Neosalvarsaninjektionen in einwöchigen Intervallen in den Dosen 0·3, 0·45 und die letzten vier zu 0·6.

Gegen Ende und nach Abschluß des Malariafiebers entwickelte sich bei ihm unter anfänglich geringer Abnahme der bis dahin anhaltend intensiven manisch-expansiven Erregung ein zunächst wenig ausgesprochener halluzinatorisch-paranoider Zustand, in dem Gehörstäuschungen im Vordergrund standen. Die manischen und expansiven Erscheinungen gingen im Laufe der folgenden zwei Monate unter häufigen Intensitätsschwankungen allmählich zurück, während das halluzinatorisch-paranoide Zustandsbild nach und nach immer mehr an Ausprägung gewann. Auch die übrigen paralytischen Erscheinungen (im Bereiche des Rechenvermögens, der Sprache, Schrift) besserten sich. Über ein Stadium, in dem Patient leicht erregbar und reizbar, aufbrausend, unzufrieden war, fortwährend nörgelte und hinausdrängte, kam er im Laufe der zweiten Jännerhälfte 1924 in ein zunehmend ruhigeres und unauffälligeres Verhalten, wobei noch immer eine Neigung zu erregter Ab- und Auflehnung sich längere Zeit hindurch geltend machte. Die früheren Größenideen wurden zuerst in Abrede gestellt, dann mehrfach korrigiert. Es stellte sich auch in Bezug auf die paralytischen Erscheinungen eine entsprechende Krankheitseinsicht ein.

In der letzten Zeit des Spitalsaufenthaltes stand bei dem Patienten ein chronisch werdendes halluzinatorisch-paranoides Zustandsbild im Vordergrund, das aus dem nun folgenden gekürzten Bericht eines von mir zu jener Zeit mit ihm aufgenommenen Examen deutlich zu erkennen ist: Wisse nicht, warum er in die Klinik gekommen sei. Er sei wohl geisteskrank gewesen, das sei aber

nicht als der eigentliche Grund für seine Abgabe in die Klinik zu betrachten. Er sei aus Neid von seinem Bruder und von seinem Schwager hieher gebracht worden. Man habe ihn benediet, weil er so rasch Direktor wurde und sich ein — wenn auch bescheidenes — Vermögen gemacht habe. Man habe ihn vergewaltigt. Fremde Leute, die offenkundig von seinem Bruder geworben wurden, haben sich ihm auf der Straße und im Wirtshaus genähert und haben ihn mit Spritzen geimpft, um ihn gefügig zu machen. Es waren gewiß Leute, die mit einer Spritze gar nicht umzugehen wissen. Er habe nichts gespürt, weil er damals unempfindlich gewesen sei.

Macht ausführliche Mitteilung über die vielen Stimmen, die er wie durch ein Telephon, das „Xylophon“ — wie er es nennt — gehört habe und auch jetzt noch immer wieder — wenn auch in geringerem Maße — höre. Das „Xylophon“ beruhe auf dem Prinzip des „drahtlosen Telephons“. Früher habe er vorwiegend Stimmen hochtrabenden Inhaltes gehört, wie z. B. daß er der größte Schachmeister, Sänger, Schauspieler, Schlittschuhläufer usw. sei. Später hätten die Halluzinationen mehr beschimpfenden und bedrohenden Charakter angenommen und diese Stimmen seien auch gegenwärtig die vorherrschenden. Die Stimmen sagen, er sei ein Schuft, habe Schulden gemacht, sei syphilitisch infiziert u. dgl. Sie hätten auch öfters Bezug genommen auf seine von ihm während der jetzigen Krankheit gemachten unsinnigen Äußerungen, wie z. B. daß er vierzehn Frauen heiraten, den Ärzten Automobile und andere Geschenke machen werde u. dgl. mehr. Diese Verpflichtungen werden ihm vorgehalten. Auch sonst werden allerlei Vorwürfe gemacht. Manchmal seien die Stimmen von ganz gleichgültigem Inhalt gewesen.

Gesichtstäuschungen seien bei dem Kranken nur zu Beginn gelegentlich aufgetreten: so habe er einmal im Hof deutsche Soldaten gesehen, ein anderes Mal Trabrennen, einmal wieder einen Pferdekopf, dann wieder einen Frauenkopf an der Wand. Seither habe er Gesichtshalluzinationen nie mehr gehabt.

Voll von Beziehungs-, Beeinträchtigungs- und Verfolgungsideen, die jetzt zum Unterschied von früher eine gewisse Systemisierung erkennen lassen. Alles sei gegen ihn. Man fälsche die Befunde, um ihn zurückzuhalten. Er werde um seinen Gehalt betrogen. Er stehe unter fremdem Einfluß und werde als Medium mißbraucht.

Pupillen unverändert. Rechnet gut. Sprache und Schrift ungestört.

Serum- und Liquoruntersuchung am 28. Jänner: W. R. im Serum und Liquor mittelstark positiv, Pandy positiv, Globulinreaktion schwach positiv, Lyphozyten 11, Gesamteiweiß 0.025 %.

Patient wird, da er ein andauernd ruhiges und geordnetes Verhalten zeigt, am 6. Februar 1924 seiner Frau in häusliche Pflege übergeben.

Erscheint einige Tage nach der Entlassung in Begleitung seiner Frau zwecks Nachuntersuchung an der Klinik. Laut Angabe der Frau zeigt er zu Hause ein mißtrauisches, stilles, verschlossenes, zurückgezogenes Verhalten, sitzt stundenlang, ohne zu sprechen, hört Stimmen beschimpfenden und bedrohenden Inhaltes, glaubt sich verfolgt, äußert die Befürchtung, man werde der Gattin die Augen ausstechen, quäruhiert hin und wieder, er sei während des Spitalaufenthaltes um sein Geld betrogen worden u. dgl. In Gesellschaft bald lebhaft, bald unzugänglich. Spricht manchmal davon, daß er im Spital gemartert wurde, ist aber im nächsten Augenblick völlig einsichtig. Ist in seinem Zustand wechselnd. In intellektueller Hinsicht glaubt die Frau des Patienten eine fortschreitende Besserung bei ihm zu beobachten.

Im Examen zeigt Patient ein völlig geordnetes Verhalten. Ist gedrückter Stimmung. Beklagt sich über verschiedene Belästigungen, denen er zu Hause ausgesetzt sei. Höre weiterhin allerlei Stimmen, zu Hause wie unterwegs. Spüre in den Füßen oft ein Gefühl, wie wenn er elektrisiert werde. Er empfinde auch Veränderungen des Geschmacks, die Speisen schmecken nicht mehr wie sonst, woher das komme, wisse er nicht, man müßte es untersuchen lassen. Seine Wohnungsschlüssel seien ihm verwechselt worden, denn sie seien anders wie die früheren. Er habe in der Wohnung Sachen vorgefunden, die vorher nicht dagewesen wären. Er bekomme nicht die richtige Korrespondenz. Er habe noch auf der Abteilung gespürt, wie wenn er elektrische Schläge bekommen hätte. Er sei ein Opfer von Unbekannten. Er beziehe einen zu kleinen Gehalt, komme nicht zu seinen vollen Bezügen. Ein Fräulein des Büros, das sich abbauen ließ, ohne daß er daran irgend eine Schuld zu tragen hätte, und das über ziemliche Mittel verfüge und sich allgemeiner Beliebtheit erfreue, sei hier im Spiele. Klagt über ein heißes Gefühl in der rechten Körperseite. Keine Sprach- oder Schriftstörung. Rechnet gut.

Der Liquorbefund vom 11. November 1924 ergab: W. R. mittelstark positiv, Pandysche und Globulinreaktion mittelstark positiv, Zell- und Gesamteiweißgehalt normal.

Es ist in psychologischer Hinsicht beachtenswert, daß die oben erörterten halluzinatorischen und paranoischen Gebilde in der ersten Zeit ihres Bestehens oft einen deutlich determinierenden Einfluß der psychischen Inhalte und Erlebnisse, die vorher im klinischen Zustandsbilde vorherrschend waren, auf die Art ihrer Inhalte aufweisen. Das paralytische Grundmotiv ist hier in verschiedener Färbung und Schattierung wiederholt erkennbar. Insbesondere lassen sich Beziehungen zwischen vorausgegangenen Größenwahnvorstellungen und dem Erlebnisinhalt der späteren halluzinatorisch-paranoiden Bilder mehrfach feststellen. Die Mitteilungen der Kranken über die Inhalte der gehörten Stimmen und die verschiedenen von den Patienten zur Erklärung der vermeintlichen Verfolgungen gemachten Äußerungen deuten häufig genug auf solche Zusammenhänge hin. In dem Maße als die typisch paralytischen Manifestationen in weiterer Rückbildung und der Krankheitsprozeß in weiterer Remission begriffen sind, verlieren auch die residuären halluzinatorisch-paranoischen Erscheinungen nach und nach jegliche inhaltlich-psychologische Beziehung zu den früheren psychotisch-paralytischen Erlebnissen.

Es erscheint notwendig, auf die Frage nach dem Vorkommen akustisch-halluzinatorischer bzw. halluzinatorisch-paranoider Bilder bei der gewöhnlichen progressiven Paralyse mit einigen Worten einzugehen. Soweit ich die Literatur übersehe, hat besonders PLAUT diese Frage zum Gegenstand näherer Untersuchungen gemacht. Unter 713 Fällen (503 männliche und 210 weibliche), die aus einem in einem Zeitraum von sechs Jahren in die Münchner psychiatrische Klinik aufgenommenen Paralytikermaterial zur Prüfung gelangten, blieb eine Gruppe von nur zehn Fällen übrig, in denen von besonnenen Kranken distinkte Gehörstäuschungen angegeben wurden. Davon fielen sieben Fälle in Abzug, von denen vier sich

als Fehldiagnosen erwiesen und drei offenbar auf alkoholischer Basis halluzinierten, so daß nur in drei Fällen, die überdies — wie PLAUT hervorhebt — in ihrem Verlauf ungewöhnlich waren, die akustisch-halluzinatorischen Erscheinungen auf einen paralytischen Prozeß bezogen werden konnten. Darunter war noch ein Fall „bezüglich der Diagnose nicht ganz einwandfrei“, während bei den übrigen zwei die Paralyse diagnose wohl sicher stand, doch fanden sich bemerkenswerterweise paranoide Halluzinanten in ihrer nahen Verwandtschaft. PLAUT schließt aus seinen Untersuchungen, daß akustische Trugwahrnehmungen ohne Bewußtseinsstrübung eine der Paralyse fremde und eine so seltene Erscheinung derselben sind, „daß ihr Auftreten zur sorgfältigen Revision der Diagnose in jedem Falle Anlaß geben muß“. Auch VÉRTES fand in einem Paralytiker material von 416 Fällen der psychiatrischen Klinik in Budapest, die er auf das Vorkommen von Sinnestäuschungen untersuchte, Gehörshalluzinationen nur in einem sehr geringen Prozentsatz: sie waren — wie der Autor betont — hauptsächlich in solchen Fällen festzustellen, in denen die Paralyse einen langsamen Verlauf darbot. Ebenso ergaben einschlägige Untersuchungen von BANSE und RODERBURG in einem Material von 168 männlichen und 29 weiblichen Paralytischen der Provinzialheilanstalt zu Lauenburg i. P., daß echte Halluzinationen des Gehörsinnes, von den Fällen abgesehen, in denen sie „als flüchtige Begleiterscheinungen lebhafter Erregungszustände mit Bewußtseinsstrübung“ auftraten, bei der Paralyse ein seltenes Vorkommnis seien. Mein allgemeiner Eindruck, den ich im Laufe der Jahre an unserem ungemein großen Paralytiker material empfangen konnte, und eigens in dieser Richtung angestellte genauere Nachforschungen zeigten mir gleichfalls, daß die genannten psychotischen Phänomene im klinischen Bilde der gewöhnlichen Paralyse zu den größten Seltenheiten gehören.

Es ergibt sich aus vielfältiger Beobachtung, daß diese reaktive Abänderung und Umwandlung des paralytischen Krankheitsbildes in ein bei gewöhnlichem Paralyseverlauf so ungemein seltenes Bild einer Halluzinose bzw. eines halluzinatorisch-paranoiden Zustandes, so wenig Zuversicht sie im Moment ihres Auftretens dem Therapeuten einzuflößen geeignet ist, durchaus nicht etwa als Ausdruck einer ungünstigen Wendung der Prognose des Krankheitsprozesses quoad durationem et remissionem anzusehen ist, sondern im Gegenteil gleichsam als Markierungspunkt eines Abbaues desselben, als Vorstadium einer therapeutischen Beeinflussung des pathologischen Vorganges sich darstellt, entweder im Sinne einer zur Entwicklung kommenden vollen oder unvollkommenen Remission je nach der Dauer und der Schwere der Erkrankung oder im Sinne eines Stationärwerdens in vorgeschrittenen Fällen. Es präsentieren sich diese halluzinatorisch-paranoiden Erscheinungsformen in der Mehrzahl der Fälle, in denen sie zur Beobachtung kamen, als bestimmte psychopathologische Rück-

bildungsmanifestationen des paralytischen Krankheitsvorganges, von temporärer, transitorischer Art in Fällen, in denen die Rückbildung zur vollen Remission d. h. zum völligen oder fast völligen Rückgang der psychischen Krankheitserscheinungen sich vollzogen hat; chronisch werdend, sich stabilisierend in Fällen, in denen der Hirnprozeß auf einer mehr oder minder unvollkommenen Remissionsstufe oder auf der Stufe des der bereits vorher eingetretenen Gewebsdestruktion entsprechenden Funktionsstandes in einen Stationärzustand übergetreten ist. Es zeigt sich auch dementsprechend im Krankheitsverlauf meist ein deutlicher Antagonismus zwischen den typisch paralytischen Symptomen (Demenz, Größenideen, Euphorie, fehlende Krankheitseinsicht, Gedächtnisstörung, Desorientiertheit u. dgl.) und den atypischen halluzinatorisch-paranoiden Gebilden. Die ersteren erweisen sich zur Zeit, als die letzteren zutage treten, geringer ausgeprägt im Vergleich zu früher, sind deutlich im Krankheitsbilde zurückgetreten und sind seither in der Regel in kontinuierlicher weiterer Abnahme begriffen. Tritt aus irgend einem Grunde eine Verschlimmerung ein, nehmen die paralytischen Krankheitserscheinungen wieder fortschreitenden Charakter an, so verschwinden dann die halluzinatorisch-paranoiden Phänomene mehr oder minder weitgehend, um eventuell bei Wiedereinstellung einer Besserung des Paralyseprozesses wieder in Erscheinung zu treten.

Diese Umwandlung des typischen Bildes der Paralyse in das Bild einer Halluzinose oder eines paranoiden Zustandes kann man gelegentlich auch bei der Behandlung mit Tuberkulin (WAGNER-JAUREGG<sup>1</sup>) oder Typhusvakzine vorübergehend oder dauerhaft in Fällen beobachten, die gebessert wurden oder einen stationären Verlauf genommen haben. Sie war ferner vereinzelt auch bei der Behandlung mit nukleinsaurem Natron festzustellen (O. FISCHER<sup>2</sup>). Sie wurde schließlich hin und wieder auch als spontane, ohne Behandlung sich einstellende Reaktion in Fällen gefunden, in denen die Paralyse von selbst in einen Stationärzustand übergegangen ist. Es scheint demnach, als wenn sie in den einer Remission entgegengehenden sowie in den stationären Fällen ein häufiges, gleichsam charakteristisches Vorkommnis wäre. Es zeigen dies unter den in der Literatur niedergelegten bezüglichlichen Fällen insbesondere die von A. JAKOB aus einem Sektionsmaterial von 1800 Fällen beschriebenen fünf Fälle von stationärer Paralyse, in denen bei vier Kranken während des ungewöhnlich langen und außerordentlich schleppenden (in zwei Fällen über einen Zeitraum von über 20 Jahren sich erstreckenden) Verlaufes das klinische Bild von halluzinatorisch-paranoiden und katatonen Erscheinungen völlig beherrscht war und mit dem atypischen Krankheits-

---

<sup>1</sup>) Persönliche Mitteilung.

<sup>2</sup>) Zitiert nach PÖTZL (Med. Klinik 1923, Nr. 46).

bilde auch ein atypischer anatomischer und serologischer Befund korrespondierte. Freilich ist in den anscheinend spontan stationär gewordenen Fällen nicht mit Sicherheit auszuschließen, ob nicht irgendeine unbeachtet gebliebene interkurrente Infektion für das Stationärwerden des paralytischen Krankheitsprozesses verantwortlich zu machen wäre.

Die Ergebnisse der histologischen Untersuchung der Gehirne von in einem Remissions- oder Stationärzustande befindlichen bzw. in der Entwicklung eines solchen begriffenen, aber interkurrent verstorbenen malariabehandelten Paralytikern unserer Klinik weisen in Übereinstimmung mit den Befunden A. JAKOBS in den Fällen von stationärer Paralyse darauf hin, daß dem durch den Umwandlungsvorgang geschaffenen atypischen klinischen Zustandsbilde auch anatomisch eine sukzessive Umwandlung des charakteristischen paralytischen Gehirnprozesses in ein atypisches Bild im Sinne eines Aufhörens oder zumindestens einer hochgradigen Verlangsamung der Progredienz, einer mehr minder weitgehenden Regression und Reduktion der pathologischen Veränderungen (mit Hinterlassung von Narbenbildungen) entspricht. Es waren die histologischen Veränderungen in denselben oft so dürftig entwickelt und besonders hinsichtlich der Infiltrationserscheinungen so geringgradig, daß das anatomische Bild mit dem gewöhnlichen histologischen Bilde der Paralyse in einer sehr auffälligen Weise kontrastierte. Der klinischen Umwandlung ging — allerdings erst innerhalb eines in der Regel über mehrere Monate und Jahre sich erstreckenden Zeitintervalles — auch serologisch ein allmählicher Übergang des für die Paralyse typischen in einen durch Rückbildung der pathologischen Serum- und Liquorreaktionen ausgezeichneten, atypischen Befund parallel.

In manchen der untersuchten Fälle erwiesen sich die histologischen Veränderungen, soweit sie noch nachweisbar waren, im Schläfelappen vergleichsweise ausgeprägter als in den anderen Rindengebieten. Auf Grund dieser Tatsache und in Hinblick auf das bekannte Vorkommen von Gehörstäuschungen bei Schläfehirnaffektionen habe ich seinerzeit die Vermutung ausgesprochen, daß vielleicht zwischen der deutlicheren Ausbildung und längeren Persistenz der pathologischen Veränderungen in der Schläfenlappenrinde und der im Anschluß an die Impfmalaria sich relativ häufig vollziehenden Umwandlung des klinischen Bildes der Paralyse in das Bild einer Halluzinose wie auch besonders der nicht seltenen Hartnäckigkeit und Stabilisierung der akustischen Halluzinationen eine nähere Beziehung besteht. Auch A. JAKOB hat an die Möglichkeit eines derartigen Zusammenhanges in einem seiner Fälle von stationärer Paralyse gedacht, in dem das Vorherrschen der Gehörshalluzinationen im Zustandsbilde mit einer besonderen Affektion der untersten Schichten der Schläfenlappenrinde einherging. Ferner entsprachen in dem klinisch als Endzustand einer schleichenden Dementia praecox diagnostizierten und durch

einen nach Ausbreitung und Grad atypischen histologischen Befund ausgezeichneten Paralysefall Dahl (WILLMANN'S-RANKE) den im Vordergrund stehenden akustischen Halluzinationen vornehmlich in der Temporalrinde ausgebreitete Gewebsveränderungen. Diese Abänderung des Hauptangriffspunktes des Prozesses in stationär gewordenen und in Remission begriffenen Fällen ist sehr bemerkenswert. Erscheint sie einerseits als ein Begleitphänomen bzw. als eine Folgewirkung der Umwandlung des paralytischen Hirnvorganges aus einem bösartigen in einen gutartigen Zustand, so spiegelt sich in ihr andererseits — wie auch PÖTZL hervorhebt — der Umwandlungsprozeß selbst in deutlich erkennbarer Weise ab, in dem Sinne, daß es hier nicht zum bekannten Bilde der sogenannten Schläfenlappenparalyse mit sensorischer Aphasie, zahlreichen paralytischen Anfällen, schubweisem Verlauf, typischen Serum- und Liquorbefunden u. dgl. neben Gehörstäuschungen kommt, sondern das atypische Bild einer Halluzinose oder eines halluzinatorisch-paranoiden Zustandes in den Vordergrund tritt, ohne jene anatomisch auf eine stürmische Steigerung der Gewebsdestruktion und parasitologisch auf eine stärkere Spirochätenwucherung im Gehirn hinweisenden charakteristischen Begleitsymptome und bei langsamer Besserung oder auch allmählichem Negativwerden der vorher positiven serologischen Reaktionen.

Es zeigte sich im Laufe der Beobachtungen, daß die besprochenen halluzinatorisch-paranoiden Zustandsbilder einerseits mit den bekanntlich unter dem Bilde zahlreicher Sinnestäuschungen und paranoider Wahnideen verlaufenden sogenannten Tabespsychosen, andererseits mit den PLAUTSCHEN Halluzinosen der Luetiker und dem mit diesen in der Erscheinungsweise identischen Krankheitsbilde der paranoiden Form der Hirnsyphilis (KRAEPELIN) mehrfache Ähnlichkeiten aufweisen. Die Entstehung der beiden letzteren Krankheitsformen auf dem Boden einer einfachen Hirnlues ist wohl anatomisch noch nicht sichergestellt, doch erscheint sie auf Grund der Beobachtungen zweifellos<sup>1)</sup>. Es ist diese Entstehung unter anderem auch aus der auffälligen symptomatologischen Übereinstimmung derselben mit den Tabespsychosen zu erschließen, die ja so häufig im wesentlichen auf reinluetischen Hirnveränderungen beruhen. Denn soweit bei den Tabespsychosen pathologisch-anatomische Untersuchungen bisher vorgenommen wurden (JAKOB u. a.), ergaben sie in den echten Fällen einen von dem histologischen Bilde der gewöhnlichen Paralyse durchaus abweichenden Hirnprozeß (konstant negativer Spirochätenbefund, fehlende oder äußerst geringgradige infiltrative Veränderungen) und zeigten vornehmlich Veränderungen im Sinne einer einfachen Hirnlues, teils in Form eines nichtentzündlichen, mit einer Proliferation der

<sup>1)</sup> KRAEPELIN erblickt das anatomische Substrat der paranoiden Psychose auf syphilitischer Grundlage in einer Endarteriitis luetica der Hirnrindengefäße.

Gefäßwandelemente einhergehenden Vorganges (Eндarteriitis syphilitica, herdförmige, offenbar vaskulär bedingte Prozesse), teils auch in Form entzündlicher syphilitischer Erscheinungen. In Anbetracht der außerordentlichen Seltenheit der halluzinatorisch-paranoiden Manifestationen im Krankheitsbilde der typischen fortschreitenden Paralyse und der relativen Häufigkeit ihres Vorkommens unter den Fällen, die im Gefolge einer Infektionsbehandlung (eventuell auch spontan) ihre Progredienz verloren, in den Zustand einer Remission der paralytischen Erscheinungen übergetreten oder einen atypischen stationären Verlauf angenommen haben, darf der Ähnlichkeit derselben mit den als luetische Halluzinose oder als paranoide Hirnlues bekannt gewordenen syphilitischen Psychosen und mit den im wesentlichen auf einen begleitenden hirnsyphilitischen Vorgang zurückzuführenden Tabespsychosen wohl eine gewisse Bedeutung beigemessen werden. Es ist auch die Prävalenz von Halluzinationen und paranoiden Wahnideen im klinischen Bilde der — bekanntlich mit negativem Spirochätenbefund und negativen serologischen Reaktionen einhergehenden — Eндarteriitis syphilitica der kleinen Hirnrindengefäße (ALZHEIMER, NISSEL, JAKOB) und die oft weitgehende Übereinstimmung ihres Zustandsbildes mit dem der atypischen stationären Paralyse sowie der syphilitischen Halluzinosen u. dgl. in diesem Zusammenhange sehr bemerkenswert. Es liegt wirklich der Gedanke nahe, ob nicht in dem geschilderten (im Gefolge der Malariabehandlung relativ häufig erfolgenden) eigenartigen reaktiven Vorgange der Umwandlung des klinischen Bildes der Paralyse in für dieselbe ungewöhnliche akustisch-halluzinatorische oder halluzinatorisch-paranoide Bilder gleichsam der Ausdruck einer allgemein biologischen Verschiebung der Hauptkomponenten des paralytischen Prozesses nach der Seite einer einfachen Hirnlues, bzw. der der Paralyse eigenen unspezifischen Wechselwirkung zwischen Parasiten und Nervengewebe nach der Richtung eines einfachen syphilitischen Reaktionsvorganges zu erblicken wäre<sup>1)</sup>.

<sup>1)</sup> PÖTZL hat sich unlängst gleichfalls in dem Sinne geäußert, daß bei der Berücksichtigung der Ähnlichkeit mit den PLAUTSCHEN Halluzinosen der Luetiker und der paranoiden Hirnsyphilis die Umwandlung des paralytischen Krankheitsbildes in ein halluzinatorisch-paranoides Zustandsbild vergleichbar erscheint einer Umwandlung der Paralyse in ein Bild von Hirnlues. In der von ihm und seinen Mitarbeitern in einer Reihe der malaria-behandelten Fälle festgestellten Verwandlung der Paralysekurve der Goldsolreaktion in eine Lueszacke, was wir in unserem Material unter den auf die Goldsolprobe untersuchten einschlägigen Fällen gleichfalls häufig finden, ließe sich eine engere Parallele zu dem klinischen Verwandlungsprozeß von seiten einer wichtigen Liquorreaktion erkennen. Diese Parallele kann freilich nicht etwa im Sinne einer Identität der Bedeutung der beiden Veränderungen verwertet werden. Doch ist die Übereinstimmung der Wirkungen gewiß beachtenswert. Eine gewisse innigere Kausalität derselben ist wohl zu vermuten.

### 18. Zur Frage nach dem wirksamen Prinzip der Malariatherapie.

Als hauptsächlichster Faktor für das Zustandekommen der eigenartigen klinischen, serologischen und anatomischen Abwandlung des paralytischen Krankheitsprozesses im Gefolge der Malariatherapie und der konsekutiven Etablierung einer dauerhaften vollen Remission (d. h. eines praktisch einer Heilung gleichkommenden Rückganges der Erkrankung) oder eines Stationärbleibens auf mehr oder minder unvollkommener Remissionsstufe (d. h. einer Remission mit residuären, aus der bereits eingetretenen Hirngewebsdestruktion resultierenden psychischen Defekterscheinungen), ist eine entsprechende Abänderung und Umformung jenes der Paralyse zugrundeliegenden kausalen Agens anzusehen, das durch die Art des biologischen Reaktionsvorganges zwischen den Spirochäten und ihren toxischen Produkten einerseits und den nervösen Elementen im paralytischen Hirngewebe andererseits bestimmt ist. Dieser pathogenetisch kaum eindeutig zu fassende, in seinem Wesen noch ungeklärte Reaktionsvorgang ist vom histologischen Gesichtspunkte mit A. JAKOB — gegenüber dem der einfachen Hirnlues — bei der Paralyse als unspezifischer, maligner zu betrachten und bewirkt so deren Progressivität und Destruktivität. Als die Hauptkomponenten desselben sind einestheils die bisher wohl noch nicht durch Tatsachen bewiesene, aber auf Grund verschiedener Beobachtungen und Erfahrungen als wirklich bestehend anzunehmende spezifische Abwehr- und Immunschwäche des paralytischen Organismus im allgemeinen und des an sich mit relativ schwacher Abwehr- und Immunkraft ausgestatteten Gehirns im besonderen, anderenteils eine dadurch wie auch durch andere unbekanntere Momente geförderte ungehemmte Vermehrung und Fortpflanzung der Spirochäten und vielleicht auch eine besondere vitale Abänderung derselben aufzufassen. Es wird durch die vermutlich im Anschluß an die Malariabehandlung direkt oder indirekt erfolgende Anfachung und Steigerung der darniederliegenden Schutz- und Abwehrmechanismen, durch Wiederaktivierung der insuffizient gewordenen spezifischen zellulären Reaktionsfähigkeit des Organismus der eigenartigen Wechselwirkung zwischen Spirochäten und Nervensubstanz ihr deletärer Charakter genommen. Es vollzieht sich offenbar eine Umstimmung des paralytischen Hirngewebes im Sinne einer biologischen Verschiebung des Verhältnisses zwischen diesem und den Parasiten in der Richtung einer ähnlichen Gewebsreaktion, wie sie bei der einfachen Hirnsyphilis vorliegt. Es werden die krankheitserregenden Keime, die Spirochäten — soweit sie nicht durch die im Organismus im Zusammenhang mit der Malariaerkrankung sich abspielenden Veränderungen zum Absterben gebracht werden — mindestens derart geschädigt, daß sie die Fähigkeit des weiteren Vordringens und zugleich das Vermögen einbüßen, auf das funktionierende Nervengewebe weiterhin in pathogener, destruktiver Weise einzuwirken. Wie diese Wiederaktivierung

der Reaktionsfähigkeit des Gewebes und auf welchem Wege die genannte Schädigung der Syphiliskeime im Gehirn des Paralytikers sich vollzieht, ob etwa im Sinne der von PLAUT und STEINER angegebenen Theorie der „Überlagerung der Immunität“ malaria-spezifische Immun- und Abwehrstoffe (soweit diese überhaupt erzeugt werden) außer der gegen die neue Infektion gerichteten Wirksamkeit, vielleicht vermöge einer gewissen Gruppenverwandtschaft der Malariaerreger und der Luesparasiten, auch einen hemmenden Einfluß auf das weitere Wachstum der Spirochäten ausüben können, oder ob zugleich mit der Bildung von Malariaimmkörpern auch eine Anregung und Mobilmachung von bestimmt gerichteten Abwehr- und Antikörpern gegen das syphilitische Virus, wenn es solche überhaupt gibt, bewirkt wird (WEYGANDT und KIRSCHBAUM), oder schließlich ob infolge der antagonistischen Infektionskrankheit eine gesteigerte Produktion von bisher unbekanntem unspezifischen Abwehr- und Immunreaktionen im Bereiche des Gesamtorganismus und des befallenen Organes erfolgt, die im Kampfe des Gewebes gegen die paralytische Schädigung sich wirksam betätigen, darüber läßt sich heute noch nichts Bestimmtes aussagen. Mag von den angedeuteten Hypothesen, die im übrigen mit den theoretischen Grundlagen der in der modernen Medizin in Form der Weichhardtschen Protoplasmaaktivierung, der Schmidtschen Proteinkörpertherapie, der Zimmerschen Schwellenreiztherapie u. dgl. allgemein angewendeten unspezifischen Behandlungsmethoden in naher Berührung stehen, diese oder jene die richtige oder etwa der Vorgang ein anderer (Förderung der Phagozytenbildung, direkte spirillozide Wirkung des hohen Fiebers<sup>1)</sup> als solchen) sein, jedenfalls darf man aus der weitgehenden Rückbildung der infiltrativen Veränderungen des Hirngewebes im Gefolge der Malariabehandlung auf ein Zugrundegehen oder Unwirksamwerden oder wenigstens auf eine Hemmung und Verminderung der biologischen Aktivität der Spirochäten durch die Infektionstherapie schließen; insbesondere darf man dies in Anbetracht der Untersuchungen A. JAKOBS und HERMELS sowie anderer Autoren, wonach bei der Paralyse größere Spirochätenmengen vornehmlich in der Hirnrinde von Fällen mit starker Ausprägung der infiltrativen Vorgänge sich vorfinden und die lokale Einwirkung von Spirochäten histologisch hauptsächlich in Infiltrationserscheinungen sich äußert. Damit steht auch im Einklang, daß in den Gehirnen von verstorbenen malariabehandelten Paralytikern bisher Spirochäten nicht zu finden waren. Die supponierte Wiedereinstellung

---

<sup>1)</sup> Es sei hier auf die bereits früher erwähnten experimentellen Ergebnisse von WEICHBRODT und JAHNEL bezüglich der direkten Einwirkung hoher Temperaturen auf die Spirochäten bei wiederholter Erhitzung syphilitischer Kaninchen und auf die parasitologischen Beobachtungen JAHNELS hinsichtlich des fehlenden Spirochätennachweises bei Paralytikern mit prämortalem hohem Fieber hingewiesen.

einer ausreichenden Immun- und Abwehrfähigkeit des Gewebes und der unter anderem aus der ausgesprochenen Reduktion und Regression der infiltrativen Veränderungen und den negativen parasitologischen Befunden zu erschließende Spirochätenabbauprozess haben offenbar eine Umwandlung des den gewöhnlichen fortschreitenden Paralyseverlauf bewirkenden unspezifisch-malignen Reaktionsvorganges in einen spezifisch-benignen zur Folge. Daß diese Umwandlung trotz sachgemäß durchgeführter Behandlung in einer Reihe von Fällen ausbleibt, daß die therapeutischen Ergebnisse, selbst in Fällen mit äußerlich identischen Stadien und Formen der Erkrankung, doch häufig ausgesprochene Differenzen aufzuweisen vermögen, wird man, wenn man die Abwehr- und Immunreaktionen des menschlichen Organismus als den wesentlichsten Angriffspunkt der therapeutischen Einwirkung ansieht, in der individuell verschiedenen Ansprechbarkeit der Schutz- und Abwehrvorrichtungen zu erblicken haben. Schon an den Fällen, in denen trotz der mit dem gleichen Impfstoff, dem gleichen Impfquantum, an den gleichen Hautstellen und zur gleichen Zeit vorgenommenen Inokulationen nicht selten ein sehr variables Verhalten der Inkubation, des Fiebers und des Infektionsverlaufes in Erscheinung treten konnte, kann man erkennen, welche persönliche Differenzen in der Reaktion des Körpers auf eine Infektion bestehen.

Die Frage nach der Existenz von Immunreaktionen bei der Malaria und nach dem Vorkommen von bestimmten Schutz- und Antistoffen bei der Syphilis ist noch sehr umstritten. Insbesondere sind unsere Kenntnisse über die Abwehr- und immunisatorischen Vorgänge im Gesamtorganismus und im Gehirn bei der Paralyse noch recht dürftig und ungenügend. Die so wichtige Lehre von der Abwehr- und Immunschwäche des Paralytikers entbehrt ja noch einer tatsächlichen Grundlage. Es ist daher verständlich, daß für den unter dem Einfluß der Malariatherapie erfolgenden Übergang der Paralyse in eine remittierende oder stationäre Form neben den auf der Immunitätslehre beruhenden Erklärungsversuchen noch andere Deutungen gegeben wurden.

PÖRZL legt der für die therapeutische Wirksamkeit des Malariaverfahrens zu vermutenden Verschiebung der Reaktion zwischen Spirochäten und Nervengewebe aus dem aktiv-zerstörenden in der Richtung eines symbiotisch-inaktiven Verhaltens den Wegfall oder die Verminderung eines von ihm als Katalyse aufgefaßten Vorganges zugrunde, den er in Anlehnung an die von E. WEIL auf Grund der Ergebnisse der Hämolyse-reaktion gebildeten Theorie der Paralyseentstehung darin erblickt, daß infolge der abnormen Permeabilität der Meningeal- und Hirngefäße zugleich mit den hämolytischen Stoffen andere komplexe (in ihrer Natur noch unbekannt) Eiweißstoffe aus dem Kreislauf in das Hirngewebe übertreten und als Katalysatoren des paralytischen Prozesses jene schäd-

liche Wirkung entfalten, die dessen Progressivität und Destruktivität zur Folge hat. Dieser vom Blut herrührende katalysierende Prozeß, der als lipoidschädigender (daher die Nerven-elemente angreifender) aufzufassen wäre, sei es, der durch die Malariatherapie hauptsächlich beeinflußt werde. Einen Indikator für den Wegfall dieses katalysierenden Vorganges bzw. für das therapeutische Verschwinden der Progredienz sieht er in dem das Ausbleiben eines Übertrittes der Katalysatoren in die Nervensubstanz anzeigenden Rückgang der positiven Hämolyse-reaktionen des Liquors zur Norm im Zusammenhang mit der Malaria-behandlung.

NONNE und seine Mitarbeiter REESE und PETER lehnen eine reine Fieberwirkung sowie eine reine Leukozytosewirkung<sup>1)</sup> als ursächlichen Faktor der durch die Malariainfektion ausgelösten therapeutischen Wirksamkeit ab und nehmen in Anlehnung an Untersuchungsergebnisse von E. FR. MÜLLER an, daß mit den Schüttelfrösten koinzidierende, parasymphatisch bedingte Gefäßerweiterungen mit leukozytären Anreicherungen und Herdwirkungen in den entzündlich veränderten Hirnpartien und Übertritt von wirksamen Stoffen aus den Gefäßen in das Gewebe die Abänderung des krankhaften Hirnprozesses und die konsekutiven Remissionen begründen. Sie fassen die therapeutische Wirkung der Malariainfektion als den Effekt einer durch die letztere bewirkten, über das vegetative Nervensystem gehenden dauernden Beeinflussung der Krankheitsherde im paralytischen Gehirn auf.

SCHILLING und seine Mitarbeiter erklären die Erfolge der Malaria-behandlung der Paralyse als Wirkung der enormen Umwälzungen, die die Infektion im paralytischen Organismus hervorruft und die unter anderem in einer sehr erheblichen regenerativen Kernverschiebung im leukozytären Bilde vom ersten Fieber anfangend in wenig verminderter Höhe bis in die Rekonvaleszenz hinein und insbesondere in einem (nach dem letzten Fieberanfall) außerordentlich stark einsetzenden postinfektiösen Anstieg der erythrozytären Regeneration zum Ausdruck kommen. Die am Leukozyten- und Erythrozytenbilde ablesbare somatische Einwirkung der Malaria ist nach ihnen eine ungemein intensivere als man sie bei der Proteinkörpertherapie zu sehen pflegt.

PLEHN nimmt an, daß es sich bei der Malariainpfbehandlung um eine spezifische Wirkung des durch die untergehenden Plasmodien mit jedem Fieberanfall schubweise ins Blut gelieferten artfremden Eiweißes handle. Die Temperaturanstiege allein seien nicht das wirksame therapeutische Agens.

<sup>1)</sup> REESE und PETER haben bei regelmäßiger Blutuntersuchung vor, während und nach der Malariainpfung eine Leukozytose nicht nachweisen können.

Aus den eben in Kürze referierten Deutungsversuchen, denen noch einige andere einschlägige Erklärungsversuche angereiht werden könnten, ist zu erkennen, wie sehr kompliziert und wie schwer lösbar die Frage nach dem wirksamen Prinzip der Malariaimpfbehandlung der Paralyse bis heute noch ist. Die verschiedenen von den Autoren geäußerten Hypothesen haben zum Teil gewiß einen heuristischen Wert, sind aber nach meinem Dafürhalten von einer Aufhellung dieses schwierigen Problems noch weit entfernt. Wir müssen gestehen, daß wir auf Grund des bisherigen Tatsachenmaterials uns über die dem Mechanismus der therapeutischen Wirksamkeit der Impfmalaria zugrundeliegenden biologischen und chemischen Vorgänge und deren Zusammenhänge derzeit eine restlos befriedigende, klare Vorstellung nicht zu machen vermögen.

Eines ist jedoch sicher. Das Fieber ist es nicht, das das wesentliche Heilagens darstellen kann. Die Temperaturerhöhung repräsentiert kaum mehr als einen — wohl sehr wichtigen, aber in seiner Bedeutung nicht abschätzbaren — Indikator für die Stärke der Vitalreaktion des gesamten Organismus auf die aktuelle Infektionskrankheit. Von dieser Reaktionsstärke hängt — ganz allgemein gesagt — der eigentliche Heileffekt ab. Es besteht daher keine Berechtigung, bei der Malariaimpfbehandlung schlechthin von einer Fiebertherapie zu sprechen<sup>1)</sup>.

### 19. Über die Malariabehandlung der einfachen Syphilis und über die Frage nach der Möglichkeit einer Paralyseprophylaxe.

Es ist an früherer Stelle bereits des näheren ausgeführt worden, daß die Aussichten auf einen Erfolg bei der Malariabehandlung der Paralyse sich von der Dauer des Krankheitsprozesses abhängig erweisen, daß also die Ergebnisse um so besser sind, in einem je früheren Stadium der Erkrankung das therapeutische Verfahren zur Ausführung kommt, und daß die Erstanfänge der Krankheit die besten Aussichten auf eine völlige Wiederherstellung darbieten. Nun wissen wir freilich über den zeitlichen Beginn des paralytischen Hirnvorganges noch gar nichts bestimmtes. Wir können auf Grund der klinischen Symptome (wie der serologischen Befunde) keineswegs mit irgend einer Gewißheit etwas darüber aussagen, wann die zerebrale Affektion in ihren Uranfängen eigentlich einsetzt. Was wir vom klinischen Gesichtspunkte aus als inzipiente Paralyse auffassen, ist im anatomischen Sinne in den meisten — vielleicht in allen —

<sup>1)</sup> STEINER führt an einer Stelle an, daß das Malariaverfahren gedanklich aus der Fieberbehandlung hervorgegangen sei. Dies trifft nicht zu. Die Malariaimpfbehandlung ist ideell aus der klinischen Erfahrungstatsache des günstigen Einflusses interkurrenter akuter Infektionskrankheiten auf den Verlauf des paralytischen Krankheitsprozesses entstanden und die Fiebertherapie stellt in der Verfolgung dieser Idee nur eine Vorstufe zur Infektionstherapie dar.

Fällen bereits das Resultat eines mehr oder minder lange Zeit vorher sich entwickelnden Prozesses von materiellen Veränderungen, die wahrscheinlich erst eine gewisse Ausbildung erfahren müssen, bis die ersten manifesten Krankheitssymptome zutage treten.

In Verfolgung dieses Gedankenganges würde sich die begründete Frage ergeben, ob nicht schon vor Ausbruch der klinisch erkennbaren Erscheinungen der progressiven Paralyse die Malariabehandlung zur Ausführung gelangen sollte. Nach den günstigen therapeutischen Erfahrungen bei der voll entwickelten Paralyse wäre aprioristisch die Möglichkeit vorhanden, daß in den Vorstadien der Erkrankung der Heileffekt ein besonders wirkungsvoller sein werde. Ja, es werfen die Ergebnisse, die das Malariabehandlungsverfahren bei den verschiedenen Erscheinungsformen der Paralyse zeitigte und im Laufe der weiteren Erfahrungen auch bei den anderen Manifestationen der Metalues des Nervensystems, der Tabes und der primären genuinen Sehnervenatrophie — wenn auch nicht in diesem Ausmaße wie bei der *Dementia paralytica* — lieferte, naturgemäß folgende Fragen auf: erstens ob nicht die Malariabehandlungsmethode auch in dem Frühstadium und in der Latenzperiode der Syphilis Aussicht auf Erfolg hätte und zweitens ob sie nicht auch in prophylaktischer Hinsicht gegen die späteren metaluetischen Nervenkrankheiten nutzbar gemacht werden könnte. Die tägliche Erfahrung lehrt übereinstimmend, daß selbst die sorgfältigste antiluetische Behandlung trotz der vielen Fortschritte in der Therapie der Syphilis keinen genügend sicheren prohibitiven Schutz vor einer späteren Entwicklung des paralytischen Krankheitsprozesses gewährt. Es taucht also zwangsläufig die Frage auf: Könnte vielleicht durch Anwendung der Malariatherapie in der Früh- oder Latenzperiode der Syphilis Verlauf und Gestaltung der Infektion derart modifiziert werden, daß die Gefahr der späteren Metalues des Nervensystems eine erhebliche Einschränkung erfahren oder daß überhaupt eine prophylaktische Einwirkung im Sinne einer Hintanhaltung metasymphilitischer Erkrankungen, insbesondere der progressiven Paralyse, erfolgen würde?

Was die erste Frage anbelangt, so ist es den Syphilidologen schon lange bekannt, daß fieberhafte akute Infektionskrankheiten auf die verschiedenen Stadien der Lues eine heilsame Wirkung ausüben können. In der Literatur sind Beobachtungen über günstige Beeinflussung und rasches sowie völliges Verschwinden von Primäraffekten, sekundären Exanthemen und tertiären Veränderungen (wie Gummen, ulcerösen oder serpiginösen Syphiliden) im Gefolge von Erysipel, Typhus, Variola, Skarlatina, Masern, Pneumonie, Malaria, akutem Gelenksrheumatismus und dergleichen zu wiederholten Malen niedergelegt worden. Von den vielen Autoren, die derartige Beobachtungen angestellt oder dieser Erfahrungstatsache Erwähnung getan haben, seien nur einige genannt:

FINGER, GÄRTNER, JOSEPH, KAPOSI, KAUFMANN<sup>1)</sup>, KYRLE, LANG, STRASSER, STÜCKGOLD<sup>1)</sup>). Während die einen dabei Rezidive wieder auftreten sahen, stellten die anderen, und zwar ein Großteil der Autoren, dauerhafte Heilung derluetischen Haut- und Schleimhauterscheinungen fest, speziell in Fällen, in welchen vor dem Auftreten der interkurrenten Infektionskrankheit dem Organismus entsprechende Depots von spezifischen antisyphilitischen Mitteln einverleibt worden waren. Die klinische Beobachtung des Vorkommens einer heilsamen Einwirkung interkurrierender fieberhafter Erkrankungen auf die syphilitischen Manifestationen der Haut und der Schleimhäute hat später, namentlich unter dem Einfluß der günstigen Ergebnisse der Fiebertherapie bei den metaluetischen Erkrankungen des Zentralnervensystems, zu Vorschlägen und Versuchen einer Behandlung der verschiedenen Stadien der einfachen Lues mittels künstlicher Erzeugung von Fieber geführt (ALMKWIST, BIACH, KYRLE, LUTTHLEN, R. MÜLLER, SCHERBER, STERN, STÜCKGOLD und andere). Insbesondere ist es KYRLE, der die systematische Anwendung fiebererzeugender Maßnahmen in Verbindung mit spezifischen antisyphilitischen Mitteln bei der Luesbehandlung vorgeschlagen hatte und diese kombinierte Therapie bei sekundärer Syphilis und bei latenten Fällen mit schwer beeinflussbaren serologischen Reaktionen seit Jahren in großem Umfang mit Erfolg ausübt. Nach seinen Erfahrungen gelingt es hier mittels Fieberbehandlung, bei gleichzeitiger Verabreichung von spezifischen Mitteln selbst in sehr beschränkten Quantitäten, „mit denen sonst wohl niemals ein befriedigender Endeffekt erzielt werden könnte, Kranke symptomfrei und Wassermann-negativ zu machen“.

Es lag nunmehr nahe, in der Früh- und Latenzperiode der Syphilis auch Versuche mit der Malariaimpfbehandlung anzustellen. PILCZ hat — allerdings nur vom Gesichtspunkte der Möglichkeit eines Schutzes vor der Metalues — einer diesbezüglichen Anregung seinerzeit gelegentlich Ausdruck verliehen. Als konsequenter Vertreter der Kombination spezifischer mit unspezifischen Reizmitteln in der Syphilistherapie hat es nun KYRLE, angesichts der zunehmend günstigen Erfolge der Malariabehandlung bei der Metalues des Nervensystems, unternommen, dieses Verfahren auch bei gewöhnlicher Lues in Anwendung zu bringen. Er äußert sich über den Grund, der für ihn in dieser Hinsicht maßgebend war, folgendermaßen: „Hauptsächlich war es die Erkenntnis unserer therapeutischen Hilflosigkeit in gewissen Fällen von Lues, die Erkenntnis, daß wir heute eigentlich genau so wenig wie vor 20 Jahren . . . einen Kranken, der über die Primärperiode hinausgekommen, . . . sicher vor späteren Komplikationen, vor allem vor jenen des Zentralnervensystems, zu bewahren und schützen vermögen — mit anderen Worten, die Er-

<sup>1)</sup> In den Dissertationen von KAUFMANN und STÜCKGOLD findet sich eine eingehende Zusammenstellung der einschlägigen Literaturangaben.

kenntnis, daß das Problem einer sicheren Sterilisation sekundär Syphilitischer und damit zugleich das einer sicheren Prophylaxe syphilogener Spätnervenerkrankungen trotz Wassermann- und Liquordiagnostik, trotz Salvarsan und Wismuth, trotz endolumbaler Behandlung und anderem mehr noch immer der Lösung harret.“ Die ersten Behandlungsversuche wurden von ihm vor mehr als zwei Jahren in Angriff genommen und seither wurden an der I. Wiener Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten an einem Syphilitikermaterial von bereits 500 Fällen Malariaimpfungen ausgeführt, über deren therapeutische Ergebnisse KYRLE auf dem vorjährigen Münchner Dermatologenkongreß im Mai 1923 und neuerdings in der gemeinsamen Sitzung der Neurologen, Psychiater und Syphilodologen der Naturforscher- und Ärztetagung in Innsbruck Ende September 1924 Mitteilung machte.

Es waren zunächst alte und ältere Luesstadien mit positiven Liquorbefunden ohne Ausfallserscheinungen von seiten des Nervensystems, die zur Malariabehandlung herangezogen wurden. Dieses Material ist durch 250 Fälle repräsentiert. KYRLE führt aus, daß ihm bisher bei keiner der verschiedenen, im Laufe der letzten sechs Jahre bezüglich ihrer Einwirkung auf pathologisch veränderten Liquor erprobten Behandlungsmethoden „so gleichmäßig gute und sichere Resultate begegnet sind“, als bei dem kombinierten Malariasalvarsanbehandlungsverfahren. Es trat regelmäßig eine deutliche Beeinflussung des Liquorbefundes im Gefolge der Kur ein. Dieselbe war um so ausgeprägter, je jüngeren Datums die Lues war; zwei bis vier Jahre alte Fälle boten natürlicherweise bessere Aussichten dar, als solche mit fünf bis acht Jahre alter Syphilis. Namentlich ging die Lymphozytose immer wieder zur Norm zurück. Unter den beeinflussten Fällen befanden sich auch solche, die vorher Jahre hindurch in intensivster Weise mittels aller möglichen Methoden (beispielsweise mit über 30 g Neosalvarsan nebst Quecksilber, Bismut im Verlaufe von etwa zwei Jahren) unter Kontrolle der Zerebrospinalflüssigkeit behandelt wurden, „ohne daß sich der Liquor und im besonderen die hohe Zellzahl auch nur irgendwie geändert hätten“. Bei älterer Lues bedarf es nach Abschluß der Behandlung oft einer längeren Zeit — manchmal auch drei bis vier Monate — bis die pathologischen Reaktionen sich zurückbilden. Die erzielte Besserung ist aber nach den bisherigen Erfahrungen eine anhaltende. Es ist bis zum Bericht noch in keinem der behandelten Fälle ein Rückfall beobachtet worden. Außer den älteren wurden frische Syphilitiker systematisch der Malaria-Neosalvarsanbehandlung<sup>1)</sup> unter-

<sup>1)</sup> Die Behandlungsprozedur besteht darin, daß die Patienten zuerst innerhalb vier Wochen in einer Reihe von intravenösen Injektionen eine Gesamtmenge von etwa 3 g Neosalvarsan (oder auch darüber) bekommen, worauf die Malariakur in üblicher Weise erfolgt; anschließend an die durchgeführte Malariakur werden wieder eine Reihe von intravenösen Neosalvarsaninjektionen (wenigstens die Gesamtdosis von 3 g innerhalb vier Wochen) verabreicht.

zogen. Und zwar sowohl solche Fälle, die Liquoranomalien aufwiesen, als auch sekundäre Luetiker überhaupt, also auch solche, die zur Zeit der Beobachtung noch frei von pathologischen Liquorveränderungen waren. KYRLE ging dabei von der Vorstellung aus, „auf diesem Wege vielleicht endgültig über die Meningorezidiven hinwegzukommen“. Es war in Anbetracht der so ausgesprochenen Erfolge der Behandlungsmethode bei bereits vorhandenen Liquorveränderungen bzw. bei entwickelter Meningealaffektion zu erwarten, daß der Effekt bei frischer Lues, wo die Meningen, wenn sie auch schon Spirochäten beherbergen, noch nicht aktiv in Mitleidenschaft gezogen sind, ein um so tiefergreifender sein, daß es um so sicherer gelingen wird, das Schicksal der Infektion im ganzen völlig zu beherrschen. Die Zahl der behandelten Sekundärluetiker beläuft sich bereits auf mehr als 250 Fälle. Die therapeutische Wirksamkeit der Malaria-Salvarsankur war hier eine außerordentlich auffällige. KYRLE schreibt darüber, „daß die Resultate alles übertreffen, was wir mit den bisher in der Klinik geübten Methoden erzielen konnten“. Als hervorstechendstes Moment hebt er den Mangel an Rezidiven sowohl klinischer als auch serologischer Art nach einmaliger Behandlung hervor. Unter 205 mit Malaria behandelten Sekundärluetikern des ersten Krankheitsjahres kamen bisher nur drei klinische Rezidive zur Beobachtung, und dies bei Fällen, welche die Kur nicht bis zum Ende durchmachten. In einem Falle trat eine echte Reinfektion ein. Bei den Sekundärluetikern mit Liquorveränderungen hatte die Behandlung gleichfalls in keinem Falle versagt; es erfolgte stets ein völliges Abklingen der Liquorsymptome. KYRLE faßt seine Erfahrungen mit der Malaria-Neosalvarsanbehandlung des Früh- und Latenzstadiums der Syphilis dahin zusammen, daß das Malariaverfahren den sonst üblichen Behandlungsmethoden weit überlegen und daß ihm keine bekannt ist, die der Leistungsfähigkeit der Malariatherapie gleichkommt.

Es ist nun die Frage zu beantworten, ob nicht durch eine geeignete Anwendung der Malariabehandlung in der Frühperiode oder auch in der Latenzzeit der Syphilis die Möglichkeit der Erzielung einer wirksamen Prophylaxe gegen den Ausbruch späterer metaluetischer Erkrankungen des Nervensystems, namentlich der progressiven Paralyse, gegeben wäre. Diese Frage wird naturgemäß nur die Zukunft endgültig entscheiden können, wenn einmal zwischen den im Frühstadium nach den bisherigen Methoden behandelten Syphilitikern und den malariabehandelten Luetikern ein ausgesprochener Unterschied in der Häufigkeit der Paralysemorbidität sich ergeben sollte. Theoretisch lassen sich aber für diese Möglichkeit bereits einige verwertbare Anhaltspunkte heranziehen.

So haben MATTAUSCHEK und PILCZ bei der Verfolgung der Schicksale von 4134 luetisch infizierten und militärärztlich behandelten österreichischen Offizieren und statistischer Berechnung des Prozentsatzes der

Erkrankungen an progressiver Paralyse (4.67%) die auffällige Beobachtung gemacht, daß von 241 Luetikern, welche in den ersten Jahren nach der syphilitischen Ansteckung eine akute fieberhafte Infektionskrankheit wie Malaria, Erysipel, Pneumonie usw. überstanden hatten, kein einziger nachher eine Paralyse bekam, während nach dem für das Gesamtmaterial errechneten Erkrankungssatze für diese Luetikerzahl neun bis zwölf Paralysefälle zu erwarten gewesen wären; hingegen fand sich bei keinem der später zu Paralytikern gewordenen Fälle in der Vorgeschichte eine interkurrente fieberhafte Infektionskrankheit nach der Aquisition der Syphilis. Die beiden Autoren sprechen auf Grund ihrer Feststellung die Ansicht aus, daß das Durchmachen einer der genannten fieberhaften Krankheiten während der ersten Zeit nach der syphilitischen Infektion die Wahrscheinlichkeit einer späteren Paralyseerkrankung herabsetzen dürfte.

Nun darf es hier freilich nicht unerwähnt bleiben, daß KIRSCHBAUM in dem zahlreichen Paralytikermaterial der Hamburger psychiatrischen Klinik und Anstalt zehn Paralysefälle (frühere Seeleute) feststellen konnte, die laut anamnestischer Angabe in der Sekundärperiode eine natürliche Malariainfektion durchgemacht hatten, ohne daß dadurch der spätere Ausbruch der paralytischen Erkrankung verhindert wurde<sup>1</sup>). Auch ich habe in unserem sehr umfangreichen Paralytikeraufnahmematerial einzelne derartige Fälle angetroffen<sup>2</sup>). Sie waren aber, obgleich wir aus mehrfachen Gründen sehr sorgfältig danach geachtet haben, derart selten, daß sie in Anbetracht der Größe des Beobachtungsmaterials kaum in die Wagschale fallen und der Richtigkeit des vorher angeführten PILCZ-MATTAUSCHEKSCHEN statistischen Ergebnisses im wesentlichen keinen Abbruch tun können. Denn es ist ja kaum zu erwarten, daß die vermutliche prophylaktische Wirkung einer während der Frühsyphilis überstandenen interkurrenten akuten Infektionskrankheit etwa in allen Fällen schlechthin erfolgen wird.

Es ist weiters bekannt, daß in den Tropen und Subtropen mit ihren endemisch und epidemisch weitverbreiteten verschiedenen Infektionskrankheiten (Malaria, gelbes Fieber usw.) der außerordentlichen Häufigkeit der Syphilis unter der einheimischen Bevölkerung eine erstaunliche Seltenheit der Erkrankung an progressiver Paralyse und Tabes gegenübersteht. Mitteilungen über das seltene Vorkommen oder Fehlen von meta-

---

<sup>1</sup>) Es verhinderte die seinerzeitige natürliche Malariainfektion keineswegs das Angehen der therapeutischen Impfmalaria, die in mehreren dieser Fälle eine gute Remission erzeugt hatte.

<sup>2</sup>) Allerdings ließ sich in diesen Fällen das für die Frage der prophylaktischen Wirkung gewiß nicht zu unterschätzende Moment des Verlaufes und der Dauer der seinerzeitigen natürlichen Malariainfektion im Wege anamnestischer Auskunft nicht mit Sicherheit eruieren.

luetischen Krankheiten des Nervensystems, besonders der Paralyse, unter den Eingeborenen der heißen und warmen Länder mit ausgedehnter syphilitischer Durchseuchung sind in der Literatur reichlich anzutreffen (v. DÜRING, FINUCANE, GROBER, HÄRLE, HOLZINGER, JAMIN, JEANSELME, KRAEPELIN<sup>1</sup>), KÜLZ, LACAPÈRE, LEREDDE, MENDELSON, MOREIRA, MOUCHET, NEUKIRCH, RASCH, RÉVÉSZ, ROY, RÜDIN, TRAVAGLINO, URSTEIN, ZIEMANN u. a.<sup>2</sup>). Erst kürzlich teilte HEINEMANN (Ostküste Sumatras) mit, daß bei den mit Syphilis stark infizierten Javanen progressive Paralyse und Tabes nicht beobachtet werden (während bei Europäern mit dortzulande aquirierter Lues beide metasymphilitischen Manifestationen vorkommen) und erblickt in der unter dem javanischen Werkvolk verbreiteten Malaria einen der Gründe für einen besseren Schutz des Zentralnervensystems bei den Javanen gegen die metaluetische Erkrankung. Ferner hat BEROWITZ unlängst berichtet, daß er in Hainan (China), wo bei 50 bis 60 % der Bevölkerung Syphilis in verschiedenen Formen und Stadien sich vorfindet und unter 3 Millionen Einwohnerschaft zirka 90 % im Laufe eines Jahres Malariaanfalle haben und wahrscheinlich alle in ihrem Organismus Plasmodien beherbergen, während eines achtjährigen Aufenthaltes keine progressive Paralyse gesehen und im ganzen nur 2 oder 3 Fällen von Tabes begegnet habe. Er legt sich die Frage vor, ob nicht etwa die allgemeine (aktive und inaktive) Infektion mit Malaria eine Invasion der Spirochäten in das Gewebe des Nervensystems vorbeuge. Und in jüngster Zeit haben KIRSCHNER und VAN LOON für Niederländisch-Indien festgestellt, daß während die Durchschnittsaufnahmeziffer der europäischen Paralytiker der dortigen Anstalt in den letzten fünf Jahren 9.1% betrug, sie für die asiatischen Paralysekranken sich nur auf 2.9% belief, daß somit die Zahl der metaluetischen Affektionen des Nervensystems bei den europäischen Patienten etwas mehr als dreimal so groß ist als die bei den einheimischen, wozu noch kommt, „daß die Europäer größtenteils nach Ablauf der durchschnittlichen Paralyseinkubationsdauer . . . Indien bereits verlassen haben“. Die beiden Autoren erklären sich die Seltenheit der Paralyse unter der eingeborenen Bevölkerung Niederländisch-Indiens als Folge des Einflusses der unter derselben verbreiteten fieberhaften Krankheiten, unter denen die Malaria im Vordergrunde steht.

In Anbetracht der heute unbestrittenen erfolgreichen Einwirkung der Malariaimpfbehandlung auf die progressive Paralyse und die Metalues des Nervensystems überhaupt und der in jüngster Zeit an einem großen Beobachtungsmaterial nachgewiesenen Heilwirkung des Malariaverfahrens

<sup>1</sup>) KRAEPELIN fand unter 370 Geisteskranken auf Java keine Paralyse.

<sup>2</sup>) Es soll natürlich nicht verschwiegen werden, daß diesen Mitteilungen auch einige widersprechende Angaben gegenüberstehen (VAN BRERO, GANS, ENGELHARD).

auf die Früh- und Latenzstadien der Syphilis, ist die Annahme einer kausalen Beziehung zwischen der weiten endemischen und epidemischen Verbreitung fieberhafter Infektionskrankheiten unter den Eingeborenen der tropischen und subtropischen Länder und der Seltenheit oder dem Fehlen von metaluetischen Erkrankungen unter denselben trotz ihrer starken syphilitischen Verseuchung — gegenüber den verschiedenen, zur Erklärung dieses eigenartigen Verhaltens geäußerten Theorien — wohl am meisten naheliegend. Eine derartige Annahme erfährt durch die oben erwähnte statistische Feststellung von PILCZ und MATTAUSCHEK eine entsprechende Stütze. Es würde sich demnach die plausible Schlußfolgerung ergeben, daß die therapeutische Erzeugung einer Impfmalaria im Frühstadium oder auch in der Latenzperiode der Syphilis zugleich eine prohibitive Wirkung hinsichtlich der späteren Entwicklung einer Metalues bzw. einer progressiven Paralyse entfalten könnte. Diese Schlußfolgerung einer Paralyseprophylaxe durch Malariatherapie der einfachen Syphilis ist vorläufig nur eine aprioristische. Den Nachweis ihrer Richtigkeit kann lediglich die Zukunft erbringen.

### III. Rekurrensimpfbehandlung der Paralyse.

Die Mitteilungen über die Einwirkung der Malaria tertiana auf die progressive Paralyse mußte naturgemäß den Gedanken nahelegen, auch mit anderen Infektionsarten Behandlungsversuche anzustellen. So schlugen eine Reihe von Autoren den im Prinzip gleichen therapeutischen Weg einer Behandlung der progressiven Paralyse mittels künstlicher Erzeugung einer akuten fieberhaften Infektionskrankheit mit Erfolg ein durch Impfung mit dem Erreger des afrikanischen Rekurrensfiebers, der Spirochaeta DUTTONI. Es entstand auf diese Weise etwa zwei Jahre nach Einführung der Malariabehandlung durch WAGNER-JAUREGG die Rekurrensthherapie der Paralyse, die seit 1919 von PLAUT und STEINER, WEYGANDT, MÜHLENS und KIRSCHBAUM, WEICHBRODT, SAGEL, WERNER und andere ausgeführt wurde.

In der neueren Literatur wird öfters der russische Arzt A. ROSENBLUM als Begründer der Rekurrensthherapie der Paralyse bezeichnet und von der ROSENBLUMSCHEN Methode gesprochen. PLAUT und STEINER stellen diese Angabe mit Recht als unzutreffend hin. Auch unseres Wissens hat ROSENBLUM niemals die Paralyse als solche mit Rekurrensimpfung zu therapeutischem Zwecke anzugehen versucht. In der zeitgenössischen Literatur finden sich keinerlei betreffenden Aufzeichnungen. Die Sache scheint — soweit wir orientiert sind — sich folgendermaßen zu verhalten: MOTSCHUTKOFFSKY, ein Epidemiologe, der zu gleicher Zeit und am gleichen Orte (Odessa) wie ROSENBLUM wirkte, hatte, wie er in

einer 1876 im „Centralblatt für die medicinischen Wissenschaften“ erschienenen vorläufigen Mitteilung berichtete (angeregt durch einen Selbstinfektionsversuch von MÜNCH), Übertragungsversuche von Rekurrensblut auf Menschen gemacht. ROSENBLUM, dirigierender Arzt der Irrenanstalt in Odessa, dürfte ihm zu diesem Zwecke Geisteskranke zur Verfügung gestellt haben. Es geschah dies aber anscheinend nicht direkt zu Behandlungszwecken, noch hat ROSENBLUM selber die Überimpfungen vorgenommen. Jedoch boten ihm die überimpften Fälle Gelegenheit zu Beobachtungen über die Einwirkung der inokulierten Infektionskrankheit auf die Psychosen, und er veröffentlichte — wie OKS<sup>1)</sup> mitteilt — dann in russischer Sprache einen Aufsatz „Über die Beziehungen fieberhafter Krankheiten zu Psychosen“, in dem er nebst den neu gewonnenen auch frühere einschlägige Erfahrungen verwertete. B. OKS hat diese Veröffentlichung im Jahre 1880 im „Archiv für Psychiatrie“ (Band 10) unter dem Titel „Über die Wirkung fieberhafter Krankheiten auf Heilung von Psychosen“ in deutscher Sprache referiert und zum großen Teil in wortgetreuer Übersetzung wiedergegeben. Es werden in dem OKSSCHEN Referat die mit Rekurrens geimpften Fälle mit Krankengeschichten einzeln berichtet. Es lagen in allen zwölf Fällen chronische Psychosen vor. Kein Fall wird als Paralyse bezeichnet, noch läßt sich irgend einer derselben im Sinne der heutigen Auffassung als solche ansprechen. Soweit genauere Diagnosen angeführt sind, dürfte es sich nach unserer heutigen Nomenklatur im wesentlichen um Fälle von Dementia praecox und manisch-depressivem Irresein oder um Kombinationen beider gehandelt haben. Während von den rekurrensgeimpften zwölf Fällen bei elf Fällen die Paralyse — soweit es sich klinisch beurteilen läßt — mit Sicherheit auszuschließen ist, könnte in dem zwölften Fall, bei dem die Bezeichnung Dementia angegeben ist, die Möglichkeit einer Paralyse diskutabel erscheinen. Doch wird über das Krankheitsbild dieses Falles im Gegensatz zu allen übrigen Fällen nichts näheres mitgeteilt. Es kann nach alledem von einer Begründung der Rekurrensbehandlung der Paralyse durch ROSENBLUM tatsächlich keine Rede sein.

PLAUT und STEINER haben mit ihren Behandlungsversuchen mittels Einimpfung von Rekurrensspirochäten bei der Paralyse Anfang 1919 begonnen und Ende 1919 zum erstenmal darüber berichtet. Sie sind dabei von der Annahme ausgegangen, daß diese dem Syphilisvirus gruppenverwandtschaftlich nahestehenden Erreger, die an sich im Organismus des Kranken Immunkörper zu erzeugen imstande sind, durch eine unspezifische, nicht allein gegen die Rekurrensspirochäte gerichtete Immunität vielleicht auch einen schädigenden Einfluß auf die Lebensbedingungen der Syphiliskeime im paralytischen Gehirn entfalten könnten. Sie dachten auch an analoge Vorgänge, wie sie bei experimentellen Ver-

<sup>1)</sup> „Oks“ ist anscheinend ein Pseudonym.

suchen mit verschiedenen Trypanosomenarten zur Beobachtung kamen, wonach Infektionen mit einer bestimmten Trypanosomenpezies, beispielsweise der der Dourine, auch eine gewisse Schutzwirkung gegenüber anderen Stämmen, z. B. der Durra und des Mal de caderas, ausübten. Neben der Immunkörperwirkung glaubten sie durch die Kombination Rekurrensspirochäten plus Salvarsan die Möglichkeit einer weiteren Einwirkung auf die Spirochäten der Paralyse zu erlangen. Sie folgten hierbei Überlegungen, die MOLDOVAN hinsichtlich des unterschiedlichen Verhaltens des Salvarsans gegenüber den Naganatrypanosomen und den Spirochäten der Hühnerspirillose in vivo und vitro angestellt hatte. Dieser auffällige Unterschied besteht darin, daß in vivo die Auflösung dieser beiden Erreger durch Salvarsan erfolgt, während sie in vitro unbeeinflußt bleiben. MOLDOVAN erklärt dies durch die Annahme, daß sowohl in vivo als in vitro das Salvarsan von den beiden Spirochätenarten gebunden wird, daß aber dieselben nur im tierischen Organismus die erforderlichen vitalen Kräfte für jene chemische Umwandlung des Salvarsans entfalten, die zwecks Herbeiführung ihrer Auflösung erfolgen müsse. In analoger Weise deuteten die beiden Autoren das refraktäre Verhalten der Spirochaeta pallida gegenüber dem Salvarsan bei der Paralyse als Ausdruck einer biologischen Veränderung, durch welche die Syphilisspirochäten im paralytischen Körper, ähnlich wie die obengenannten Spirochätenarten in vitro, die Fähigkeit einbüßen, die für die therapeutische Wirkung nötigen chemischen Umsetzungen des Salvarsans zu bewirken. Der hypothetische Charakter von derartigen Erwägungen über die pharmakologische Wirkung des Salvarsans war ihnen wohl klar. Es wurde denselben durch die schon zu Beginn ihrer Versuche erfahrene Unbeeinflußbarkeit der Impfrekurrens durch Salvarsan im paralytischen Menschen tatsächlich sehr bald der Boden entzogen.

Mit Berufung auf diese Ausgangsvorstellungen, insbesondere die Idee einer Auslösung von Immunvorgängen bzw. einer Überlagerung der Rekurrensimmunität im Sinne einer Gegenwirkung gegen das Paralysevirus, nehmen PLAUT und STEINER die Priorität der Rekurrens-therapie der Paralyse für sich in Anspruch, erklären, daß diese Behandlungsart mit den Erfahrungen von der Wirkung fieberhafter Erkrankungen auf Psychosen und mit dem Malariabehandlungsverfahren der Paralyse nur sehr lose zusammenhänge, und bezeichnen die durch MÜHLENS, WEYGANDT und KIRSCHBAUM wie auch durch andere Autoren bei der Paralyse mit Rekurrensinfektionen ausgeführten Behandlungsversuche bloß als Nachprüfungen ihrer therapeutischen Rekurrensimpfungen. Demgegenüber weisen WEYGANDT und seine Mitarbeiter darauf hin, daß die letzteren ihnen keineswegs als Ausgang für ihre eigenen Versuche gedient haben, daß vielmehr nach der 1917 durch WAGNER-JAUREGG inaugurierten Malariaimpfbehandlung der Paralyse die Anwendung eines

anderen Impfstoffes entsprechender Herkunft und somit der Rekurrensinfektion nur zu sehr auf der Hand lag, daß ferner WEICHBRODT und JAHNEL unter Einfluß der Erfahrungen mit der Malariaimpfmethode bereits anfangs 1919 der Rekurrensinfektion zu Behandlungszwecken Erwähnung taten und daß all dies die Anregung dazu gegeben habe, daß man in der Hamburger psychiatrischen Klinik seit 4. Juni 1919 neben den malariabehandelten auch eine Reihe von Paralysefällen mit Rekurrens impfte. WEYGANDT beschließt die durch PLAUTS und STEINERS Prioritätsansprüche hinsichtlich der Rekurrensthherapie der Paralyse entstandene Kontroverse mit folgenden Worten: „Meines Erachtens ist nach manchen Vorläufern und Gelegenheitsbeobachtern WAGNER-JAUREGG derjenige, dem der Ruhm einer erstmaligen aktiven Paralysebehandlung durch Übertragung fieberhafter Erkrankungen gebührt, so daß jeder weitere Versuch und jede Modifikation doch mit diesen Versuchen in engem Zusammenhang steht.“

Der von PLAUT und STEINER, WEYGANDT, MÜHLENS und KIRSCHBAUM, WEICHBRODT u. a. für die Rekurrensimpfungen verwendete Spirochätenstamm ist der des afrikanischen Rückfallfiebers (die Spirochäte DUTTONI). Er stammt aus dem Hamburger Tropeninstitut, wo er seit 12 $\frac{1}{2}$  Jahren in Mäusepassagen fortgezüchtet war. Er ist trotzdem für den Menschen infektionstüchtig geblieben, während die europäische Rekurrensspirochäte nach Versuchen von PLAUT und STEINER für therapeutische Impfungen ungeeignet erschien und die beiden ebenfalls in Mäusepassagen gehaltenen Rekurrensstämme des Speyerhauses in Frankfurt a. M. nach WEICHBRODT'S Untersuchungen für den Menschen sich apathogen erwiesen. PLAUT und STEINER haben schon im Jahre 1919 festgestellt, daß die mit dem Hamburger Mäusepassagenstamm im Menschen gesetzten Rekurrensinfektionen durch Neosalvarsanbehandlung nicht zu einem Abschluß zu bringen waren, während sie in dem mit demselben Spirochätenstamm (eventuell auch vom erfolglos salvarsanbehandelten Menschen) infizierten Tierkörper prompt auf Salvarsan reagierten. Dieses Verhalten wurde auch von WEYGANDT, MÜHLENS und KIRSCHBAUM und anderen Autoren bestätigt. Der Versuch, die Salvarsanfestigkeit der verwendeten Rekurrenserreger im Menschenkörper durch Zeckenpassage abzuändern, hatte keinen Erfolg. Es steht das Versagen der Salvarsantherapie bei der künstlichen Rekurrensinfektion des Menschen im Gegensatz zu den allgemeinen Erfahrungen über die gute Wirkung des Salvarsans bei den natürlichen Rekurrenskrankungen, bei denen nach Salvarsaninjektionen die Spirochäten im Blutkreislauf nach MÜHLENS<sup>1)</sup> und Anderen in der Regel zur sicheren Vernichtung kommen und Heilung eintritt. Für die Frage der therapeutischen Verwertung

<sup>1)</sup> Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle und Wassermann, Bd. VII.

der Rekurrensinfektionen ist dies gewiß von nicht zu unterschätzender Bedeutung.

Die Rekurrensimpfungen werden ebenso wie die Malaria-inokulationen gewöhnlich subkutan durchgeführt. Auch intravenöse Impfungen sind in Verwendung, wobei man wie bei der Impfmalaria eine gewisse Verkürzung der Inkubationszeit beobachtet. Intrakutane Impfungen und Skarifikationen gehen gleichfalls an. Auch Einimpfungen in den Liquor waren von positivem Impfergebnis gefolgt.

Die Überimpfungen können in verschiedener Weise vor sich gehen. Es kann ebenso wie bei der Impfmalaria direkt von Patient zu Patient überimpft werden. Verwendet man infiziertes Ratten- oder Mäuseblut, so werden aus dem gereinigten Schwanz der Tiere einige Blutropfen in eine physiologische Kochsalzlösung aufgenommen, bis diese — wie STEINER angibt — einen fleisch- bis dunkelroten Farbton annimmt, und von der gewonnenen Flüssigkeit werden dann ein bis vier oder mehr Kubikzentimeter dem Empfänger subkutan injiziert. Als Verdünnungsflüssigkeit soll nur bei Zimmertemperatur gehaltene und nicht zu warme physiologische Kochsalzlösung benützt werden; destilliertes Wasser oder steriles Brunnenwasser ist dafür nicht geeignet. Auch mit steril aus dem Herzen des Tieres entnommenem (in Kochsalzlösung verdünntem) Blut kann geimpft werden; es soll dies namentlich dort geschehen, wo es auf ein besonders steriles Vorgehen ankommt, beispielsweise bei intravenösen Impfungen oder bei Inokulationen in den Liquor des Kranken. Es kann auch in der Weise geimpft werden, daß eine positive Rekurrensmaus entblutet und mit dem erhaltenen Blut die Injektion vorgenommen wird. Nach subkutaner Injektion des verdünnten Rattenblutes beobachtet man (nach PLAUT und STEINER, ebenso SAGEL) an der Impfstelle recht häufig vorübergehende, wohl auf die stärkere Giftigkeit des Rattenblutes für den Menschen zurückzuführende Schwellungen und Rötungen, die mit geringen Temperatursteigerungen verbunden sein können.

Das rekurrensspirochätenhaltige Blut erhält sich in Natriumcitricum-Lösung tagelang infektionstüchtig. Es konnte in dieser Aufschwemmung von PLAUT und STEINER sowie MÜHLENS und KIRSCHBAUM zu Impfzwecken nach auswärts versandt werden. Auch frisch geimpfte Mäuse und Ratten können über weite Strecken verschickt werden, wobei es sich nach der Angabe von PLAUT und STEINER in solchen Fällen empfiehlt, die Versandtiere, um ihr Eingehen zu verhüten, nicht zu stark zu impfen. Kommen die Tiere nach dem ersten Spirochätenanstieg im Blut an den Versandort an, so kann die Überimpfung auch in fieberfreiem Intervall mit dem mikroskopisch spirochätenfreien Blut erfolgen, da auch dieses noch infektionstüchtig ist. Nachdem PLAUT und STEINER durch positive Liquorüberimpfungen auf Mäuse nachgewiesen haben, daß der Liquor von rekurrensgeimpften Paralytikern noch bis zu 45 bis 51 Tagen nach

dem letzten Fieberanfall infektionstüchtig ist, und nachdem überdies mit dem Gehirn von mit Rekurrens infiziert gewesenen Ratten und Mäusen bis zu 10 bis 12 Wochen (nach BUSCHKE und KRÓÓ bis zu 14 Wochen nach der Infektion) noch auf gesunde Tiere mit Erfolg impft werden kann, besteht so auch die Möglichkeit, Passagetierte zu sparen. Es sind ferner auch Impfversuche mit nach dem UNGERMANN-SCHEN Verfahren hergestellten Kulturen der Rekurrens Spirochäten mit positivem Erfolg ausgeführt worden. Es hat kürzlich ILLERT eine Modifikation des UNGERMANN-SCHEN Kulturverfahrens angegeben und mit seinen Kulturspirochäten gleichfalls positive Impfergebnisse erzielt.

Bei der Rekurrensimpfung beträgt die Inkubationszeit drei bis elf Tage. Die Durchschnittsdauer ist nach SAGEL vier, nach WEICHBRODT fünf Tage. Ein deutlicher Unterschied in der Inkubationsdauer zwischen subkutaner und intravenöser Rekurrensimpfung ist nach WEICHBRODT nicht erkennbar, während dieselbe nach PLAUT und STEINER sich bei intravenöser Verabreichung gegenüber der subkutanen verkürzt. Während bei der Impfmalaria eine sichere Beziehung zwischen Parasitenreichtum des injizierten Impfblutes und Inkubationsdauer nicht zu erweisen ist, sind bei der Rekurrensimpfung nach STEINER experimentelle Beeinflussungen der Inkubationszeit auch bei der subkutanen Verabreichung des Impfmateriales insofern möglich, als Injektionen eines verdünnten Impfstoffes ein längeres Inkubationsstadium aufweisen. Auch nach WEICHBRODT scheint die Zahl der injizierten Rekurrens Spirochäten für die Inkubationsdauer eine Rolle zu spielen.

Die Fieberanfälle verlaufen bei der Impfrekurrens durchaus unregelmäßig. Die Abstände zwischen denselben sind sehr verschieden. Es werden fieberfreie Intervalle bis zu 48 Tagen und auch mehr und eine Gesamtlänge der Fieberperioden bis zu einigen Monaten angegeben. Die Fieberanfälle setzen plötzlich unter steilem Temperaturanstieg, manchmal mit ausgesprochenem Schüttelfrost ein. Die Dauer der einzelnen Anfälle kann auf ein bis fünf Tage sich erstrecken. Die Entfieberung erfolgt in kritischem Absturz, bisweilen unter starkem Schweißausbruch. Im allgemeinen kommt es nach PLAUT und STEINER zu drei bis vier oder auch mehr Anfällen; ausnahmsweise traten nur zwei Rekurrensanfälle auf, während die von ihnen beobachtete Maximalzahl der Anfälle neun betrug. MÜHLENS und KIRSCHBAUM geben an, daß die meisten der rekurrensgeimpften Kranken der Hamburger psychiatrischen Klinik drei bis fünf Fieberanfälle von meist zwei- bis viertägiger Dauer, einer nur zwei, einer sechs Anfälle hatten. SAGEL gibt die größte Anfallszahl mit zehn an. Die bei seinen Kranken erreichten verschiedenen Höchsttemperaturen variierten zwischen 39.9<sup>0</sup> und 42<sup>0</sup> C und zeigten sich bald beim ersten, bald bei irgend einem anderen, manchmal beim letzten Fieberanfall. Nach WEYGANDT, MÜHLENS und KIRSCHBAUM sind die Fieberanfälle bei der

Impfreakurrens seltener und die Temperaturanstiege bei denselben meist weniger hoch als bei der Impfmalaria. Auch WEICHBRODT sah nur selten Temperaturen um  $41^{\circ}$ , meist blieben sie unter  $40^{\circ}$ . Besonders die späteren Fieberanfälle zeigen niedrigere Fiebertemperaturen. STEINER unterscheidet in seinem Material zwei Fieberverlaufstypen: Erstens einen Typus, bei dem die Fieberanfälle in charakteristischer Weise mit entsprechendem Verhalten der Temperaturkurve und steilem kritischen Abfall derselben unter Schweißausbruch usw. erfolgten und bei dem es meist auch bei den späteren Anfällen noch zu gut abgegrenzten Fieberschüben kam. Zweitens einen Typus, bei welchem schon die anfänglichen Fieberanfälle keine beträchtliche Temperaturhöhe erreichten und bei dem in den späteren Fieberstadien bloß ganz niedere, über längere Zeitperioden (8 bis 10 bis 14 Tage) hinweg sich erstreckende Temperaturen zwischen  $37.5^{\circ}$  und  $38^{\circ}$  bestanden. Er führt diesen zweiten Typus auf eine allgemeine Abwehrschwäche des Organismus zurück, eine Annahme, die mir nicht ganz plausibel erscheint, weil nicht zu verstehen wäre, warum diese Abwehrreaktionsschwäche, falls sie eine allgemeine ist und mit der Eigenart des Organismus als solchen zusammenhängt, sich hier gegen die Rekurrensinfektion um so viel häufiger geltend machen sollte im Vergleich zu der relativen Seltenheit, mit der sie etwa bei der Malariainfektion in Erscheinung tritt. Um annähernd gleiche Werte der Fieberleistung wie bei der Malariabehandlung auch bei der Rekurrensimpfung zu erzielen, ist STEINER in letzter Zeit gemeinsam mit STEINFELD auf Grund der Erfahrung, daß in Mäuseversuchen Superinfektionen leicht zu erzielen sind, dazu übergegangen, auch bei rekurrensgeimpften Paralytikern in der Inkubationsperiode entweder an einzelnen oder an verschiedenen aufeinanderfolgenden Tagen multiple Impfungen mit verschiedenen Rekurrensspirochäten vorzunehmen. Es wurde mit dieser Modifikation eine Abänderung des Fieberverlaufes in Form höherer und kontinuierlicher Temperaturen erzielt. Weitere einschlägige Versuche sind noch im Gange.

Die Impfreakurrens ist im allgemeinen eine gutartige Infektion und verläuft gewöhnlich ohne Zwischenfälle. Das Krankheitsbild ist ein mittelschweres. Während der Fieberperiode tritt manchmal ein Ikterus auf, der sich dann von selber verliert. Milzschwellungen sind selten und nur mäßigen Grades. Öfters findet sich eine geringe Resistenz und Druckempfindlichkeit der Leber. PLAUT und STEINER haben auf das Vorkommen einer „Rekurrensneurorezidive“ aufmerksam gemacht. Sie wurde auch von WERNER beobachtet. Sie stellt angeblich eine harmlose Komplikation dar und bildet sich spontan wieder völlig zurück. Bisweilen zeigt sich während des Fieberverlaufes eine vorübergehende Konjunktivitis. Gelegentlich wird ein Herpes beobachtet. Nach SAGEL findet sich während eines Rekurrens-Fieberanfalles oder kurz vor demselben eine erhebliche Leukozytenzunahme, die besonders im zweiten Teil desselben, namentlich kurz

vor der Krise, ihren Höhepunkt erreicht, um dann steil abzustürzen. Nach WEICHBRODT ist jedoch nicht bei jeder Rekurrenserkrankung eine deutliche Hyperleukozytose zu sehen.

Im Gegensatz zu den natürlichen Rekurrensinfektionen erweist sich die Impfrekurrens (speziell der verfügbare afrikanische Rekurrensstamm des Hamburger Tropeninstitutes) im paralytischen Organismus gegenüber Neosalvarsan und Silbersalvarsan sehr resistent und durch dasselbe im wesentlichen unbeeinflussbar. Es treten trotz ausgiebiger Salvarsanbehandlung Relapse auf. Es scheint aber die Impfrekurrensinfektion besonderer spezifischer Behandlungsmaßnahmen nicht zu bedürfen, da die Patienten die Rekurrensanfälle gewöhnlich von selbst überstehen. Dennoch ist die Unmöglichkeit, das Rekurrensfieber — wie es bei der Impfmalaria der Fall ist — beliebig abubrechen, als Nachteil der Methode anzusehen.

SAGEL hat angegeben, daß er bei zwei Kranken, bei denen die Rekurrensfieberattacken sich häuften, sehr rasch aufeinanderfolgten und den Allgemeinzustand in bedenklicher Weise ungünstig beeinflussten, mit je zweimaliger Anwendung der Immunvollvakzine „Omnadin“ das Fieber nach wenigen Stunden zum Verschwinden bringen konnte. Er weist darauf hin, daß in ähnlichen Fällen inaktiviertes Rekurrens-Rekonvaleszentenserum zu versuchen wäre.

Während der Fieberperiode erfordert die Herztätigkeit eine entsprechende Kontrolle; es empfiehlt sich, bei hohen Fieberanfällen Herzmittel zu verabreichen.

Salvarsanpräparate werden von den Rekurrenskranken im allgemeinen gut vertragen. Man kann daher die Rekurrensbehandlung mit einer Salvarsantherapie verbinden. Es scheint jedoch durch diese Kombination der therapeutische Effekt keineswegs entscheidend beeinflusst zu werden. Bei einem Vergleich der mit und der ohne Salvarsanverabreichung rekurrensbehandelten Paralytiker haben PLAUT und STEINER festgestellt, „daß kein wesentlicher Unterschied in der Zahl und der Ausgiebigkeit der Remissionen zwischen beiden Gruppen hervortrat“.

WEICHBRODT hat zur Verstärkung der Rekurrens therapie — statt der spezifischen — eine andere unspezifische Behandlungsmaßnahme hinzugefügt, und zwar wählte er auf Grund gemeinsam mit BIELING durchgeführter experimenteller Untersuchungen eine Aufschwemmung abgetöteter X 19-Bazillen. Es wird dabei folgendermaßen vorgegangen: Gleich nach dem Abklingen des zweiten Rekurrensanfalles bekommt der Patient je nach dem Kräftezustand intravenös 0·1 bis 0·2  $cm^3$  dieser Aufschwemmung, nach 48 Stunden 0·3 bis 0·5  $cm^3$  und nach weiteren 48 Stunden 0·5 bis 0·8  $cm^3$ ; ungefähr eine Stunde nach der Injektion setzt ein heftiger Schüttelfrost ein, wobei die Temperatur auf 39 bis 41° steigt, um in zirka zwölf Stunden zur Norm zurückzukehren; während dieser fünf Tage sollen

Herzmittel gegeben werden. Über die Erfolge dieses therapeutischen Verfahrens wird noch kein Urteil abgegeben, da das betreffende Material zu gering ist.

Die künstliche Rekurrensinfektion hinterläßt im Gegensatz zur Impfmalaria eine absolute und anscheinend lang dauernde Immunität. Nach WEICHBRODT gelangen Reinfektionen bis zu 18 Monaten nach der ersten Infektion nicht. Nach STEINER ist es bisher innerhalb eines Zeitraumes von  $2\frac{1}{2}$  Jahren zwischen der Erstinfektion und der Neuimpfung in keinem Fall gelungen, Reinfektionen zu setzen. WEICHBRODT hat ferner den für die Frage der Rekurrensimmunität interessanten Befund erhoben, daß Blut und Liquor von Kranken, die eine Rekurrensinfektion überstanden haben, bei einer Maus eine Infektion zu verhindern oder zu verzögern vermögen, wobei das Serum zumeist einen stärkeren Schutz gibt als der Liquor<sup>1)</sup>. Eine natürliche Immunität scheint hingegen bei der Rekurrens nicht vorhanden zu sein oder zumindest ein sehr seltenes Vorkommnis darzustellen. Bei einem Kranken PLAUTS und STEINERS, der auf mehrfache Rekurrensimpfungen nicht angesprochen hatte, stellte sich nach weiteren Nachforschungen heraus, daß derselbe bereits früher in einem anderen Orte mit Rekurrens infiziert worden war. Jedoch ließ sich bei einem anderen erfolglos geimpften Falle eine vorausgegangene Rekurrensinfektion nicht eruieren.

PLAUT und STEINER hatten nach ihrer ersten Veröffentlichung im Jahre 1919 von einem weiteren ausführlichen statistischen Bericht über die von ihnen mit Rekurrens behandelten Fälle Abstand genommen, um einen längeren Beobachtungszeitraum zu gewinnen. Aus einer kürzlich von STEINER mitgeteilten Zusammenstellung der in der Münchner und Heidelberger psychiatrischen Klinik in den Jahren 1919 bis 1922 (die Fälle des Jahres 1923 und der folgenden Zeit werden noch nicht verwertet) rekurrensbehandelten Fälle ist zu entnehmen, daß in dieser Zeitperiode insgesamt 101 Fälle von progressiver Paralyse, Tabes dorsalis, Lues cerebrospinalis mit Rekurrens Spirochäten geimpft worden waren; und zwar wurden 1919 10 Fälle, 1920 24 Fälle, 1921 38 Fälle und 1922 29 Fälle behandelt. In den ersten Behandlungsjahren wurde zum Zwecke eines entsprechenden Überblickes der therapeutischen Ergebnisse wahllos vorgegangen und auch bei vorgeschrittenen Stadien der Erkrankung die Behandlung durchgeführt. Von dem gesamten Beobachtungsmaterial (bis Ende 1922) werden 83 Fälle statistisch verwertet, und zwar 76 Paralyse- und sieben Tabesfälle. Von den Paralysen leben 34 frei, 25 befinden sich in Anstalten, 17 sind gestorben. Von den 34 freilebenden Fällen zeigen

---

<sup>1)</sup> PLAUT und STEINER geben allerdings an, daß wirkliche Immunitätsreaktionen weder mit dem Serum noch mit dem Liquor der mit Rekurrens geimpften und erkrankten Fälle nachweisbar wären.

26 sehr gute bzw. volle Remissionen, zwei unvollständige Remissionen, drei sind stationär und drei progredient. Von den 25 in Anstalten befindlichen Fällen ist einer in sehr guter Remission, kann aber aus äußeren Verhältnissen nicht entlassen werden, einer ist in unvollständiger Remission, 19 sind stationär und vier progredient. PLAUT und STEINER heben an ihrem Behandlungsmaterial die relative Häufigkeit der klinischen Stillstände, ferner die beträchtliche Anzahl von Remissionen, darunter solchen von längerer Dauer, als auffällig hervor. Selbst unter den 17 verstorbenen Fällen wiesen weit über die Hälfte zwar unbeständig gewesene, aber doch teilweise recht weit gegen die Gesundung gerichtete Remissionen auf. Von den acht statistisch verarbeiteten Fällen des Jahres 1919 zeigt einer eine volle Remission von bereits mehr als vierjähriger Dauer. Von den 18 verwerteten Fällen des Jahres 1920 sind zur Zeit des Berichtes acht in sehr guter Remission von bereits dreijähriger Dauer und versehen ihren Beruf. Es ist bemerkenswert, daß unter den stationären Fällen einzelne ein atypisches klinisches Bild mit Sinnestäuschungen und systematisierten Wahnideen paranoiden Inhaltes darboten.

Ebenso wie bei dem Malariaimpfverfahren hat sich auch bei der Rekurrensbehandlung herausgestellt, daß der Erfolg der Therapie keineswegs von bestimmten Typen der Paralyse besonders abhängig ist, sondern daß — mit Ausnahme der galoppierenden Form — die verschiedenen klinischen Verlaufsformen durch die Behandlung zu beeinflussen waren<sup>1)</sup>. Es hat sich ferner in analoger Weise wie bei der Malariatherapie auch in den rekurrensbehandelten Fällen ein deutlicher Parallelismus zwischen dem therapeutischen Erfolg und der Paralyse-dauer ergeben. Je früher das Stadium der paralytischen Erkrankung zur Zeit der Inangriffnahme der Behandlung war, desto besser waren die Erfolgsaussichten derselben. Je vorgeschrittener die Paralyse war und je länger ihr Bestehen, desto ungünstigere Behandlungsergebnisse resultierten. In terminalen Fällen scheint die Rekurrens-therapie das Ende eher zu beschleunigen. Es sind bei solchen Spätformen der Paralyse die Fieberkurven auch besonders unregelmäßige und ganz niedrige gewesen.

Die Häufigkeit und die Höhe der einzelnen Fieberanfälle erschien (nach PLAUT und STEINER) bei der Rekurrensbehandlung für den Eintritt, Nachhaltigkeit und Güte der Remission nicht von ausschlaggebendem Einfluß. Allerdings war in einem Fall, in dem es zu neun hohen Fieber-

---

<sup>1)</sup> Auch die wenigen von PLAUT und STEINER mit Rekurrens behandelten Fälle von Tabes dorsalis wurden günstig beeinflußt, insbesondere wurden oft schon jahrelang bestehende lanzinierende Schmerzen zum Schwinden gebracht. Es steht dies im Einklang mit der so häufigen günstigen Beeinflussbarkeit der tabischen Reizerscheinungen, namentlich der gastrischen Krisen und lanzinierenden Schmerzen, durch die Malariaimpfbehandlung.

anfällen kam, eine besonders nachhaltige und weitgehende Remission zu vermerken. Eine entsprechende Durchsicht des Behandlungsmaterials ließ keinerlei Anhaltspunkte für die Annahme eines bestimmten Agens erkennen, das für das therapeutische Ergebnis verantwortlich wäre. Es ließ sich unter anderem auch zu dem Alter der ursprünglichen syphilitischen Infektion, zu den früher durchgemachten Behandlungen usw. keine Beziehung auffinden. Um der Frage nachzugehen, ob nicht die therapeutische Anwendung bestimmter Stämme der zur Verfügung stehenden afrikanischen Rekurrensspirochäten irgendwelche Vorzüge vor anderen Stämmen oder günstigere Heilungsaussichten bieten würde, haben PLAUT und STEINER versucht, durch Behandlung der Rekurrensspirochäte mit paralytischem Liquor eine Gewöhnung der ersteren an den letzteren zu erzeugen, um vielleicht bei einem so veränderten Stamm bessere Aussichten für die Therapie zu schaffen. Sie gingen dabei in der Weise vor, daß sie die aus einem Paralytikerliquor auf die Maus inokulierten Rekurrensspirochäten von Tier zu Tier in vielen Passagen weiterimpften und dabei als Verdünnungsflüssigkeit für das zu übertragende Mäuseblut statt physiologischer Kochsalzlösung immer paralytischen Liquor verwendeten. Es zeigte sich aber, daß mittels eines so beeinflussten Rekurrensspirochätenstammes keine besseren Resultate als vorher zu erzielen waren. Auch bietet die klinische Beobachtung keinen Anhaltspunkt dafür, daß für die Remissionsergebnisse die besondere Art der Rekurrensstämme irgendwie maßgebend wäre.

In der psychiatrischen Klinik in Hamburg wurden von WEYGANDT, MÜHLENS und KIRSCHBAUM 1919/1920 zwölf Paralysefälle mit dem afrikanischen Rekurrensstamm behandelt. Davon bekamen neun Fälle verschiedengradige Remissionen, die nach der Veröffentlichung KIRSCHBAUMS und KALTENBACHS aus dem Jahre 1923 alle bereits das dritte und vierte Jahr fort dauern. Es sind dies scheinbar dieselben Fälle, die WEYGANDT in seiner Malariastatistik aus dem Jahre 1923 mit aufgenommen hat. Er äußert sich über die Rekurrens therapie folgendermaßen: Die Anwendung der Rekurrensinfektion als Behandlungsverfahren hat in Anbetracht ihrer Eigenschaft als Spirillenkrankheit, angesichts der oft sehr hohen Temperaturanstiege bei der natürlichen Rekurrens und der prompten Kupierbarkeit derselben durch Salvarsan besondere Vorzüge erhoffen lassen. Es haben aber die auf Grund theoretischer Erwägungen gehegten therapeutischen Hoffnungen sich nicht erfüllt. WEYGANDT hat sich deswegen vor geraumer Zeit veranlaßt gesehen, von weiteren Rekurrensimpfungen abzusehen und nur mehr die Impfbehandlung mit *Malaria tertiana* an seiner Klinik ausführen zu lassen.

Außer den eben berichteten Erfahrungen aus der Münchner, Heidelberger und Hamburger psychiatrischen Klinik liegen noch Ergebnisse über eine Anzahl rekurrensbehandelter Paralysen aus der sächsischen

Heil- und Pflegeanstalt Arnsdorf in zwei Veröffentlichungen von SAGEL vor. Aus diesen geht hervor, daß vom Herbst 1921 bis Ende 1923 in der Anstalt 72 Paralysen verschiedenen Alters und Grades und verschiedener Verlaufsart mit Rekurrensimpfung behandelt wurden. Davon waren 17 zur Zeit der Veröffentlichung noch nicht abgeschlossen. Von den demnach statistisch in Betracht gezogenen 55 Fällen sind 24, d. s. 43·6%, arbeitsfähig nach Hause entlassen worden, sieben, d. s. 12·7%, wurden soweit gebessert, „daß sie auf der Abteilung sich in nutzbringender Weise betätigen und außer mangelnder Initiative und mäßigem sekundären Schwachsinn nichts Psychotisches bieten.“ Es wurden also insgesamt 56·3% „sozial geheilt bzw. wesentlich gebessert“. Die Remissionen wurden nach dem psychischen Zustande und nach dem Grade der Fähigkeit einer sozialen Betätigung beurteilt. Einige der Behandelten sind bereits 1 bis 1½ Jahre wieder berufstätig. Von Rückfällen ist bei den Entlassenen erst einer bekannt geworden. Die Entlassungen erfolgten durchschnittlich nach 142 Behandlungstagen. Die früheste fand nach 97, die späteste nach 252 Tagen statt. Der früheste Zeitpunkt einer wahrnehmbaren Remission war nach den Beobachtungen an dem verwerteten Material der 28. Behandlungstag. Im allgemeinen machten sich die ersten Anzeichen der Besserung wesentlich später, etwa nach 55 Tagen, bemerkbar. Von neurologischen Symptomen besserten sich die Anisokorie und Störungen der Pupillenreaktion, einmal hörte eine quälende Harnverhaltung nach der Behandlung auf, besonders häufig war eine günstige Beeinflussung der Sprach- und Schriftstörungen zu verzeichnen. Auch serologische Besserungen traten ein. Die Pleozytose ging zurück, die Stärke der Globulinreaktion nahm ab, wiederholt wurde die Wassermannsche Reaktion im Blut und Liquor schwächer, manchmal auch negativ, und vorher paralytische Mastix- und Goldsolkurven näherten sich mehr dem Charakter der Lues latens-Kurve. Ein regelmäßiger Parallelismus zwischen klinischer Besserung und dem Verhalten der biologischen Reaktionen war jedoch nicht festzustellen.

Von ausführlicheren Beiträgen zur Rekurrens-therapie der Paralyse sind noch zwei Mitteilungen von WERNER aus der Irrenabteilung des Stuttgarter Bürgerhospitals und die Veröffentlichungen von WEICHBRODT aus der Frankfurter psychiatrischen Klinik anzuführen.

WERNER hat seit Juli 1922 elf Fälle mit artifizieller Rekurrensinfektion behandelt. Von diesen elf Fällen sind bei drei weitgehende und bis zum Abschluß der Veröffentlichung Mitte 1923 anhaltende Besserungen erzielt worden, in den meisten andern Fällen war ebenfalls eine, wenn auch mitunter nur kurzdauernde, Besserung zu konstatieren. Es trat meist auch eine günstige Beeinflussung der serologischen Befunde im Blut und Liquor oder in beiden auf, doch gingen die Änderungen des serologischen Befundes mit denen des klinischen nicht parallel. Der

Beobachtungszeitraum ist in den Fällen WERNERS für eine abschließende Äußerung noch zu kurz.

Über die Versuche WEICHBRODTS mit der Rekurrensinfektionsbehandlung der Paralyse liegen bisher noch keine statistischen Angaben hinsichtlich der therapeutischen Erfolge vor. In einer seiner einschlägigen Veröffentlichungen heißt es an einer Stelle, daß seine therapeutischen Versuche mit der Rekurrenstherapie der Paralyse noch nicht lange genug zurückliegen, um für die Abgabe eines Urteils über den Wert dieser Behandlungsart ausreichend zu sein, daß wohl hier und dort gute Remissionen zu sehen waren, in mehreren Fällen auch eine Beeinflussung der WASSERMANNSCHEM Reaktion im Blut und Liquor festzustellen, daß aber in manchen Fällen nicht der geringste Einfluß zu erkennen war. WEICHBRODT führt dies anscheinend darauf zurück, daß es in den meisten Fällen nicht gelingt, mit der künstlichen Rekurrensinfektion hohe Temperaturen zu erzielen. In einer 1923 zur Frage der Paralysetherapie erschienenen Mitteilung führt er kurz aus, daß man nach Rekurrenstherapie mitunter gute Remissionen beobachtet, daß jedoch die Resultate der Malariabehandlung besser zu sein scheinen, wenn auch seine Erfahrungen mit der letzteren im Verhältnis zu denen mit der Rekurrensbehandlung vorläufig noch nicht so groß sind, um diese Ansicht statistisch zu belegen.

Es ist schließlich der Vollständigkeit halber noch einer kurzen Mitteilung über günstige Resultate der Rekurrensbehandlung bei der Paralyse von LORENTI Y PATRON (Peru) und von ARTWINSKI (Polen) und einer kurzen günstigen Äußerung HAUPTMANNNS (in seiner Abhandlung „Biologische Probleme auf dem Gebiete der Nervensyphilis“) Erwähnung zu tun.

Es hat sich bei den rekurrensbehandelten Fällen die von mir seinerzeit für die Malariainfektionsbehandlung der Paralyse mitgeteilte Erfahrung bestätigt, daß in der Zeit der Fieberperiode in Erscheinung tretende anfängliche Steigerungen und Akzentuierungen des Krankheitsbildes meist transitorischer Natur sind und — selbst wenn sie als Verschlimmerung imponieren — nicht gleich als ungünstiges Zeichen angesehen werden dürfen. Es stellen derartige reaktive Anschwellungen des paralytischen Krankheitszustandes in der Fieberperiode — wie ich in Übereinstimmung mit STEINER glaube — vielleicht sogar den klinischen Ausdruck eines (in solchen Stadien vor sich gehenden) stärkeren Zerfalles der Syphilis-spirochäten dar.

Es wurde weiters die von uns schon in unserem frühesten Malaria-behandlungsmaterial festgestellte günstige Beeinflussung der Anfallsparalysen durch die Infektionstherapie auch bei dem Rekurrensbehandlungsverfahren konstatiert. So berichtet STEINER in seinem Referat „über die Infektionsbehandlung der Metasyphilis des Nervensystems“ über Anfallsparalytiker, die bis zur und noch während der Rekurrensinfektions-

behandlung mindestens monatlich epileptiforme Anfälle gezeigt hatten, seit Beendigung derselben aber schon über Jahresfrist völlig anfallsfrei geblieben sind. Derartigen Fällen könnte man mit STEINER tatsächlich „fast die Beweiskraft eines Experimentes“ zubilligen.

Ferner kehrten die von mir seinerzeit bei den malariabehandelten Fällen beschriebenen Beobachtungen von nicht selten im Gefolge der Malariaimpfkuren sukzessiv auftretender reaktiver Umwandlung des typischen klinischen Bildes der Paralyse in eine andere atypische Gestaltung von halluzinatorisch-paranoidem Gepräge, wie sie bei der sogenannten stationären Form der Paralyse ein häufiges Vorkommnis darstellt, auch bei der Rekurrensinfektionsbehandlung wieder. PLAUT und STEINER geben an, daß sie die von der Malariatherapie her bekannte Entwicklung paranoider Zustandsbilder mit Gehörshalluzinationen auch bei rekurrensgeimpften Paralytikern einigemal beobachtet haben.

Schließlich wurden die bei malariabehandelten, remittierten, interkurrent verstorbenen Paralysefällen an unserer Klinik von STRÄUSSLER und KOSKINAS erhobenen histologischen Befunde eines durch besonders geringe Intensität des paralytischen Hirnprozesses und namentlich durch außerordentliche Dürrtigkeit progressiver Erscheinungen ausgezeichneten Bildes der sogenannten stationären Paralyse von STEINER in ähnlicher Weise bei entsprechenden Fällen von rekurrensbehandelten Paralyse gefunden. Er hat auch beobachtet, daß die nach Untersuchungen LUBARSCHS für die progressive Paralyse typischen adventitiellen Häm siderinablagerungen bei solchen remittierten oder stationär gewordenen Fällen ungemein spärlich sind.

Die Rekurrensimpfung beruht methodisch auf dem gleichen Prinzip wie die Malariaimpfbehandlung der Paralyse, nämlich der künstlichen Erzeugung einer akuten Infektionskrankheit. Nach den ersten gelungenen und therapeutisch erfolgreichen Übertragungsversuchen der Malaria tertiana auf Paralytiker lag gerade der Gedanke eines Versuches mit der Rekurrensimpfung besonders nahe. Handelt es sich doch bei derselben um eine dem Erreger der Syphilis biologisch verwandte Spirochäteninfektion. Konnte man doch von der Rekurrensimpfung als Spirillenerkrankung einen besonderen Vorteil in dem Sinne erhoffen, daß die von ihr produzierten Immunstoffe angesichts der Gruppenverwandtschaft der beiden Parasitenarten vielleicht auch eine bestimmt gerichtete Wirkung auf die Lebensbedingungen, Aktivität und Fortpflanzung des Paralysevirus ausüben würden. Konnte man ferner, wenn man sich auf den Standpunkt der vornehmlichen Bedeutung hoher Temperaturen als Heilfaktors bei der therapeutischen Einwirkung der Infektionskrankheit auf die Paralyse gestellt hat, nach den Beobachtungen bei der natürlichen Rekurrens sehr hohe Fieberkurven erwarten. Und hat man ja überdies nach den Erfahrungen mit der Salvarsanbeeinflussung der nichtartifizialen Re-

kurrensinfektion damit rechnen können, daß man es bei der Impfrekurrens ebenso wie bei der Impftertianmalaria mit einer Infektionskrankheit zu tun haben wird, die man jederzeit in der Hand hat, bzw. durch eine spezifisch-therapeutische Maßnahme jederzeit beherrschen kann. Alle diese theoretisch begründeten Erwartungen sind jedoch praktisch nicht eingetroffen. Ein Vergleich der Ergebnisse der Malaria tertiana- und der Rekurrensinfektionsbehandlung läßt keinerlei therapeutische Vorteile der letzteren gegenüber der ersteren erkennen, eher scheinen die Heilaussichten der Impfrekurrens gegenüber denen der Impftertianmalaria in mancherlei Hinsicht zurückzubleiben. Allerdings sind die Erfahrungen mit der Rekurrens, trotzdem die ersten bezüglichlichen Versuche schon zirka fünf Jahre zurückliegen, noch relativ geringe und ist eine endgültige betreffende Beurteilung noch nicht möglich. Während die Impfmalaria in der Regel durch einen ununterbrochenen Rhythmus täglicher oder umtägiger Fieberanfälle bis zu  $40^{\circ}$ — $41^{\circ}$ — $41.5^{\circ}$  ausgezeichnet ist, die innerhalb einer kurzen Zeitperiode von durchschnittlich 10 bis 16 Tagen zu der auf empirischem Wege als therapeutisch wirksam erprobten und unbedenklichen Zahl von 8 bis 12 Fieberattacken ansteigen und mit der Chinindarreichung kritisch aufhören, um unmittelbar einer völligen Genesung Platz zu machen, sind bei der Impfrekurrens die Fieberanfälle oft von sehr unregelmäßigem und seltenerem Auftreten, die Temperaturanstiege meist weniger hoch, die fieberfreien Intervalle unverhältnismäßig ausgedehnt, die Fieberperioden schleppend und manchmal von einer Gesamtlänge bis zu einigen Monaten. Wenn auch die Impfrekurrens eine benigne Erkrankung darstellt und die Patienten dieselbe zumeist auch ohne jede spezifische Behandlung gut überstehen, muß es doch bei jeder Infektionsbehandlung grundsätzlich als unumgängliches Postulat gelten, daß die therapeutisch verwendete Infektion zu beliebiger Zeit durch ein spezifisches Mittel zu einem völligen Abschluß gebracht werden kann, ein Postulat, das bei der Impfrekurrens infolge der Salvarsanfestigkeit derselben im Menschen nicht in der erforderlichen Weise, bei der Impftertianmalaria hingegen durch die bekannte Promptheit in der Wirkung des Chinins vollkommen erfüllt ist. Es haben daher die meisten Autoren, die in der Infektionsbehandlung der Paralyse eine ausgedehntere Erfahrung erworben und insbesondere die Vorzüge der Tertianmalariatherapie kennen gelernt haben, die Impfbehandlung mit Malaria tertiana der Rekurrensbehandlung vorgezogen.

## IV. Unterschied zwischen spontanen und nach Infektionsbehandlung zur Entwicklung gelangten Remissionen bei der Paralyse.

Die Frage nach dem Vorkommen und der Häufigkeit sowie nach Art und Wesen der spontanen Remissionen und Stillstände bei der in der Regel unaufhaltsam zum Tode führenden progressiven Paralyse ist schon wiederholt Gegenstand der Diskussion gewesen. Sie hat angesichts der Mitteilungen über die Erfolge der Infektionstherapie erneutes Interesse gewonnen. Ihre Kenntnis ist für die Beurteilung der Heilwirkung eines Behandlungsverfahrens bei dieser Krankheit von wesentlicher Bedeutung. Es ist hier die Frage aufzuwerfen: Sind die spontanen und die therapeutisch mittels Infektionsbehandlung erzielten Remissionen als gleichwertig anzusehen? Sind die Bedenken der Skeptiker berechtigt, daß die Bewertung von Heilwirkungen bei der Paralyse durch die im Verlaufe derselben nicht selten auftretenden und manchmal den Zustand einer Heilung vortäuschenden Spontanremissionen erschwert und dadurch ein post hoc leicht als propter hoc angesehen wird?

Daß die Paralyse durch Schwankungen in der Erscheinungsform ausgezeichnet und daß ihr Verlauf trotz des stetig progressiven Charakters nur selten vom Beginn bis zum Terminalstadium ein gleichmäßiger ist, war schon den ältesten Beobachtern der Krankheit bekannt. Wir wissen aus der alltäglichen Erfahrung, daß mit Ausnahme der einfach dementen und der galoppierenden Form der ganze Krankheitsverlauf gewöhnlich nicht von einem und demselben psychischen Bilde beherrscht ist, daß vielmehr ein Wechsel von akuten Verschlimmerungen und Besserungen, ein Ansteigen und Abfallen der Krankheitsintensität — insbesondere bei längerem Verlauf der Paralyse — ein recht häufiges Vorkommnis darstellt. In der Literatur finden sich über die Häufigkeit von Spontanremissionen mehrfache, wenngleich nicht unerheblich voneinander abweichende Angaben. ACKER gibt in einer 1888 erschienenen Arbeit Remissionen in 14·3% an, BEHR (1900) fand sie nur in 4·08%, JAHRMÄRKER (1901) bei weiblichen Kranken in 14·8% und MATTEY (1901) nur in 7·1%, HOPPE (1901) in 16·8% bei Männern und in 14·9% bei Frauen, GAUPP (1903) in 10%, sehr weitgehende nur in 1%, KRAEPELIN in 15·9%, JOACHIM (1912) in 4%, DÜBEL (1916) in 13·5% bei Männern und in 6·5% bei Frauen, WEICH-BRODT (1920) in 10%, MEGGENDORFER (1921) in 13%, KIRSCHBAUM (1923) in 11·7% und zuletzt TOPHOFF (1924) in einem größtenteils aus inzipienten Fällen bestehenden Material in 4·8% als vollkommene und in 14·9% als unvollkommene Remissionen. Diese beträchtlichen Unterschiede der für die Häufigkeit der Spontanremissionen angegebenen Prozentzahlen sind

schwer, befriedigend zu erklären. Offenbar hängen sie mit nicht unwesentlichen Verschiedenheiten der Auffassung des Remissionsbegriffes zusammen.

Es herrscht darin Übereinstimmung, daß die Schwankungen im Krankheitsbilde bzw. das Auftreten von Besserungen bei der Paralyse in einem bestimmten Verhältnis zur Krankheitsentwicklung stehen. Je langsamer und schleichender dieselbe ist, umso seltener kommt es zu erheblicheren Nachlässen der Erscheinungen, je akuter das Einsetzen der Krankheit sich gestaltet und je stürmischer Exazerbationen derselben eintreten, umso eher sind erfahrungsgemäß Spontanremissionen zu gewärtigen. Dementsprechend weisen die unter den akuten und perakuten Reaktionsformen vorherrschenden agitierten und expansiven Krankheitsbilder auch die häufigsten Besserungen auf. Es erscheinen somit die Spontanremissionen bei der Paralyse durch die vorausgegangenen akuten Verschlimmerungen, bzw. durch die Ausgleichbarkeit ihrer Erscheinungen gleichsam determiniert.

Schon bei BAILLARGER<sup>1)</sup> (1876) begegnet man dem Ausspruch: „Was man bei der progressiven Paralyse Remissionen nennt, sind durchaus nicht Remissionen der Paralyse selbst, kommen vielmehr zustande durch das Abheilen (guérison) von manischen etc. Attacken; die Symptome der Paralyse bleiben so, wie sie vorher gewesen waren, der manische Anfall verschwindet.“

In seinem Grundriß der Psychiatrie äußert sich WERNICKE an einer Stelle: „Die Remissionen bilden vielfach den nächsten Ausgang akuter paralytischer Psychosen, besonders häufig des paralytischen Größenwahns . . . und der paralytischen Manie.“

Bei ALZHEIMER heißt es in seiner klassischen Arbeit über die progressive Paralyse: „Der Heilung ähnliche Besserungen beobachten wir fast nur nach stürmischem Beginn und lebhafter Erregung, also nach Krankheitszuständen, die fast nur aus Reizerscheinungen zusammengesetzt waren.“

SCHROEDER führt an der Hand von Krankheitsgeschichten, die nach dem speziellen Gesichtspunkt des Vorkommens von Remissionen — es sind dies im wesentlichen Spontanremissionen — aus einem größeren Material ausgewählt wurden, in einer 1912 erschienenen Arbeit aus, daß Remissionen bei der Paralyse „am häufigsten im unmittelbaren zeitlichen Anschluß an Exazerbationen“ zu sehen sind. Sie kommen nach ihm vornehmlich dadurch zustande, daß mehr oder weniger akute, oft perakute, episodische Verschlimmerungen, die offenbar auf Grund eines durch die Natur des Krankheitsvorganges bedingten temporären Intensitätswechsels oder auch durch andere exogene Momente verursacht oder zumindestens ausgelöst wurden, abklingen. Die paralytische Remission ist

<sup>1)</sup> Zitiert nach SCHROEDER.

daher nach SCHROEDER nichts anderes als ein Nachlassen einer paralytischen Exazerbation. Beiden kommt bloß symptomatische Bedeutung zu. Die Remission bei der Paralyse bedeutet keineswegs einen Schritt auf dem Wege zu einer essenziellen Wendung der Krankheit zum Besseren. Sie ist nach SCHROEDER für die überwiegende Mehrzahl der Fälle bloß das Abklingen eines akuten Zustandsbildes, ein Übergehen der interkurrenten Exazerbation in die vorher bestandene, in den jeweiligen Fällen verschiedengradige Erscheinungsform. Die Paralyse selbst hat aber in der Remission ihre weitere Progredienz nicht eingebüßt. Diese ist nur vorübergehend eine gleichmäßigere geworden. Das Vorkommen von einfachen Stillständen oder wenigstens von starker Verlangsamung der Progredienz gibt SCH. wohl zu, betrachtet dies aber als eine sehr seltene, gelegentliche Ausnahme, und die Möglichkeit eines Absinkens der Krankheitskurve unter das Niveau des im Laufe des progressiven Ansteigens erreichten Intensitätsgrades, eines Rückganges der paralytischen Erscheinungen ist nach ihm als durchaus fraglich anzusehen. Es komme bei der paralytischen Remission günstigenfalls nur zu einer Rückkehr des Krankheitszustandes zum Status quo ante exacerbationem.

Die Ausführungen der SCHROEDERSCHEN Arbeit über die „Remissionen bei der Paralyse“ basieren wohl vornehmlich auf Beobachtungen an Spontanremissionen. Diese sind es ja, die den Auffassungen der Autoren über Art und Wesen der paralytischen Remissionen seit jeher hauptsächlich zugrundegelegen sind. Remissionen von einer Vollkommenheit und Dauer, wie sie etwa unter Einwirkung einer sachgemäß durchgeführten Malariainfektionsbehandlung in einer großen Reihe von Fällen zustandekommen pflegen, sind ja erst in den letzten Jahren bei zunehmender Beobachtung näher bekannt geworden. Soweit nur Spontanremissionen in Betracht kommen und soweit es sich um solche im eigentlichen Sinne des Wortes handelt, stimme ich den Ausführungen SCHROEDERS, die ihrerseits wieder sich mit betreffenden Auffassungen früherer Beobachter grundsätzlich decken, in den wichtigsten Punkten bei. Ich meine nämlich mit Spontanremissionen im eigentlichen Sinne Remissionen, die nicht nur in keinerlei zeitlicher Beziehung zu einer als wirksam anerkannten therapeutischen Maßnahme sich befinden, sondern auch in keinem Zusammenhang stehen mit einer etwa vorausgegangenen interkurrenten fieberhaften Infektionskrankheit<sup>1)</sup>. Auch meiner Ansicht nach präsentiert sich das Gros der paralytischen Spontanremissionen (dieser engeren Fassung) bloß als ein Nachlassen akuter Zustandsbilder, als ein Abklingen von Exazerbationen, wenngleich in einer nicht so

<sup>1)</sup> Fälle wie z. B. der vielzitierte Fall v. HALBANS mit 14jähriger Remission der Paralyse im Anschluß an eine interkurrente, fieberhafte, mit profuser Eiterung verbundene Erkrankung gehören nach dieser Formulierung nicht in die Gruppe der Spontanremissionen im eigentlichen Sinne.

seltener Weise, als SCHROEDER annimmt, Spontanremissionen auch ohne Beziehung zu akuten Verschlimmerungen — allerdings in einer geringeren Ausprägung — sich vorfinden. Auch ich glaube, daß in den (eben präzisierten) Spontanremissionen die Besserung in bezug auf den paralytischen Krankheitsprozeß als solchen nur eine scheinbare ist und daß derselbe in gleichmäßig ansteigender Kurve meist doch unbemerkt und schleichend mehr minder fortschreitet. Dadurch ist ja auch die Unvollkommenheit sowie das Temporäre und Transitorische in der überwiegenden Mehrzahl der Spontanremissionen verständlich. Nicht selten stellen die sogenannten Spontanremissionen bei näherem Zusehen nicht viel mehr dar, als den Übergang eines expansiv-erregten in einen einfach dementen Typus. Zweifellos gibt es auch Spontanremissionen, die in einer gewissen Entwicklungsphase zu einer sehr starken Verzögerung der Progredienz oder zu einem Stationärbleiben führen und sich über eine Reihe von Jahren erstrecken können (BRUNET, LUSTIG, JAHRMÄRKER und KUNDT, WICKEL, SARDAIN). Es kann auch bisweilen anscheinend spontan selbst zu einer mehr minder weitgehenden Rückbildung des Krankheitszustandes, ja sogar zu einer dauerhaften vollständigen Remission, bezw. Heilung im klinischen Sinne (SCHULTZE, NONNE) kommen. Es stellen aber derartige Spontanremissionen bloß gelegentliche, außerordentlich seltene Vorkommnisse dar<sup>1)</sup> und es handelt sich in den betreffenden Veröffentlichungen lediglich um kasuistische Raritäten. Die wenigen einschlägigen Fälle der Literatur kehren auch immer unter den gleichen Namen wieder.

Wer Gelegenheit hat, an einem zahlreichen Behandlungsmaterial und innerhalb eines ausgedehnteren Beobachtungszeitraumes seine Erfahrungen über die Infektionsbehandlung der progressiven Paralyse zu sammeln, wird nach und nach zur Überzeugung kommen, daß zwischen den seit langen Zeiten bekannten Spontanremissionen und den im Anschluß an die Malariatherapie — und offenbar an eine Infektionstherapie überhaupt — sich einstellenden Remissionen weitgehende quantitative und qualitative Unterschiede bestehen. Worin beruhen diese Unterschiede?

<sup>1)</sup> Die große Seltenheit derartiger Remissionen ergibt sich mit besonderer Deutlichkeit aus folgenden wenigen Zitaten. Bei einer von GAUPP (1906) angestellten Rundfrage in allen bayrischen und württembergischen Anstalten fanden sich nach genauer Prüfung der Krankengeschichten nicht mehr als fünf Fälle mit Paralysen von über achtjähriger Dauer. JAKOB (1919) hat in einem Sektionsmaterial von 1800 Paralysen im ganzen nur fünf Fälle von stationärer Paralyse feststellen können, wobei nicht ausgeschlossen ist, ob nicht in dem einen oder anderen Falle eine unbemerkt gebliebene interkurrente Infektionskrankheit für das Stationärbleiben verantwortlich zu machen wäre. — KRAFT-EBBING hat unter 2500 Fällen keine geheilten Paralysen gesehen, ebensowenig JUNIUS und ARNDT. HOCHÉ (1912) gibt an, in 20 Jahren klinischer Tätigkeit niemals eine Heilung einer progressiven Paralyse beobachtet zu haben.

Zunächst zeigt es sich, daß die Spontanremissionen hauptsächlich in denjenigen Krankheitsperioden auftreten, die durch akuten oder perakuten Charakter (plötzlicher Anstieg der Krankheitskurve) ausgezeichnet sind, insbesondere bei den agitierten und expansiven Formen. Hingegen sind die Erfolge der Malariabehandlung — ausgenommen die galoppierende Form — an keine bestimmte Verlaufsart und an keine bestimmten Krankheitsepisoden gebunden. Es können hier die verschiedenen Formen der Erkrankung günstig beeinflußt werden. Es pflegen selbst weitestgehende Remissionen mit völliger Wiedererlangung der Berufsfähigkeit in den in schleichender Entwicklung als einfach demente Formen in Erscheinung tretenden Fällen trotz der bekanntlich mangelnden oder geringen Neigung dieser Fälle zu Spontanbesserungen durchaus kein seltenes Vorkommnis zu sein. In unserem Material steht die Zahl und die Ausprägung der Remissionen in den Fällen mit einfach dementer Verlaufsart im allgemeinen keineswegs erheblich zurück gegenüber den der manisch-agitierten und expansiven Form der Paralyse angehörenden Fällen. Auch in dem Hamburger Behandlungsmaterial sind unter den Remissionen einfach demente Formen reichlich vertreten. Ebenso in dem malaria-behandelten Paralytikermaterial anderer Kliniken und Anstalten. Es gilt das gleiche auch für die Rekurrensbehandlung. Auch bei dieser erweisen sich die Behandlungserfolge — wie aus einschlägigen Berichten hervorgeht — von der Verlaufsart der Erkrankung im wesentlichen unabhängig.

Ferner stehen die von den verschiedenen Autoren errechneten Zahlen und Prozentwerte der Spontanremissionen hinter denen der Remissionen bei mit Malaria- und Rekurrensinfektion behandelten Paralysen wesentlich zurück.

KIRSCHBAUM hat die Häufigkeit der unter Einfluß der Infektionsbehandlung mit Malaria — und zum Teil auch mit Rekurrens — erzielten Remissionen mit den Spontanremissionen des Friedrichsberger Paralytikermaterials aus früheren Jahren in Vergleich gesetzt. Bei 875 in den Jahren 1910 bis 1918 in die Hamburger psychiatrische Klinik aufgenommenen Paralytikern wurden in 11·74% Spontanremissionen beobachtet. Von den in der Anstalt 1919 bis Anfang 1923 mit Malaria behandelten, verschiedene Stadien und Formen der Erkrankung repräsentierenden 184 und mit Rekurrens behandelten 12 Fällen, in denen die Beobachtung bereits längst abgeschlossen ist, bekamen 93, d. s. 52·5%, gute Remissionen mit Wiederkehr der Berufstätigkeit. Während in den ersten Jahrgängen dieses Behandlungsmaterials eine gewisse Auswahl geeigneter Fälle wohl getroffen wurde, sind die letzteren 90 Fälle des Materials aus dem Jahre 1921/22 kaum als ausgewählt anzusehen und enthalten auch eine Anzahl vorgeschrittenerer Paralysen. Es erscheint daher — wie ich WEYGANDT beistimme — nicht notwendig, die Quote

von 11·74% Spontanremissionen als „Auswahlkorrektur“ von der Quote der therapeutisch eingetretenen Remissionen abzuziehen, um so weniger als ja die herkömmlichen Spontanremissionen — wie sich aus dem folgenden noch ergibt — bei weitem nicht so dauerhaft und intensiv sind wie die bei den malariabehandelten Paralytischen. KIRSCHBAUM hat außerdem noch von 148 im Jahre 1921 in die Klinik aufgenommenen Paralytikern den Krankheitsverlauf von 70 mit Malaria behandelten Fällen dem der übrigen 78 unbehandelt gebliebenen Fälle vergleichsweise gegenübergestellt. Von den 70 Behandelten bekamen 38 eine gute Remission und wurden als berufsfähig entlassen, 7 zeigten eine geringe Remission, 12 blieben unverändert, 8 sind gestorben, davon einer im ersten, ein weiterer im zweiten Monat nach der Aufnahme. Von den 78 unbehandelt Gebliebenen sind nur 18, darunter bloß 7 als gebessert, zur Entlassung gekommen, 26 sind noch unverändert in der Anstalt, 33 sind gestorben, davon 15 im ersten, 5 im zweiten und dritten Monat nach der Aufnahme. Freilich ist die große Zahl der im ersten Vierteljahr nach der Einlieferung verstorbenen unbehandelten Paralytiker auffällig und weist darauf hin, daß es sich bei denselben um vorgeschrittene Fälle gehandelt haben dürfte, die wahrscheinlich durch die Malaria-therapie nicht hätten gebessert werden können und die deswegen von der Behandlung ausgeschlossen wurden. Dies gilt hingegen nicht für die übrigen unbehandelten Fälle, die meistens aus verschiedenen äußeren Gründen nicht zur Malariabehandlung gekommen sind.

In einem Anstaltsmaterial, dem die verschiedensten Verlaufsarten und die verschiedensten Stadien der Paralyse — auch recht alte Fälle — angehörten, hatte SAGEL unter Rekurrensbehandlung Remissionszahlen erzielt, die nach der Angabe dieses Autors die für Spontanremissionen angenommenen Prozentwerte etwa um das Fünffache übertrafen.

TOPHOFF hat unter 289 Paralytischen aus der Staatsirrenanstalt St. Jürgenasyl in Bremen in 57 Fällen, d. s. 19·7%, Spontanremissionen gefunden und unter Zugrundelegung der von mir bei malariabehandelten Paralytischen unterschiedenen vollkommenen und unvollkommenen Remissionen in 4·8% volle und in 14·9% unvollkommene spontane Remissionen errechnet. In 12% seiner spontan remittierten Fälle ging „eine fieberhafte Erkrankung oder Eiterung der Besserung kurz vorher“. Er vergleicht seine Prozentzahlen mit den von mir (1922) und KIRSCHBAUM (1923) mitgeteilten Prozentwerten der Remissionen nach Malariabehandlung. Aus einer in der TOPHOFFSCHEN Publikation angeführten Gegenüberstellung seiner 4·8% vollen Spontanremissionen — nach GAUPP treten Spontanremissionen weitgehender Art nur in zirka 1% der Fälle auf — und der seinerzeitigen GERSTMANNSCHEN 36·2% vollen und KIRSCHBAUMSCHEN 52·5% guten Remissionen mit wiedererlangter Berufsfähigkeit nach Malariabehandlung, sind die großen Zahlenunter-

schiede zwischen beiden Remissionsarten in besonders deutlicher Weise zu erkennen. Dazu kommt noch, daß von den durch TOPHOFF ermittelten 57 Fällen mit Spontanremissionen vollständigen und unvollständigen Grades bei 49 eine Durchschnittsdauer der Remission von 10·6 Monaten im ganzen sich ergab, d. h. 73% schon innerhalb des ersten Jahres rezidierten. Dieses Moment darf in Hinblick auf die folgenden Ausführungen nicht außer acht gelassen werden.

Ein weiterer essentieller Unterschied zwischen den spontanen und den nach Infektionsbehandlung eingetretenen Remissionen liegt in der Remissionsdauer und der Remissionstiefe.

Während die sogenannten Spontanremissionen der Paralyse in der Regel von kurzer Dauer sind und meist nach einer Reihe von Wochen oder Monaten von einem Rückfall gefolgt werden, sind die im Gefolge der Malariainpfbehandlung sich einstellenden Remissionen, insbesondere die vollständigen, durch eine ausgesprochene Tendenz zur Dauerhaftigkeit ausgezeichnet. Hat sich einmal in rascher oder langsamer Entwicklung die im Anschluß an die Malariainfektion eingetretene Besserung zu einem so weitgehenden psychischen Niveau erhoben, daß von einer guten bzw. vollen Remission gesprochen werden kann und daß es zur Rückkehr der Dispositionsfähigkeit und zur Wiederaufnahme der Berufstätigkeit kommt, so pflegt diese Remission auch eine anhaltende zu sein. Freilich haben wir auch einige Rückfälle erlebt. Sie sind aber — wie es sich aus einer betreffenden Zusammenstellung ergibt — ungewein gering an Zahl und waren bei der Natur des Krankheitsvorganges in einem so gemischten Behandlungsmaterial, wie es das unsrige war, von vornherein häufiger zu erwarten, als sie sich tatsächlich ereigneten. Die wenigen Rückfälle sind jedoch keineswegs geeignet, die aus der Sichtung unseres ausgedehnten Beobachtungsmaterials sich immer wieder ergebende und auch von WEYGANDT und KIRSCHBAUM sowie von anderen Autoren auf Grund ihrer Erfahrungen bestätigte Schlußfolgerung abzuschwächen, derzufolge die Neigung zur Stabilität im allgemeinen als eine kardinale Eigenschaft der durch die Malariabehandlung bewirkten Remissionen — insbesondere der vollausgebildeten — sich erweist. Von den 9 Fällen unserer ersten Behandlungsversuche des Jahres 1917 befinden sich 3 Fälle bis auf den heutigen Tag, d. i. seit  $6\frac{1}{2}$  bis  $7\frac{1}{2}$  Jahren, in vollkommener (klinisch einer Heilung gleichkommender) Remission und in voller Berufstätigkeit. Von den nach der Wiederaufnahme der Malariabehandlung im September 1919 fortlaufend geimpften Paralytikern des Behandlungsjahrganges 1919/20 steht heute eine beträchtliche Anzahl etwa vier bis fünf Jahre nach wie vor in ununterbrochen anhaltender voller Remission im Berufs- und Erwerbsleben<sup>1)</sup>. Auch

---

<sup>1)</sup> Vergl. Kapitel 13 (p. 88 u. 91).

WEYGANDT und KIRSCHBAUM berichten über eine größere Anzahl von vor mehr als vier Jahren behandelten Fällen, die heute in andauernder guter Remission verschiedenen Berufs- und Erwerbszweigen nachgehen<sup>1)</sup>. Natürlich kann sich — wie bereits oben erwähnt — bei der Paralyse gelegentlich einmal auf einer gewissen Entwicklungsstufe auch spontan ein Stillstand oder ein derart langsamer und allmählicher Verlauf des Krankheitsprozesses etablieren, daß er als Stationärzustand imponiert; es kann sogar in vereinzelt Fällen anscheinend spontan eine andauernde volle Remission eintreten. Es gilt jedoch dieses tatsächliche Vorkommnis<sup>2)</sup> allgemein als exzeptionell selten. So gibt KRAEPELIN an, daß Paralysefälle, die länger als zwei bis drei Jahre annähernd gesund bleiben, als vereinzelte Ausnahmen anzusehen sind. Was aber bei den Spontanremissionen sich als eine überaus große Seltenheit erweist, wird bei den im Gefolge der Infektionsbehandlung (insbesondere der Malariatherapie) sich entwickelnden Remissionen — wie wir es auf Grund unserer numerisch und zeitlich ausgedehnten Erfahrungen jetzt schon sagen dürfen — zur ausgesprochenen Häufigkeit<sup>3)</sup>.

Schon ältere hervorragende Beobachter haben sich in dem Sinne geäußert, daß die Remissionen bei der Paralyse (es handelt sich in Wirklichkeit um die Spontanremissionen) durchaus nicht einen Rückgang der Paralyse selbst, sondern bloß einen Ausgangszustand akuter paralytischer Krankheitsbilder (etwa einer manischen Attacke u. dgl.), einen Nachlaß von stürmischen Erscheinungen bedeuten. SCHROEDER hat dies in seiner

<sup>1)</sup> Vergl. Kapitel 14 (p. 107).

<sup>2)</sup> Manche Autoren hegen übrigens noch immer Zweifel über das Tatsächliche dieses Vorkommnisses.

<sup>3)</sup> Die Richtigkeit dieses Ausspruches würde sich mit ganz besonderer Deutlichkeit ergeben, wenn man einmal eine Serie von aus einer Anzahl unbehandelter Paralytiker ermittelten Spontanremissionen und eine gleich große Serie durch Malariabehandlung erzielter Remissionen hinsichtlich ihrer Schicksale etwa zwei bis drei Jahre hindurch oder länger vergleichend verfolgen würde. Während die therapeutischen Remissionen unseres in einem früheren Kapitel (p. 79 — 106) hinsichtlich der Behandlungsergebnisse betrachteten Beobachtungsmaterials aus der Zeit 1917 bzw. 1919 bis Ende 1922 in der überwiegenden Mehrzahl schon einige Jahre zurückliegen und, nachdem sie die Dauer von zwei bis drei Jahren bereits erreicht haben, sich gewöhnlich stabilisierten und die Krankheit nicht mehr zu rezidivieren pflegte, werden die Fälle mit Spontanremissionen größtenteils vor Ablauf des ersten Jahres (bzw. schon nach einigen Wochen oder Monaten) rückfällig und es ist eine extreme Seltenheit, daß sie das zweite oder gar das dritte Jahr überdauern. (Vergl. beispielsweise die jüngst erschienene, oben zitierte Arbeit von TOPHOFF, aus welcher hervorgeht, daß von seinen 57 Spontanremissionen, von denen in 12% die Remission an eine vorausgegangene fieberhafte Erkrankung oder Eiterung sich angeschlossen hatte, in 43% eine Remissionsdauer bloß bis zu sechs Monaten, in 30% zwischen sechs und zwölf Monaten, in 16% zwischen ein bis zwei Jahren und nur in 10% eine Dauer der Remission über zwei Jahre bestand).

vorher zitierten Arbeit näher ausgeführt. Er kommt zu dem Schluß, daß es bei den Remissionen — man sollte eigentlich sagen: Spontanremissionen — nach Abklingen der vorangehenden Phase der akuten Exazerbation sich gewöhnlich nicht etwa um ein Absinken der vor dem Einsetzen der letzteren erreichten Krankheitskurve bezw. um eine Rückbildung des organisch-paralytischen Krankheitszustandes, sondern bestenfalls um eine Wiederangleichung an den Status quo ante exacerbationem handelt. Von der Vollständigkeit dieser Wiederangleichung hängt die Güte der Remission ab. Diese hat aber, da eine Rückbildung nicht stattfindet, auch noch zur Voraussetzung, daß der destruktive paralytische Prozeß vorher noch nicht vorgeschritten war. SCHROEDER hebt auf Grund seines Krankengeschichtsmaterials hervor, daß akute Exazerbationen bei der Paralyse schon zu sehr frühen Zeiten sich einstellen können, „zu Zeiten, in welchen anderweitige auffällige Zeichen der Erkrankung noch nicht bestanden haben, so daß die Exazerbation überhaupt erst die Paralyse manifest macht“. Die auffälligsten Remissionen seien gewöhnlich diejenigen, die auf derart frühzeitige Exazerbationen folgen.

Anders liegen die Verhältnisse bei unseren therapeutischen Remissionen. Freilich sind — wie wir es an einer früheren Stelle ausgeführt haben — auch diese in ihrer Ausprägung und ihrem Grade von dem Stadium der paralytischen Erkrankung vor der Behandlung in weitem Maße abhängig. Während aber die Spontanremissionen im günstigen Falle lediglich als eine Wiederangleichung an den Status quo ante im oben erörterten Sinne sich darstellen, erscheinen die mittels Malaria-therapie — und nach einschlägigen Berichten auch mittels Rekurrensbehandlung — herbeigeführten Remissionen als eine mehr minder weitgehende Annäherung, als eine nicht selten vollkommene oder fast vollständige Wiederangleichung des Status quo ante selbst an einen normalen seelischen Zustand. Wir sahen auch schwere, echte psychische Defekte in Form einer auffälligen primären Kritik- und Urteilsschwäche, eines mangelnden Situationsverständnisses, einer größeren Merk- und Gedächtnisschwäche, eines Verlustes der feineren Gefühle, eines Ausfalles an positiven Fähigkeiten, einer hochgradigen Störung des Rechenvermögens u. dgl., kurz Krankheitszustände ausgeprägter organischer Demenz wieder sich restituieren. Es war diese Rückbildung so ausgesprochen und ausgiebig in einer größeren Anzahl von malariaimpfbehandelten Fällen, daß angesichts derartiger Beobachtungen der herkömmliche Begriff der Demenz als eines Zustandes endgültigen und unwiederbringlichen Defektes seelischer bezw. intellektueller Leistungen vom klinischen Gesichtspunkte aus sich entschieden revisionsbedürftig erwies. STEINER äußert sich auf Grund seiner Erfahrungen mit der Rekurrens-therapie in gleichem Sinne.

SCHROEDER erblickt einen wertvollen Maßstab für die Beurteilung der Frage nach dem Abbau des organischen Hirnprozesses während der

Remission in dem Verhalten der somatischen zerebralen wie spinalen Symptome. Nun zeigen ja gerade die Erfahrungen mit der Malaria- sowie auch mit der Rekurrensbehandlung, in welchem hohem Maße auch die neurologischen Symptome der Paralyse unter Einfluß der Infektionstherapie einer Ausgleichbarkeit zugänglich sind. In fast allen remittierten Fällen sind die Sprachstörungen weitgehend gebessert worden und in der überwiegenden Mehrzahl derselben völlig zurückgegangen<sup>1)</sup>. Es besserten sich oder verschwanden gleichfalls die verschiedenen Schriftstörungen. Auch Pupillenstörungen wiesen wiederholt Besserungen auf. Unter den remittierten Fällen stellen die Anfallsparalysen ein recht erhebliches Kontingent dar. In dem Maße als die Remissionen sich stabilisierten, besserten sich auch die pathologischen Serum- und Liquorreaktionen und gingen — allerdings im Laufe von Jahren — in einer sehr großen Reihe von Fällen schließlich völlig oder fast völlig zurück. Wir sehen also, daß in den hier in Rede stehenden therapeutischen Remissionen der psychischen Besserung auch eine Besserung charakteristischer somatischer Krankheitszeichen häufig parallel ging oder folgte.

Wir können demnach zusammenfassend sagen, daß zwischen den paralytischen Spontanremissionen und den im Gefolge der Infektionsbehandlung der Paralyse sich entwickelnden Remissionen sehr beträchtliche essentielle Differenzen bestehen. Im Gegensatz zu den ersteren sind die letzteren an keine bestimmte Verlaufsart der Paralyse gebunden und bei einfach dementen Formen nicht minder zu gewärtigen als bei den manisch-agitierten und expansiven Erscheinungsformen. Die hier erörterten therapeutischen Remissionen zeigen in sehr ausgesprochener Weise eine Neigung zur Stabilität und sind auch tatsächlich meist von Dauerhaftigkeit und Konstanz (in den ältesten Fällen bereits von einer Dauer bis über 7 Jahre). Sie weisen ferner in einer großen Reihe von Fällen eine Vollkommenheit, Intensität und Tiefe auf, wie sie bei den Spontanremissionen in den gleichen Krankheitsstadien — wenn überhaupt — nur ganz ausnahmsweise einmal in Erscheinung treten. Sie stellen sich schließlich in einem Prozentsatz ein, der die bei den Spontanremissionen angegebenen Zahlenwerte um ein Vier- bis Siebenfaches übersteigt. Während nach der übereinstimmenden Ansicht der meisten Autoren bei den Spontanremissionen — mit ganz vereinzelt Ausnahmen — ein Rückgang der Paralyse selbst sich nicht vollzieht und die Annahme eines etwa parallel gehenden morphologischen Abbaues des Hirnvorganges nicht zulässig ist, erscheint bei den im Anschluß an die Infektionsbehandlung zur Beobachtung gelangten Remissionen, soweit anatomische Verhältnisse im Gehirn mit klinischen Zustandsbildern in Vergleich gesetzt werden können, von den oft sehr weitgehenden klinischen Rückbildungsvorgängen aus

<sup>1)</sup> NONNE sieht die oft erstaunliche Ausgleichbarkeit der Sprachstörungen nach Malariabehandlung als „richtige Heilungen“ an.

eine entsprechende Schlußfolgerung auf eine begleitende morphologische Restituierung des Krankheitsprozesses durchaus gerechtfertigt. Es zeigen dies deutlich die in unserem früheren betreffenden Kapitel erörterten — bisher allerdings an einem aus natürlichen äußeren Gründen noch relativ geringen Material erhobenen — histologischen Befunde an Gehirnen von nach Infektionstherapie remittierten, interkurrent verstorbenen Fällen, die ergeben haben, daß die nach Malariaimpfbehandlung in Erscheinung tretenden Remissionen der paralytischen Krankheitsäußerungen mit einer günstigen Beeinflussung des anatomischen Prozesses korrelativ einhergehen, bzw. daß der klinischen Remission auch eine solche des histopathologischen Gehirnvorganges im Sinne einer Regression oder eines Stillstandes desselben entspricht.

## V. Schlußwort.

Das Problem der therapeutischen Beeinflußbarkeit und Heilbarkeit der progressiven Paralyse gehört seit jeher zu den meist diskutierten, aber trotz seiner überragenden Bedeutung bis vor wenigen Jahren praktisch am meisten vernachlässigten Fragen der neurologisch-psychiatrischen Disziplin. Dank der unspezifischen Therapie im allgemeinen und der Malariabehandlung sowie auch der Rekurrentherapie im besonderen sind wir der Lösung dieses Problems wesentlich näher gekommen. Die bisherigen Ergebnisse lassen wohl den Schluß zu, daß — wenn überhaupt — nur durch die Therapie mittels künstlicher Erzeugung einer akuten Infektionskrankheit, mit oder ohne Kombination mit spezifischen Mitteln, vollständige und dauerhafte Remissionen bei der Paralyse zu erreichen sind.

Das Dogma von der Unheilbarkeit der progressiven Paralyse, das Jahre und Jahrzehnte hindurch auf die Bemühungen einer therapeutischen Beeinflussung dieser Krankheit lähmend einwirkte und demzuliebe jeder Mitteilung eines kurativen Erfolges mit dem größten Mißtrauen begegnet und eher die Richtigkeit der Diagnose in Zweifel gezogen wurde, erscheint durch die Erfolge der Malariatherapie nunmehr überwunden. Die progressive Paralyse, der wir durch so viele Jahre machtlos gegenüberstanden, kann heute keineswegs mehr als unheilbar angesehen werden. Natürlich sind der Leistungsfähigkeit des Verfahrens noch bestimmte Grenzen gesetzt. Freilich sind wir noch lange nicht am Ziele unseres Strebens. Die Erfahrungen mit der Malariaimpfbehandlung der Paralyse haben uns aber den Weg geebnet, der, soweit die Untersuchungen zeigen, sich von allen bisherigen therapeutischen Methoden als der einzig gangbare und geeignete erweist, um uns dem erstrebten Ziele einer Heilung dieser unheilvollsten aller Krankheiten des Nervensystems entgegenzubringen.

## Literaturverzeichnis<sup>1)</sup>.

- ACKER, Zur Casuistik der progress. Paralyse der Irren. Allg. Zeitschr. f. Psych. u. psych.-gerichtl. Medizin. Bd. 44, S. 78. 1888.
- AGUGLIA, E. e D'ABUNDO, Em., Tentativi di terapia con innesti di malaria terzana nella paralisi progressiva, nella sindromi parkinsoniane, nella epilessia e nella demenza precoce. Rev. ital. di neuropatol. psichiatr. ed elettroterap. Bd. 16, H. 6, S. 173. 1923.
- ALISTER, Mc. W. M., The treatment of general paralysis by infection with Malaria. Brit. med. Journ. Nr. 3277, S. 696. 1923.
- The role of infection in the treatment of general paralysis. Journ. of ment. science. Bd. 70, S. 76. 1924.
- ALZHEIMER, Histolog. Studien zur Differentialdiagnose der progress. Paralyse. Histol. u. histopatholog. Arbeiten über die Großhirnrinde, herausgeg. v. NISSL I. 1904.
- Ergebnisse auf dem Gebiete der pathol. Histologie (Paralyse). Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. Refer. Bd. 5, H. 8. 1912.
- ARTWINSKI, E., Behandlung der Paralyse mit Rekurrens. Polska gaseta lekarska. Jg. 2, Nr. 15. 1923. Refer. Ztrbl. f. d. ges. Neurol. u. Psych. Bd. 33, S. 228. 1923.
- ASCHER, Beitrag zur Kenntnis des Verlaufes und der Ätiologie der allg. Paralyse. Allgem. Zeitschr. f. Psych. Bd. 64, S. 1. 1890.
- ASKAARD, VAGN., Vorläufige Resultate einjähriger Malariabehandlung von Paralytikern. Ugeskrift f. laeger. Jg. 86. Nr. 15, S. 307. 1924.

---

<sup>1)</sup> Die zahlreichen Arbeiten über die verschiedenen rein spezifischen Behandlungsmaßnahmen bei der progressiven Paralyse sind in das vorliegende Verzeichnis nicht aufgenommen worden, das vornehmlich dazu bestimmt ist, die über die unspezifische Therapie der Metalues des Zentralnervensystems, insbesondere der Paralyse, sowie über die derselben zugrunde liegenden Beobachtungen und Erfahrungen bisher erschienene Literatur zur Darstellung zu bringen. Eine sorgfältige Zusammenstellung der über die spezifischen Behandlungsmethoden der Spätluës des Zentralnervensystems veröffentlichten Arbeiten ist an folgenden Stellen zu finden: NONNE, Syphilis und Nervensystem, 5. Auflage, Verlag S. Karger, Berlin 1924. — F. PLAUT, Die Behandlung der Lues des Zentralnervensystems. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Ref. u. Ergeb., Bd. 17, H. 5, 1919. — WEICHBRODT, Die Therapie der Paralyse. Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. 1920, Bd. 61.

- BANSE u. RODERBURG, Bemerkungen über die progressive Paralyse mit besonderer Berücksichtigung der Halluzinationen. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. Orig. 25. 1914.
- BARZILAI-VIVALDI, G. u. KAUDERS, O., Die Impf-Malaria experimentell durch Anophelen nicht übertragbar. Wien. klin. Wochenschr. Nr. 41, S. 1055. 1924.
- Unübertragbarkeit alter Impfmalariastämmen durch Anophelen. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh. Bd. 103, H. 4, S. 744. 1924.
- BASS u. JOHNS, Journ. of exper. medec. Bd. 16. 1912.
- BATTISTESSA, Sulla cura della paralisi progressiva con la tuberculina. Riv. ital. di neuropathol. psichiatri. ed elettroterap. 1912.
- BEHR, Beobachtungen über die progress. Paralyse während der letzten vier Jahrzehnte. Allgem. Zeitschr. f. Psych. u. psych.-gerichtl. Med. Bd. 57, S. 719. 1900.
- BERCOWITZ, Neurosyphilis and Malaria in Hainan (China). Journal of A. M. Ass., Bd. 82, S. 1713, Mai 1924.
- BERGER, W. u. UNTERSTEINER, R., Die Beeinflussung der Serumeiweißkörper durch Inkubation, Fieber und Rekonvaleszenz akuter Infekte. Untersuchungen bei Malariatherapie der Paralyse. Wien. Arch. f. klin. Mediz. 1924.
- BERING, Unsere Erfahrungen bei der Malariabehandlung des Zentralnervensystems. Diskussionsmitteilung in der gemeinsamen Sitzung der Neurologen und Syphilidologen auf der 88. Versammlung der Gesellschaft deutscher Naturforscher u. Ärzte in Innsbruck am 27. September 1924. Refer. im Zentrbl. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 39, H. 9/10, 1925.
- BERTHIER, Gaz. méd. de Lyon. 1860.
- BLACH, M., Die Tuberkulinbehandlung der Frühluës. Wien. klin. Wochenschr. Nr. 49, S. 1345. 1915.
- BIBERFELD, H., Zur Praxis und Theorie der Goldsolreaktion. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. Bd. 83, S. 366. 1923.
- BINSWANGER, Die progressive Paralyse der Irren. Die deutsche Klinik am Eingang des 20. Jahrhunderts. Bd. 6. 1903.
- DE BLOCK, Contr. à l'étude de l'action de nucleinate de Sode en médecine mentale. Journ. de Neurol. 1913.
- BOECK, Versuche über die Einwirkung künstlich erzeugten Fiebers bei Psychosen. Jahrb. f. Psych. Bd. 14. 1896.
- BOUMAN, K. H., De Behandeling der Dementia paralytica met Malaria-Besmetting. Nederl. Tijdschr. voor Geneeskunde. 28. Jg., Nr. 13. 1924.
- De Koorts-behandeling bij Dementia paralytica. Psychiatr. en neurolog. bladen, Nr. 5, 1924.
- BRATZ, Behandlung der progressiven Paralyse durch Malariaimpfung. Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. Jahrg. 20, Nr. 6, S. 164. 1923.
- Sitzungsber. d. Berl. Gesellsch. f. Psych. u. Neurol. vom 12. November 1923. Refer. i. d. Zentralbl. f. d. ges. Neur. u. Psych. 1924.
- BUNKER, H. A. und KIRBY, G. H.: Treatment of General Paralysis by Inoculation with Malaria. A first Report. The Journal of the American Medical Association. Vol. 84, Nr. 8, Februar 1925.
- BUSCHKE u. KROO, Experimentelle Untersuchungen über die Immunität bei Rekurrens und ihre Beeinflussung durch Salvarsan. Klin. Wochenschr. Nr. 47. 1922.
- Histolog. Nachweis von Spirochäten im Gehirnparenchym bei experiment. Rekurrens. Klin. Wochenschr. Nr. 50. 1922.

- CHARITONOFF-POPOFF, G., Über die Behandlung von Paralytikern durch Malaria. 1. Russ. Kongr. f. Psychoneurol. Moskau, Psychiatr. Sektion, 10.—15. Jänner 1923. Referiert im Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psych. Bd. 34. 1924.
- CHATELAIN, Annal. médico-psychol. 1872.
- DATTNER, B. u. KAUDERS, O., Klinische und experimentelle Studien zur therapeutischen Impf-Malaria. Jahrbücher f. Psych. u. Neurol. Bd. 43, H. 1. 1924.
- DATTNER, B., Probleme u. Ergebnisse der Paralysebehandlung. Klin. Wochenschr. Nr. 5, S. 177. 1924.
- DELGADO, H. F. (Peru), Treatment of paresis by inoculation with malaria. Journ. of nervous and mental diseases. Nr. 5, S. 376, 1922. Revista de Criminologia y Medicina Legal. 1922.
- DERCUM, The function of the cerebrospinal fluid (with a special consideration of Spinal Drainage . . .). Arch. of Neurol. and Psych., März 1920.
- The cerebrospinal fluid — Spinal Drainage etc. The therapeutic gaz. Jänner 1922.
- DOBRŠCHANSKY, Über einen Fall von progressiver Paralyse mit 14jähriger Remission, nebst einigen Bemerkungen zur Therapie der Dementia paralytica. Jahrb. f. Psych. Bd. 28. 1907.
- DOERR u. KIRSCHNER, Zur Malariabehandlung der progress. Paralyse. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh. Bd. 92, H. 2, S. 279. 1921.
- DONATH, Die Behandlung der progressiven Paralyse sowie toxischer u. infektiöser Psychosen mit Salzfusionen. Zeitschr. f. Psych. 1903.
- Die Behandlung der progressiven Paralyse mittels Nukleininjektionen. Wien. klin. Wochenschr. Nr. 38. 1909.
- Weitere Ergebnisse der Behandlung der progress. Paralyse mit Natrium nucleinicum. Berl. klin. Wochenschr. 1910.
- Die neue Behandlungsweise der Tabes und der progressiven Paralyse. Therapie der Gegenwart. 1913.
- DOUTREBEUTE, Des différentes espèces des rémissions qui surviennent dans le cours de la paralysie générale progr. Ann. méd. psych. S. XIX, 1878.
- DÜBEL, Zu den Änderungen im Auftreten u. im Verlauf der allgem. progr. Paralyse während der letzten Jahrzehnte. Allgem. Zeitschr. f. Psych. Bd. 72, H. 5/6. 1916.
- v. DÜRING, Erfahrungen in Kleinasien über endemische Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1918.
- EBERS, 41. Versammlung südwestdt. Irrenärzte in Karlsruhe vom 25. bis 26. November 1911. Refer. i. d. Allg. Ztschr. f. Psych. 1912.
- v. ECONOMO, C., Über einige neuere Gesichtspunkte zur Pathogenese, Diagnostik und Therapie der progressiven Paralyse. Wien. med. Wochenschr. Nr. 34. 1913.
- ENGE, Salvarsanbehandlung der progressiven Paralyse. Therapeut. Monatschr. 1916.
- Die nichtspezifischen Behandlungsmethoden der progress. Paralyse. Fortschr. d. Med. 1916/17.
- FISCHER, OSKAR, Über die Wirkung des Nukleins auf den Verlauf der progressiven Paralyse. Prag. med. Wochenschr. Nr. 29. 1909.
- Über die Aussichten einer therapeutischen Beeinflussung der progressiven Paralyse. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. Orig. Bd. 4. 1911.
- Das Problem der Paralysetherapie. Prag. med. Wochenschr. Nr. 2. 1913.

- FISCHER, OSKAR, Über die unspezifische Therapie und Prophylaxe der progressiven Paralyse. Med. Klinik Nr. 50, S. 1513. 1921.
- Bemerkungen zu phlogetischen (Leukocytose) Therapie und über ein neues Mittel für die Therapie der Metalues. Med. Klin. Nr. 19. 1922.
- Über die bisherigen Erfolge der Phlogetantherapie bei der progressiven Paralyse. Med. Klinik. Nr. 45, S. 1485. 1923.
- FIEDLER, Über den Einfluß akuter fieberhafter Krankheiten auf Psychosen. Dtsch. med. Wochenschr. 1880. p. 98.
- FLEMMING, Zur Prognose der Dem. paral. Irrenfreund. Nr. 1 u. 2. 1877.
- FRIEDLÄNDER, Über die Anwendung pyrogenetischer Mittel in der Psychiatric. Arch. f. Psych. Bd. 52. 1913.
- FRISCH, FELIX, Nervenlues und Aortitis luetica. Klin. Wochenschr. Nr. 30. 1923.
- FRITSCH, Jahrb. f. Psych. Bd. 3. 1883.
- GANS, A., De Behandeling der Dementia Paralytica met Malariaënting volgens Wagner-Jauregg. Neederl. Tijdschr. voor Geneeskunde. 1. Heft, Nr. 17. 1922.
- Treatment of general paralysis with malaria-inoculation after Wagner-Jauregg. Psychiatrische en Neurologische bladen. Nr. 3/4. 1923.
- GAUPP, Die Prognose der progressiven Paralyse. Neurol. Zentralbl. Bd. 22, S. 645. 1903.
- GAUSTER, Zur Kasuistik der Heilungen der progressiven Paralyse. Psych. Zentralbl. Heft 8/9. 1876.
- Die Heilung allgemeiner progressiver Paralyse. Jahrbücher f. Psych. I. Jahrg., S. 13. Wien 1879.
- GAYE, Schilderung eines in der Irrenanstalt Schlesing in den Jahren 1846 und 1847 epidemisch aufgetretenen typhösen Fiebers. Allgem. Zeitschr. f. Psych. Bd. 2. 1852.
- GÄRTNER, Über die Häufigkeit der progressiven Paralyse bei kultivierten und unkultivierten Völkern. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh. Bd. 92, H. 3. 1921.
- GENNERICH, Die Syphilis des Nervensystems. Berlin: Julius Springer. 1921.
- GERSTMANN, J., Über die Einwirkung der Malaria tertiana auf die progressive Paralyse. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. Bd. 60, S. 328. 1920.
- Über Malariatherapie der Paralyse. Vortrag, gehalten auf der Naturforscherversammlung in Nauheim im September 1920, referiert in der Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Ref. u. Ergeb. Bd. 23, S. 178.
- Über die Einwirkung der Malaria tertiana auf die progressive Paralyse (II. Mitteilung). Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. Bd. 74, H. 1/3. 1922.
- Über den jetzigen Stand der Malariatherapie der progressiven Paralyse, mit besonderer Berücksichtigung neuerer Erfahrungen. Vortrag gehalten in der Naturforscher- und Ärztetagung in Leipzig 1922. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. Bd. 81, H. 3/4. 1923.
- Die Therapie der progressiven Paralyse. Vortrag gehalten im Rahmen der Internationalen Fortbildungskurse der Wien. med. Fakultät am 19. September 1923. Wien. med. Wochenschr. 1924.
- Über die Malariainpfbehandlung der progressiven Paralyse. Seuchenbekämpfung. H. 1/2. 1924.
- Zur Frage der Umwandlung des klinischen Bildes der Paralyse in eine halluzinatorisch-paranoide Erscheinungsform im Gefolge der Malariainpfbehandlung. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. Bd. 93, H. 1/2, S. 200. 1924.

- GLOUSCHKOFF, Wagnersche Therapie bei der progressiven Paralyse. *Revue neurolog.* S. 389. 1912.
- GRAF, ILSE, Beiträge zur Malariabehandlung der progressiven Paralyse. *Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych.* Bd. 91, H. 1/2. 1924.
- GRANT, A. R., The treatment of general Paralysis by Malaria. *Brit. med. journ.* Nr. 3277, S. 698. 1923.
- GRANT, A. R. and J. D. SILVERSTON, Malaria therapy in general Paralysis of the insane. *The Lancet.* Nr. 5246, p. 940. 1924.
- Malaria therapy in general paralysis: beeing observations on fifty cases treated at the county mental hospital, Whittingham. *Journ. of ment. science.* Bd. 70, Nr. 288, S. 81. 1924.
- GROBER, Hygienische und ärztliche Beobachtungen im Belad el Djerid (Südtunesien). *Münch. med. Wochenschr.* 1915.
- GROSS, K., Malariabehandlung der multiplen Sklerose. *Jahrb. f. Psych. u. Neurol.* Bd. 43. 1924.
- v. HALBAN, Zur Prognose der progressiven Paralyse. *Jahrb. f. Psych. u. Neurol.* Bd. 22, S. 358. 1902.
- HAUBER, Therapeutische Versuche mit Nukleinsäureinjektionen bei Psychosen. *Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych.* Bd. 24. 1914.
- HAUPTMANN, Klinik und Pathogenese der Paralyse im Lichte der Spirochätenforschung. *Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych.* Bd. 20, S. 254. 1921.
- Biologische Probleme auf dem Gebiete der Nervensyphilis. *Klin. Wochenschrift.* Okt. 1922.
- HÄRLE, *Arch. für Schiffs- und Tropenhygiene.* Bd. 24. 1920.
- HEIMANN, Die Todesursachen der Geisteskranken. *Allg. Zeitschr. f. Psych.* Bd. 57, S. 529. 1900.
- HEINEMANN, H., Untersuchungen über den Liquor cerebrospinalis. *Arch. f. Schiffs- und Tropenhygiene.* 1924. Bd. 28. I. Mitteil. Der Liquor cerebrospinalis Malariakranker. H. 1, S. 26. II. Mitteil. H. 5, S. 187.
- HERRMANN, G. u. FR. TH. MÜNZER, Über den Verlauf der Änderungen im Liquorbefund während und nach der Wagner-Jauregg'schen Behandlung der progressiven Paralyse mit Malaria. *Med. Klinik.* Nr. 47, S. 1545. 1923.
- HERRMANN, G., Die Behandlung der progressiven Paralyse mit Malaria. *Ärztliche Nachrichten.* I. Jahrg., Nr. 8. 1923.
- Jahresbericht über die Malariabehandlung der progressiven Paralyse an der Deutschen psychiatrischen Klinik in Prag im Jahre 1923. *Med. Klinik.* Nr. 14, S. 445. 1924.
- HERSCHMANN, H., Die Paralysefrequenz in Wien 1902—1922. *Wien. klin. Wochenschr.* Nr. 24. 1924.
- HERZIG, Zur Malariabehandlung der progressiven Paralyse. *Wien. klin. Wochenschr.* Nr. 4, S. 88. 1924.
- HINSEN, W. Die Wirkungsweise und die Organisation der Malariatherapie bei progressiver Paralyse. *Psych.-neurol. Wochenschr.* Nr. 17/18, S. 87. 1924/25.
- HIRSCHL, I. A. u. O. MARBURG, Syphilis des Nervensystems. Wien: Hölder. 1914. (Sonderabdr. aus dem Handb. d. Geschlechtskrankh.)
- HOCHÉ, Dementia paralytica. *Handbuch f. Psych. (Aschaffenburg).* Spez. Teil, 5. Abt. Wien: Deuticke. 1912.
- Die Heilbarkeit der progressiven Paralyse. *Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych.* Bd. 16. 1918.
- Die Entstehung der Symptome bei der progressiven Paralyse. *Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk.* Bd. 68/69, S. 99. 1921.

- HOFF, HANS, Experimentelle Unternehmungen über das Eindringen des Salvarsans in das Zentralnervensystem. *Jahrb. f. Psych. u. Neurol.* Bd. 42, H. 2/3. 1923.
- HOLM, K., Über einen Fall von Infektion mit *Malaria tropica* an der Leiche. *Klin. Wochenschr.* Nr. 36, S. 1633. 1924.
- HOLZINGER, Psych.-neurol. *Wochenschr.* 1900.
- HOPPE, A., Statistischer Beitrag zur Kenntnis der progressiven Paralyse. *Allgem. Zeitschr. f. Psych. u. Psych. gerichtl. Medizin.* Bd. 58, S. 1079. 1901.
- HORN, LUDWIG, Serologische Beiträge zur Malariabehandlung der Paralyse. *Jahrb. f. Psych. u. Neurol.* Bd. 43. 1924.
- Liquorbefunde bei der Malariabehandlung (mit besonderer Berücksichtigung der Hämolyse-reaktion). *Jahrb. f. Psych. u. Neurol.* Bd. 44. 1924.
- HORN, L. u. O. KAUDERS, Neuere Erfahrungen zur Frage der Malariablutkonservierung. *Wien. klin. Wochenschr.* Nr. 47. 1924.
- HUDOVERNIG, Über Ergebnisse von Tuberkulinkuren bei Paralytikern. *Sitzungsber. des ung. Ärzte-Vereines.* 1912.
- HÜSSELS, Über die Behandlung der progressiven Paralyse mit Natrium nucleicum. *Arch. f. Psych.* 1911.
- ILLERT, E., Kultivierung von Rekurrensspirochäten in künstlichen Nährmedien unter Berücksichtigung ihrer Virulenz für den Menschen. *Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh.* Bd. 100, H. 3/4. 1923.
- JAKOB, A., Über Entzündungsherde und miliare Gummen im Großhirn bei Paralyse (mit besonderer Berücksichtigung der Entzündungserscheinungen bei den Anfallsparalysen). *Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych.* Bd. II, H. 1/3. 1919.
- Zur Klinik und pathologischen Anatomie der stationären Paralyse. *Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych.* Bd. 54, S. 117. 1920.
- Über die Endarteriitis syphilitica der kleinen Hirnrindengefäße. *Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych.* Bd. 54, S. 39. 1920.
- JACOB, CHARLOTTE, Kurzer Bericht über Malariabehandlung der progressiven Paralyse der Universitäts-Nervenlinik zu Königsberg. *Arch. f. Psych. u. Nervenkrankh.* Bd. 71, H. 5, S. 754. 1924.
- JAHNEL, Über die Lokalisation der Spirochäte im Gehirn bei der progressiven Paralyse. *Neurol. Zentralblatt.* 1917.
- Über einige Beziehungen der Spirochäten zu dem paralytischen Krankheitsvorgang. *Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych.* Bd. 42, S. 21. 1918.
- Studien über die progressive Paralyse. *Arch. f. Psych.* Bd. 57, H. 3.
- JACOBI, Neue Beobachtungen über die Anwendung von Einreibungen mit Unguentum stibiatum in die Scheitelgegend. *Allgem. Zeitschr. f. Psych.* 1854.
- JAHRMÄRKER, Beitrag zur Dementia paralytica beim weiblichen Geschlecht. *Allg. Zeitschr. f. Psych. u. psych.-gerichtl. Med.* Bd. 58. 1901.
- JAMIN, Antisyphilitische Reinigungskuren in Tunis. Betrachtungen über die Eingeborenensyphilis. *Ann. des malad. vénér.* 1920.
- JANZEN, E. en A. HUTTER, Resultaten verkregen bij de Malariabehandeling van Dementia Paralytica. *Neurotherapie.* Nr. 3/4. 1924.
- JOACHIM, Statistik und klinische Beobachtungen über das Vorkommen und den Verlauf der progressiven Paralyse. *Allgem. Zeitschr. f. Psych.* Bd. 69, H. 4. 1912.
- Über zehn Fälle von geheilter progressiver Paralyse nach Behandlung mit Tuberkulin. *Wien. klin. Wochenschr.* Bd. 27, S. 149. 1914.

- JOLOVICZ, Über Behandlungsversuche mit Natrium nucleinicum und Salvarsan bei progressiver Paralyse, unter besonderer Berücksichtigung der Veränderungen des Liquor cerebrospinalis. Neurol. Zentralbl. Bd. 22.
- JOSSMANN, P. u. P. STEENAERTS, Über Malariabehandlung der progressiven Paralyse. Vortrag gehalten in der Berliner Gesellschaft f. Psych. u. Nervenkrankh. in der Sitzung vom 12. September 1923, refer. i. Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psych. Bd. 35. 1924.
- Über Malariabehandlung der progressiven Paralyse. Mon. f. Psych. u. Neurol. Bd. 56, S. 241. 1924.
- JURMANN, Zur Frage des Einflusses der Eiterungen auf den Verlauf der progressiven Paralyse. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. (Referate u. Ergebn.) Bd. 1. 1910.
- Die Behandlung der progressiven Paralyse mit Natrium nucleinicum. Irrenärzte-Kongreß. Moskau. 1911. Refer. i. Neurol. Ztrbl. 1912.
- JUNIUS, P. u. M. ARNDT, Beiträge zur Statistik, Ätiologie, Symptomatologie und pathologische Anatomie der progressiven Paralyse. Arch. f. Psych. Bd. 44, S. 249. 1908.
- KALTENBACH, H., Die Normomastixreaktion in der Paralysetherapie. Verh. d. norddtsch. Psych. u. Nervenärzte u. Ges. d. Neur. u. Psych. Groß-Hamburgs. Sitzg. vom 9. Juni 1923.
- Über einige prognostische Schlüsse aus den Liquoranalysen bei malaria-behandelten Paralytikern. Arch. f. Psych. u. Nervenkr. Bd. 71, H. 34, S. 384. 1924.
- KAPOSI, Pathologie und Therapie der Syphilis. Stuttgart. 1891.
- KAUDERS, O., Über die Wirkung kleiner Chinindosen auf die therapeutische Impfmalaria. Zeitschr. f. d. ges. exper. Medizin. Bd. 44, H. 1. 1924.
- KAUFMANN, Günstige Beeinflussung einer bestehenden Infektionskrankheit durch eine hinzutretende zweite. Dissert. med. Kiel. 1901.
- KIERNAN, Centralbl. f. Nervenheilk. 1884.
- KIHN, B., Über einige Erfahrungen mit der Infektionsbehandlung der progressiven Paralyse. Arch. f. Psych. u. Neurol. Bd. 72, H. 2, S. 287. 1924.
- KIRSCHBAUM, W., Über Malaria- und Rekurrenzfieberbehandlung bei progressiver Paralyse. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. Bd. 75, S. 635. 1922.
- Entgegnung auf die Ausführungen von Plaut und Steiner usw. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. Bd. 76, H. 3.
- Methoden und Kautelen einer Malariablut-Konservierung und -Versendung zur Behandlung der progressiven Paralyse. Klin. Wochenschr. Nr. 30. 1923.
- Weitere parasitologisch-klinische und histopathologische Untersuchungen bei malaria-behandelten Paralytikern. Vortrag, gehalten in der gem. Sitzung der psych.-neurol. und syphilidologischen Sektion der Naturforscherversammlung in Innsbruck am 27. September 1924. Refer. im Zentralbl. f. d. ges. Neur. und Psych., Bd. 39. 1925.
- KIRSCHBAUM, W. u. H. KALTENBACH, Weitere Ergebnisse bei der Malariabehandlung der progressiven Paralyse. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. Bd. 84. 1923.
- KIRSCHNER, L., Zur Infektions-Therapie der Dementia paralytica. Neurotherapie, Nr. 6. 1921.
- Inoculation of Malaria in cases of General Paralysis and frequency of the latter disease in the Dutch East Indies. The Reports of the Dutch-Indian Medical Civil Service. II. S. 192. 1923.
- L. u. H. F. van LOON, Zur Malariabehandlung der progressiven Paralyse in den Tropen. Klin. Wochenschr. Nr. 44, S. 2001. 1924.

- KIRBY, H. G., Treatment of General Paralysis. The American journal of psychiatry, Vol. 81, S. 143. 1924.
- KLARFELD, B., Zur Frage nach der Pathogenese der Paralyse. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. Bd. 75, H. 1/2. 1922.
- KLIENEBERGER, Behandlung der progressiven Paralyse mit Natrium nucleicum. Berl. Klin. Wochenschr. 1911, Nr. 48.
- KOGERER, H., Über die Probe mit Natrium nucleicum bei der Malaria-behandlung der Paralytiker. Wien. klin. Wochenschr. Nr. 15. 1922.
- KOLLE, W. u. H. HETSCH, Die experimentelle Bakteriologie und die Infektionskrankheiten. II. Bd. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg. 1917.
- KORTEWEG, P. C., De Aanvangskoorts de Malaria tertiani. Nederl. Tijdschr. v. Geneeskunde 1924. I, Nr. 15.
- KOSTER, Quomodo in insaniam valeat febris intermittens. Dissertat. inaug. Bonn. 1848.
- KOSTRZEWSKY, Rekurrensbehandlung der Paralyse. Polska gazeta lekarska. 1923. Nr. 15. Refer. im Zentralbl. f. d. ges. Psych. u. Neurol. Bd. 33. 1923.
- KÖNIG, Zur Rekurrensbehandlung der Paralyse. 99. Vers. d. psych. Ver. der Rheinprov. Bonn, Sitzg. v. 26. Juli 1924. Refer. in dem Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psych. Bd. 39, H. 3/4. 1924.
- KÖSTL, Korrespondenzblatt der dtsh. Gesellschaft f. Psych. 1856.
- KRAEPELIN, Lehrbuch der Psychiatrie. Bd. III. Zweiter Teil. Leipzig: J. Ambrosius Barth. 1913.
- v. KRAFFT-EBING, Die progressive allgemeine Paralyse. Nothnagel: Spez. Pathologie und Therapie. Wien. 1894.
- KRASNIG, M., Der Einfluß der Malariatherapie auf die metaluetischen Störungen des Akustikus. Med. Klinik, Jahrg. 20, Nr. 1, S. 7. 1924.
- KÜLZ, Über Volkskrankheiten im Stromgebiet des Wuri und Mungo in Kamerun. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene. Nr. 12. 1908.
- KYRLE, J., Fieber, ein wesentlicher Heilfaktor in der Syphilistherapie. Wien. klin. Wochenschr. Nr. 22. 1917.
- Malariabehandlung frischer Syphilis. Verhandlg. d. dtsh. dermatolog. Gesellschaft. XIII. Kongreß, gehalten zu München vom 20. bis 24. Mai 1923. Arch. f. Dermatologie u. Syphilis. Bd. 145 (Kongreßbericht), S. 359. 1924.
- Die Malariabehandlung der Syphilis. Referat, erstattet in der gemeinsamen Sitzung der Neurologen und Syphilidologen auf der deutschen Naturforscher- und Ärztetagung zu Innsbruck. 28. September 1924. Wien. klin. Wochenschr. Nr. 43, S. 1106. 1924.
- LACAPÈRE, La syphilis chez les indigènes etc. Ann. des mal. vénér. Nr. 5. 1922.
- LÈPINE, Lyon médicale, 1907, Nov. (Zit. nach Pilcz.)
- LEWIS, N. D. C., L. D. HUBBARD and E. G. DYAR, The malarial treatment of parietic Neurosyphilis. The American journal of Psychiatry. Oktoberheft. Vol. IV. Nr. 2. S. 161. 1924.
- LEY, A. M., Traitement de la paralysie générale par l'inoculation de la malaria tierce. XXVIII<sup>me</sup> Congrès de Médecins aliénistes et neurologistes de France et de Pays de langue française. (Brüssel, 1.—7. August 1924.) Archives intern. de Neurologie. Oktoberheft, S. 121. 1924.
- LEIDESDORF, Psych. Korrespondenzbl. 1853. Diagnose und Behandlung der paralytischen Geisteskrankheiten. Wien. med. Wochenschr. 1869.
- LÖWENBERG, Über die Syphilis des Zentralnervensystems und der Aorta. Klin. Wochenschr. Nr. 13, S. 531. 1924.

- LÖWENSTEIN, Zur Behandlung der progress. Paralyse mit Natr. nuclein. Berl. klin. Wochenschr. Nr. 16. 1911.
- LORENTE Y PATRON, Tratamiento de la parálisis general, etc. Revista de Psiquiatria. Vol. IV, Nr. 3. 1922.
- LUTHLEN, Zur Kenntnis der Einwirkung fieberhafter Temperaturen auf den Verlauf der Syphilis. Wien, klin. Wochenschr. Nr. 52. 1915.
- MACBRIDE, H. and TEMPLETON, Proc. of the roy. soc. of med. Bd. 17, Nr. 8. Sect. of psychiatr. S. 15. 1924.
- The treatment of general paralysis of the insane by Malaria. The Journ. of Neurology and Psychopathology. Vol. V, Nr. 17, S. 13. 1924.
- MACLEOD, Journ. of ment. science. 1879, zitiert nach WAGNER.
- MARIE, A. et LÉPINE, Traité international de psychiatrie. T. II, p. 195 (zitiert nach A. PILCZ).
- MARZINOWSKY, E. J., Malaria und psychische Erkrankungen. Russische Zeitschr. f. tropische Medizin (Moskau) 1924. H. 1. Refer. in der psych.-neurolog. Wochenschr. Nr. 29/30, S. 159. 1924.
- MATTAUSCHEK u. PILCZ, Beitrag zur Luesparalysefrage. (Erste Mitteilung über 4134 katamnestisch verfolgte Fälle vonluetischer Infektion.) Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. Bd. 8. 1912.
- Zweite Mitteilung über 4134 katamnestisch verfolgte Fälle vonluetischer Infektion. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. Bd. 15. 1913.
- MATTAUSCHEX, Moderne Behandlung der Tabes und progressiven Paralyse Wien klin. Wochenschr. Nr. 31. 1922.
- MAYER, C., Über die Behandlung der progressiven Paralyse (Vortrag). Etschländer Ärztebl. Nr. 8/9. 1924.
- MEGGENDORFER, FR., Über den Ablauf der Paralyse. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. Bd. 63, S. 9. 1921.
- MENDEL, Die progressive Paralyse der Irren. Berlin. 1880.
- MENDELSON, Journ. of Americ. med. assoc. Bd. 72, S. 1199. 1919.
- MEYER, E., Die Behandlung der progressiven Paralyse. Arch. f. Psych. Bd. 5, H. 1. 1912.
- MEYER, L., Die Behandlung der allgemeinen progressiven Paralyse. Berlin. klin. Wochenschr. Nr. 21, S. 289. 1878. S. 211. 1880.
- MERZBACHER, L., Günstige Erfolge der Malariainokulation bei Tabes und Paralyse. Semana méd. Jg. 31, Nr. 34, S. 433. 1924.
- MINGAZZINI, Diskussionsmitteilung zur Malariabehandlung der Paralyse in der gemeins. Sitzung der neurologisch-psychiatrischen und syphilidologischen Sektion der Naturforscher- und Ärztetagung in Innsbruck am 27. September 1924.
- MIYAKE, Klinische Erfahrungen über Tuberkulinkur an Paralytikern. Neurologia, IV. Tokio. 1913.
- MÓ, Arturo, Tratamiento de la Parálisis General Progressiva per el método de Wagner-Jauregg. Revista médica de Cuyo, anno 1924.
- MODENA, G. and N. de PAOLI, Tentativi di cura della parálisi generale progressiva con innesto di malaria terzana. Policlinico (Sezione Practica). 1924.
- MOLDOVAN, Zeitschr. f. Immunitätsforschung, Bd. 21, S. 418, 1919.
- MOREIRA, Contribution a l'étude de la démence paralytique au Brésil. Arch. de Neurol. 1913.
- MOTSCHUTKOFFSKY, (Odessa), Experimentelle Studien über die Impfbarkeit typhöser Fieber. Cntrbl. f. d. medizin. Wissenschaften Nr. 11, S. 193. 1876.
- MOUCHET, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene. Bd. 17. 1913.

- MÜHLENS u. KIRSCHBAUM, Parasitologische und klinische Beobachtungen bei künstlichen Malaria- und Rekurrenzübertragungen. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. Bd. 94, H. 1. 1921.
- Über die Fieberbehandlung der progressiven Paralyse. Neurotherapie. Nr. 112, Januar/April. 1923.
- Über die Gefahren bei der Fieberbehandlung der Paralyse. Klin. Wochenschr. Nr. 52, S. 2340. 1923.
- u. W. KIRSCHBAUM, Weitere parasitologische Beobachtungen bei künstlichen Malariainfektionen von Paralytikern. Arch. f. Schiffs- u. Tropen-Hygiene. Bd. 28, S. 131/144. 1924.
- MÜLLER, R., Über den Wirkungsmechanismus der parenteralen Proteinkörpertherapie bei lokalen Entzündungsherden mit besonderer Berücksichtigung der v. Wagner'schen Paralysebehandlung. Sitzungsbericht des Wien. Vereines f. Psych. u. Neurol. vom 11. April 1916. Jahrb. f. Psych. Bd. 37. 1917.
- MÜNZER und SINGER, Über den Einfluß der Malariabehandlung auf den Hämolysintiter im Serum und Liquor cerebrospinalis von Paralytikern. Medizin. Klinik, Nr. 7, S. 247. 1925.
- NASSE, Neue Beobachtungen über den Einfluß des Weichselfiebers auf das Irresein. Zeitschr. f. Psych. Bd. 29. 1864.
- Zur Diagnose und Prognose der allg. fortschreitenden Paralyse der Irren. Der Irrenfreund. S. 7. 1870.
- Über die Beziehungen zwischen Typhus und Irresein. Allg. Zeitschr. f. Psych. Bd. 27. 1871.
- NEUBURGER, Zentrale Veränderungen bei Kaninchen nach Überimpfung von Paralytikergehirn. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. Bd. 84. 1923.
- NEUKIRCH, Med. Klinik. S. 442. 1921.
- NOGUCHI, H., Studien über den Nachweis der Spirochaeta im Zentralnervensystem bei der progressiven Paralyse und Tabes dors. Münch. med. Wochenschr. S. 737. 1913.
- NONNE, Über die Frage der Heilbarkeit der progress. Paralyse. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 58, S. 33. 1918.
- Syphilis und Nervensystem. 5. Aufl. Berlin: S. Karger. 1923.
- Diskussionsbemerkung. Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psych. Bd. 33, S. 449. 1923.
- Behandlung der Spät- und Metalues des Nervensystems. Referat abgehalten in der gem. Sitzung der Neurol. u. Syphilidologen auf der Naturforscher- und Ärztagung in Innsbruck im September 1924. Refer. im Zentralbl. f. d. ges. Neur. u. Psych., Bd. 39, H. 9/10, S. 464. 1925.
- Bemerkungen zur Infektionstherapie der progressiven Paralyse. Zeitschr. f. d. ges. Neur. und Psych., Bd. 94, H. 4. 1925.
- NOVY and MAC NEAL, Journal of the American med. Assoc. 1904.
- OBERSTEINER, Die progressive allgemeine Paralyse. 2. Aufl. Verlag A. Hölder. Wien und Leipzig. 1908.
- OEBECKE, Schädeleinreibungen bei allgemeiner fortschreitender Paralyse. Allgem. Zeitschr. f. Psych. 1882.
- Klinische Beiträge. Allgem. Zeitschr. f. Psych. Bd. 36, S. 706.
- OKS, B., Über die Wirkung fieberhafter Krankheiten auf Heilung von Psychosen. Arch. f. Psych. u. Nervenkrankheiten. Bd. X, S. 249. 1880.
- PAGNIEZ, P., Du Traitement de la paralysie générale par l'inoculation de certaines maladies fébriles. Presse Médicale, Paris, 28, 7. 1924.

- PAPPENHEIM u. VOLK, Untersuchungen des Liquor cerebrospinalis bei der v. Wagner'schen Tuberkulinbehandlung der progr. Paralyse. 85. Vers. deutscher Naturforscher und Ärzte, Wien 1913. Gem. Sitzung f. Syph. u. Neurol. Jahrb. f. Psych. Bd. 36. 1914.
- PILCZ, A., Über Heilversuche an Paralytikern. Jahrb. f. Psych. u. Neurol. Bd. 25. 1905.
- Zur Tuberkulintherapie der progressiven Paralyse. Wien. med. Wochenschr. 1907.
- Zur Behandlung der progressiven Paralyse durch den Hausarzt. Wien. med. Wochenschr. 1909.
- Zur Tuberkulinbehandlung der Paralytiker. Psych. neurol. Wochenschr. Nr. 49, S. 431. 1909/10.
- Zur Prognose und Therapie der Paralysis progressiva. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. Bd. IV, S. 4. 1911.
- Weiterer Bericht über die Tuberkulinbehandlung der progr. Paralyse. Wien. med. Wochenschr. 1912.
- Über die Behandlung der Paralysis progressiva. Congrès International de Neurologie et de Psychiatrie Gent. 20—26 Aout 1913.
- Quecksilber-Tuberkulinbehandlung bei der progressiven Paralyse. Med. Klinik. 1914.
- Die Paralysefrequenz der letzten 20 Jahre etc. Wien. klin. Wochenschr. S. 542. 1922.
- Die Therapie der Metalues. Wien. med. Wochenschr. Jahrg. 73, Nr. 8. 1923.
- v. Wagner's new treatment of General Paralysis. Lancet. Vol. 204, S. 19. 1923.
- Sul trattamento della paralisi progressiva con la malaria secondo v. Wagner. Rinascenza Medica. Nr. 4. 1924.
- PLANGE, Heilversuche bei Paralytikern. Allgem. Zeitschr. f. Psych. u. psych. u. gerichtl. Med. Bd. 68, p. 223. 1911.
- PLAUT, E., Über Halluzinosen der Syphilitiker (Monogr. a. d. Gesamtg. d. Neurol. u. Psych.) Berlin: I. Springer. 1913.
- Die Behandlung der Lues des Zentralnervensystems. (Unter Ausschluß der symptomatischen Behandlungsmethoden.) Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. (Referate u. Ergebnisse.) Bd. 17, H. 5, S. 385. 1919.
- u. STEINER, Rekurrensinfektion bei Paralytikern. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. Bd. 53, H. 1/2. 1919.
- Rekurrensimpfungen bei Paralytikern (Wandervers. d. südwestdtsh. Neurologen und Irrenärzte 1919). Arch. f. Psych. u. Nervenkrankheiten.
- Weitere Erfahrungen bei Rekurrensinfektion. Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 40. 1920.
- Über das Auftreten von Spirosomen und entzündlichen Veränderungen im Liquor bei Rekurrenskrankheiten. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene. Bd. 24. 1920.
- Zur Geschichte und Begründung der Rekurrentherapie bei Paralyse. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. Bd. 75, H. 3/5. 1922.
- Die Rekurrentherapie der syphilitischen Nervenkrankheiten. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. Bd. 94, H. 1. 1924.
- PLAUT u. SPIELMEYER, Zur Heilbarkeit der Paralyse. Wissenschaftl. Sitzung der dtsh. Forschungsanstalt f. Psych. in München. Bericht im Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psych. Bd. 31. 1923.
- PLEHN, Diskussionsbemerkung zur Malariatherapie der Paralyse. Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psych. Bd. 35. 1924.

- PLEHN, Die Malariabehandlung der progressiven Paralyse. Dtsch. medizin. Wochenschr. Jahrg. 50, Nr. 5, S. 136. 1924.
- PÖTZL, O., Über die Bedeutung der Liquorveränderungen im Verlauf der Wagner-Jauregg'schen Behandlung der progressiven Paralyse mit Malariaimpfungen. Medizin. Klinik. Nr. 46. 1923.
- PURVES-STEWART, J., The treatment of general paralysis. Brit. med. journ. Nr. 3299, S. 508. 1924.
- RASCH, Virchows Archiv 1895.
- REDLICH, E., Über larvierte Malaria nach Malariabehandlung bei progressiver Paralyse, nebst Bemerkungen über einen möglichen Zusammenhang zwischen Epilepsie und Malaria. Wien. klin. Wochenschr. S. 134. 1924.
- REESE, H. u. K. PETER, Die Einwirkung der Malaria tertiana auf die progressive Paralyse. Medizin. Klinik. Nr. 12/13. 1924.
- RÉVÉSZ, B., Paralyse, Lues und Alkohol. Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. Bd. 92, S. 267. 1924.
- Die rassenpsychiatrischen Erfahrungen und ihre Lehren. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene. Bd. 15, Beiheft 5. 1911.
- ROY, Diseases . . . among the negroes. Arch. of ophthalm. I. 1921.
- RÜDIN, Zur Paralysefrage in Algier. Allgem. Zeitschr. f. Psych. Bd. 67. 1910.
- RUNGE, Milch-Salvarsanbehandlung der progr. Paralyse. Vortrag gehalten in der gem. Sitzung der Neurologen und Syphilidologen auf der deutschen Naturforscher- und Ärztetagung in Innsbruck am 27. September 1924.
- SACHAROW, Zentralbl. f. Bakteriologie. XV. 1894.
- SAGEL, Beitrag zur Behandlung der Dementia paralytica mit Spirochaeta Duttoni und zur Parasitologie dieses Krankheitserregers besonders in menschlichen Seren. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. Bd. 85, H. 4, 5. 1923.
- Zur Behandlung der Dementia paralytica mit Rekurrens Duttoni. Münch. med. Wochenschr. Nr. 12, 1924.
- SALAZAR, M., Malariabehandlung der Paralyse. Siglo med. Bd. 73, Nr. 3678, S. 561—562. 1924. (Spanisch.)
- SANTANGELO, G., La Terapia febrile et infettiva della demenza paralytica e di altre malattie da spirocheti. Rivista sintetica — critica contributo clinico. Policlinico, Jg. 30, H. 3, S. 143. 1923.
- SCHACHERL, Zum gegenwärtigen Stande der Therapie der nervösen Spätluës. Jahrb. f. Psych. Bd. 38, S. 43. 1918.
- SCHARNKE, Über die Notwendigkeit der ätiologischen Gestaltung der Paralysetherapie. Zeitschr. f. d. ges. Psych. u. Neurol. Bd. 69. 1921.
- Spirochaeten und Paralyse. Sitzungsbericht d. Gesellsch. d. ges. Naturwissenschaften zu Marburg. Nr. 5, S. 51. 1923.
- SCHERBER, G. u. O. ALBRECHT, Die Wirkung der Malaria in Verbindung mit spezifischer Behandlung auf die syphilitischen Erkrankungen des Zentralnervensystems und der Gehirnnerven, wie die Beeinflussung der liquorpositiven von Nervensymptomen freien Fälle durch diese Therapie im präventiven Sinne. Med. Klinik H. 37/38. 1924.
- SCHERBER, Wien. med. Wochenschr. 1917.
- SCHILDER, P., Zur Psychologie und Klinik malariebehandelter Paralytiker. Wien. klin. Wochenschr. Nr. 20, 1924.
- SCHILLING, V., Diskussionsmitteilung zur Malariabehandlung der Paralyse. Sitzungsbericht der Berlin. Gesellsch. f. Psych. u. Nervenkrankh. vom 12. XI. 1923. Zentralbl. f. d. ges. Neur. u. Psych. Nr. 35, S. 444. 1924.

- SCHILLING u. JOSSMANN, Ein Fall von Schwarzwasserfieber nach Impftertiana bei Paralyse. *Klin. Wochenschr.* Jg. 3, Nr. 33, S. 1498. 1924.
- SCHILLING, V., JOSSMANN, HOFFMANN, K., RUBITSCHUNG, van der SPEK, Biologisch-klinische Blutstudien über allgemeine Infektionsfragen an der Impfmalaria der Paralytiker, besonders über ihre unspezifische Wirksamkeit. *Zeitschr. f. klin. Medizin.* Bd. 100, H. 6, S. 742. 1924.
- SCHLAGER, *Österr. Zeitschr. f. prakt. Heilkunde.* 1857.
- SCHLOMER, Diskussionsmitteilung zur Malariatherapie der Paralyse. Bericht d. Berliner Gesellsch. f. Psych. u. Nervenkrankh. Sitzung vom 12. XI. 1923, Ref. im *Zentralbl. f. d. ges. Neur. u. Psych.* Bd. 35. 1924.
- SCHRÖDER, P., Über Remissionen bei progress. Paralyse. *Monatsschr. f. Psych. u. Neurol.* Bd. 32. 1912.
- SCHRÖDER van der KOLK, *Handboek v. d. Pathologie en Therapie d. Krankzinnigheid.* 1863.
- SCHULTZE, Fr., Zur Frage von der Heilbarkeit der Dementia paralytica. *Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk.* Bd. 48. 1913.
- SCHULTZE, Diskussionsmitteilung zur Malariabehandlung der Paralyse. Bericht d. Berlin. Gesellsch. f. Psych. u. Neurol. Sitzung vom 12. XI. 1923. Refer. i. *Zentralbl. f. d. ges. Neur. u. Psych.* Bd. 35. 1924.
- SCHÜLE, Beiträge zur Kenntnis d. Paralyse. *Ztschr. f. Psych.* Bd. 32, S. 581. 1875.
- SEYFARTH, C., Pathologisch-anatomische Befunde nach Malariainfektionen bei Paralytikern. Chemische Untersuchungen des Malariapigmentes. *Verhandl. d. Dtsch. Path. Gesellsch.* 18. Tg. S. 203. 1921.
- SIEBERT, Über die Tuberkulinbehandlung der Paralyse. *Monatsschr. f. Psych. u. Neurol.* 1916.
- SILVERSTON, J. D., Relapsing fever therapy in general paralysis: Clinical notes on a case of paresis treated with African tick fever. *Journ. of ment. science.* Bd. 70, Nr. 288, S. 89. 1924.
- SPONHOLZ, *Allgem. Zeitschr. f. Psych.* Bd. 30. 1874.
- STEINER, G., Experimentelle Syphilis. *Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych.* Referatenteil. Bd. 20. 1920.
- Über die Infektionsbehandlung der Metasyphilis des Nervensystems und ihre theoretischen Grundlagen. *Jahreskurse f. ärztliche Fortbildung* 1924. (15. Jahrg.) Mai-Heft.
- STERN, Beeinflussung syphilitischer Erscheinungen durch Nucleinhyperleukozytose. *Med. Klinik* 1907.
- STRÄUSSLER, E. u. KOSKINAS, G., Über den Einfluß der Malariabehandlung der progressiven Paralyse auf den histologischen Prozeß. *Wien. med. Wochenschr.* Nr. 17. 1923.
- Weitere Mitteilung über den Einfluß der Malariabehandlung der progressiven Paralyse auf den histopathologischen Prozeß. Vortrag gehalten in der gem. Sitzung der neurol.-psychiatrischen und syphilidologischen Sektion der Naturforscher- und Ärztetagung in Innsbruck am 27. September 1924. Refer. im *Zentrbl. f. d. ges. Neur. u. Psych.* Bd. 39, H. 9/10. 1925. Erscheint demnächst ausführlich in der *Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych.* 1925.
- STÜCKGOLD, Über den Einfluß von interkurrenten fieberhaften Krankheiten auf den Verlauf der Syphilis. *Inaug. Dissert.* Berlin. 1919.
- SWIFT und ELLIS, The direct treatment of syph. of the central nerv. system. *Journ. of nervous and ment. Diseases*, S. 467. 1913.
- TAMBURINI, Su alcuni recenti metodi di cura della p. P. *Riv. sperim. di freniatria.* 1911.

- TEMPLETON, W. L., The treatment of General paralysis by Malaria. The Brit. med. Journ. Nr. 3256, S. 895. 1923.
- TOPHOFF, H., Über Remissionen bei der progressiven Paralyse. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. Bd. 91, H. 1/2. 1924.
- TRAVAGLINO, De psychose van den inlander in verband met zijn karakter. Geneestijdschrift v. Nederl.-Indie. 1920.
- TSIMINAKIS, Nukleinsäurebehandlung der progressiven Paralyse. Wien. klin. Wochenschr. Nr. 29. 1912.
- UNGERMANN, E., Züchtung der Weilschen Spirochäte, der Rekurrens- und Hühnerspirochäte, sowie Kulturversuche mit der Spirochaeta pallida und Trypanosomen. Arbeiten aus d. kais. Gesundheitsamte, Bd. 51, H. 1. 1918.
- UNTERSTEINER, R., Erfahrungen über die Malariabehandlung der progressiven Paralyse. Wien. klin. Wochenschr. Nr. 20, S. 499. 1924.
- URSTEIN, Ein Beitrag zur vergleichenden Rassenpsychiatrie. Zentralbl. f. Nervenkrankh. u. Psych. 1906.
- VALDIZAN, HERMILIO, Progressive Paralyse ohne Demenz. Rev. de psiquiatria y disciplinas conexas. Bd. 5, Nr. 1, S. 27. 1924.
- VERGA, Arch. ital. di freniatr. 1878. Ref. allgem. Zeitschr. f. Psych. Bd. 36. 1880.
- VÉRTES, Die Sinnestäuschungen der Paralytiker. Gyogyascat, Bd. 53. 1913. Refer. i. d. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. Bd. 7. 1913.
- WAGNER-JAUREGG, J., Über die Einwirkung fieberhafter Erkrankungen auf Psychosen. Jahrb. f. Psychiatrie u. Neur. Bd. 7. 1887.
- Psychiatrische Heilbestrebungen. Wien. med. Wochenschr. Nr. 9. 1895.
- Behandlung der progressiven Paralyse mit Tuberkulininjektionen. Ber. d. XVI. internat. Kongr. in Budapest 1909.
- Über die Behandlung der progressiven Paralyse. Wien. med. Wochenschr. Nr. 37. 1909.
- Über Behandlung der progressiven Paralyse mit Bakterientoxinen. Wien. klin. Wochenschr. 1912.
- Behandlung der progress. Paralyse mit Staphylococcenvakzine. Wien. med. Wochenschr. 1913.
- Die Tuberkulin-Quecksilberbehandlung der progressiven Paralyse. Therapeut. Monatsschr. Bd. 28. 1914.
- Die Einwirkung der Malaria auf die progressive Paralyse. Psychiatr.-neurol. Wochenschr. Bd. 20, S. 132 u. S. 251. 1918/19.
- Tagung des deutschen Vereines der Psychiater in Hamburg. 1920. Ref. Münch. med. Wochenschrift. 1920.
- The treatment of General Paresis by Inoculation of Malaria. The Journal of Nervous and Mental Disease. Vol. 55, S. 369. 1922.
- Die Behandlung der progressiven Paralyse u. Tabes (Fortbildungsvortrag). Wien. med. Wochenschr. Nr. 25 u. 27. 1921.
- Vakzinetherapie bei Nervenkrankheiten (Fortbildungsvortrag). Wien. med. Wochenschrift. Nr. 1 u. 3. 1922.
- Unübertragbarkeit der Impfmalaria durch Anophelen im experimentellen Versuch. Mitteilung in der gemeins. Sitzung der neurolog.-psychiatrischen und syphilidologischen Sektion der Naturforscherversammlung in Innsbruck am 27. September 1924. Referiert im Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 39, S. 468. 1925.
- WEEBER, R., Bemerkungen zur Therapie der progressiven Paralyse. Med. Klinik. Nr. 24, S. 818. 1924.
- Beitrag zur Frage der Malariablutkonservierung. Wien. klin. Wochenschr. Nr. 52. 1924.

- WEICHBRODT, Weitere therapeutische Versuche etc. Dtsch. med. Wochenschr. S. 357. 1919.
- Rekurrensinfektion bei Psychosen und experimentelle Untersuchungen über Rekurrens Spirochäten. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 25. 1920.
- Weitere therapeutische Versuche bei Paralyse. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 25. 1920.
- Die Therapie der Paralyse. Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankheiten. Bd. 61, H. 1. 1920.
- Studien bei der Rekurrensinfektion zwecks Beeinflussung von Psychosen. Zeitschr. f. Immunitätsforschung. Bd. 33, H. 3. 1921.
- WEICHBRODT u. JAHNEL, Einfluß hoher Körpertemperaturen auf die Spirochäten und Krankheitserscheinungen der Syphilis im Tierexperiment. Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 18. 1919.
- WERNER, J., Beiträge zur Rekurrentherapie der Metalues, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. Bd. 88, H. 1/3, S. 176. 1924.
- Einige parasitologische Beobachtungen bei artefizieller Rekurrensinfektion. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. Bd. 103, H. 1. 1924.
- WERNICKE, Grundriß der Psychiatrie. III. Teil, S. 484. Leipzig 1900.
- WEYGANDT, MÜHLENS u. KIRSCHBAUM, Die Behandlung der Paralyse mit Malaria und Rekurrensfieber. Münch. med. Wochenschr. Nr. 29, S. 831. 1920.
- Über aktive Paralysetherapie. Münch. med. Wochenschr. Nr. 8. 1922.
- Über Malaria-Impfbehandlung der Paralyse. Klin. Wochenschr. Nr. 47, S. 2164. 1923.
- Der heutige Stand der Paralysebehandlung. Therapie der Gegenwart. Heft Jänner-Februar. 1924.
- Behandlung der Spät- und Metalues. Referat, abgehalten in der gem. Sitzung der neurolog.-psychiatrischen und syphilidologischen Sektion der Naturforscher- und Ärztagung in Innsbruck im September 1924. Refer. im Zentralbl. f. d. ges. Neur. u. Psych., Bd. 39, H. 9/10, S. 466, 1925.
- WILMANNS u. RANKE, Fall Dahl. Nissls Beiträge zur Frage nach der Beziehung zwischen klin. Verlauf und anatomischen Befund bei Nerven- und Geisteskrankheiten. Bd. I, H. 3, Verl. J. Springer. 1915.
- WILLE, Allg. Zeitschr. f. Psych. Bd. 22 u. 27. 1865.
- WORSTER-DROUGHT, CECIL, and H. C. BECCLE, The treatment of general paralysis of the insane by Malaria Infektion. (Prelim. Note) Brit. med. Journ. Nr. 3287, S. 1256. 1923.
- YORKE, WARRINGTON and I. W. S. MACFIE (Liverpool): Observations on Malaria made during treatment of General paralysis. Lancet 1924, Bd. 206, Nr. 5255, S. 1017. (Vortrag, gehalten am 15. Mai 1924 vor der "Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene".)
- ZALLA, M., La cura malarica della paralisi progressiva. (Esperienze e considerazioni.) Rinascenza med. Jahrg. 1, Nr. 16, S. 374. 1924.
- ZELLER, Zur Frage der Beeinflussung der metaluetischen Erkrankungen durch fieberhafte Prozesse. Inaug. Diss. Leipzig 1913.
- ZIEMANN, H., Die Malaria. Menses Handbuch der Tropenkrankheiten. Bd. 3. 1906.
- Über das Fehlen bzw. die Seltenheit von progressiver Paralyse und Tabes dors. bei unkultivierten farbigen Rassen. Dtsch. med. Wochenschr. 1907.

## Sachregister.

- Aorta**, Häufigkeit und Art der Mitbeteiligung derselben bei der Paralyse 26, 27.
- Atypische psychotische Erscheinungsformen** im Gefolge der Malariabehandlung 155.
- Autenriethsche Brechweinsteinsalbe**, Therapie der Paralyse mittels Anwendung derselben 7.
- Behandlung der Paralyse** mit unspezifischen Mitteln,  
— mit Injektionen von Kochschem Tuberkulin 9, 10, 11, 12, 13, 14.  
— von polyvalenter Typhusvakzine 15, 16.  
— von polyvalenter Staphylokokkenvakzine 16.  
— von Natrium nucleinicum 17.  
— von Phlogetan 17, 18.  
— von Milch 18.
- Behandlungsmaterial**, Einteilung desselben in Jahrgänge 84.
- Behandlungsversuche** mit *Malaria tertiana*, die ersten Ergebnisse derselben 19.
- Berufsfähigkeit und -tätigkeit** als Maßstab für die Bewertung eines Behandlungserfolges 79.
- Dogma von der Unheilbarkeit der Paralyse** 2, 210.
- Einwirkung interkurrenter Infektionskrankheiten** auf den Verlauf der progressiven Paralyse 5.
- Einwirkung interkurrenter Infektionskrankheiten** auf die Manifestationen der einfachen Syphilis 179.
- Endarteriitis syphilitica** der kleinen Hirnrindengefäße 173.
- Entzündungserscheinungen** im Gehirn, starke reaktive Steigerung derselben auf der Höhe der Malariainfektion 149, 150.
- Fieber**, Einfluß desselben auf die Manifestationen der gewöhnlichen Syphilis 54.  
— Einwirkung der hohen Temperaturen auf die Spirochäten im Experiment 53, 54.
- Fieberanfälle**, Zahl derselben 54.  
— Überwachung der Herzstätigkeit während derselben 55.
- Gametenarmut** und Gametenmangel bei wiederholten Impfmalariaübertragungen 70, 74.
- Gehörshalluzinationen** und paranoide Wahnideen, außerordentliche Seltenheit derselben bei gewöhnlicher fortschreitender Paralyse 169, 173.  
— Häufigkeit ihres Vorkommens im Gefolge der Infektionstherapie 155, 157, 173, 198.  
— und bei der sogen. stationären Paralyse 170, 171.  
— gelegentliches Auftreten derselben bei der Behandlung mit Tuberkulin, Typhusvakzine oder auch mit Natrium nucleinicum 170.

- Globulinreaktion, Verhalten derselben bei der Malariatherapie 135.
- Goldsolreaktion, Verwandlung der paralytischen Kurvenform in eine Lues cerebri-Zacke 135, 154, 173.
- Halluzinosen der Luetiker nach Plaut, Ähnlichkeit der halluzinatorisch-paranoiden Umwandlungsprodukte nach Malariabehandlung der Paralyse mit den 157, 172, 173.
- Hauptkomponenten des paralytischen Reaktionsvorganges zwischen Spirochäten und Hirngewebe, vermutliche Abänderung derselben durch die Malariatherapie 174, 75.
- Histologische Hirnbefunde, Abänderung derselben bei Malariabehandlung
- in remittierten, interkurrent verstorbenen Fällen 139, 143, 147, 198, 210.
  - in während der Fieberperiode ad exitum gelangten Fällen 149, 150.
  - in zu Ende oder unmittelbar nach Abschluß der Malariainfektion verstorbenen Fällen 152, 153, 154.
  - längere Persistenz der histologischen Veränderungen in der Schläfelappenrinde 142, 171.
- Impfmalariafieber, Prodrome desselben 51.
- Ausbruch desselben 52.
  - Verlauf desselben 52, 65, 66, 67.
  - Höhe desselben 53.
- Impfmateral, Vorsichtsmaßregeln bei der Wahl desselben 34, 35.
- Individualität des Impflings, Einfluß derselben auf die Dauer der Inkubationsperiode 50.
- Wichtigkeit derselben für den Impferfolg 43.
- Indikationen für eine vorzeitige Unterbrechung der künstlichen Malariainfektion 30, 31, 55, 56.
- Indikationsstellung zur Impfbehandlung mit Malaria tertiana 25.
- vom somatischen Gesichtspunkte 26.
- Indikationsstellung zur Impfbehandlung mit Malaria tertiana 25.
- vom klinisch-psychiatrischen Gesichtspunkte 29.
- Impfmalaria, nosologische Sonderstellung derselben 65.
- epidemiologische Sonderstellung derselben 76.
  - parasitologisches Verhalten bei der 68, 70, 71.
  - Seltenheit oder Fehlen von Milztumoren bei der 69.
  - Chininempfindlichkeit der 58, 61, 71, 73.
  - Unterbrechung derselben durch Chinindarreichung 58, 71.
  - Chinindosierung bei der 59, 60.
  - Rezidivfreiheit der 71, 72.
  - Zur Frage der Immunität und Reinfektion bei der 77, 78.
  - Unübertragbarkeit derselben durch Anophelen im experimentellen Versuch 74, 75.
- Inkubationsdauer nach Malariaimpfung
- bei subkutaner Impfinjektion 49.
  - bei intravenöser Impfinjektion 50.
  - bei intrakutaner Impfinjektion 42.
- Krankheitsbild, episodische Lebhaftigkeit und Steigerung desselben während der Fieberperiode 129, 154, 197.
- Krankheitsdauer in den behandelten Fällen 100.
- Liquorergebnisse und Prognosestellung 137, 138.
- Liquorveränderungen, sekundäre Produkte des paralytischen Hirnvorganges 137.
- Liquorreaktionen bei Malariabehandlung.
- Verhalten derselben in der ersten Zeitperiode nach der Kur 133, 134.
  - Verhalten derselben in der späteren Zeitperiode nach der Behandlung 135, 136.
  - Transitorische Zunahme derselben während der Fieberzeit 154.

- Malariabehandlung** der einfachen Syphilis, in der Latenzperiode 181.  
— im Frühstadium 182.
- Malariaimpfblutkonservierung** in infektiösfähigem Zustande.  
— Konservierungsmethode mit Dextröslösung 44.  
— Konservierungsmethode mit Natriumzitratlösung 45.  
— Konservierungsmethode mit kombinierter Normosal-Natriumoxalatlösung 45.  
— Konservierungsmethode mit Blutagar 47.
- Malariainfektion**, Ausmaß ihrer Einwirkung 54, 55.  
— Rascher Übergang in Genesung nach Unterbrechung der künstlichen Infektion 56.
- Mechanismus** der Wirksamkeit der Malariatherapie, zur Frage des 174.
- Miliare Gummien** oder gummienartige Herdbildungen im paralytischen Gehirn, Auftreten derselben während der Fieberperiode 150, 151.
- Neopanchinal** 61.
- Normomastixreaktion**, Verschiebung der paralytischen Kurve in der Richtung einer Lues cerebri-Zacke 135, 154.
- Paralyseprophylaxe**, zur Frage nach der Möglichkeit derselben durch Infektionstherapie in der Früh- oder Latenzperiode der Syphilis. 182.
- Paranoide Form** der Hirnsyphilis 172, 173.
- Plasmazellen**, massenhaftes Ausschwärmen derselben in das Hirngewebe während der Fieberperiode 150.
- Rekurrensbehandlung** der progressiven Paralyse.  
— Impfung mit dem Erreger des afrikanischen Rückfallfiebers 188.  
— Technik der Impfung 189.
- Rekurrensbehandlung** der progressiven Paralyse.  
— Konservierung und Versand des Impfblutes 189.  
— Inkubationszeit 190.  
— Art und Verlauf der Fieberanfalle 191.  
— Unbeeinflussbarkeit der Impfrekurrens im Menschen durch Salvarsanbehandlung 188, 192.  
— Immunität bei künstlicher Rekurrensinfektion 193.  
— Zur Frage der Salvarsanbehandlung 192.  
— Nachbehandlung mit einer Aufschwemmung abgetöteter X19-Bazillen 192.  
— Die klinischen Behandlungsergebnisse bei Rekurrensstherapie 193, 194, 195, 196.
- Remissionen** bei der Malariabehandlung bzw. Infektionstherapie.  
— allgemeine Einteilung derselben 81.  
— Aussichten derselben 101, 104.  
— Dauerhaftigkeit derselben 85, 88, 91, 206, 207.  
— Statistische Zusammenstellung derselben 88, 91, 98, 109, 112.  
— Tiefe derselben 208, 209.  
— Verhalten der somatischen Begleitsymptome in den 100, 110, 113.  
— Zeitpunkt des Einsetzens derselben 104, 105, 111, 127.
- Salvarsannachbehandlung** bei der Malariatherapie.  
— Anwendungsart derselben 62.  
— Zur Frage ihrer Notwendigkeit 62, 63.
- Schizogonie** 37.
- Spezifische Behandlungsversuche** und -methoden, Verhalten der Paralyse gegenüber alleiniger Anwendung derselben 2, 3, 4.
- Spontanremissionen** bei der Paralyse, Häufigkeit der 200.  
— Wesen und Begriffsbestimmung der 201, 202.
- Sporogonie** 37.

- Tabespsychosen 172, 173.  
 Tabes dorsalis, Infektionsbehandlung der 179, 194.  
 Technik der Malariaimpfung, Subkutane Methode 38, 39, 41.  
 — Intravenöse Methode 40, 41.  
 — Intrakutane Methode 41, 42.  
 — Skarifikations-Methode 37, 39.  
 Tertianapassagestamm, Begründung eines solchen durch Übertragung bzw. Fortzüchtung des Malariaablutes von Fall zu Fall 35.  
 Tertianainfektion, Unveränderlichkeit des Charakters und der Benignität sowie der therapeutischen Wirksamkeit derselben trotz zahlreicher Passagen des Plasmodienstammes 36, 37.  
 Therapeutische Einwirkung der Malariainfektion, Erklärungsversuche derselben 175, 176, 177.  
 Tropen und Subtropen, Seltenheit oder Fehlen der progressiven Paralyse in den 183, 184.  
 Tropicainfektion, Chininresistenz derselben 25, 32, 34.  
 — Schwerer Verlauf der 24, 32, 34.  
 — Mischinfektion von Tertiana- mit 33, 34.  
 Tuberkulinbehandlung der Paralyse, Die ersten Versuche der 9.  
 — Die Technik der 11.  
 — Die Dosierung des Mittels im Laufe einer Injektionskur 12.  
 — Ergebnisse der 14.  
 — Kombination derselben mit Quecksilber- und Neosalvarsanbehandlung 11.  
 Tuberkulose, Verhalten derselben bei der Paralyse 13.  
 Typhusvakzinebehandlung der Paralyse, Die Dosierung und die Technik der Verabreichung 15.  
 — Die Fieberreaktionen beider 16. Verbindung derselben mit Quecksilber- und Neosalvarsanbehandlung 16.  
 Überlagerung der Immunität 175, 186.  
 Umwandlung des typischen klinischen Bildes der Paralyse bei Malariatherapie.  
 — in delirante u. amentielle Bilder 156.  
 — in halluzinatorische und paranoide Erscheinungsformen 157, 158.  
 — in schizophreneartige Zustandsbilder 159.  
 — Die prognostische Wertigkeit dieses Umwandlungsvorganges 169.  
 Umwandlung des paralytischen Hirnvorganges von einem unspezifisch-malignen in ein spezifisch-benignes Verhalten 151, 176.  
 Unitarische Theorie der Malaria, Widerlegung derselben 36.  
 Unspezifische Behandlungsmethoden, empirischer Ausgangspunkt derselben 5.  
 Unspezifische Behandlungsmethoden, ältere Literaturdaten zur historischen Entwicklung derselben 5, 6, 7, 8.  
 Unspezifische Behandlungsmethoden der Paralyse, Einteilung derselben nach Qualität und Wirkungsgrad 18.  
 Unterschiede zwischen den Spontan- und den therapeutischen Remissionen bei der Paralyse 203.  
 — hinsichtlich Form und Verlaufsart der Erkrankung 204.  
 — hinsichtlich Zahlen- und Prozentverhältnisse 205.  
 — hinsichtlich Remissionsdauer 206, 207.  
 — und Remissionstiefe 208.  
 Wassermannsche Reaktion im Liquor und im Serum, Verhalten derselben bei der Malaria-behandlung 133, 135, 136.

MANZ'SCHE BUCHDRUCKEREI, WIEN. 2929

**Die Lumbalpunktion.** Anatomie, Physiologie, Technik, Untersuchungsmethoden, diagnostische und therapeutische Verwertung. Von Privatdozent Dr. **Martin Pappenheim**, Vorstand der neurologischen Abteilung am städt. Siechenhaus in Wien. Mit 9 Textabbildungen. (184 S.) 1922. S 6.—. Gm. 3.60

**Inhaltsverzeichnis:** Vorwort. — I. Kapitel: Einleitung. Anatomisches. Physiologisches. Bildung, Resorption und Bewegung des Liquor. Permeabilität. — II. Kapitel Die Technik der Lumbalpunktion. — III. Kapitel: Die Gefahren der Lumbalpunktion. — IV. Kapitel: Die Druckmessung. — V. Kapitel: Fehlerquellen der Druckmessung. Verschiedene Methoden derselben. — VI. Kapitel: Die theoretischen Grundlagen der Druckmessung. — VII. Kapitel: Physikalische Eigenschaften des Liquor. Blutbeimengung. Xanthochromie. Mikroorganismen u. dgl. Chemische Beschaffenheit des Liquor. — VIII. Kapitel: Quantitative Zelluntersuchung mittels der Zählkammermethode. — IX. Kapitel: Zelldifferenzierung in der Zählkammer. Bedeutung der Blutbeimengung für die Zellzählung. Klinische Daten über die Zellmenge im Liquor. Modifikationen der Zählkammermethode. Zählung nach der französischen Methode. — X. Kapitel: Qualitative Zelluntersuchung. — XI. Kapitel: Qualitative Zelluntersuchung: Untersuchungsmethoden. — XII. Kapitel: Eiweißuntersuchung: Globulinreaktionen (Nonne-Appeltesche, Roß-Jonesesche, Pandysche Reaktion). — XIII. Kapitel: Untersuchung des Gesamteiweißes nach Nissl und Brandberg-Pfaundler. Methodik bei gemeinsamer Anstellung der Roß-Joneseschen und Brandberg-Pfaunderschen Probe. Klinische Daten über Eiweißvermehrung. — XIV. Kapitel: Einige weniger gebräuchliche Eiweißuntersuchungsmethoden. Fibringerinnung im Liquor. — XV. Kapitel: Die Kolloidreaktionen. Theoretisches über die Kolloide. Herstellung des Goldsols. Ausführung der Goldsolreaktion. — XVI. Kapitel: Klinische Daten über die Goldsolreaktion. Andere Kolloidreaktionen. — XVII. Kapitel: Die Wassermannsche Reaktion. — XVIII. Kapitel: Die Ausflockungsreaktion. — XIX. Kapitel: Die Hämolyse-reaktion. — XX. Kapitel: Die diagnostische und prognostische Bedeutung der Lumbalpunktion. — XXI. Kapitel: Die therapeutische Bedeutung der Lumbalpunktion. — Literaturverzeichnis. — Register.

**Über die pathologische Anatomie der Spirochaetosis icterohaemorrhagica Inada** (Weilsche Krankheit). Von Professor Dr. **Renjiro Kaneko**, a. o. Professor der I. med. Klinik der Kyushu Imperial-Universität zu Fukuoka. Mit 6 mehrfarbigen und zwei einfarbigen Tafeln. (181 S.) 1923. S 9.60, Gm. 5.70

Aus dem Inhalt: Einleitung. — Erster Teil: Kurzer historischer Überblick über die Literatur bis zur Entdeckung des Erregers. — Zweiter Teil: Eigene Untersuchungen. — Dritter Teil: Kritische Übersicht über die Literatur, die nach der Entdeckung des Erregers der Weilschen Krankheit und nach meiner ersten Mitteilung über die pathologische Anatomie dieser Krankheit erschienen ist. — Krankengeschichten, Sektionsprotokolle und mikroskopische Befunde. — Literaturverzeichnis. — Erklärung der Abbildungen.

**Die Hyperostosen des Schädels.** Von Dr. **Inasaburo Naito**. Mit einem Vorwort von Professor Dr. **Artur Schüller**. Mit 84 Röntgenabbildungen und 11 Skizzen im Texte, 8 Photogrammen auf 2 Tafeln und 2 Skizzenblättern. (IV, 95 S.) 1924. Geb. S 21.60, Gm. 13.50

**Vorwort:** Verdickungen des Schädelskelettes kommen oft zur ärztlichen Beobachtung. Ihre Form, Größe, Struktur und Lage sowie ihre klinische Bedeutung ist außerordentlich verschieden. Die Ursache ebenso wie die Pathogenese und das Wesen vieler Schädelverdickungen ist noch wenig erforscht. Es schien daher empfehlenswert, eine übersichtliche Zusammenstellung aller bisher beschriebenen Typen von Hyperostose des Schädels zu versuchen und die in den vorhandenen Lehr- und Handbüchern der pathologischen Anatomie und Chirurgie sowie in mehreren monographischen Darstellungen und zahlreichen Aufsätzen enthaltenen Beschreibungen durch Hinzufügung neuer Beobachtungen zu ergänzen, bei deren Studium und Darstellung die derzeit unentbehrliche röntgenographische Methode in ausgedehntem Maße verwendet wurde. Die vorliegende Arbeit, welche hauptsächlich praktischen und klinischen Zwecken dient, beansprucht das Interesse der Vertreter vieler medizinischer Spezialdisziplinen, in erster Linie der Röntgenologen und Chirurgen, aber auch der Neurologen, Augen-, Nasen-, Ohrenärzte, endlich der Pädiater und Pathologen.

**Neueres über die Anatomie und Physiologie des Mittelhirns, Zwischenhirns und der Stammganglien.** Von Professor **C. v. Economo**. (Aus den Fortbildungskursen der Wiener medizinischen Fakultät, Heft 7.) (8 S.) 1924. S 0.48, Gm. 0.30

**Zwischenhirn-Hypophysensystem und vegetative Störungen.** Von Professor Dr. **A. Schiff**. (Aus den Vorträgen in der Gesellschaft der Ärzte in Wien.) (24 S.) 1925. S 1.70, Gm. 1.—

**Lehrbuch der Nervenkrankheiten.** Zweite Auflage. Bearbeitet von zahlreichen Fachgelehrten. Herausgegeben von Professor Dr. **Hans Curschmann**, Direktor der Medizinischen Universitätsklinik in Rostock und Dr. **Franz Kramer**, Professor an der Universität Berlin. Mit 301 zum Teil farbigen Textabbildungen. (962 S.) 1925. Gebunden 36 Goldmark, gebunden 8.60 Dollar

---

**M. Lewandowskys Praktische Neurologie für Ärzte.** Vierte, verbesserte Auflage von Dr. **R. Hirschfeld**, Berlin. Mit 21 Abbildungen. (Fachbücher für Ärzte, herausgegeben von der Schriftleitung der „Klinischen Wochenschrift“, Band I.) (412 S.) 1923. Gebunden 12 Goldmark, gebunden 2.90 Dollar

---

**Taschenbuch der praktischen Untersuchungsmethoden der Körperflüssigkeiten bei Nerven- und Geisteskrankheiten.** Von Privatdozent Dr. **V. Kafka**, Leiter der Serologischen Abteilung der Psychiatrischen Universitätsklinik und Staatskrankenanstalt Friedrichsberg in Hamburg. Zweite, verbesserte Auflage. Mit 29 Textabbildungen. (115 S.) 1922. 2 Goldmark, 0.50 Dollar

---

**Taschenbuch zur Untersuchung von Nervenverletzungen, Nerven- und Geisteskrankheiten.** Eine Anleitung für Ärzte, insbesondere bei gerichtlichen, militärischen und Unfallsbegutachtungen. Von Dr. **W. Cimal**, Nervenarzt und Oberarzt der Städt. Heil- und Pflegeanstalten zu Altona. Dritte Auflage. Mit 15 Textabbildungen. (267 S.) 1918. Gebunden 5.25 Goldmark, gebunden 1.25 Dollar

---

**Die paroxysmale Lähmung.** Von Dr. **Albert K. E. Schmidt**. (Monographien aus dem Gesamtgebiete der Neurologie und Psychiatrie, Heft 18.) Mit 4 Textabbildungen. (60 S.) 1919. 5.80 Goldmark, 1.40 Dollar

---

**Über die juvenile Paralyse.** Von Dr. **Toni Schmidt-Kraepelin**. (Monographien aus dem Gesamtgebiete der Neurologie und Psychiatrie, Heft 20.) Mit 9 Textabbildungen. (128 S.) 1920. 9 Goldmark, 2.15 Dollar

---

**Das autonome Nervensystem** von **J. N. Langley**, Professor der Physiologie an der Universität Cambridge. 1. Teil. Autorisierte Übersetzung nach dem bisher fertiggestellten 1. Teil des Werkes „The Autonomical nervous system“ von Dr. **Erich Schilf**, Privatdozent für Physiologie, Assistent am Physiologischen Institut zu Berlin. (73 S.) 1922. 2.10 Goldmark, 0.50 Dollar

---

**Die Lebensnerven.** Ihr Aufbau. Ihre Leistungen. Ihre Erkrankungen. In Gemeinschaft mit zahlreichen Fachgelehrten dargestellt von Dr. **L. R. Müller**, Professor der Inneren Medizin, Vorstand der Inneren Klinik in Erlangen. Zweite, wesentlich erweiterte Auflage des Vegetativen Nervensystems. Mit 352 zum Teil farbigen Abbildungen und 4 farbigen Tafeln. (525 S.) 1924. 35 Goldmark, gebunden 36.50 Goldmark, 8.35 Dollar, gebunden 8.70 Dollar

**Die Syphilis des Zentralnervensystems.** Ihre Ursachen und Behandlung. Von Professor Dr. **Wilhelm Gennerich**, Kiel. Zweite, durchgesehene und ergänzte Auflage. Mit 7 Abbildungen. (303 S.) 1922.

9 Goldmark, 2.15 Dollar

---

**Technik und Methodik der Bakteriologie und Serologie.** Von Professor Dr. **M. Klimmer**, Obermedizinalrat, Direktor des Hygienischen Instituts der Tierärztlichen Hochschule Dresden. Mit 223 Abbildungen. (531 S.) 1923.

14 Goldmark, 3.35 Dollar

---

**Mikrobiologisches Praktikum.** Von Professor Dr. **Alfred Koch**, Direktor des Landwirtschaftlich-Bakteriologischen Instituts der Universität Göttingen. Mit 4 Textabbildungen. (118 S.) 1922.

3.50 Goldmark, 0.85 Dollar

---

**Leitfaden der Mikroparasitologie und Serologie.** Mit besonderer Berücksichtigung der in den bakteriologischen Kursen gelehrteten Untersuchungsmethoden. Ein Hilfsbuch für Studierende, praktische und beamtete Ärzte. Von Professor Dr. **E. Gotschlich**, Direktor des Hygienischen Instituts der Universität Gießen und Professor Dr. **W. Schürmann**, Privatdozent der Hygiene und Abteilungsvorstand am Hygienischen Institut der Universität Halle a. S. Mit 213 meist farbigen Abbildungen. (369 S.) 1920.

9.40 Goldmark, gebunden 12 Goldmark; 2.25 Dollar, gebunden 2.90 Dollar

---

**Repetitorium der Hygiene und Bakteriologie in Frage und Antwort.** Von Professor Dr. **W. Schürmann**, Universität Gießen. Vierte, verbesserte und vermehrte Auflage. 9. bis 15. Tausend. (232 S.) 1922.

4.50 Goldmark, 1.10 Dollar

---

**Methodik der Blutuntersuchung.** Mit einem Anhang Zytodiagnostische Technik. Von Dr. **A. von Domarus**, Direktor der Inneren Abteilung des Auguste Viktoria-Krankenhauses, Berlin-Weißensee. Mit 196 Abbildungen und 1 Tafel. (501 S.) 1921.

18.60 Goldmark, 4.50 Dollar

---

**Grundriß der inneren Medizin.** Von Dr. **A. von Domarus**, Direktor der Inneren Abteilung des Auguste Viktoria-Krankenhauses, Berlin-Weißensee. Mit 58 Abbildungen. (653 S.) 1923.

Gebunden 12.60 Goldmark, gebunden 3 Dollar

---

**Pathologisch-physiologische Propädeutik.** Eine Einführung in die pathologische Physiologie für Studierende und Ärzte. Von **Max Bürger**, a. o. Professor der Inneren Medizin und Oberarzt an der Med. Universitätsklinik Kiel. Mit einem Geleitwort von **Alfred Schittenhelm**, Direktor der Med. Universitätsklinik Kiel. Mit 27 Abbildungen. (350 S.) 1924.

12 Goldmark, gebunden 13 Goldmark; 2.90 Dollar, gebunden 3.10 Dollar

**ABHANDLUNGEN**  
**AUS DEM GESAMTGEBIET DER MEDIZIN**

Unter ständiger Mitwirkung der Mitglieder des Lehrkörpers  
der Wiener medizinischen Fakultät

Herausgegeben von  
Prof. Dr. Josef Kyrle und Dr. Theodor Hryntschat

**Der heutige Stand der Lehre von den Geschwülsten, im besonderen der Carcinome.** Von Dr. Carl Sternberg, o. ö. Professor für pathologische Anatomie an der Universität Wien. (98 S.) 1924. S 4.50, Gm. 2.75

---

**Emphysem und Emphysemherz.** Klinik und Therapie. Von Professor Dr. Nikolaus Jagić und Dr. Gustav Spengler. (48 S.) 1924. S 2.50, Gm. 1.50

---

**Die oligodynamische Wirkung der Metalle und Metallsalze.** Von Privatdozent Dr. Paul Saxl, Assistent der I. medizinischen Klinik in Wien. (57 S.) 1924. S 3.—, Gm. 1.70

---

**Sero-, Vaccine- und Proteinkörpertherapie.** Von Dr. med. et phil. Bruno Busson, Privatdozent an der Universität Wien. (70 S.) 1924. S 4.20, Gm. 2.50

---

**Die Geschlechtskrankheiten als Staatsgefahr und die Wege zu ihrer Bekämpfung.** Von Prof. Dr. Ernst Finger, Vorstand der Klinik für Syphilidologie und Dermatologie der Universität Wien. (69 S.) 1924. S 3.—, Gm. 1.70

---

**Frühdiagnose und Frühtherapie der Syphilis.** Von Prof. Dr. Leopold Arzt, Assistent der Universitätsklinik für Dermatologie und Syphilidologie in Wien. Mit zwei mehrfarbigen und einer einfarbigen Tafel. (VI, 84 S.) 1923. S 4.80, Gm. 3.—

---

**Herz- und Gefäßmittel, Diuretica und Specifica.** Von Dr. Rudolf Fleckseder, Privatdozent an der Universität Wien. (111 S.) 1923. S 4.80, Gm. 3.—

---

**Die Ernährung gesunder und kranker Kinder auf Grundlage des Pirquetschen Ernährungssystems.** Von Privatdozent Dr. Edmund Nobel, Assistent der Universitätskinderklinik in Wien. Mit 11 Abbildungen. (74 S.) 1923. S 2.50, Gm. 1.50

---

**Die funktionelle Albuminurie und Nephritis im Kindesalter.** Von Prof. Dr. Ludwig Jehle, Vorstand der Kinder-Abteilung der Wiener Allgemeinen Poliklinik. Mit zwei Abbildungen. (68 S.) 1923. S 2.50, Gm. 1.50

---

**Die klinische Bedeutung der Hämaturie.** Von Professor Dr. Hans Rubritius, Vorstand der urologischen Abteilung der Allgemeinen Poliklinik in Wien. (34 S.) 1923. S 1.80, Gm. 1.05

---

*Die Abonnenten der „Wiener klinischen Wochenschrift“ sind berechtigt, die „Abhandlungen aus dem Gesamtgebiet der Medizin“ zu einem um 10% ermäßigten Vorzugspreis zu beziehen.*