

J. GERSTMANN

---

DIE MALARIABEHANDLUNG  
DER PROGRESSIVEN  
PARALYSE

ZWEITE AUFLAGE

# **DIE MALARIABEHANDLUNG DER PROGRESSIVEN PARALYSE**

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

ZWEITE, NEUBEARBEITETE UND  
WESENTLICH VERMEHRTE AUFLAGE

MIT 17 TEXTABBILDUNGEN



**Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH**

1928

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

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1928  
Ursprünglich erschienen bei Julius Springer in Vienna 1928  
Softcover reprint of the hardcover 2nd edition 1928

ISBN 978-3-7091-2148-1

ISBN 978-3-7091-2192-4 (eBook)

DOI 10.1007/978-3-7091-2192-4

## Vorwort zur ersten Auflage

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 WEGANDT und NONNE in Hamburg erworben, die, angeregt durch meine erste Mitteilung, die Malariatherapie an ihrem großen Krankenmaterial 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 Anophelesstich 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**

## Vorwort zur zweiten Auflage

Seit dem Erscheinen der ersten Auflage dieses Buches hat sich die Malariabehandlung der progressiven Paralyse, wie man auf Grund der von allen Seiten zuströmenden Mitteilungen sagen kann, die Welt erobert. Sie hat dabei nicht bloß an Ausdehnung gewonnen, sondern sie ist auch nach vielen Richtungen ausgebaut worden. Es wurden durch die Mitarbeit vieler Forscher unsere Kenntnisse von der Methodik der Behandlung, von ihren Erfolgsmöglichkeiten, ihren Gefahren und deren Bekämpfung, von der Parasitologie des Malariaerregers, von der Wirkungsweise der Impfmalaria auf den menschlichen Organismus sehr weitgehend erweitert. Dazu kam, daß die Impfmalaria auch in der Bekämpfung der Syphilis eine Rolle zu spielen anfängt, und als prophylaktische Behandlung der Spätlatenz auch von Seite der Syphilidologen mehr und mehr Anerkennung findet.

Bei dieser Sachlage konnte das Buch in seiner früheren Form seiner Aufgabe, über den derzeitigen Stand der Angelegenheit zu unterrichten, nicht mehr gerecht werden; es mußte an die Herausgabe einer neuen Auflage geschritten werden. Herr Dozent Dr. GERSTMANN, der mein eifrigster Mitarbeiter in dieser Frage war und ihre Entwicklung seit Anbeginn (1919) persönlich verfolgen konnte, hat sich dieser Aufgabe unterzogen. Er wird in dem neuen Werke nicht nur die reichen Erfahrungen meiner Klinik, an der schon über 2000 Kranke mit Impfmalaria behandelt wurden, sondern auch die Ergebnisse aus einer enorm angewachsenen Literatur zur Darstellung bringen.

Zum Vorwort der ersten Auflage habe ich nachzutragen, daß ich nachträglich erfahren habe, daß Herr MÜHLENS in Hamburg zuerst den Anstoß gegeben hat zur Nachprüfung meiner ersten Mitteilung über die Wirkung der Impfmalaria. Ferner, daß die Unübertragbarkeit der Impfmalaria durch Anopheles wegen dagegensprechender Versuche anderer Autoren zum mindesten nicht als Regel angesehen werden kann, so daß diese Frage, selbst in der Einschränkung auf gewisse Malariastämme, noch kontrovers ist.

Möge auch diese neue Auflage weite Verbreitung erlangen und vielen Ärzten ein Führer sein in der Anwendung dieser Behandlungsmethode. Ich bin mehr als je überzeugt, daß sie von der Wirkung derselben nicht enttäuscht sein werden.

Wien, Februar 1928.

**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>	<b>19</b>
A. Die ersten Behandlungsversuche mit Malaria tertiana und ihre Ergebnisse . . . . .	20
B. Wiederaufnahme des Malariabehandlungsverfahrens und dessen allgemeine Anwendung . . . . .	24
1. Indikationsstellung zur Malariaimpfbehandlung . . . . .	26
2. Die Wahl des Impfmaterials und die Vorsichtsmaßregeln bei derselben . . . . .	32
3. Technik der Malariaimpfung . . . . .	39
4. Die Inkubationsdauer der Impfmalaria . . . . .	45
5. Prodrome, Ausbruch und Verlauf des Impfmalariafiebers. Zur Frage des Fiebertypus . . . . .	48
6. Höhe der Fieberanfälle. Dosierung und Ausmaß der Malariawirkung. Einwirkung kleiner Chiningaben auf die künstliche Malariainfektion. Zweiteilung der Malariakur . . . . .	55
7. Die Unterbrechung der Impfmalaria durch Chinin . . . . .	62
8. Zur Frage der spezifischen Nachbehandlung bei der Malariatherapie . . . . .	66
9. Die Konservierung des Malariaimpfblutes in infektiösfähigem Zustande . . . . .	71
Anhang: Über das Verhalten der Parasiten im konservierten Malariablut . . . . .	75
10. Die nosologische Sonderstellung der Impfmalaria . . . . .	77
11. Zur Frage der Übertragbarkeit der Impfmalaria (tertiana) durch Anophelen im experimentellen Versuch . . . . .	86
12. Zur Frage der Immunität und Reinfektion bei der Impfmalaria . . . . .	92
13. Über die klinischen Ergebnisse in unserem malariabehandelten Paralytikermaterial . . . . .	98
14. Die durch andere Autoren erzielten Behandlungsergebnisse . . . . .	127
15. Über das Verhalten der Reaktionen im Serum und im Liquor bei malariabehandelten Paralytikern . . . . .	155
16. Histologische Hirnbefunde bei (interkurrent verstorbenen) malariabehandelten Paralysefällen . . . . .	164

	Seite
17. Reaktive Abänderung des typischen klinischen Bildes der Paralyse in eine atypische psychotische Erscheinungsform im Gefolge der Malariabehandlung . . . . .	183
a) Delirante und amentielle Reaktionen . . . . .	184
b) Sukzessive Umwandlung in halluzinatorische, paranoide und katatoniforme Zustandsbilder . . . . .	185
18. Zur Frage nach dem Wirkungsmechanismus der Malaria-therapie . . . . .	203
19. Über die Frage nach der Möglichkeit einer Paralyseprophylaxe durch Malariabehandlung der einfachen Syphilis . . . . .	222
<b>III. Rekurrensimpfbehandlung der Paralyse . . . . .</b>	<b>237</b>
Anhang: Über Behandlungsversuche bei der Paralyse mit anderen Infektionsarten . . . . .	257
<b>IV. Unterschied zwischen spontanen und nach Infektionsbehandlung zur Entwicklung gelangten Remissionen bei der Paralyse . . . . .</b>	<b>261</b>
<b>V. Schlußwort . . . . .</b>	<b>273</b>
Literaturverzeichnis . . . . .	275
Sachverzeichnis . . . . .	305



# **I. Zur Geschichte der Infektionstherapie**

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

Die Malariaimpfbehandlung der Paralyse ist 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 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 ist ja wohl hin und wieder über 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 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, zumindestens theoretisch die Rückbildungsfähigkeit des Krankheitsprozesses der progressiven Paralyse, bzw. 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 vorangegangener luetischer 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, insbesondere 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- kranke mit antiluetischen Mitteln zu behandeln. Und es kann wohl nicht geleugnet 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, bzw. 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.<sup>1</sup> 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 spezifischen Behandlungsversuche nicht abhalten lassen.

Hatte sich der eine Versuch nicht als wirksam erwiesen, so wurde ein anderer in Angriff genommen. Nachdem die bei der gewöhnlichen Lues üblichen Applikationsmethoden der Antisymphilitica keine entsprechenden Erfolge zeitigten, versuchte man es mit neueren Salvarsanpräparaten (Salvarsannatrium, Silbersalvarsan, Sulfoxylat), man zog neuere in die allgemeine Luestherapie eingeführte Mittel heran (Wismuth, Mirion u. a.), man versuchte es mit der Anwendung größerer Salvarsanmengen durch Steigerung der Einzel- wie der Gesamtdosis<sup>2</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 antiluetische 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

---

<sup>1</sup> Allerdings hatte man damals Mengen von Salvarsan angewendet, die man nach heutigen Erfahrungen als ganz unzureichend bezeichnen muß.

<sup>2</sup> WEICHBRODT hat sich bei seinen Behandlungsversuchen der Paralyse mit hohen Salvarsandosin bis zur Einzeldosis von 4,0 Salvarsannatrium, bzw. 1,0 Silbersalvarsan hinaufgetastet, ohne bessere Erfolge zu erzielen als mit der gewöhnlichen Dosierung.

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 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, LEVADITI, 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 anti-syphilitischen 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

---

<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 bei unverändertem klinischen Krankheitszustand für den weiteren Verlauf der Paralyse? Kommt es darnach etwa zu einer entsprechenden günstigen Beeinflussung des paralytischen Krankheitsprozesses? Dies ist auf Grund der 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.

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 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 progressiven Paralyse. Die Einführung, der Ausbau und die systematische Anwendung derselben ist an den Namen WAGNER-JAUREGGs gebunden und ist vornehmlich ein Produkt seiner vieljährigen 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 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 Geisteskranke 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 Aufzeich-

---

<sup>1</sup> Zitiert nach WAGNER-JAUREGG.

<sup>2</sup> Zitiert nach WEICHBRODT.

nungen 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 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 Psychosefällen 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

sich aus der 1880 erschienenen Oksschen Mitteilung 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.

FRICTSCH (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 Blattern auf Geisteskranke, darunter auch Fälle von progressiver Paralyse, Mitteilung.

Es haben wohl eine Reihe anderer Autoren (SPONHÖLZ, 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. MEYER 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

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

mittels Unguentum basilicum aktiv gehalten, wobei ausgedehnte entzündliche Schwellungen der Kopfhaut und Nekrosen der Weichteile an der Einreibungsstelle, mitunter auch Zerstörung der Knochen, auftraten. L. MEYER berichtete im Jahre 1877, daß er mit diesem Verfahren unter 15 Paralyse 8 gute Remissionen erzielt habe, von denen 4 bis zur 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 Zusammenstellung der bis dahin bekannten Literaturangaben eine Anzahl eigener Beobachtungen ausführlich vorbringt. Diese Arbeit stellt die erste eingehende Erörterung des gesamten einschlägigen Fragenkomplexes 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 artefiziell herbeigeführten Infektion durch Chinin war schon damals durch die Versuche von GERHARDT, MARIOTTI, CIARROCCHI, MARCHIAFAVA und CELLI<sup>1</sup> erwiesen. Dies wie auch manche andere Vorteile, die eine

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



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.

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 Ohrläppchen) 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 abblaute, 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 darangegangen, 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 Bakteriensubstanz 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

<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.

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 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 unbehandelter 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. PILCZ 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

<sup>1</sup> In der vorherzitierten Arbeit WAGNERS aus dem Jahre 1887 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 mit Injektionen von abgetöteten Pyozyaneuskulturen, 33 mit Einspritzungen von Kochschem Tuberkulin behandelt worden waren.

Tuberkulinbehandlung mit veränderter Methodik<sup>1</sup> noch einmal an 60 Paralytikern 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 später 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 Kombination mit spezifischer Behandlung, wie ja schon die ersten Behandlungsversuche zeigten, auf den paralytischen Krankheitsprozeß günstig einwirken können. Die Tuberkulin-Quecksilber-Salvarsankur stellt die erste Methode spezifisch-unspezifischer Behandlung einer syphilitischen Erkrankung dar.

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 (Dezi-

---

<sup>1</sup> Es wurde dabei innerhalb eines bestimmten Zeitraumes nach den fortlaufenden Aufnahmen abwechselnd je ein Paralytiker mit und je einer ohne Tuberkulinbehandlung katamnestic weiter verfolgt. Bei dieser Versuchsreihe wurde mit der Dosis bis maximum 0,3 gestiegen.

milligrammen) 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 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 bewährte Schema zu befolgen: Bei einer reaktiven Temperaturerhöhung unter  $37,5^{\circ}$  Verdoppelung der Dosis bei der nächsten Injektion; bei einem Temperaturanstieg zwischen  $37,5^{\circ}$  und  $38^{\circ}$  wird das  $1\frac{1}{2}$ fache der vorangegangenen Dosis gegeben; bei einer Fieberreaktion zwischen  $38^{\circ}$  und  $38,5^{\circ}$  das  $1\frac{1}{4}$ fache; und schließlich bei Temperatursteigerungen

über 38,5° wird die gleiche Dosis wiederholt. Im Rahmen einer Kur soll insgesamt die empirische Zahl von 8 bis 12 stärkeren Fieberreaktionen (bis 38,5° 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 Tuberkuloseanfandung 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 Calmetteschen 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 in 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 Hydrargyrum succinimidatum in der Dosis von 0,02 bis 0,03 jeden zweiten Tag oder 15 bis 20 Injektionen von Hydrarg. 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 pflegt dem Kranken auch eine Neosalvarsankur verabfolgt zu werden: im ganzen 6 intravenöse Injektionen in einwöchigen Intervallen in der Dosis 0,3, 0,45 und 0,6 für die restlichen 4 Einspritzungen.

Mittels der Tuberkulin- bzw. Tbk.-Hg.-Behandlung, mit oder ohne Salvarsanverbindung, sind bei der progressiven Paralyse beachtenswerte Resultate erzielt worden. WAGNER-JAUREGG hat über diese Erfolge zum ersten Male 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 mit diesem Behandlungsverfahren nicht selten auch volle Remissionen erreicht 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. In neuerer Zeit haben A. MARIE und KOHEN über ihre Ergebnisse mit der kombinierten Tuberkulinbehandlung,<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sie gaben bis zu 3 g Tuberkulin, verwendeten gleichzeitig Wismuth und wiederholten die Kur eventuell nach vier bis zwölf Monaten.

die sie in 100 zum größten Teil vorgeschrittenen Paralysefällen ausführten, Mitteilung gemacht. Sie beobachteten in der Hälfte der Fälle Remissionen, die allerdings in der Mehrzahl nur 3 bis 8 Monate anhielten. Es konnten jedoch 15 dieser Fälle seit mehr als einem Jahre ihrer Beschäftigung wieder nachgehen.

Es gibt eine Reihe von Fällen, die schon nach einer einmaligen Tuberkulin-Hg-Kur dauernd gut remittiert und berufsfähig bleiben. Bei 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 Tuberkulinkur wurden im Laufe der Zeit auch mit anderen Bakterienstoffen Behandlungsversuche bei der Paralyse gemacht. Davon verdient die von WAGNER-JAUREGG einige Jahre vor Beginn der ersten Versuche der Malariabehandlung in die Paralysetherapie eingeführte BESREDKASche polyvalente Typhusvakzine ein besonderes Interesse.

Die von uns verwendete Vakzine enthält lebende Typhusbazillen, die jedoch durch Absättigung mit Typhusimmunserum ihrer Virulenz verlustig gemacht wurden. Der Impfstoff wird im Wiener serotherapeutischen Institut in drei Konzentrationen erzeugt und in Verkehr gebracht, von denen die erste in 1 ccm 100 Millionen Keime, die zweite in 1 ccm 250 Millionen Keime, die dritte in 1 ccm 500 Millionen Keime enthält.<sup>1</sup> Man gibt die Typhusvakzineinjektionen intravenös, beginnt mit einem Viertel einer 1 ccm-Spritze der schwächsten Vakzinelösung, d. h. mit 25 Millionen Keimen, und steigert die folgenden Dosen analog dem bereits bei der Tuberkulinbehandlung als brauchbar erwiesenen Schema. Man kann sich so von der eben genannten Anfangsdosis allmählich bis zur Höchstdosis von 600 bis 800 Millionen Keimen und auch darüber hinaufarbeiten. Kombiniert man die jeweilige intravenöse Vakzineinjektion mit einer gleichzeitigen subkutanen Pilokarpinein-

<sup>1</sup> Die die Vakzine enthaltenden Fläschchen oder Ampullen sollen vor jedem Gebrauch kräftig geschüttelt werden, weil sich die Bakterien am Boden abzusetzen pflegen.

spritzung in der üblichen Dosis von 0,01 bis 0,015, so genügt — wie ich es auf Grund ausgedehnter Versuche zeigen konnte — bloß eine Steigerung um einen kleinen Bruchteil der früheren Dosis, um die bei der vorherigen Impfstoffmenge ausgebliebene höhere Fieberreaktion herbeizuführen. Es tritt dieselbe bei Verbindung der intravenösen Typhusvakzineinspritzung mit der subkutanen Pilokarpininjektion nicht selten auch ein, ohne daß die Vakzinedosis erhöht wird.

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 erholen kann. Das Fieber setzt zumeist schon zirka dreiviertel bis eine Stunde — manchmal erst 2 oder auch mehr Stunden — nach der Injektion unter Schüttelfrost und ziemlich hohem Temperaturanstieg ein und dauert gewöhnlich etwa 6 bis 10 Stunden. Es sollen im Laufe einer Behandlungsperiode mindestens 8 bis 12 höhere Temperaturanstiege, d. s. über 38,5°, erreicht werden. Man kann die Typhusvakzinekur mit einer Quecksilber- und Neosalvarsanbehandlung in gleicher Weise wie bei der Tuberkulinkur verbinden. Die Typhusvakzinebehandlung kann (in Verbindung mit den spezifischen Mitteln) in etwa sechs- bis zwölfmonatlichen Zwischenräumen wiederholt werden. Natürlich kann bei besonderer Indikation die Wiederholung auch früher erfolgen.

Die Typhusvakzinekur befand sich vor Einführung der Malaria-therapie an unserer Klinik durch eine Reihe von Jahren bei der Paralyse in vielfacher Anwendung. Sie wurde anfangs besonders in den Fällen verwendet, in denen das Tuberkulin aus irgendwelchen Gründen nicht gegeben werden konnte oder die auf Tuberkulininjektionen von vornherein oder nach Wiederholung der Kur weniger ausgiebig mit Temperatursteigerungen reagierten. Sie hat sich sehr bewährt und wurde wegen ihrer stärkeren Wirkung späterhin dem Tuberkulin vorgezogen. Die Zahl und Vollkommenheit sowie Dauer der Remissionen hat sich nach der Einführung der polyvalenten Typhusvakzine in die Paralysebehandlung deutlich erhöht. Sie wird auch jetzt noch in Fällen, in denen eine Malariaimpfkur aus äußeren Gründen, etwa infolge Unmöglichkeit der Beschaffung eines entsprechenden Plasmodienblutes oder wegen des Allgemeinzustandes des Kranken, nicht ausführbar ist oder nur unvollkommen zur Durchführung gelangen konnte, sowie bei Paralytikern, die nach durchgemachter Malariakur noch einer ergänzenden Nachbehandlung bedürfen, weiterhin mit Erfolg angewendet.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Die Typhusvakzinebehandlung ist an unserer Klinik im Laufe der Zeit bei einer Reihe anderer Krankheiten, wie der Tabes dorsalis und sonstigen Formen der Nervensyphilis, der multiplen Sklerose, den postenzephalitischen Folgezuständen, der Dementia praecox usw., erfolgreich versucht worden



In der oben zitierten Arbeit aus dem Jahre 1887 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° und 40,2° 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° gehende, Temperatursteigerung hervorruft, ist sie in einer Reihe von Fällen recht wirksam gewesen. Es wurde jedoch dieses Mittel nach einer Zeit wieder aufgegeben, da die erzielten Resultate sich nicht als dauerhaft erwiesen haben.

Angeregt durch die Ergebnisse der Tuberkulintherapie haben DONATH<sup>2</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>3</sup> Sie berichteten, mit diesem Eiweiß-

und bereits vor mehreren Jahren zur Einführung gekommen. Angeregt durch die von uns erzielten Ergebnisse ist diese Behandlungsmethode auch von anderen Autoren bzw. Anstalten übernommen worden.

<sup>1</sup> Der Gehalt an durch Hitze abgetöteten Staphylokokken in den zugeschmolzenen Ampullen steigt von 10 bis 1000 Millionen Keimen in 1 ccm an.

<sup>2</sup> DONATH hat schon 1903 Kochsalzinfusionen zur Behandlung der Paralyse empfohlen. Er gab in Zwischenräumen von 3 bis 4 Tagen 500 bis 1000 ccm 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>3</sup> MIKULICZ hat das Natrium nucleinum 1904 als leukozytoseanregendes Mittel in die chirurgische Therapie eingeführt. STERN (Düsseldorf) hat mit diesem Mittel schon 1907 bei sekundärer Lues therapeutische Erfolge

abbauprodukt, 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 nucleinicum werden in Abständen von 3 bis 4 Tagen zuerst 2,5 bis 3 ccm, später ansteigend über 5,0 bis zu 10 ccm 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 nucleinicum das von ihm so genannte, von WIECHOSKI hergestellte, Phlogetan vorgeschlagen, 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 ccm in 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 ccm verwendet; die Injektionen sollen lange, am besten in intermittierender Weise, fortgesetzt werden und man soll das Mittel bis zu einer Gesamtmenge von mindestens 100 ccm verabreichen; bei chronischen Fällen sind noch größere Gesamtmengen erforderlich. FISCHER hat angegeben, daß er mit der Phlogetantherapie in einem namhaften Prozentsatz der Fälle günstige Ergebnisse erzielt habe. Seine Angaben haben aber für die Paralyse keine Bestätigung gefunden. Ein endgültiges Urteil über den Wert der Methode läßt sich noch nicht fällen. 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, erzielt. Nach PILCZ hat auch LEPINE 1907 Behandlungsversuche mit Natrium nucleinicum angestellt, „ohne daß seine Mitteilung weitere Aufmerksamkeit erregt oder zu Nachprüfungen Anlaß gegeben hätte“.

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 vieljähriger 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 vor vielen Jahren auf Grund einer Reihe eigener Erfahrungen und der in der Literatur niedergelegten Beobachtungen gewonnenen Überzeugung ausgehend, daß Fälle von progressiver Paralyse durch akute Infektionskrankheiten günstig beeinflußt werden können, schon im Jahre 1887 in der 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 sogenannte Fiebertherapie, indem die Infektionskrankheit durch künstliche Hervorrufung eines Teiles ihrer Erscheinungsweise, besonders des Fiebers, substituiert wurde. Es konnte aber im Laufe der jahrzehntelangen Behandlungsversuche immer wieder die Beobachtung gemacht werden, daß, wenn auch die einfache sogenannte Fiebertherapie (in Form von Tuberkulinkuren u. dgl.) verhältnismäßig häufig günstige Erfolge zu zeitigen vermochte, ihre Dauer meist nicht befriedigend war, daß besonders jene Fälle die ausgiebigsten

und dauerhaftesten Remissionen aufwiesen, bei denen dieselben im Anschluß an eine im Verlaufe der Paralyse interkurrent eingetretene Infektionskrankheit sich eingestellt hatten. Diese Beobachtung und die Erkenntnis, daß unter den nichtspezifischen Behandlungsmethoden der progressiven Paralyse die stärkste Wirkungsintensität der Infektionskrankheit beizumessen ist und daß das Tuberkulin, die Typhusvakzine und dergleichen dafür nur einen unvollkommenen Ersatz darbieten, haben WAGNER-JAUREGG veranlaßt, zu seinem 1887 geäußerten Vorschlage der künstlichen Erzeugung einer akuten Infektionskrankheit 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 Sommer des Jahres 1917 unternommen. Es wurden zuerst neun Fälle von progressiver Paralyse unserer Klinik mit dem im Fieberanfall entnommenen plasmodienhaltigen Blute eines Kranken mit klinisch und mikroskopisch sicher gestellter Malaria tertiana geimpft.<sup>1</sup> Zwei Fälle wurden mittels Skarifikation, die übrigen mittels subkutaner Injektion von 1 cem 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 1918 in der „Psychiatrisch-neurologischen Wochenschrift“ erschienenen Abhandlung Mitteilung gemacht. Die Versuche wurden dann unterbrochen mit der Absicht, sie wieder aufzunehmen, sobald eine längere Beobachtung 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

---

<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.

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 (Beob. 1, 5, 6, 9)<sup>1</sup> wurden schon nach 2 bis 6 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 3 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 der Malariabehandlung eine ausgesprochen manische Paralyse mit dementen Größenwahnideen, 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 kaufmännischer Vertreter einer großen Firma erfolgreich tätig. Eine psychische Störung war bei ihm seither nie mehr nachweisbar. Auch ist die bei ihm vor der Behandlung festgestellte Pupillenanomalie (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 Berufstätigkeit in Form einer paralytischen Melancholie rezidiviert. 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 berufstätig 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 Sublimat-

---

<sup>1</sup> Die Numerierung der einzelnen Fälle entspricht der in der WAGNER-JAUREGGschen Abhandlung.

probe ++. Im November 1918 wurde er mit Sulfoxylat 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. Nach einer seinerzeitigen persönlichen Mitteilung des Herrn Kollegen WEICHBRODT bietet der Patient seither das klinische Bild einer stationären Paralyse, er befindet sich wohl die ganze Zeit hindurch in der Frankfurter Anstalt, hat aber freie Ausgänge und kann lediglich aus äußeren Gründen nicht zur Entlassung kommen.

Der vierte Fall (Beob. 9) kam nach einjährigem Bestande einer durch Kontrollen sichergestellten vollen Remission im September 1918 wieder zur Aufnahme in die Klinik unter dem Bilde einer amentiaartigen halluzinatorischen Verworrenheit. Die Pat. ist dann (nach etwa 4 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 vorher genannten, 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 3 von den im Jahre 1917 behandelten 9 Fällen bis heute, d. i. seit  $9\frac{1}{2}$  bis  $10\frac{1}{2}$  Jahren, eine dauernde und volle Remission mit anhaltender Berufsfähigkeit und -tätigkeit besteht. Es war sehr auffällig, daß im Falle 3 die Besserung noch nach der Entlassung aus der Klinik in allmählicher Zunahme bis zur vollständigen Remission mit voller Berufsfähigkeit fortgeschritten ist. Es lehrte dieser Fall, daß auch bei einer anfänglich nur 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 mit psychotischen Erscheinungen 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, da die histologische Untersuchung keinerlei progredienten Prozeß, sondern das anatomische Bild einer stationären Paralyse ergab.

Dieser letztere Fall — auf den ich hier, weil er in meinen früheren Veröffentlichungen unter den rezidivierten 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 1jährigem Anstaltsaufenthalt unter Beruhigung und Korrektur der Größenideen in eine stationäre Form der Paralyse von zirka 9jähriger Dauer übergang, die letzten 4 Jahre außerhalb der Anstalt in einem teilweise arbeitsfähigen Zustand verbrachte und 10 Jahre nach der ersten Einlieferung unter Depression, Versündigungsideen, akustischen Hallu-

zinationen und psychomotorischer Erregung wieder erkrankte, wobei neue für die Paralyse charakteristische Veränderungen nicht festzustellen und der Liquorbefund negativ waren. 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 alternative und proliferative Zeichen. Sie waren nach PLAUT und SPIELMEYER 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 „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, bzw. 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 herangetreten 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 Militärspitals, 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 Blute 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 geschwellenen Milz und der Leber sowie des Knochenmarkes.

Nachdem sich durch diesen Fall der perniziöse Charakter der Impf-*Tropica* enthüllt hatte, wurden von den 3 anderen geimpften Fällen 2 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 an den verschiedensten psychiatrischen und neurologischen Kliniken und Anstalten in allen Staaten Europas, in Nord- und Südamerika, in Südafrika, in Holländisch-Indien und Japan zur Einführung und — namentlich in den letzten Jahren — zu immer ausgedehnterer Anwendung gekommen. Sie hat auch Anregung zu Behandlungsversuchen mit anderen Infektionsarten (dem Rückfallfieber, der Malaria tropica und quartana, zuletzt dem Rattenbißfieber) gegeben. Sie ist die Methode der Wahl geworden und geblieben. Die Erfahrungen über die Infektionstherapie der Paralyse und insbesondere über die Tertian-Malariabehandlung haben eine außerordentliche Ausbreitung gewonnen und sind im ständigen weiteren Wachsen begriffen.

### 1. Indikationsstellung zur Malariainpfbehandlung

Die Erfahrungen mit der Malariainpfbehandlung 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. Dauer, Stadium und Form der paralytischen Erkrankung.

Hinsichtlich des ersten Gesichtspunktes kann im allgemeinen gesagt werden, daß Patienten von durchschnittlichem Ernährungs- und Kräftezustand, bei denen — von der zu behandelnden Krankheit abgesehen — keine schwerere akute oder chronische, mit gröberen Funktionsstörungen einhergehende Organerkrankung nachzuweisen ist, den Anforderungen der künstlichen Malariainfektion an ihre Widerstandskraft ohneweiters zu entsprechen und die Infektion — bis zu der für das Eintreten eines Behandlungserfolges erfahrungsgemäß zureichenden Dauer derselben — 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 ein unbefriedigender Ernährungs- und Kräftezustand vor, so muß deswegen mit der Vornahme der Malariainokulation durchaus nicht etwa zugewartet werden, bis sich die betreffenden Kranken erst entsprechend erholt haben. In solchen Fällen ist die Ein-

leitung bzw. Durchführung der Malariakur in zwei Abschnitten nach der auf S. 61 angegebenen Weise zu empfehlen. Denn es hat sich gezeigt, daß eine Impfmalaria mit zwei bis höchstens vier Fieberanfällen und nachfolgender Neosalvarsanbehandlung in vielen Fällen ein wirksames Mittel ist, um den Kräftezustand der Kranken zu heben; es pflegt dann bei dem mittlerweile erhaltenen Organismus der zweite Abschnitt der Malariakur viel besser vertragen zu werden als der erste. Es soll aber nicht unerwähnt bleiben, daß wir schon heruntergekommene Paralytiker bei entsprechender Überwachung die Malariakur auch in einer Tour — bis zur Erzielung der für die therapeutische Einwirkung empirisch erforderlichen Zahl von Malariaanfällen — ohne Zwischenfall durchmachen gesehen haben.

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 1923 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 Zirkulationsapparates ein überaus seltenes Vorkommnis sind, obwohl bei derselben die Aortenerkrankung in einem so hohen Prozentsatz nachweisbar ist, eine Tatsache, die die tägliche Erfahrung größerer psychiatrischer 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 Sektionsmaterials hervorhebt und wie auch wir es oft be-

obachten konnten — die Tatsache, daß die bei der Paralyse so häufige Aortenmiterkrankung meist ohne Beteiligung der Herzklappen und ohne Verengung 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 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 und im Bedarfsfalle mittels Chininmedikation eine Milderung oder eventuell einen sofortigen Abschluß der Infektion herbeizuführen und so zu verhindern, daß die benigne, symptomlos verlaufende Aortitis zur Quelle irgend einer Gefahr für den in Behandlung befindlichen Paralytiker wird.

Ebensowenig wie die Mesaortitis stellt ein kompensiertes Vitium cordis (rheumatischer Klappenfehler, Aorteninsuffizienz), ferner die Arrhythmia perpetua, die Extrasystolie, die Hypertonie eine Gegenindikation für die Malariabehandlung dar. Solche Fälle haben unter entsprechender Kontrolle der Herztätigkeit die Malariakur gewöhnlich 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 Durchführung der Malariakur abgeben. Allerdings kommt die schwere, zu Aneurysmen führende Aortitisform nach der vorher zitierten Statistik bei der Paralyse wie bei der Lues cerebri überhaupt nur aus-

nahmsweise zur Beobachtung, während die „histologisch als fast ganz ausgeheilt“ sich darstellende, ohne aneurysmatische Erscheinungen verlaufende Aortitis das häufigste Vorkommnis bildet.

In diesem Zusammenhang wäre auch eine Untersuchung anzuführen, die HITZENBERGER vor etwa zwei Jahren innerhalb eines Zeitraumes von sieben Monaten an 132 malariageimpften Fällen (vorwiegend Paralytikern) unserer Klinik hinsichtlich Herz und Aorta durchgeführt hat. Obwohl viele dieser Patienten bedeutende organische Störungen am Herzen und an der Aorta hatten, ist keiner von ihnen während oder nach der Malariakur ad exitum gekommen. An den von den Kranken vor der Impfung und nach der Behandlung angefertigten Orthodiagrammen konnte eine Größenzunahme des Herzens infolge der Malariainfektion nicht festgestellt werden. Auch die Aorta ist, bis auf wenige Fälle mit Mesaortitis luet., in denen eine minimale Verbreiterung nachgewiesen werden konnte, grundsätzlich unverändert gefunden worden. Ebenso ließ die Auskultation des Herzens und der Aorta in den meisten Fällen eine Änderung durch die Malariainfektion vermissen.

Von den die Vornahme einer Malariainpfbehandlung 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 wenigen Fieberanfällen von einem plötzlichen Kräfteverfall oder Kollapserscheinungen überrascht werden, die eventuell eine sofortige Unterbrechung der Infektion erfordern. Man wird aber solchen Zufällen vorbeugen können, wenn man im gegebenen Moment von der Erfahrung über die günstige Einwirkung kleiner Chinindosen auf den Fieverlauf (S. 59) entsprechenden Gebrauch macht. Mit dieser mildernden Maßnahme haben wir schon eine ganze Reihe solcher Fälle, selbstverständlich unter sachgemäßer ständiger Überwachung der Herztätigkeit usw., durch 8 bis 9 Fieberanfälle gut durchgebracht.<sup>1</sup> Selbst wenn gelegentlich während der letzten Fieberanfälle Dekompensationserscheinungen sich geltend machten, haben sich die Kranken nach der endgültigen medikamentösen Unterbrechung des Malariafiebers nach und nach wieder vollkommen erholt.

Das Alter des zu behandelnden Kranken gibt keine Kontraindikation für die Inangriffnahme einer Impfmalariakur ab. Die Altersgrenze unseres Behandlungsmaterials sind 6 Jahre nach unten und 70 Jahre nach oben. Bei zu weit im Alter vorgeschrittenen Patienten wird man sich der Methode der Milderung des Infektionsablaufes mittels Verabreichung einer kleinen Chiningabe oder — wo es erforderlich erscheint

---

<sup>1</sup> Wo es sich notwendig erweist, wird man im jeweiligen Fall eine Zweiteilung der Kur in Aussicht nehmen (siehe S. 61).

— des Verfahrens der Zweiteilung der Malariakur mit Vorteil bedienen können.

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 Chininestigkeit 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 für nicht genügend begründet und glauben nicht, daß es bei der Indikationsstellung zur Malariatherapie eine besondere Berücksichtigung erfordert, da wir in unserem großen (weit über 2000 Fälle zählenden) Behandlungsmaterial noch nie einer Chininidiosynkrasie oder einer Chininestigkeit 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 strenger 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 insbesondere die Dauer und das Stadium sowie die Form der paralytischen Erkrankung in dem jeweiligen Behandlungsfall in Betracht zu ziehen.

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 Paralyse handelt. Es liegt vielmehr in der Natur der Sache, daß die Remissionsaussichten bei einer Paralysebehandlung im allgemeinen wie bei der Malariatherapie im besonderen sich in wesentlicher Abhängigkeit von dem Ausmaß der Krankheitsentwicklung befinden. Es muß demnach der prognostische Stand des gerade vorliegenden paralytischen Krankheitsvorganges bei der Indikationsstellung zur Malariabehandlung genau in Erwägung gezogen werden. In länger dauernden und weiter vorgeschrittenen Krankheitsfällen, in denen bei dem fortschreitend destruktiven Charakter des Krankheitsprozesses ein namhafter Behandlungserfolg sich als unwahrscheinlich erweist, wird man, wenn von somatischer Seite sich irgend eine ernstliche Kontraindikation ergibt oder wenn von seiten der Angehörigen keine Geneigtheit für die Durchführung der Kur bestehen sollte, von einer Malariainpfung eher absehen können, als in den weniger vorgeschrittenen oder initialen Fällen. Doch darf nicht vergessen werden, daß ausnahmsweise selbst in sehr vorgeschrittenen und alten Paralysefällen eine überraschende Besserung nach einer Malariabehandlung sich einstellen kann.

Neben der Dauer und dem Stadium ist 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 Verfall und rapidem Verlauf einhergeht und unter der Bezeichnung der galoppierenden Paralyse bekannt ist. Gegenüber den so günstigen Wirkungsmöglichkeiten der Malariabehandlung bei den sonstigen Paralyseformen haben sich die therapeutischen 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 Rekurrentherapie.) Es empfiehlt sich, solche Fälle einer Malariainpf-

behandlung oder überhaupt einer Infektionstherapie nicht zu unterziehen. Zumindestens soll hier nicht unbedingt dazu angeraten werden. Wo bei derartigen Kranken eine Malariaimpfung doch vorgenommen wurde, ist es nach unseren Erfahrungen kontraindiziert, die Fieberanfälle eine längere Zeit hindurch fortzusetzen; vielmehr wäre in solchen Fällen nach wenigen Anfällen die Infektion abzubrechen. Erfährt das Krankheitsbild inzwischen eine Umänderung in eine andere Form, so kann dann die Impfung wiederholt werden.

Zum Unterschied von der tiefgreifenden Beeinflußbarkeit des paralytischen Krankheitsprozesses in dem für ihr Auftreten charakteristischen mittleren und übermittleren Lebensalter durch die Malariaimpfbehandlung gibt die sonst prognostisch schlechter zu beurteilende infantil-juvenile und die senile Form der Paralyse auch für die Malariatherapie in der Mehrzahl der Fälle geringere Remissionsaussichten ab. Man wird darauf, wenn in solchen Fällen in körperlicher Hinsicht ernste Schwierigkeiten sich bieten, bei der Indikationsstellung zur Malariakur Bedacht nehmen.

Wenn auch einerseits eine genaue Indikationsstellung zur Malariaimpfbehandlung 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. Es wird dies um so leichter fallen, da wir im Laufe der Zeit die Malariatherapie zu dosieren gelernt haben und da wir ja — wie seit unseren ersten Mitteilungen auch die anderen Kliniken und Anstalten es mit den Tertianaimpfstämmen immer wieder erfahren haben — den Verlauf der Impftertianmalaria gewöhnlich völlig beherrschen können und in dem Chinin ein außerordentlich wirksames und verläßliches Mittel zum prompten Abschluß oder zur Milderung des Malariafiebers besitzen. Man wird nur den richtigen Zeitpunkt für die Einleitung der Chininmedikation nicht übersehen dürfen. Sachverständige Kontrolle der klinischen Erscheinungen und fachkundige Blutuntersuchung werden in der Regel vor einer zu späten Einleitung der Chininbehandlung schützen.

## **2. Die Wahl des Impfmaterials 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 Infektionsmaterials 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 benutzten, 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 Rezidive 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 die Tertianmalaria auch den Quartana-infektionen vor, die gleichfalls „meist weniger sicher durch Chinin zu beeinflussen“ waren, wenn auch nicht in diesem Maße wie die Tropicaparasiten. Auch die anderen Autoren (zuletzt YORKE und MACFIE),<sup>1</sup> 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

<sup>1</sup> YORKE und MACFIE teilen mit, daß im Beginn ihrer Versuche ein Fall mit dem Blute eines an Malaria tropica leidenden Kranken geimpft wurde. Die Infektion hatte einen fulminanten Charakter und endete letal.

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 Tertianaparasiten 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 Blutuntersuchung beim Blutspender nur eine Tertiana ergab, während nach der Überimpfung eine Tropica, bzw. 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 2 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 Blute 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 7 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. 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 3 weitere tropicainfizierte, vorgeschrittene Paralytiker „mit an den Folgen der Infektion“ zugrunde gingen und daß von den 7 Kieler Fällen 3 zum Exitus kamen (einer nach 12 Fieberanfällen, einer „trotz Chinin“, und der dritte an paralytischen

Anfällen); von den 4 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>1</sup> daß selbst bei der Wahl der Blutspender für eine künstliche Tertianainfektion entsprechende 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 genaue mikroskopische Untersuchung beim Blutspender<sup>2</sup> im Ausstrich wie im dicken Tropfen ausschließlich Tertianaparasiten ergeben hat, das Blut des Geimpften öfters sachgemäß zu untersuchen und es für weitere Überimpfungen oder Passagen erst zu benutzen, bis durch mehrtägige Blutkontrolle der alleinige Tertianacharakter der Impfinfektion sichergestellt wird.

Drittens — wenn möglich<sup>3</sup> — für die Überimpfungen nur einwandfreie, bzw. in einer Reihe von Passagen in bezug auf ihren ausschließlichen Tertianacharakter 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.

<sup>1</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, bzw. eine zufällige Mischinfektion mit Tropicaparasiten zurückzuführen sein.

<sup>2</sup> Gemeint ist wohl an dieser Stelle ein mit natürlicher Malaria befallener Blutspender.

<sup>3</sup> Diese Möglichkeit hat ja jetzt eine besondere Erweiterung dadurch erfahren, daß wir seit ungefähr fünf Jahren in der Lage sind, plasmodienhaltiges Tertianablut außerhalb des menschlichen Körpers für längere Zeit — derzeit bis zu drei und zuweilen auch bis zu vier Tagen — im infektiösen 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.

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 Impfmateri als für die erste Übertragung wird dabei das meiste 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 mitbestimmen.

Auf Grund derartiger kontinuierlich aufeinanderfolgender Überimpfungen haben wir an unserer — von Paralytischen sehr stark frequentierten — Klinik zwei Tertianplasmodienstämme erhalten können, von denen der ältere, seit September 1919 ohne Unterbrechung von Patienten zu Patienten fortgezüchtet, bereits die Zahl von 180 Menschenpassagen erreichte, während der jüngere Plasmodienstamm, seit Anfang 1921 in gleich lückenloser Weise von Paralytiker zu Paralytiker übertragen, bis Jänner 1927 die Zahl von 144 Passagen durchmachte. Diesen zweiten Stamm haben wir dann eingehen lassen. Wir sind nämlich in jener Zeit durch Zufall in die Lage gekommen, einen neuen Tertianastamm zu erwerben. Da wir diese Gelegenheit aus verschiedenen Gründen nicht vorübergehen lassen wollten, andererseits für die dauernde Fortzucht von drei Plasmodienstämmen auch unser umfangreiches Paralytiker-material nicht ausreichte, sahen wir uns genötigt, auf eine weitere Erhaltung des genannten zweiten Stammes zu verzichten. Der neue Plasmodienstamm wird genau so wie die früheren von Mensch zu Mensch in lückenloser Passage fortgeführt und umfaßt bisher 22 Generationen.

Trotz der großen Passagereihen unserer Plasmodienstämme haben weder die Inkubationsdauer, die Höhe und der Charakter der Fieberanfalle, der klinische Ablauf der Impfmalaria und ihre bisherige Benignität, die morphologischen und pathogenetischen Eigenschaften der Plasmodien,<sup>1</sup> noch die therapeutische Wirksamkeit der Infektion eine nennenswerte Änderung erfahren.

---

<sup>1</sup> MACBRIDE und TEMPLETON haben sich in einer seinerzeit erschienenen Arbeit in dem Sinne geäußert, daß bei Durchführung von Impfpassagen die Malaria plasmodien 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 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 anderer Anstalten, daß wir dieselbe als irrtümlich ablehnen müssen.

Obwohl unser gesamtes Impfbehandlungsmaterial bereits mehr als 2000 Fälle umfaßt,<sup>1</sup> hat sich im Laufe der vielen Passagen (bis auf einen einzigen, unaufgeklärten Fall, bei dem nach der künstlichen Tertianainfektion später eine — offenbar alte — Tropica hervortrat und gegenüber der üblichen Chininmedikation sich resistent verhielt) irgend eine Mischinfektion mit *Malaria tropica* oder *quartana* bisher nicht ereignet, wenngleich 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 für die Überimpfungen verwendeten Tertiana-Malariastämme gleichfalls in ausgedehnteren — allerdings im Vergleich zu den unsrigen kürzeren — Passagenreihen fortgezüchtet. 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 Malaria-gegenden 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 Widerspruch 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 Impfpassagen verwendet, ohne daß an den bei den ersten Übertragungen

---

<sup>1</sup> Unser Malariaimpfmateriale gestaltet sich natürlich erheblich größer, wenn außer den Paralyseu noch die anderen Krankheiten, in denen die Malariabehandlung in Anwendung sich befindet (Tabes dorsalis, primäre genuine Sehnervenatrophie, bestimmte Formen gewöhnlicher Nervensyphilis, ferner multiple Sklerose, postenzephalitische Folgezustände, manche Fälle von Dementia praecox), mit in die Betrachtung einbezogen werden.

erprobten pathogenetischen Eigenschaften des Ausgangsstammes irgendeine Einbuße erfolgte und ohne daß die wiederholten Passagen die therapeutische Wirksamkeit desselben beeinträchtigten.

Bei der Wahl des Impfmaterials 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 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 Berührung gekommen ist.<sup>1</sup> Diesem Umstand ist vielleicht unter anderem die sehr starke Chininempfindlichkeit unserer Plasmodienstämme und das Fehlen jeglicher Zeichen einer Chininresistenz in unserem Behandlungsmaterial zuzuschreiben.

In diesen Zusammenhang gehört noch die Erörterung folgender Frage. An mehreren Orten, namentlich in England, wird für die Behandlung der Paralyse außer der Impfmalaria auch die Anophelesmalaria in ausgedehnterem Maße verwendet, indem man die Kranken durch die mit Tertianaparasiten infizierten Mücken stechen läßt.

Gegen diesen Infektionsmodus ist zunächst folgendes Bedenken geltend zu machen. Wie noch später angeführt wird, ist als ein besonderer Vorzug der Impfmalaria ihre außerordentliche Chininempfindlichkeit und das Fehlen von Rezidiven anzusehen. Diese kommt aber der echten, d. i. durch Mückenstich erzeugten Malaria nicht zu. Es ist somit bei den mit Anophelesmalaria behandelten Paralytikern nach der üblichen Chininmedikation mit dem Auftreten von Malariarezidiven zu rechnen. Tatsächlich hat WARRINGTON YORKE 1925 mitgeteilt, daß von den durch Moskitostich infizierten Fällen nach der Chininbehandlung nicht weniger als 57% innerhalb einer Beobachtungszeit von 1 bis 2 Jahren Malariarückfälle bekamen, die allerdings spontan oder auf Chinin wieder vergingen. Nach GRANT und SILVERSTON haben sich bei Paralytikern, die mit infizierten Anophelinen geimpft wurden, in 56·5% innerhalb eines Jahres Rezidive gezeigt. Und NICOL hat kürzlich berichtet, daß von 300 durch Anophelesstich infizierten Patienten in 50% Malariarezidive beobachtet wurde. (Auch hier erfolgte auf nochmalige Chininmedikation Heilung.)

Es ist da auch ein anderes Bedenken in Erwägung zu ziehen. Es erscheint nämlich zweifelhaft, ob die Wirkung auf den paralytischen Krankheitsprozeß bei der Impfmalaria und bei der echten Malaria in gleicher Weise vorhanden ist. Es ist mit WAGNER-JAUREGG als ein

<sup>1</sup> Ebenso wurden Fälle, die früher einmal eine Malaria durchgemacht haben, an unserer Klinik stets von der Verwendung zu weiterer Überimpfung ausgeschlossen.

sehr wichtiger Vorgang bei der Impfmalaria zu bezeichnen, daß dieselbe nach der Chininmedikation mit einem Male vollständig verschwindet. Es setzt dann auf den während der Fieberzeit im Organismus vor sich gehenden Abbau in den günstig beeinflussbaren Fällen jener eigenartige Aufbau ein, der sich in zunehmendem Grade in der nachfolgenden Zeitperiode auswirkt und den therapeutischen Erfolg gewährleistet.<sup>1</sup> Bei der Anophelesmalaria hören zwar nach der Chininverabreichung die Fieberanfälle auf, die Infektion ist aber meist noch nicht erloschen, der Körper befindet sich noch eine Zeit hindurch in einem Zustande chronischer Schädigung, „ein Umstand, der für den Aufbau offenbar nicht günstige Bedingungen schafft“ (WAGNER-JAUREGG). Nun haben englische Autoren auch bei der Behandlung mit der Mückenmalaria über günstige Ergebnisse berichtet. Es müßten aber erst vergleichende Untersuchungen an einem und demselben Krankenmaterial mit abwechselnder Verwendung des direkten und indirekten Infektionsweges je nach den fortlaufenden Aufnahmen noch zu erweisen haben, ob die beiden Malariaarten hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit gleich zu bewerten sind. Allenfalls wird nebst anderen Momenten, die aus den späteren Darlegungen sich ergeben, schon das wichtige Moment der Rezidivgefahr bei der Anophelesmalaria die Bevorzugung der Impfmalaria für die Behandlungszwecke begründen.

### 3. Technik der Malariaimpfung

Die therapeutische Malariaimpfung erfolgt grundsätzlich direkt von Mensch zu Mensch. Wir sprechen daher von der Impfmalaria, zum Unterschied von der auf dem Wege über den natürlichen Wirt der Malariaparasiten, die Anopheles, übertragenen echten Malaria. Die Impfmalaria hat eine Reihe von Eigentümlichkeiten, die in späteren Abschnitten noch zur Erörterung gelangen.

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

---

<sup>1</sup> Auf diesen Punkt komme ich in einem späteren, die Frage des Wirkungsmechanismus der Impfmalaria behandelnden Kapitel noch näher zurück.

demnach durch Injektion von 1 ccm Malariablut 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 ccm 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 ccm Blut traten nach einigen Tagen wohl Fieberbewegungen bis zu Temperaturen von  $37,8^{\circ}$ , vereinzelt auch bis zu  $38,2^{\circ}$ , 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 ccm einer zwanzigfachen, der zweite 1 ccm einer vierhundertfachen, der dritte 1 ccm einer achttausendfachen, mit Ringerlösung hergestellten Verdünnung intravenös bekommen hat. Von diesen 3 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 2 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 ccm 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.<sup>1</sup>

Nun zeigte es sich in unserem Behandlungsmaterial im Laufe der zunehmenden Passagezahl, daß bei gleichbleibender Impfquantität 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,

---

<sup>1</sup> Es muß hier betont werden, daß die Notwendigkeit der Verwendung größerer Blutmengen für die Inokulationen nur bei der subkutanen Impfung sich ergab. Bei intravenösen Impfungen konnten wir stets, selbst mit kleinsten Blutmengen, positive Impfangänge erzielen. So pflanzen wir unseren neuen Tertianastamm bei intravenöser Injektion von  $\frac{1}{20}$  ccm Blut (in Kochsalzlösung verdünnt) ohne Schwierigkeit fort.



vor allem aber, daß zu häufig lange Inkubationszeiten bis zu einer Dauer von drei bis vier Wochen und vereinzelt auch darüber hinaus sich ergaben, bevor die erwarteten Malariaanfänge einsetzten. 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 ccm die Inkubationszeiten bis zu einem gewissen Grade einheitlicher sich gestalteten und eine durchschnittliche Inkubationsdauer von 7 bis 12 Tagen das häufigere Vorkommnis wurde.

Die an unserer Klinik zuerst erprobte und bei uns sowohl wie an anderen Orten bei Paralytikern (und anderen Kranken) meist geübte Methode der Malariaimpfung beruht im folgenden: Es wird einem Tertianmalaria-kranken — 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 ccm entnommen und dem Impfling in unveränderter Form unmittelbar subkutan unter die Rückenhaut injiziert. Von dem Gesichtspunkte ausgehend, daß für den Impferfolg die Menge des inokulierten plasmodienhaltigen 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 Gewebsläsion 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, 2 bis 4 Tropfen des zur Überimpfung benutzten Blutes aus der Spritze auf jene Stelle aufgetragen und daselbst zum Eintrocknen gebracht werden.

Außer dem vorwiegend geübten subkutanen Impfmodus befindet sich bei uns auch die intravenöse Impfmethode in Anwendung. Sie

besteht darin, daß das dem Spender aus der Kubitalvene mit der Injektionsspritze mittels Aspiration entnommene Blut dem zu behandelnden Paralytiker in der Menge von 1 bis 2 ccm (eventuell auch darüber) unmittelbar in die Arm- oder eine andere Vene eingespritzt wird. In therapeutischer Hinsicht hat die Verwendung der intravenösen Impfstoffart keinerlei bemerkenswerten Vorzug gegenüber der einfacheren subkutanen Methode erkennen lassen. Die um wenige Tage erfolgende Verkürzung der Inkubationsdauer bei intravenös Geimpften kann, speziell bei Paralytikern, nicht nennenswert ins Gewicht fallen. Es erscheint daher der von einigen Autoren (KIRSCHNER, PLEHN) gemachte Vorschlag, zwecks Erzielung einer kürzeren Inkubationsperiode oder etwaiger Ersparung von Zeit die intravenöse Impfung der subkutanen grundsätzlich vorzuziehen und das gesamte (paralytische) Behandlungsmaterial mit intravenöser Injektion zu impfen, nicht gerechtfertigt. An unserer Klinik ist es im Laufe der Zeit zur Regel geworden, bei Erstinokulationen die subkutane Injektion als die gewöhnliche, die intravenöse als die außergewöhnliche Impfstoffart zu verwenden. Letztere kommt als häufiger Impfstoffmodus vornehmlich bei Fällen in Frage, die schon einmal eine Malaria durchgemacht haben oder bei denen aus sonstigen Gründen (Herkunft aus südlichen Gegenden, Versagen der ersten Impfinjektion u. dgl.) eine geringere Empfänglichkeit gegenüber der Malariainfektion zu vermuten ist. In solchen Fällen kann auch die Impfdosis des Malariablutes je nach dem vorliegenden Fall und je nach der angewendeten Impfstoffart bis zu einer Einzelgabe von 5 bis 10 ccm erhöht werden.<sup>1</sup>

Es ist sowohl bei der subkutanen als auch bei der intravenösen Impfstoffmethode gleichgültig, ob dem Virusspender das plasmodienhaltige Blut im Anstieg, in der Akme oder im Abfall des Fieberanfalles oder im Stadium der Apyrexie entnommen wird.<sup>2</sup> Denn es hat sich im Laufe unserer Behandlungsversuche sehr bald herausgestellt, daß

---

<sup>1</sup> Es scheint, daß in diesen Fällen das Angehen der künstlichen Malariainfektion, außer sonstigen äußeren und inneren Faktoren, von der Zahl der überimpften, bzw. in die Blutbahn übergetretenen Parasiten in höherem Maße abhängig ist.

<sup>2</sup> Allerdings behauptet VONKENNEL, daß nach der auf der HEUCKSchen dermatologischen Abteilung in München gemachten Erfahrung der Zeitpunkt der Blutentnahme für die Überimpfung auf den Typus des Fieberverlaufes beim Impfstoff von Einfluß sei. Er habe bei strikter Einhaltung einer bestimmten Phase der Apyrexie für die Blutentnahme, nämlich des Termines der zweiten Hälfte eines fieberfreien Intervalles (nachdem vorher durchschnittlich vier bis fünf Anfälle abgelaufen sind), nie einen Impfstoffversager gehabt und er konnte mit diesem Impfstoffmodus den tertianen Charakter der Fieberanfalle „vollkommen einwandfrei erhalten“. Es muß aber hier angeführt werden, daß andere dermatologische Abteilungen und Kliniken gleichfalls über einen rein tertianen Fieberverlauf ihrer malariabehandelten Fälle berichten, ohne daß ein bestimmter Termin für die Impfstoffprozedur eingehalten wurde.

die in fieberfreien Intervallen durchgeführten Impfungen regelmäßig von dem gleichen positiven Erfolg begleitet waren wie die Überimpfungen während 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, wenngleich 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 und bei intravenöser Impfung eher als bei der subkutanen, innerhalb der folgenden 24 Stunden eine reaktive Temperaturerhöhung ein, die 38,5<sup>0</sup> und auch mehr erreichen konnte und am nächsten Tage sich ganz verlor. Irgendeine Lokalreaktion hat sich bei der Ausführung der Impfung so gut wie nie ereignet.

Es empfiehlt sich, sowohl für die Blutaspiration als auch für die nachfolgende Impfinjektion womöglich 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.

An der Hamburger Klinik<sup>1</sup> wurde anfangs bei den Überimpfungen folgender Infektionsmodus angewendet. Es wurden dem Malariablutspender 5 bis 6 ccm Blut aus der Armvene entnommen, mit 0,1 bis 0,2 ccm einer 50%igen Dextroselösung versetzt und defibriniert. Das so behandelte Plasmodienblut wurde dann dem Impfling in der Menge von je  $\frac{1}{2}$  bis 1 ccm 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 ccm gegeben, da aber bei dieser Impfquantität der Impferfolg wiederholt ausblieb, wurde die Dosis bis zu 2 bis 4 ccm erhöht. Ebenso wie bei uns wird auch dort die überwiegende Mehrzahl der in Behandlung genommenen Fälle mittels subkutaner Injektion geimpft.

Eine dritte Impfmethode, die erst vor einigen Jahren an unserer Klinik — als Ergänzung zu den andern Impffarten — eingeführt wurde,

---

<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 schon seit den ersten Anfängen der Malariaimpftherapie diese Behandlung bei der Paralyse in ausgedehntem Maße übt und über ein sehr großes Beobachtungsmaterial verfügt.

ist die intrakutane. Sie erfolgt mit sehr geringer Blutmenge in der Weise, daß mit der entlang der Hautoberfläche geführten Injektionsnadel das Impfblut in der Dosis von 0,1 bis 0,3 ccm in mehreren kleinen Quaddeln an der Rückenhaut zur Verteilung gebracht wird. Bei dieser Art der Impfung ist die Inkubationsperiode gewöhnlich um einige Tage verlängert und es pflegt zum Unterschied von dem nach einer der beiden vorher beschriebenen Impfmethode bei Paralytikern vorwiegend eintretenden quotidianen Fieberverlauf (S. 49—52) sehr häufig ein reiner Tertiantypus der Fieberanfalle vorzukommen. Es kommt daher die intrakutane Impfung nur in gewissen Fällen zur Durchführung, und zwar in solchen, in denen etwa in Hinblick auf einen im vorhinein bedenklichen Allgemeinzustand oder vorgeschrittenes Alter ein tertianer Verlauf der Fieberanfalle und eventuell auch eine längere Inkubationszeit erwünscht erscheint. Als Nachteil der intrakutanen Impfmethode ist anzuführen, daß dabei der Impferfolg nicht mit der gleichen Regelmäßigkeit einsetzt wie bei der subkutanen oder intravenösen Impfung.

In der Regel gingen unsere Malariaimpfungen 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 Behandlungsmaterial ungefähr 5 bis 6%, in dem Material der Hamburger psychiatrischen Klinik nach KIRSCHBAUM zirka 10%, in dem der NONNESchen Klinik 5%. Es beziehen sich jedoch diese Prozentwerte hauptsächlich auf die subkutan erfolgten Impfungen. Bei den intravenösen sind sie noch beträchtlich geringer.

In diesen Fällen, in denen erst die wiederholte Impfung ein positives Ergebnis zeitigte, dürfte das erstmalig negative Impfergebnis und die völlige Ausgleichbarkeit desselben bei Wiederholung der Inokulation — wie in Übereinstimmung mit DOERR und KIRSCHNER, MÜHLENS und KIRSCHBAUM angenommen werden kann — wohl in einer etwa ungezügten Parasitenzahl im Blute des Spenders zur Zeit der Abimpfung,

in Zufälligkeiten der Impftechnik, in einer ungünstigen Verteilung des Impfmateri als im Unterhautzellgewebe bei subkutaner Injektion, in dem weiteren Schicksal der verimpften Plasmodien in der Blutbahn des Empfängers u. dgl. m. eine Erklärung finden. Es weisen aber die Beobachtungen zugleich noch darauf hin, daß auch ein gewisses Ausmaß erhöhter individueller Widerstandsfähigkeit gegenüber der Entwicklung einer Malariainfektion bestehen kann. Daß dieselbe hin und wieder einmal auch einen sehr beträchtlichen Grad erreichen und hinsichtlich des Impfresultates gelegentlich auch eine wesentlich entscheidende Rolle spielen kann, ergibt sich aus dem Umstande, daß uns trotz sorgfältiger Maßnahmen bei der Impfprozedur doch vereinzelt Fälle — allerdings in einem Material von über 2000 behandelten Kranken — untergekommen sind, bei denen ein Impfresultat 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, nebst den anderen Faktoren, auch den Einfluß der individuellen Beschaffenheit des Impflings für das Impfresultat in einem bestimmten Sinne als ein maßgebendes Moment anerkennen, wenn wir auch gleichzeitig der Anschauung sind, daß in erster Linie die vorher genannten Faktoren für das Haftenbleiben der künstlich erzeugten Infektion verantwortlich zu machen sind.

#### 4. Die Inkubationsdauer der Impfmalaria

Zwischen dem Zeitpunkt der Impfprozedur und dem Ausbruch der typischen Malariaanfalle mit positivem Plasmodienbefund vergeht bei subkutaner Impfung eine Inkubationszeit, die durchschnittlich 7 bis 12 Tage beträgt. Sie kann aber auch als Minimum 3 bis 6 Tage und als Maximum 3 bis 4 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. In dem Hamburger Behandlungsmaterial betrug nach der letzten Publikation von KIRSCHBAUM die Inkubationsdauer nach subkutaner Impfung gewöhnlich 9 bis 12 Tage; ausnahmsweise trat das Malariafieber auch schon nach drei Tagen auf, in anderen seltenen Fällen verspätet erst nach 4 Wochen.

Bei der intrakutanen Impfung erstreckt sich die Inkubationsperiode durchschnittlich auf 10 bis 20 Tage. Sie ist also im Vergleich zu der Durchschnittsdauer derselben bei der subkutanen Injektionsmethode in der Regel um einige (3 bis 8) Tage verlängert.

Bei intravenöser Überimpfung pflegt die Inkubation am kürzesten zu sein; sie beträgt im Durchschnitt 3 bis 8 Tage. Sie kann auch bloß 2 Tage als Minimum in Anspruch nehmen und gelegentlich bis zu etwa 20 Tagen als Maximum sich ausdehnen.

Bei zweiter oder dritter Malariainfektion sind die Inkubationen meist länger als bei der ersten, und zwar sowohl bei subkutaner wie bei intravenöser Impfung. Nach unseren Erfahrungen bewegen sie sich bei subkutaner Impfung durchschnittlich zwischen 9 und 16 Tagen, bei intravenöser zwischen 6 und 12 Tagen. Aus der Hamburger psychiatrischen Klinik werden diesbezüglich erheblich längere Inkubationszeiten, nämlich 13 bis 17, bzw. 10 bis 14 Tage angegeben.

Bei den 9 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 Stammimpfung 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 mehr 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.<sup>1</sup> 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 einverlebten

---

<sup>1</sup> PLEHN hält die Möglichkeit, daß das Gelingen einer geringeren Menge infizierter Blutzellen in den Kreislauf bei subkutaner Impfung die Ursache einer Verlängerung der Inkubationszeit darstelle, für unwahrscheinlich. Er denkt hier eher an einen spezifisch hemmenden Einfluß der Haut im Sinne NEUFELDS.

Parasiten u. dgl. Es sei daher möglich, daß unter ungünstigen Verhältnissen von Millionen überimpfter Parasiten nur einer 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 große Reihe von Beobachtungen, daß auch die individuelle Disposition, die verschiedene Empfänglichkeit und Widerstandsfähigkeit der Impflinge für die Latenzperiode 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.<sup>3</sup> 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 3 Tage; in anderen Fällen dieser Art waren andere und manchmal 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,<sup>4</sup> durch eine Abänderung der Technik der Malariaimpfung die so unregelmäßige, nicht selten innerhalb weiter Grenzen

<sup>1</sup> Auch MÜHLENS und KIRSCHBAUM, NONNE und andere Autoren 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 einem fiebernden oder im fieberfreien Intervall befindlichen Kranken entnommen wurde.

<sup>3</sup> Bei der Anophelesmalaria scheint es in dieser Hinsicht nicht anders zu sein. JAMES hat in der Aussprache zu einem Vortrage von YORKE mitgeteilt, daß Kranke, die nachweislich von mehr als 100 infizierten Mücken gestochen wurden, nach gleich langer Inkubationszeit erkrankt sind wie solche, die nur durch den Biß einer Mücke angesteckt worden sind; überdies war bei den ersteren der Verlauf der Malaria nicht schwerer, noch hatte sie länger gedauert.

<sup>4</sup> Nach KIRSCHBAUM gehen Tertianaimpfungen, die während künstlich im Körper erzeugter Temperatursteigerungen vorgenommen wurden, mit einer Verlängerung der Inkubationszeit einher; er gibt ferner an, daß die Verabreichung fiebererzeugender Mittel kurz vor oder einige Tage nach erfolgter Impfung den Ausbruch des Malariafiebers verzögere. Ich kann dem auf Grund meiner Beobachtungen nicht ganz beipflichten.

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.

## 5. Prodrome, Ausbruch und Verlauf des Impfmalariafiebers. Zur Frage des Fiebertypus

Die Inkubationsperiode, die zwischen dem Ereignis der Impfung und dem Einsetzen der Malariaanfalle eingeschaltet ist, verläuft bei der 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 des eigentlichen Malariafiebers 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, sonst aber mit keinerlei besonderen subjektiven Erscheinungen verbunden sind. Auch nach intravenöser Impfinjektion zeigt das Inkubationsstadium — abgesehen von 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 Inkubationszeit nicht selten einen höheren Grad erreichen kann, mit Sicherheit abzugrenzen. Dazu kommt noch das bei Erstgeimpften so häufig zu beobachtende, durch mehr minder remittierenden oder Kontinua-Charakter ausgezeichnete, zwei bis zu vier Tagen anhaltende, sogenannte Anfangsfieber, auf dessen Vorkommen bei der Impfmalaria KORTEWEG zuerst aufmerksam gemacht hat.<sup>1</sup> Man wird daher für den

<sup>1</sup> KORTEWEG hat auf Grund seiner Beobachtungen über den Ablauf der Impfmalaria an 66 malariabehandelten Paralytikern der psychiatrisch-



praktischen Zweck der Registrierung der Zahl der Malariaparoxyismen im allgemeinen jenen Fieberanfall als den ersten und von den folgenden Fieberattacken jenen als einen ausgesprochenen bezeichnen, der unter Schüttelfrost einsetzt, mit Schweißausbruch abschließt und im Stadium der Hitze die Höchsttemperatur von mindestens 39° zeigt.<sup>1</sup>

Der Fieberverlauf 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, die in der weitaus überwiegenden Mehrzahl der Fälle (bei den Erstbehandelten in zirka 95%) nur ein einziges Mal erfolgten, pflegten in unserem Material (wie in dem anderer neurologisch-psychiatrischer Anstalten) die Fieberverlaufsformen sehr variabel zu sein. Die Fälle, in denen ein reiner Tertiantypus der Malariaanfalle vorliegt, sind in der Minderheit. Sie stellen etwa ein Siebtel der geimpften Paralytiker dar. Hingegen sind reine Quotidiantypen (Abb. 1) sehr häufig. Zwischen diesen beiden regelmäßigen Formen der Periodizität finden sich verschiedene Übergänge und Zwischenformen bis zum regellosen Abwechseln von Simplex- und Duplexanfällen. 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 (Abb. 2), der dann bis zur medikamentösen Unterbrechung der Infektion sich nicht mehr ändert, hin und wieder aber mit einem Anfall vom Simplextypus noch abwechseln kann (Abb. 3). Nicht selten setzen die Fieberanfalle von vornherein im Duplextypus ein, werden dann bald von Anfällen mit Tertianintervallen abgelöst, um wieder in eine quotidiane Form überzugehen. Die Dauer

neurologischen Kliniken in Amsterdam angegeben, daß der eigentlichen Fieberperiode in einem Großteil der erstgeimpften Fälle ein sogenanntes Anfangsfieber vorausgeht bzw. daß sie 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 KORTEWEGS im wesentlichen bestätigen. Auch wir haben das Auftreten dieses eigenartigen Anfangsfiebers hauptsächlich bei Fällen mit erstmaliger Malariainfektion beobachtet, ebenso das überwiegende Fehlen desselben bei Fällen mit abermaliger Malariaerkrankung. Wir konnten nach Durchsicht einer großen Anzahl von Fiebertabellen feststellen, daß dieses Anfangsfieber bei den Erstgeimpften tatsächlich von einer weitgehenden Häufigkeit ist.

<sup>1</sup> Es muß hier allerdings angeführt werden, daß auch nicht selten hohe Fieberanstiege mit Schweißausbruch, aber ohne Schüttelfrost zur Beobachtung gelangen.

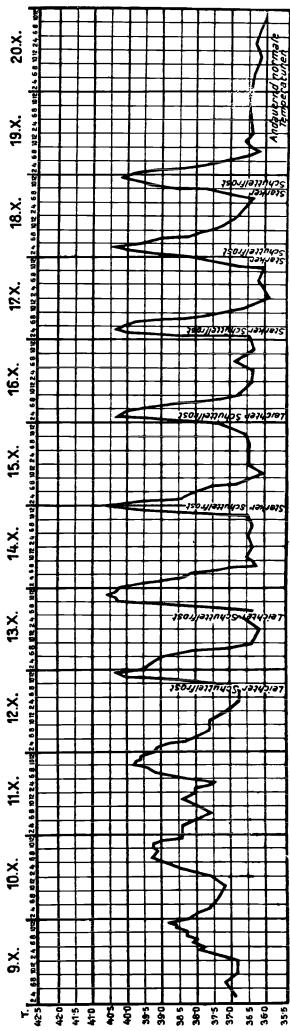


Abb. 1. Malariaimpfung am 2. Oktober 1924. Fiebertverlauf.  
Ab 19. Oktober 1924 Chinindarreichung

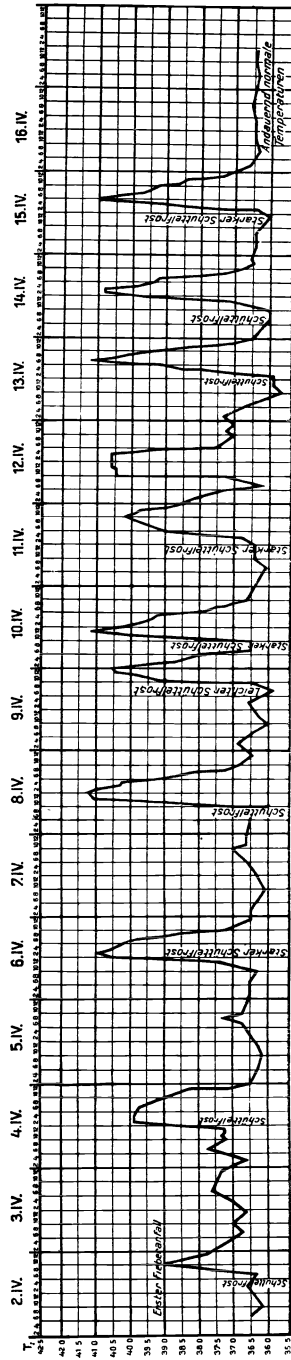


Abb. 2. Malariaimpfung am 27. März 1922. Fiebertverlauf.  
Ab 15. April 1922 Chinindarreichung

der einzelnen Fieberanfälle zeigt ebenfalls manche Eigentümlichkeiten. In der Mehrzahl der Fälle entspricht sie mehr oder minder dem bei natürlichen Infektionen zu beobachtenden Verhalten. In manchen Fällen aber weisen die einzelnen Fieberanfälle 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 Tertianaplasmodien. Ihre Erklärungsmöglichkeit wurde im Laufe der Erfahrungen ungemein kompliziert.

Zur Zeit, als die erste Auflage dieses Buches geschrieben wurde, schien das Verständnis des geschilderten Fieberverlaufes durch den mikroskopischen Befund zum wesentlichen Teil gegeben. DOERR und KIRSCHNER konnten schon 1919/20 an unserem Behandlungsmaterial, namentlich in den die über-

wiegende Mehrzahl darstellenden Fällen mit unregelmäßiger Periodizität, eine Verschiedenheit der Entwicklungsstadien der Parasiten, beispiels-

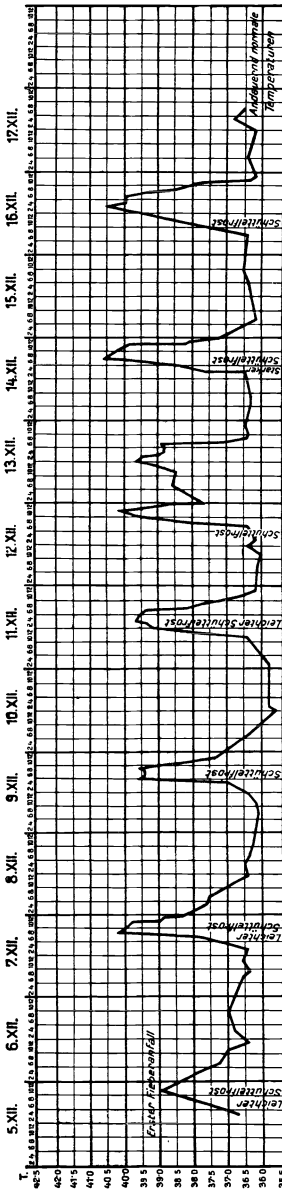


Abb. 3. Malariaimpfung am 24. November 1920. Verlauf der Fieberanfälle. Ab 17. Dezember 1920 Chinindarreichung

weise erwachsene, amöboide Formen und typische Tertianringe nebeneinander, im Blutpräparat feststellen. Diese Polymorphie der Reifungsstadien ließ sich seither an den aus den verschiedenen Phasen des Infektionsverlaufes gewonnenen Malariablutpräparaten in unserer Klinik (wie auch anderwärts) immer wieder bestätigen. Man konnte daher annehmen, daß die Überimpfung eines derart ungleichartige Reifungsformen der Plasmodien enthaltenden Blutes bei den Empfängern eine Interferenz der pyrogenen Schizogonien zur Folge haben müsse.

DOERR und KIRSCHNER haben mit Bezugnahme auf die an unserer Klinik anfangs vorwiegend angewendete subkutane Impfmethode seinerzeit folgendes ausgeführt: „Mit dem Stich einer infizierten Anopheles gelangen jedenfalls nur die gleichaltrigen resp. gleich weit entwickelten Sporoziten 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 den auf dem Wege fortlaufender Überimpfung plasmodienhaltigen Blutes mittels Einspritzung in das Unterhautzellgewebe 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 Schizontengeneration darstellen“. Es erschien wohl ohne weiteres klar, daß auf diese Weise alle möglichen Fiebertypen, eine reine und gemischte, eine reguläre und eine irreguläre Periodizität in Erscheinung treten können.

Mit zunehmender Erweiterung unseres Erfahrungsgebietes konnte die Verschiedenartigkeit der Reifungsstadien der Parasiten im peripheren Blut als Erklärungsmöglichkeit für die Eigenartigkeit des Fieberverlaufes bei der Impfmalaria nicht mehr genügen. Es hat sich als notwendig erwiesen, außer dieser Hypothese noch andere Möglichkeiten in Betracht zu ziehen. Diese Notwendigkeit hat sich aus folgenden Feststellungen ergeben.

Erstens: Wenngleich in Fällen von Paralyse sowohl bei subkutanem als auch bei intravenösem Impfmodus der quotidiane und gemischte Fiebertypus der vorwiegende ist, bzw. eine bestimmte Abhängigkeit des Fieberverlaufes von einer der beiden Impfformen nicht vorliegt, haben Erfahrungen mit der schon erwähnten intrakutanen Impfung von Paralytikern, bei welcher Methode das Malariablut tropfenweise an verschiedenen Hautstellen appliziert wird, gezeigt, daß damit in einem hohen Prozentsatz ein rein tertianer Typus der Fieberanfälle verbunden ist.

Ein quotidianer Fieberverlauf stellt hier eine relative Seltenheit dar. Dabei wird hier ebenso wie bei den anderen Impfmethode ein verschiedene endoglobuläre Reifungsstadien enthaltendes Blut übertragen und es treten auch während der Fieberperiode im Blutbild gleichfalls verschiedene Entwicklungsstadien der Parasiten zutage.

Zweitens ist es an unserer Klinik im Laufe der Jahre wiederholt vorgekommen, daß in einigen aufeinanderfolgenden Passagen das Fieber (innerhalb mehrerer Wochen) in einer Reihe von Fällen in reinem Tertiantypus verlief, um in einer nächsten Passage unvermittelt wieder in den geschilderten quotidianen oder gemischten Typus der Fieberanfalle überzugehen. Auch während einer solchen Phase hat der Blutbefund nicht selten verschiedene Wachstumsstadien der Plasmodien dargeboten.

Drittens: Während an der psychiatrischen Klinik bei den geimpften Paralytikern von Anfang an der quotidiane oder gemischte Fiebertypus weitaus überwiegt, wird an den beiden Wiener Kliniken für Haut- und Geschlechtskrankheiten, in denen unser Plasmodienstamm für die therapeutischen Versuche verwendet und in zahlreichen Passagen fortgeführt wurde, aber vornehmlich Fälle von latenter Syphilis mit positivem Liquorbefund und Sekundärluetiker zur Behandlung kommen, hauptsächlich ein regelmäßiger, wenngleich öfters anteponierender, Tertiantypus beobachtet. Ebenso wird aus der Abteilung für Haut- und Geschlechtskrankheiten in Klosterneuburg und aus der dermatologischen Abteilung des Münchner Krankenhauses, deren Passagenstämme seinerzeit von dem der II. syphilidologischen Klinik in Wien (und somit indirekt von unserem älteren Impfmalaria Stamm) ausgingen, von einem fast ausschließlich reinen Tertiantypus der Fieberanfalle berichtet. Wohl wird an diesen Kliniken bzw. Abteilungen fast ausschließlich intravenös und mit größeren Blutmengen (5 bis 10 ccm) geimpft. Da aber auch an unserer Klinik dieser Impfmodus — neben der allerdings stark vorwiegenden subkutanen Impfmethode — in ausgedehnterem Maße in Anwendung ist und dabei größere Mengen von Impfblood keine Seltenheit sind, ohne daß diese Fälle eine Abweichung vom gewöhnlichen Fiebertypus aufzuweisen hätten, kann jener Umstand nicht von Bedeutung sein. Ich habe im Gegenteil oftmals den Eindruck gewonnen, daß gerade die mit größeren Blutmengen intravenös geimpften Paralytiker eher einen quotidianen oder gemischten Fiebertypus darbieten als die anderen Fälle.

Dazu kommt noch folgendes. JAMES und SHUTE, die an zahlreichen mit tertianer Anophelesmalaria infizierten Fällen von Paralyse ihre Beobachtungen machten,<sup>1</sup> haben angegeben, daß in 80% dieser Fälle die

---

<sup>1</sup> In England wird die Mückenmalaria in ausgedehntem Maße zu Behandlungszwecken verwendet.

Malaria in quotidianem Fiebertypus verlief, gleichgültig ob die Infektion durch einen einzigen Mückenstich oder durch mehrere Stiche einer großen Mückenanzahl herbeigeführt wurde. Das Stadium der quotidianen Anfälle hielt meistens mehr als 10 Tage an, worauf ein Übergang in einen Tertiantypus oder ein spontanes Aufhören des Fiebers erfolgte. Bloß in 10 % der Fälle präsentierte sich der Fiebertypus vom Beginn als ein rein tertianer; und in weiteren 10 % bestand anfänglich ein tertianer Fieberverlauf, der sich aber rasch in einen quotidianen umwandelte. JAMES und SHUTE haben gleichfalls festgestellt, daß man in diesen Fällen von Mückenmalaria nach Einsetzen des Fiebers im Blutpräparat die Plasmodien in den verschiedensten Entwicklungsstadien antreffen kann, wiederum auch an Fällen, die durch einen einzigen Stich einer Anopheles infiziert wurden. Soweit aus der einschlägigen Publikation erkennbar ist, handelt es sich bei dem verwerteten Material nur um Paralytiker.

Es stellt sich also heraus, daß die geschilderten Eigentümlichkeiten des Fieberverlaufes bei der Impfmalariabehandlung der Paralytiker, namentlich dessen starke Neigung zu quotidianem Verhalten, nicht allein an die künstlich erzeugte Infektion als solche und auch nicht an den Impfmodus gebunden sind. Es zeigt sich, daß dabei die Art und die Beschaffenheit des verwendeten Patientenmaterials eine ernsthaftere Rolle spielen dürfte. Es läßt sich aber die supponierte Beziehung zwischen der Beschaffenheit des Kranken und dem Fiebertypus noch nicht in eine bestimmte biologische Formel fassen. Es erhebt sich die Frage: Sind es nur die Paralytiker, bei denen die Impfmalaria so überwiegend in quotidianem Fiebertypus verläuft? Eine Durchsicht von Fiebertabellen malariageimpfter Tabiker, Sklerosis-multiplex-Kranker und postenzephalitischer Parkinsonisten ergibt, daß auch bei diesen Fällen der Quotidiantypus in reiner und besonders in gemischter Form ein überaus häufiges Vorkommnis darstellt, wenn auch kein so häufiges wie bei den Paralytikern. Es wird nötig sein, durch weitere Beobachtungen zu prüfen, ob vielleicht und inwieweit die ausgedehntere Erkrankung des Zentralnervensystems der in Betracht kommenden Fälle mit dem Überwiegen des quotidianen Verlaufes der Fieberanfälle in irgend einem (direkten oder indirekten) Zusammenhang steht.

Es wäre noch in diesem Zusammenhang des in letzter Zeit sich geltend machenden Bestrebens Erwähnung zu tun, der Blutgruppenzugehörigkeit von Malariablutspender und Impfling einen Einfluß auf den Typus des Fieberverlaufes einzuräumen. Eine einschlägige Untersuchung hat kürzlich WETHMAR veröffentlicht. Es wurde bei 38 intravenös und 27 intrakutan erstgeimpften Paralytikern die Blutgruppenzugehörigkeit bestimmt. Es fand sich hinsichtlich des Fiebertypus eine ausgesprochene Beziehung zur Gruppenzugehörigkeit von Spender und

Empfänger.<sup>1</sup> Bei ungünstigen Blutgruppenverhältnissen<sup>2</sup> kam es zu einem weitgehenden Überwiegen der reinen Tertianaformen, und zwar nicht allein bei den intrakutan Geimpften, die schon unter günstigen Gruppenverhältnissen einen hohen Prozentsatz von Simplextypen darbieten, sondern in auffälliger Weise auch bei den intravenös Geimpften. Hier zeigte sich von 16 Fällen mit ungünstigen Gruppenverhältnissen bei 13 (82%) ein reiner Tertiantypus, nur bei einem ein Quotidian- und bei zweien ein gemischter Fiebertypus; hingegen wiesen von 22 intravenös Geimpften mit günstigen Gruppenverhältnissen nur 6 (27%) einen reinen Simplextypus, 10 einen Duplex- und 6 einen gemischten Fiebertypus auf. Dieses gewiß interessante Ergebnis erscheint in Anbetracht der sonstigen in der in Erörterung stehenden Frage gemachten Beobachtungen befremdend, insbesondere wenn man bedenkt, daß bei einem syphilitischen (nicht paralytischen) Krankenmaterial ja das gleiche Verhältnis von günstigen und ungünstigen Blutgruppen vorliegen muß und doch ein reiner Tertiantypus des Fieverlaufes das hauptsächliche Vorkommnis darstellt. Es bedarf das angeführte Ergebnis entschieden noch der Bestätigung durch weitere Untersuchungen.

## **6. Höhe der Fieberanfälle. Dosierung und Ausmaß der Malariawirkung. Einwirkung kleiner Chiningaben auf die künstliche Malariainfektion. Zweiteilung der Malariakur**

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 Blutmenge und nach gleicher Methode, zu gleicher Zeit 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 Tem-

<sup>1</sup> Diese Beziehung wurde von WETHMAR auch hinsichtlich der Länge der Inkubationszeit und des Inkubationsverlaufes festgestellt. WENDBERGER und A. PILCZ haben allerdings schon vor ihm auf einen Zusammenhang zwischen Blutgruppenzugehörigkeit und Inkubationszeit bei der Impfmalaria hingewiesen. Hingegen haben ARZT und FUHS anlässlich einer von ihnen bei einer Reihe von Luesfällen durchgeführten Bestimmung der Blutgruppen von Spender und Empfänger keinen Einfluß der Gruppenzugehörigkeit auf die Inkubationsdauer gefunden.

<sup>2</sup> Als ungünstige oder unverträgliche Blutgruppen werden solche Fälle bezeichnet, bei denen das Spenderblut im Empfängerserum agglutiniert wird.

peraturanstiege zu verzeichnen, wie man sie mit anderen unspezifischen Behandlungsmethoden gerade bei Paralytikern nur sehr 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  $41,5^{\circ}$ , vereinzelt auch bis auf annähernd  $42^{\circ}$ .

Dieses Verhalten verdient entsprechende Beachtung; besonders im Hinblick auf die später noch zu erwähnenden experimentellen Ergebnisse von WEICHBRODT und JAHNEL bezüglich der direkten Einwirkung hoher Temperaturanstiege auf die Spirochäten und auf den Impfschanker bei wiederholter Erhitzung syphilitischer Kaninchen (im Brutschrank mit einer Lufttemperatur von  $40$  bis  $41^{\circ}$ ) und weiters mit Rücksicht auf die parasitologischen Beobachtungen JAHNELS hinsichtlich des fehlenden Spirochätennachweises bei Paralytikern mit prämortalem hohen Fieber. Es soll jedoch mit diesem Hinweis — wie vielleicht angenommen werden könnte — durchaus nicht gesagt sein, daß das hohe Fieber das wesentliche Heilagens der Malariabehandlung bildet. Unseres Erachtens ist das Fieber oder eigentlich der dieser klinischen Erscheinung zugrundeliegende biologische Vorgang keineswegs das ausschlaggebende Moment der Malariaimpfbehandlung, sondern nur eine — allerdings wichtige — Teilkomponente, nur einer der hauptsächlich wirksamen, in ihrem Wesen aber bisher noch unbekanntem Faktoren der Infektionstherapie.

Wir lassen die Patienten (je nach ihrem körperlichen Befund, ihrem Alter und dem Stadium der Erkrankung) in der Regel 8 bis 10 ausgesprochene Fieberanfälle durchmachen. Es ist dies ein Fieberausmaß, das sich uns 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 gelegentlich auch einen elften, vereinzelt auch noch einen zwölften Fieberanfall ab.

Ich möchte auf das von uns eingehaltene, empirisch erprobte Ausmaß der Fieberanfälle im Rahmen einer Malariakur mit Nachdruck hinweisen. Es befindet sich dasselbe im Gegensatz zu den mehr oder minder stark übertriebenen Zahlen von Fieberanfällen, die — wie besonders aus der einschlägigen Literatur der letzten Jahre zu erkennen ist — von einer Reihe von Autoren bei der Malariabehandlung zugelassen wurden. Nach unserem Dafürhalten fehlt einer Erhöhung der Anzahl der Malariaanfälle (innerhalb einer Kur) über das eben angegebene Maß eine tatsächliche Begründung. Die Erfahrungen sprechen keineswegs dafür, daß eine größere Zahl von Fieberanfällen während einer Behandlungsperiode bessere Heilerfolge gewährleisten würden, als die von uns geübte Dosierung der Malariawirkung. Vielmehr haben einschlägige Beobachtungen es nahegelegt, daß mit einer weitergehenden Erhöhung des



Fieberausmaßes über die Maximalzahl von 11 bis 12 Malariaanfällen die therapeutischen Ausgleichsmöglichkeiten bzw. die Prozentwerte der endgültig in Erscheinung tretenden Remissionen sich eher vermindern.<sup>1</sup> Es ist gleichsam so, als ob mit dem Überschreiten des von uns festgelegten Ausmaßes der Fieberdauer die Gefahr verbunden wäre, jene biologische Konstellation zu versäumen, die für die volle Einwirkung der Malaria offenbar die günstigste ist.

Bei Einhaltung des vorher angeführten Fieberausmaßes 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 entsprechen im allgemeinen den bei fieberhaften Zuständen üblichen Erscheinungen und äußern sich hauptsächlich in Abgeschlagenheit, Mattigkeit, Kopfschmerzen und Appetitlosigkeit. Selbstverständlich muß während der Fieberperiode der Patient unter ständiger ärztlicher Beobachtung gehalten werden. Insbesondere soll der Kreislauf und die Herztätigkeit, die allenfalls vor der Kur einer eingehenden Prüfung zu unterziehen sind, grundsätzlich bei jedem Fiebernden genauestens überwacht und durch Verabreichung von Cardiacis (wie Cardiazol, Tinct. strophanti, Digipurat u. dgl.) im Verlaufe der Anfälle unterstützt werden. Bei Herzerkrankungen empfiehlt es sich, schon vor Einsetzen des Malariafiebers und nach Eintreten desselben auch an den fieberfreien Tagen Herzmittel prophylaktisch darzureichen. Bei derartiger Vorsorge hat nach den Beobachtungen an unserem Material der Prozentsatz der Todesfälle an Herzkollaps im Fieberanfall bis Ende 1924 — wie ich seinerzeit angegeben habe — kaum mehr als 1% der Gesamtbehandeltenzahl betragen. Seither haben wir die Impfmalaria

---

<sup>1</sup> Es sei in dieser Hinsicht auf eine interessante Untersuchung von LOBERG hingewiesen, der einer Gruppe von 22 malariabehandelten Paralytikern mit einer Gesamtzahl von je 9 bis 12 Fieberanfällen eine andere Gruppe von 23 Patienten desselben Beobachtungsmaterials mit einem Ausmaß von je 13 bis 16 Fieberattacken gegenüberstellte. In der ersten Gruppe kamen 8 sehr gute und 4 gute Remissionen zur Entwicklung, während in der anderen nur 2 sehr gute und 5 gute Remissionen sich einstellten, worunter 3 noch nachher rückfällig wurden. Zieht man noch in Betracht, daß in der ersten Paralytikergruppe nur 5 initiale Fälle, in der zweiten hingegen 7 sich befanden, so wird es offenbar, daß die Überdosierung der Fieberanfälle bei den Fällen der letzteren Gruppe für das (in derselben zutage getretene) bescheidenere Behandlungsergebnis verantwortlich zu machen ist. Wohl spielt auch der Umstand eine Rolle, daß — wie LOBERG angibt — das Behandlungsmaterial eine verhältnismäßig große Zahl von vornherein hoffnungsloser Paralysefälle enthielt. Dies kann jedoch nicht der Grund dafür sein, daß der Unterschied in den Ergebnissen bei beiden Gruppen sich in so auffälliger Weise gestaltete, da ja die vorgeschrittenen Fälle auf das gesamte Material sich verteilten.

noch besser zu beherrschen gelernt, so daß jetzt derartige Todesfälle an unserer Klinik so viel wie gar nicht mehr vorkommen.

Daß während der Fieberperiode im Interesse des therapeutischen Effektes Antipyretika prinzipiell 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 8 Fieberanfälle zu unterbrechen. Die Indikation für eine derartige vorzeitige Unterbrechung des Fiebers wird durch einen auffallend raschen Kräfteverfall, durch alarmierende Erscheinungen von Herzinsuffizienz und Kreislaufschwäche, 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. Sie gehen gewöhnlich, selbst wenn man die genannte empirisch-therapeutische Fieberzahl 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 seinerzeitigen 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 es 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 die Erholung von der künstlich erzeugten Infektionskrankheit bzw. der Übergang in Genesung gewöhnlich erfolgt und wie dann im Gefolge als Ausdruck eines nunmehr einsetzenden lebhaften Aufbaues eine oft erstaunliche Kräftigung des Gesamtorganismus und ein 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 Befund einen befriedigenden Stand erreicht haben.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> BUNKER hat bei 42 Paralytikern des Behandlungsmaterials des New Yorker psychiatrischen Institutes das Körpergewicht der Kranken vor Beginn der Malariakur mit dem nach der Behandlung verglichen. Es zeigte sich während der ersten drei Monate nach der Kur bei 95% der vollen

In Fällen, in denen — etwa infolge eines im vorhinein schlechten Kräftezustandes u. dgl. — während des Fieberverlaufes im Zusammenhang mit den hohen Temperaturanstiegen und dem bei der Impfmalaria der Paralytiker so häufigen quotidianen Verhalten 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 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 ccm einer 10prozentigen Natrium-nucleinum-Lösung) wieder hervorgerufen werden können. Während dieser Pause hat der etwa gefährdete Kranke entsprechende Gelegenheit, sich zu erholen, um so den weiteren Fieberanfällen wieder 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 Materials durch KAUDERS folgende drei Gruppen, bzw. Reaktionsweisen auseinanderhalten: 1. Fälle, die bei einmaliger oder erst

---

Remissionen, aber auch bei 50% der psychisch Ungebesserten eine deutliche Gewichtszunahme; dieselbe hatte ihr Maximum nach etwa sechs Monaten. BUNKER bewertet auf Grund seiner Untersuchung die Gewichtszunahme nach der Malariabehandlung in dem Sinne, daß wohl nicht die Zunahme des Körpergewichtes unbedingt ein prognostisch günstiges Zeichen sei, hingegen der fehlende Ersatz des in der Fieberperiode eingetretenen Gewichtsverlustes ein prognostisch ungünstiges Zeichen darstelle.

<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.

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 positiv ist, entweder spontan oder unter Einfluß der genannten provokatorischen Maßnahmen wiederum 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. Ich habe oft die Beobachtung gemacht, daß im Gefolge der verabreichten kleinen Chiningabe die Fieberanfälle dann einen tertianen Typus annehmen. 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 erzielten temporären Abschwächung des Intensitätsgrades der klinischen Erscheinungen der Impfmalaria geht auch eine entsprechende episodische Abänderung des parasitologischen Blutbildes parallel.<sup>1</sup>

Es kann sich aber ereignen, daß die Milderung des Verlaufes der Malariainfektion mittels der Verabreichung der kleinen Chinindosis nicht in ausreichendem Maße gelingt. Oder es kann in dem einen oder andern Falle infolge einer bestimmten, teils vor der Einleitung der Behandlung bereits bestandenen, teils erst im Laufe des Malariafiebers sich ergebenden somatischen Indikation (gefährdeter Allgemeinzustand, kardiale Schwäche oder sonstige bedenkliche Erscheinungen) die Notwendigkeit eintreten, schon nach einer geringeren als der erfahrungsgemäß kurativ wirkenden Dauer der Fieberperiode die Malaria ganz zu unterbrechen. In solchen Fällen wird man am besten tun, dem vorliegenden Sachverhalt Rechnung zu tragen und eine Zerteilung der Malariakur vorzunehmen. Man wird dann bei den Kranken die volle Chininbehandlung einleiten und anschließend die übliche Serie von Neosalvarsaninjektionen verabfolgen. Und

---

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

wenn der jeweilige Patient bis zum vorzeitig erfolgten medikamentösen Abschluß der Infektion nicht mehr als 4 oder 5 Fieberanfälle — oder noch weniger — durchgemacht hat, wird man nach einem Intervall von einigen (etwa 6 bis 8) Wochen, während welcher Zeit der Kranke genügende Gelegenheit zur Erholung gehabt und zumeist einen entsprechenden körperlichen Aufschwung<sup>1</sup> genommen hat, neuerlich mit Malaria-blut impfen können. Der mittlerweile gekräftigte Kranke pflegt dann gewöhnlich den Anforderungen der zweiten Malariainfektion viel besser gewachsen zu sein, als er es bei der ersten war, und man wird ohne Bedenken die weiteren (etwa 4 bis 6) Fieberanfälle ablaufen lassen können und so schließlich das empirisch festgelegte Ausmaß der Malariawirkung erreichen.

In Fällen, deren körperlicher Zustand schon vor der Inangriffnahme der Kur wenig widerstandsfähig erscheint (eventuell auch bei im Alter zu weit vorgeschrittenen Kranken), pflegen wir eine solche Zweiteilung der Behandlung vom Anbeginn in Aussicht zu nehmen. Wir unterbrechen die erste Malariainfektion schon nach zwei bis höchstens vier Fieberanfällen und verabreichen eine Reihe von Neosalvarsaninjektionen. Nach etwa 6 bis 8 Wochen erfolgt die zweite Malariainpfung. Auch hier beobachtet man, daß der Kranke die zweite Malariakur besser verträgt, und wir können ihn weitere 4 bis 6 Anfälle durchmachen lassen. In Fällen dieser Art ziehen wir es auch vor, die erste Impfung nicht subkutan, sondern intrakutan zu machen. Mit dieser Impfung ist sehr häufig ein rein tertianer Typus der Fieberanfälle zu erzielen. Und das ist erwünscht, da so den Kranken zwischen den einzelnen Fieberanfällen ein freier Tag zur Erholung geboten ist. Denn die Schwierigkeit liegt ja besonders in den quotidianen Anfällen.

Seitdem wir im Laufe der Erfahrungen die Malariabehandlung zu dosieren bzw. deren Gefahrenmomente, die ja vornehmlich bei den geschwächten Paralytikern in Frage kommen,<sup>2</sup> zu beherrschen gelernt haben, sind (seit geraumer Zeit) Todesfälle infolge der Impftertiana an unserer Klinik fast gar nicht mehr zu verzeichnen. Und dies, obwohl wir — bis auf die körperlich besonders schlechten Fälle und die galoppierenden Formen — fast alle zur Aufnahme kommenden Paralytiker (auch solche im vorgeschrittenen Lebensalter) einer Malariakur unterziehen, zumindest die Behandlung einleiten. Wir gehen so vor, da mit dem Ausbau und der Vervollkommnung der Methode

---

<sup>1</sup> Es ist jener eigenartige Aufschwung des Gesamtorganismus gemeint, der, wie bereits erwähnt, im Gefolge der Impfmalariainfektion sich so häufig einstellt.

<sup>2</sup> Bei nicht paralytischen Kranken, bei denen die Malariabehandlung in Anwendung steht, ist ja mit irgendeiner ernsthaften Gefahr gewöhnlich kaum zu rechnen.

zugleich auch das Gebiet der Kontraindikationen gegenüber einer Malaria-therapie eine sehr weitgehende grundsätzliche Einschränkung erfahren hat.

## 7. 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 (wie im vorangehenden Abschnitt ausgeführt wurde) nach einer bestimmten Anzahl von acht bis zehn richtigen Fieberanfällen eingeleitet, während welcher neben dem klinischen Befinden der Kranken auch das parasitologische Verhalten des Blutes zu kontrollieren ist. Nach Einsetzen der Chininmedikation verschwinden die Krankheitssymptome und die Plasmodien des Blutes in sehr kurzer 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 Einzeldosis von 0,5 g intravenös (ein- bis zweimal täglich). 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 3 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 Chiningesamt-mengen 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 7 Tage, und geben so seit etwa Mitte 1922 das Chinin in folgender Weise: der Kranke erhält an den ersten 3 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 der Verlauf der Fieberanfälle ein schwerer war, 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 7 Tage hindurch je 1,0 g; nachher 6 bis 7 Tage Pause; dann 3 bis 5 Tage je 1,0 g; 6 bis 7 chininfreie Tage; wiederum 3 Tage 1,0 g; 6 bis 7 chininfreie Tage und schließlich nochmals 3 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 3 bis 5 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 2 Tage lang die gleiche Chinindosis; oder sie geben 3 Tage hindurch je 1,0 g, die 3 folgenden Tage je 0,5 g, dann nach 6 tägiger Pause durch 5 Tage je 0,5 g, nach abermaliger 6 tägiger Pause 4 Tage lang je 0,5 g, und schließlich nach einem weiteren Intervall von 6 Tagen durch 3 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>

<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 ccm defibrinierten Tertianablutes und 2 ccm einer Lösung von 1 g Chinin. hydrochlor. auf 5000 einer 0,45- oder 0,9%igen Kochsalzlösung, Aufbewahrung dieser Mischung durch 12 Stunden bei 37° C und nachheriger Übertragung mittels subkutaner Injektion auf zwei Fälle, in beiden ein positiver Impferfolg zu erzielen war. Auch eine bei 37° C gehaltene Mischung von gleichen Teilen Tertianablutes und einer Lösung von Chinin 1 : 2500 hat sich nach 5 Stunden infektiös 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

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 2 Tage nacheinander je 1,0 oder 1,2 g Chinin. bimuriaticum intramuskulär und am dritten Tage noch 0,5 g oder 0,6 g Chinin und werden dabei völlig fieber- und parasitenfrei. PLEHN erzielt also bei dieser Applikationsweise mit einer Gesamtmenge von 2,5 g bis 3,0 g Chinin in Fällen von Impftertiana dauernde Heilung, selbst dann, wenn sich ausnahmsweise am Tage nach der letzten Chiningabe noch einige Parasiten zeigen; er sah bei dieser Medikation keinerlei Rückfälle. Auch SCHULZE hat in 450 so behandelten Fällen der Dalldorfer Irrenanstalt kein einziges Rezidiv beobachtet.

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

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 6 bis 14, im Mittel 8 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 hat aber bisher keinen Anklang gefunden.

---

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.

<sup>1</sup> Nach SCHILLING 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.



Hingegen erfährt in neuerer Zeit ein anderes Mittel gegen die Malaria zunehmende Billigung. Es ist dies das Plasmochin, ein synthetisch hergestelltes Chinolinderivat. SIOLI hatte zuerst eine günstige Wirksamkeit des Plasmochins bei malariainfizierten Paralytikern sowie dessen therapeutische Dosierung festgestellt. Als gut verträgliche und prompt wirkende Tagesgabe für die Impftertiana der Paralytiker hat er drei- bis viermal 0,02 g Plasmochin per os angegeben. MÜHLENS hat diese Beobachtung für die natürliche Tertiana bestätigt und gezeigt, daß das Plasmochin gegen sämtliche Arten der Malaria wirke. Bei Malaria tertiana und quartana vermöge es in der genannten täglichen Dosierung alle Parasitenformen zum Verschwinden zu bringen. M. hat folgendes Behandlungsschema aufgestellt: Durch 7 Tage dreimal 0,02 g Plasmochin täglich, dann in viertägigen Pausen fünfmal zu je 3 Tagen die gleichen Gaben. Nach SCHULEMANN und MEMMI stelle das Plasmochin nicht einen Chininersatz, sondern ein Arzneimittel mit eigenartiger und starker Wirkung gegen die Malariaparasiten dar. Auch bei Vorhandensein einer Chininresistenz, Chininidiosynkrasie oder beim Auftreten von Schwarzwasserfieber<sup>1</sup> — Zufälle, die in dem so zahlreichen Wiener Material noch nie beobachtet wurden — werde das Plasmochin gut vertragen und sei therapeutisch wirksam.<sup>2</sup> MÜHLENS warnt aber vor unvorsichtiger Anwendung des Mittels und verlangt eine individualisierende Dosierung. Soweit ich sehe, ist es durch die bisherigen Untersuchungen noch nicht entschieden, ob und inwieweit nach der Plasmochinbehandlung die Heilung eine endgültige ist bzw. Rezidive der Malariaerkrankung ausbleiben. Das Mittel bedarf also noch weiterer Prüfung

MÜHLENS hat auch den Einfluß des Plasmochins auf die Malaria tropica untersucht und gefunden, daß es hier eine von Chinin differente

---

<sup>1</sup> Ebenso wie in dem Behandlungsmaterial unserer Klinik ist in dem fast sämtlicher anderer Anstalten bei künstlichen Tertianainfektionen Schwarzwasserfieber nie beobachtet worden. Hingegen geben JOSSMAN und STEENAERTS an, in dem Material der Berliner psychiatrischen Klinik einmal während der Chininbehandlung einen zweitägigen Anfall von Schwarzwasserfieber gesehen zu haben. Außerdem haben noch WEYGANDT, TARGOWLA und CÉNAC je einen Fall von Schwarzwasserfieber beschrieben. Bei dem Umstande, daß diese Angaben bisher in der sehr umfangreichen Literatur über die Malariaimpfbehandlung allein dastehen, wird man dem Schwarzwasserfieberanfall der betreffenden Fälle wohl kaum eine Bedeutung beimessen und dafür ein bestimmtes dispositionelles Moment verantwortlich machen dürfen.

<sup>2</sup> Als Nebenerscheinungen des Plasmochins können Zyanose und Leibschmerzen vorkommen. Die erstere beruht wahrscheinlich auf Methämoglobinbildung; die letzteren pflegen aufzutreten, wenn Plasmochin in höheren einmaligen Dosen auf leeren Magen gegeben wird. Fälle mit Leberschädigungen (Ikterus), ausgesprochener Nephritis und Herzfehler sind nach MÜHLENS vorläufig von der Plasmochinbehandlung auszuschließen.

Wirkung entfalte. Das Plasmochin beeinflusse die Tropicaschizonten nur wenig, beseitige aber sicher und in kurzer Zeit die Gameten. Das Chinin dagegen wirke stark auf die ungeschlechtlichen Formen und so gut wie gar nicht auf die Geschlechtsformen der Tropicaparasiten. SCHULEMANN und MEMMI geben an, daß bei der Tropicainfektion mit dreimal 2 Dragées Plasmochin. compos. (d. i. dreimal 0,02 Plasmoch. plus dreimal 0,25 Chinin) täglich eine Wirkung zu erzielen sei (Verschwinden des Fiebers und der Parasiten), wie man sie sonst nach Tagesdosen von 1,5 bis 2 g Chinin sieht. Die Halbmonde verschwinden bei dieser Medikation angeblich innerhalb 6 bis 8 Tagen (es werde ihr Auftreten oft sogar von vornherein verhindert). Außerdem liege der Vorteil dieser durch die ersten 14 Tage kontinuierlich fortzuführenden und dann mit kurzen Pausen von je 2 Tagen fortzusetzenden Behandlung in der Vermeidung der bekannten Störungen bei hohen Chiningaben. Sollten sich diese Angaben allgemein bestätigen, so würde sich die Notwendigkeit einer systematisch angelegten Untersuchung ergeben, inwieweit die Beobachtung der günstigen Einwirkung des Plasmochins auf die Tropicainfektion diese bisher für Behandlungszwecke mit Recht so gemiedene Malariaform für die Paralysetherapie verwertbar machen könnte.

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 abgeschlossen ist.

## **8. Zur Frage einer spezifischen Nachbehandlung bei der Malariatherapie**

Nach Ablauf der erörterten empirischen Anzahl von 8 bis 10 typischen Fieberanfällen und zugleich mit der nun erfolgenden Unterbrechung der Impfmalaria durch Chininmedikation, pflegt an unserer Klinik eine Neosalvarsanbehandlung einzusetzen. Früher verabreichten wir insgesamt sechs Neosalvarsaninjektionen in einwöchigen Intervallen: die erste

in der Dosis von 0,3 g, die zweite von 0,45 g, die restlichen vier in der Dosierung von je 0,6 g. Die Gesamtmenge betrug somit 3,15 g. Es sind die Neosalvarsaninjektionen je nach der Toleranz der Kranken auch in mehreren kleineren Gaben und entsprechend kürzeren Intervallen zur Verabreichung gekommen. 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) gegeben. In der letzten Zeit (etwa seit Anfang 1926) sind wir von der Gesamtmenge von 3,15 g auf die von 4,95 g Neosalvarsan in die Höhe gegangen und verabfolgten sie in gleichen Einzeldosen, aber entsprechend gekürzten Intervallen innerhalb eines Zeitraumes von 6 Wochen nach Beendigung der Malariakur.

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 bis zu einem gewissen Grade hinfällig geworden, so daß nur die zweite noch in Diskussion stand.

Ich habe in der ersten Auflage an dieser Stelle die Frage aufgeworfen, ob mit Hinblick auf den paralytischen Krankheitsvorgang die anschließende Darreichung von Salvarsan als einer spezifischen Nachbehandlung überhaupt von essentieller Wichtigkeit wäre. Ich habe mich damals in dem Sinne geäußert, daß sich mir nach den bis dahin gemachten Beobachtungen gewisse Bedenken hinsichtlich der Notwendigkeit aufgedrängt hätten, der Malariatherapie eine ausgiebigere Salvarsanbehandlung folgen zu lassen. Ich befand mich in dieser Hinsicht in Übereinstimmung mit einer Reihe von Autoren. So hat WEYGANDT in Hamburg in seinem großen malariabehandelten Paralytikermaterial bei einem Teile keine Salvarsannachbehandlung in Anwendung gebracht und bei einer anderen Gruppe der Kranken nach der Malariaunterbrechung Salvarsan intravenös oder endolumbal appliziert, hat aber bei den letzteren keine wesentlichen Vorteile gegenüber den nach der Malariakur spezifisch nicht nachbehandelten Fällen gesehen. Ferner haben KIRSCHBAUM und KALTENBACH mitgeteilt, 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 haben aus der NONNESchen Klinik angegeben, daß sie bei den malariabehandelten

---

<sup>1</sup> In der WEYGANDTschen Klinik wurde bei den malariabehandelten Fällen auch Quecksilber teils in Inunktionsform, teils in Form von Injektionen als Nachbehandlung in Anwendung gebracht, es zeigte sich aber dabei kein Unterschied gegenüber der Salvarsannachbehandlung.

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“. Weiters hat SCHULZE bei seinem großen Paralytikermaterial (450 Männer) ohne alle Nachbehandlung sehr günstige Erfolge erzielt. 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 (sowie auch an anderen Anstalten) unter anderem in gegen 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 einwöchigen Intervallen) erhalten haben und daß nichtsdestoweniger von diesen 8 Fällen 3 ihre volle Remission und vollständige Berufsfähigkeit in andauernd unveränderter Weise bis auf den heutigen Tag bewahrten.

Es hat sich daraus zunächst die Schlußfolgerung ergeben, daß das Eintreten einer Remission nach Malariabehandlung schon durch die Reaktion des Organismus auf die künstlich erzeugte Infektion allein zustande kommen kann. Das ist ja auch weiterhin als gesicherte Erkenntnis anzusehen. Es konnte aber aus diesen Beobachtungen auch gefolgert werden, daß der spezifischen Nachbehandlung dieser oder jener Applikationsart keine wesentliche Bedeutung für die Entwicklung der mittels der Malariatherapie erstrebten Remission zukomme. Es hatte den Anschein, als wenn die der Malariakur angeschlossene Salvarsanbehandlung keine besondere Notwendigkeit darstelle, als ob davon eine wirksame Unterstützung der Malariawirkung nicht zu erwarten sei. Ich meinte, daß — solange nicht durch weitere Untersu-

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

chungen ein anderes Ergebnis gezeitigt wird — die hauptsächlichliche Indikation für die Anwendung einer Salvarsannachkur bei der Malariatherapie der Paralyse in ihrer gerade bei diesen Fällen so ausgeprägten robrierenden Einwirkung und in ihrem fördernden Einfluß auf die körperliche Erholung von der durchgemachten künstlichen Infektionskrankheit zu erblicken<sup>1</sup> wäre.

Es mußte jedoch aus verschiedenen Gründen die Möglichkeit offen gelassen bzw. noch geprüft werden, ob die geringe Einschätzung des Wertes der Salvarsannachbehandlung, wiewohl dieselbe durch die Beobachtungen genügend fundiert zu sein schien, nicht letzten Endes einer bestimmten Einstellung entspringe oder bloß auf klinischen Eindrücken beruhe, die auch täuschen können. Denn es lagen ja damals hinsichtlich des Verhältnisses der Remissionen bei den spezifisch nachbehandelten und nicht nachbehandelten Fällen noch keine zahlenmäßigen Feststellungen vor.

Es waren daher zur Entscheidung der Frage, ob eine spezifische Nachbehandlung (Neosalvarsan) nach der Malariakur angezeigt ist, vergleichende statistische Serienuntersuchungen erforderlich. Solche Untersuchungen sind inzwischen an unserer Klinik zur Ausführung gekommen. Sie wurden nach derselben Methode angestellt, wie die seinerzeitigen WAGNER-JAUREGGSchen Versuche, die Wirkung des Tuberkulins auf den paralytischen Prozeß zu studieren. Es wurden innerhalb einer gewissen Zeit wahllos nach der Reihe der fortlaufenden Aufnahmen je ein Paralytiker nur mit Malaria, der zweite mit Malaria plus Neosalvarsan (in der früher angegebenen Dosierung) behandelt. Die Gesamtzahl der Fälle belief sich für beide Serien auf 65, wovon 32 auf die erste, 33 auf die zweite Serie kamen. Es ergab sich ein deutlicher Unterschied der Behandlungsergebnisse in den beiden Serien. Die nicht nachbehandelte Serie bot 25% volle Remissionen dar, hingegen wies die mit Neosalvarsan nachbehandelte Serie 48,5% volle Remissionen auf. Eine Berechnung aller Besserungen ohne Rücksicht auf den Grad der eingetretenen Remission lieferte für die erste Serie die Zahl von 40,6%, für die zweite Serie die von 66,6%. Die Zahl der Todesfälle und der rasch progredienten Fälle betrug in der ersten Serie 18,7% und 22%, in der zweiten nur 12% und 6,7%.

Angeregt durch dieses auf Veranlassung WAGNER-JAUREGGS aus unserer Klinik 1925 von DATNER veröffentlichte Untersuchungsergebnis wurde anlässlich einer Zusammenstellung der Resultate drei-

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

jähriger Malariabehandlung der progressiven Paralyse aus sechs englischen Irrenanstalten<sup>1</sup> nachträglich eine vergleichende Berechnung der mit Salvarsan nachbehandelten und der nicht nachbehandelten Fälle aus drei Anstalten, in denen beide Methoden — allerdings nicht in systematischer Versuchsanordnung — zur Anwendung kamen, angestellt. Die Gesamtmenge des einem Patienten verabreichten Neosalvarsans betrug in zwei Anstalten über 2 g, in der dritten 3,6 g. Es ergaben sich von 87 nur mit Malaria behandelten Paralytikern 31 (35,6%) gute Remissionen und unter den nicht entlassungsfähigen restlichen Kranken 28 (32,2%) Todesfälle, hingegen wurde bei 36 mit Salvarsan nachbehandelten Paralytikern 15 (41,7%) gute Remissionen und unter den nicht entlassenen Patienten 2 (5,5%) Todesfälle festgestellt. Hier zeigte sich der Unterschied in den Ergebnissen der beiden Gruppen hauptsächlich bei den letalen Ausgängen, während die Remissionsziffern nur eine geringe Differenz aufweisen. Vielleicht hätten bei gleicher Versuchsanordnung die erzielten Remissionen ein unserer Untersuchungsreihe entsprechendes Zahlenverhältnis geboten.

Eine im Laufe des zweiten Halbjahres 1927 an unserer Klinik erfolgte Nachuntersuchung der Fälle der vorher genannten beiden Versuchsserien, deren Beobachtungsdauer sich bis dahin mindestens auf zirka vier Jahre erstreckte, lieferte — wie eine Zusammenstellung DATNERS zeigt — für die nicht nachbehandelte Serie die Zahl von 11, das sind 34,3% volle Remissionen, für die mit Neosalvarsan nachbehandelte Serie die Zahl von 17, das sind 51,5% volle Remissionen. Es ergab sich somit bei beiden Serien eine Erhöhung des Prozentsatzes der Vollremissionen, was offenbar auf die bekannte Spätwirkung<sup>2</sup> der Impfmalaria zurückzuführen ist, derzufolge einzelne bei der ersten statistischen Berechnung noch auf der Stufe einer unvollkommenen Remission gewesene Fälle inzwischen auf die einer vollen Remission vorrückten. Die erste Serie wies noch vier im Zustand einer unvollständigen Remission stationär gebliebene Fälle, die zweite nur einen solchen Fall auf. Die Zahl der progredienten und der Todesfälle betrug nunmehr in der ersten Serie 5 und 11, das sind zusammen 50%, in der zweiten 1 und 14, das sind insgesamt 45,7%. Über einen Fall der ersten Serie konnte eine katamnestiche Auskunft über das weitere Schicksal nicht erhoben werden. Was die durchschnittliche Lebensdauer bei den verstorbenen Fällen betrifft, so belief sie sich bei der ersten Serie nach der Kur auf 16, bei der zweiten auf 28 Monate.

<sup>1</sup> The Value of Malarial Therapy in Dementia Paralytica. Ein Bericht des „London County Mental Hospitals Service.“ Brit. med. Journ. Nr. 3430, S. 603, 1926.

<sup>2</sup> Dieser Punkt kommt noch an späterer Stelle zur näheren Erörterung.

Während also die gewöhnliche klinische Beobachtung den Wert der spezifischen Nachbehandlung für die endgültige Gestaltung des Behandlungserfolges bei der Malariatherapie der Paralyse als zweifelhaft erscheinen ließ, haben spezielle vergleichend-statistische Untersuchungen dennoch die Wichtigkeit derselben entschieden, indem sie zeigten, daß eine Neosalvarsannachkur das Ergebnis der Malariabehandlung auch bei der Paralyse in auffälliger Weise zu steigern vermag. Damit scheint die Frage der Notwendigkeit einer Verbindung der Malariakur mit spezifischer Nachbehandlung grundsätzlich gelöst zu sein. Es wäre wünschenswert, daß solche Versuche auch an andern Kliniken und Anstalten, die über ein großes Paralytikermaterial verfügen, mit gleicher Untersuchungsmethode durchgeführt würden, wobei neben den verschiedenen spezifischen Mitteln auch das Ausmaß ihrer Anwendung beachtet werden sollte.

Im Anschluß an die erwähnten zwei Versuchsserien wurde ferner an unserer Klinik an einem Material von 35 Fällen 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 30 ccm Liquor und verabfolgten wenige Minuten nach der erfolgten Punktion eine intravenöse Neosalvarsaninjektion in den bei uns üblichen Dosierungen, im ganzen sechs Injektionen. 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. Das Ergebnis dieser Serienuntersuchung läßt sich dahin zusammenfassen, daß sich kein bemerkenswerter Vorteil dieser mit der Spinaldrainage kombinierten Salvarsannachbehandlung gegenüber der einfachen Art der Verabreichung ergeben hat.

## 9. Die Konservierung des Malariainpfblutes in infektiösfähigem Zustande

Bis vor etwa fünf Jahren haftete der allgemeinen Nutzbarmachung des Malariabehandlungsverfahrens eine technische Schwierigkeit an, insofern, als die Durchführung desselben bzw. die Beschaffung eines verwendbaren Impflutes hauptsächlich an Orte mit autochthoner Tertianmalaria gebunden war oder an stark von Paralytikern frequen-

tierte 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 bzw. 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 Malariamimpfung 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 ist ja wohl von einigen Malariaforschern (BASS und JOHNS, ZIEMANN, THOMSON und anderen) angegeben worden, daß es ihnen in einer Reihe von Versuchen gelungen sei, eine Weiterentwicklung und Vermehrung der Malariaparasiten *in vitro* zu erzielen. Es haben aber ihre Ergebnisse keine allgemeine Zustimmung gefunden; überdies erwiesen sie sich, unter anderem wegen der unsicheren und umständlichen Technik, für unsere praktischen Zwecke der Malariaimpfblutkonservierung, bei der es ja vornehmlich auf die Erhaltung der Parasiten ankommt, nicht verwertbar.

Unsere Bestrebungen, das Malariablut in infektionstüchtigem Zustande zu konservieren, reichen eigentlich schon in die Zeit 1919/20 zurück. Wir sind aber erst im Laufe der letzten Jahre durch die Bemühungen von KIRSCHBAUM und MÜHLENS in Hamburg, von HORN und KAUDERS (anfänglich auch von DATNER) an unserer Klinik über die verschiedenen methodischen Schwierigkeiten einigermaßen hinweggekommen. Wir verfügen jetzt über verhältnismäßig einfache Maßnahmen, die es bei Einhaltung der nötigen Kautelen ermöglichen, plasmodienhaltiges Blut von Tertianakranken bis zu zwei Tagen und unter Umständen bis zu drei (vereinzelt auch bis zu vier)<sup>1</sup> Tagen nach der Blutentnahme lebens- und infektionsfähig zu erhalten und auf entsprechende Entfernungen in einer einen Impferfolg gewährleistenden Weise mittels Überbringer oder mittels Post zu versenden.

Aus einer Reihe von Versuchen der Malariablutkonservierung haben sich folgende drei, an unserer Klinik gegenwärtig in Anwendung befindliche Methoden bewährt.

I. Die Natriumzitratmethode.<sup>2</sup> Es werden etwa 5 ccm Malariablut aus der Vene entnommen und in einer sterilen dickwandigen Epruvette

<sup>1</sup> So wurde einmal mit einem nach Arad abgegangenen Konservierungsblut durch die Ungunst der Postverhältnisse erst 96 Stunden nach der Absendung überimpft und ein positiver Impferfolg erzielt.

<sup>2</sup> GANS hatte schon früher ein Verfahren der Konservierung von Malariablut mit 5% Natrium-citricum-Lösung angewandt und erzielte damit —



mit der gleichen Menge einer 0,5%igen sterilen Natriumzitratlösung zusammengebracht und gut vermischt. Die mit einem sterilen Gummistöpsel sorgfältig verkorkte Eprovette wird für den Versand mit einer Paraffinhülle luftdicht abgeschlossen. Zwischen der unteren Fläche des Stöpsels und dem Flüssigkeitsniveau soll ein freier Zwischenraum zurückbleiben. Der Empfänger des Natriumzitratlutes entnimmt die Flüssigkeit nach kräftigem Aufschütteln derselben in der Eprovette mittels einer sterilen Spritze und injiziert sie in der für die subkutane Impfung angegebenen Weise unter die Haut zwischen den Schulterblättern. Es kann das Zitratlut auch intravenös verabreicht werden.

II. Die Blutagarmethode. Es wird der Blutagar frisch zubereitet, in der Weise, daß flüssiger Agar und defibriertes Blut im Verhältnis von 3 : 1 gut vermengt und das Gemisch dann in Eprovetten schräg ausgegossen und in üblicher Weise zur Erstarrung gebracht wird. 10 bis 15 ccm nativen Tertianmalariablutes werden in einem sterilen Kölbchen mit Glasperlen defibriert, hierauf wird die Blutagareprovette mit dem defibrierten Blut bis zur oberen Agargrenze (die nicht überschritten werden soll) in Schrägschicht beschickt und mit Gummistöpsel und Paraffinhülle (wie bei Methode I) abgeschlossen. Der Empfänger entleert vor Verabreichung der Impfinjektion den Inhalt der Eprovette in ein steriles Glasschälchen. Es empfiehlt sich dies namentlich bei längerem Transport deswegen, weil im Röhrchen leicht Agarbröckel sich ablösen, die beim Aufziehen des Blutes die Nadel obturieren können, während sie in dem im Glasschälchen ausgebreiteten Blute leicht zu bemerken sind. Das Agarblut wird ausschließlich subkutan in üblicher Weise injiziert.

III. Die Gelatinierungsmethode. Es werden 10 ccm chemisch reiner, steriler Gelatine (MERCK), die vorher durch den einige Minuten währenden Aufenthalt im Wasserbad von zirka 30° C verflüssigt wurde, mit 2 ccm nativen Tertianablutes versetzt. In einer sterilen Eprovette werden hierauf die beiden Agentien zwecks Erzielung einer möglichst gleichmäßigen Durchmischung des Blutes und der flüssigen Gelatine einige Minuten lang kräftig aufgeschüttelt, bis die ganze Flüssigkeit als eine diffus rote, homogene Masse sich darstellt. Nach Erstarrung derselben, was bei Zimmertemperatur in 15 bis 30 Minuten, im Eisschrank schon nach wenigen Minuten erfolgt, erhält man einen festen Impfstoff. Verschluß der Eprovette wie bei Methode I und II. Dieser feste Impfstoff liefert, namentlich bei längerem Versand, gegenüber dem flüssigen naturgemäß einen erheblichen Vorteil. Der Empfänger der das gelatinisierte Blut enthaltenden Eprovette muß vor der Überimpfung ihren Inhalt in einem warmen Wasserbad von genau 28° C verflüssigen lassen. Es ist zu beachten, daß die Blutgelatinemasse in Gänze bis auf ihren Kern flüssig werde, da letzterer die meisten und geschüttesten roten Blutkörperchen, bzw. Parasiten enthält. Nach entsprechendem Aufschütteln wird die subkutane Impfinjektion verabreicht.

Das zu konservierende Malariablut soll womöglich im Abklingen eines Fieberanfalles oder unmittelbar darnach abgenommen werden. Es hat sich aber gezeigt, daß auch ein in einer anderen Phase eines Fieberanfalles oder Intervalles gewonnenes Blut bei richtiger Technik für die Konservierung verwendbar ist. Absolute Sterilität und sorgfältige Ver-

---

allerdings innerhalb einer kürzeren Konservierungsdauer — gleichfalls ein positives Impfresultat.

meidung irgend einer Verunreinigung wird dabei stets die Hauptforderung sein.

Wenn es sich um eine Konservierung von Malariablut bis zur Dauer von ungefähr 12 Stunden bzw. um den Versand desselben an einen innerhalb dieser Zeit erreichbaren Ort handelt, so wird es genügen, sich der Natriumzitratmethode (I.) allein zu bedienen. Man kann für diesen Fall auch die von KIRSCHBAUM angegebene Konservierungsmethode anwenden.

Diese Methode beruht in folgendem: 10 bis 20 ccm im Beginn eines Fieberanfalls oder kurz vor demselben entnommenes Malariablut werden in einer mit Wattepfropfen verschlossenen Flasche, in die vorher 1,5 bis 2 ccm einer 50% wässrigen Dextroselösung gebracht wurden, mittels eines den Pfropfen durchbohrenden Glasstabes durch einige Minuten defibriert. Das defibrierte Blut soll während des Transportes in einer sterilen verschlossenen Epruvette vom Überbringer körperwarm, am besten in der inneren Westentasche gehalten werden; es vermag bis zu 24 Stunden und manchmal auch darüber impffähig zu bleiben.

Soll aber der Versand von Malariablut an einen entlegeneren Ort erfolgen, so kommen die anderen zwei Konservierungsmethoden oder eventuell alle drei gleichzeitig zur Verwendung. Es werden einem oder besser zwei Blutspendern ein größeres Malariablutquantum (15 bis 20 ccm) entnommen und allenfalls nach den drei verschiedenen Methoden verarbeitet. Liegt eine längere Konservierungsdauer (bis zu 2 Tagen oder darüber hinaus) vor, so empfiehlt es sich, zwecks Sicherstellung des Impferfolges, womöglich alle drei Arten des Konservierungsblutes auf denselben Patienten zu überimpfen.

Seit dem bekannten Selbstinfektionsversuch von SACHAROW, der sich 1893  $\frac{1}{4}$  ccm 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 hat sich auch im Verlaufe der in unserer Klinik durchgeführten Konservierungsversuche in deutlicher Weise gezeigt, daß die roten Blutkörperchen bzw. die in ihnen 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. Es ließen sich bei den verschiedenen Methoden die optimalsten Konservierungsbedingungen bei Temperaturen erreichen, die nur wenige Grade über dem Gefrierpunkte liegen. Auch MÜHLENS und KIRSCHBAUM haben 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, Erhaltung der Lebensfähigkeit der Mikroorganismen und positive Impferfolge erzielten<sup>1</sup>. Es geht aus dem Gesagten hervor, daß konser-

<sup>1</sup> HOLM hat aus dem pathologischen Institut des allgemeinen Krankenhauses in Hamburg über einen Fall von Infektion mit *Malaria tropica* an

viertes Malariablut bis zu seiner Verwendung (vor dem Versand, während des Transportes usw.) bei niedrigen Temperaturen (im gekühlten Thermosgefäß, im Eisschrank u. dgl.) aufbewahrt werden soll.

Die Untersuchungen über die Malariablutkonservierung sind noch nicht als abgeschlossen zu betrachten. Es erscheint aus praktischen wie theoretischen Gründen in gleichem Maße erforderlich, die Versuche systematisch fortzusetzen (was an unserer Klinik durch HORN und KAUDERS geschieht). Es ist nach den bisherigen Ergebnissen zu erwarten, daß sich im Laufe der weiteren Versuche technische Modifikationen werden ausfindig machen lassen, die noch längere Konservierungszeiten als die bereits erzielten ermöglichen würden.

Durch die gelungene Konservierung von Malariaimpfblut 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 entlegene Orte gegeben, wo ein sicherer Tertiana plasmodienstamm nicht zu beschaffen ist. Eine große 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 nunmehr mit unseren durch mehrjährige Fortzucht erprobten Tertianastämmen bzw. mit solchen anderer Institute versehen werden und so in die Lage kommen, die Behandlung auch ihren Patienten zukommen zu lassen.

### **Anhang: Über das Verhalten der Parasiten im konservierten Malariablut**

Im Zusammenhang mit dem Gegenstand der Malariablutkonservierung soll noch die Frage erörtert werden, wie sich das Schicksal der Plasmodien in dem außerhalb des menschlichen Organismus gehaltenen Blute gestaltet. Eine betreffende Untersuchung ist an unserer Klinik durch HORN und KAUDERS ausgeführt worden, über deren Ergebnis hier berichtet werden soll.

---

einer Leiche Mitteilung gemacht, die bis zur Sektion 28 Stunden im Leichenkeller bei etwa 0° gelegen war. 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 hiebei zu einer Übertragung der Malaria ausgereicht hatte.

Parasitenhältiges Malariablut wurde zu diesem Zwecke nach den drei früher beschriebenen Konservierungsmethoden behandelt; außerdem wurde noch ein einfach geronnenes und ein einfach defibriertes Malariablut herangezogen. Das Blut wurde in Zeitabständen von 12 Stunden untersucht. Während der Parasitenbefund bei der Blutentnahme das gewohnte Verhalten (rein intraglobuläre Formen und das unserer Impfmalaria eigentümliche Fehlen von Gameten) darbot, zeigte sich bereits nach 12 Stunden ein ganz anderes, sowohl von der künstlichen wie von der natürlichen Malaria völlig abweichendes Blutbild. Es fiel zunächst auf, daß die Parasiten die roten Blutkörperchen verlassen haben und extraglobulär<sup>1</sup> lagen. Das Merkwürdigste jedoch war, daß in allen fünf Blutarten an den Plasmodien eine im Laufe der Beobachtungszeit zunehmende Tendenz sich geltend machte, sich aus den vielgestalteten Formen der heranwachsenden und reiferen Parasiten zu extraglobulären Rundformen umzuwandeln, die den Tertianagameten (sowohl hinsichtlich der Protoplasmaanordnung als auch ihrer Chromatinstruktur, ihres Pigmentgehaltes usw.) außerordentlich ähnelten und einen Dauercharakter trugen. In einigen Präparaten trat das morphologische Bild einer gametischen Parasitenform in ausgesprochener Weise zu Tage. In anderen Präparaten war die Entscheidung mehr oder minder unsicher.

Es hat sich also ergeben, daß in dem unter fünf verschiedenen Versuchsanordnungen außerhalb des menschlichen Organismus gehaltenen Malariablut die Parasiten in Erscheinungsformen sich umbilden können, die von den vorherigen schizogonen Entwicklungsformen abweichen und eine morphologische Ähnlichkeit mit den sexuellen Tertianaformen, den Gameten, erkennen lassen. Dieser Umwandlungsvorgang steigert sich mit längerem Verweilen des Malariablutes in der Außenwelt. Die extraglobulären gametenförmigen Gebilde treten in den verschiedenen Blutarten nicht immer in gleicher Weise hervor. Am ausgeprägtesten sind sie im Agar- und Gelatineblut, wo sie sich auch am längsten erhalten. Es konnte eine Dauerhaftigkeit derselben bis zu 88 Stunden festgestellt werden. In einem derart älteren Blut finden sich fast ausschließlich solche gametenähnliche Formen, in wohl erhaltenem oder schon im Zustande der Degeneration, der sie schließlich ganz verfallen. Vereinzelt konnte man an diesen gametischen Erscheinungsformen auch eine Neigung zur Teilung und Weiterentwicklung beobachten.

In einer kürzlich erschienenen Notiz teilte PEWNY mit, daß er anlässlich seiner während des Krieges in Anlehnung an BASS ausgeführten Versuche der Kultivierung von Malariaparasiten sich auch mit dem Studium des Verhaltens der Erreger in verschiedenen künstlichen Nähr-

<sup>1</sup> Es bleibt unentschieden, ob die Parasiten dadurch zu extraglobulären werden, weil die roten Blutkörperchen zugrunde gehen oder weil sie aus ihnen ausgeschüttelt werden oder aktiv aus denselben ausscheiden.

böden beschäftigte und dabei zu einem Ergebnis kam, das dem hier berichteten entspricht. Er fand, daß die Malariaerreger (sowohl Tertiana- wie Tropicaparasiten), auf den von ihm benützten Nährböden gezüchtet, die Tendenz zeigten, sich zu gametischen Formen zu entwickeln, analog dem eben erwähnten Verhalten der Tertianaplasmodien im konservierten Malariablut.

Es entsteht die Frage, was mit diesen gametenförmigen Gebilden geschieht, wenn das konservierte Malariablut zur Überimpfung auf den Menschen gelangt. Das Problem der Parthenogenese (d. h. der unter bestimmten Verhältnissen angeblich stattfindenden Umbildung von Gameten in Schizonten) ist ja noch immer strittig. Wir können nur die Tatsache konstatieren, daß bei den mit dem konservierten Malariablut geimpften Kranken der schizontische Entwicklungsgang bzw. der Parasitenbefund der gleiche ist wie bei den direkt inokulierten Fällen.

Das mitgeteilte Untersuchungsergebnis ist in biologischer Hinsicht sehr beachtenswert. Abgesehen vom theoretischen Interesse gibt auch ein wichtiges praktisches Moment, das in folgendem Beispiel zur Veranschaulichung kommt, die Veranlassung, auf den erwähnten Parasitenbefund des konservierten Malariablutes eigens hinzuweisen. So hat KIRSCHBAUM angegeben, daß er in einem ihm aus unserer Klinik 1925 nach Hamburg übersandten Malariablut (alter Stamm), mit dem er auch mehrere Impfungen machte, Gameten gefunden habe, und hat daraufhin behauptet, daß der betreffende Stamm gametenhältig sei. Da aber an der Wiener psychiatrischen Klinik in mühevollen Untersuchungen, die im Laufe der Zeit in zahllosen, aus den verschiedenen Phasen der Fieberperiode gewonnenen Blutpräparaten ange.stellt wurden, die Gametenfreiheit jenes Stammes wiederholt nachgewiesen werden konnte, erfährt vielleicht diese Kontroverse durch den hier erörterten Parasitenbefund im konservierten Blute eine entsprechende Aufklärung. Offenbar hat K. die vorher erwähnten gametenähnlichen Formen gesehen. Es würde sich somit ergeben, daß das konservierte Blut sich nicht zur parasitologischen Kontrolle eines Malariastammes eignet. Es scheint aber, daß schon wiederholt aus dem Plasmodienbefund eines einige Zeit hindurch konservierten Blutes Schlüsse auf die Parasitenverhältnisse des Malariastammes im kreisenden Blut abgeleitet worden sind.

## 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 Be-

obachtungen 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 zunächst im Verhalten der Fieberanfalle nach Ausbruch der inokulierten Infektion zutage. Dieses ist bei grundsätzlich kontinuierlichem Rhythmus des Malariafiebers (Fieberanfall — Fieberremission — Fieberanfall) in den geimpften Fällen (Paralytikern) durchaus wechselnd und ungleichmäßig. Ein reiner Tertiantypus der Fieberanfalle etwa nach Art der in den Lehrbüchern sich vorfindenden Kurvenabbildungen kommt als eine die ganze Fieberperiode durchhaltende Verlaufsform bei dem üblichen (subkutanen oder intravenösen) Impfmodus nur selten vor. Die überwiegende Mehrzahl der Fälle bietet einen quotidianen oder gemischten Fiebertypus dar.<sup>1</sup> In vielen Fällen besteht eine irreguläre Periodizität in Form mannigfaltiger Mischungen von Tertian- und Quotidiananfällen und umgekehrt. Ante- und postponierende Typen mit verschiedenen langen Verfrühungen bzw. Verspätungen im Einsetzen der Anfalle werden häufig beobachtet. Die Polymorphie des Fieverlaufes bei der Impfmalaria ist bereits an einer früheren Stelle zur näheren Darstellung gekommen.

Eine weitere auffallende Erscheinung, die die artefizielle Malariainfektion von der 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 sehr bald auch von anderer Seite (WEYGANDT, MÜHLENS und KIRSCHBAUM, NONNE u. a.) konstatiert.<sup>2</sup> Bei Reinfektionen scheinen Milztumoren wohl etwas häufiger zu sein, erreichen aber doch auch hier keine beträchtlichere Größe.

<sup>1</sup> Diese Eigenschaft weist die Impfmalaria vom Beginn der Menschenpassagen auf, obgleich die ursprünglichen Blutspender — sowohl der aus dem Jahre 1917 als auch der aus dem Jahre 1919 und 1921 — einen typischen tertianen Fieverlauf hatten.

<sup>2</sup> Es ist wohl im Laufe der letzten Jahre über vereinzelte Fälle von Milzruptur bei geimpften Kranken berichtet worden (TRÖMMER und BALZER, HERZIG, HERRMANN, RUDOLF, ADELHEIM, BACHMANN). Wir selbst haben aber einen derartigen Zufall unter mehr als 2000 Fällen nie erlebt, obgleich

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 Malaria-kur ad exitum gekommenen und zur Sektion gelangten Fällen auch autoptisch bestätigen.

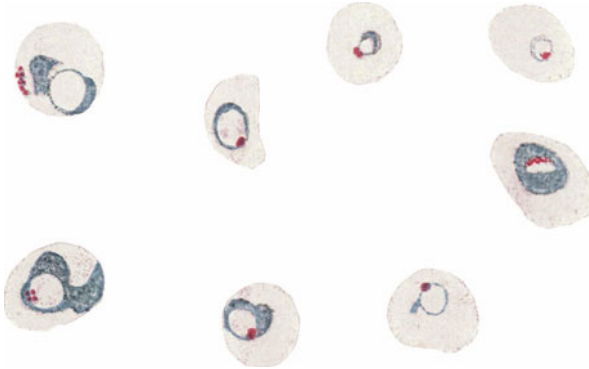


Abb. 4. Ein Bild nach einem Blutpräparat, das aus einem Fieberanfall (nach der Akme) stammt

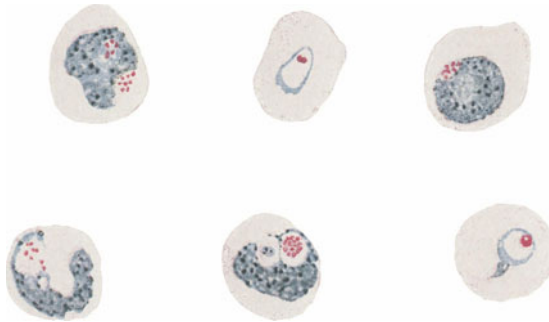


Abb. 5. Ein Bild nach einem Blutpräparat, das aus der Mitte eines fieberfreien Intervalles gewonnen wurde

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 geringere Plasmodienmengen

ein Großteil unseres Behandlungsmaterials sich aus unruhigen und erregten Paralytikern rekrutiert.

aufweisen und daß die Parasiten weniger reichliches Pigment entwickeln, als man es bei der gewöhnlichen Malariainfektion zu sehen pfllegt.

Ferner ist bemerkenswert, daß man die Plasmodien (wie wir uns an unseren Stämmen sehr häufig überzeugen konnten) im Blutbilde zu gleicher Zeit in verschiedenen Entwicklungsstadien vorfindet. Diese Mannigfaltigkeit der Reifungsstadien der Parasiten ist in den aus den verschiedenen Phasen der Fieberperiode herrührenden Präparaten darstellbar. Junge Schizontenstadien, amöboide Formen, erwachsene Parasiten sowie mannigfache Übergangsformen kann man nebeneinander antreffen. Die beiden Abbildungen (Abb. 4 und 5), von denen die eine nach einem Blutpräparat, das aus einem Fieberanfall (nach der Akme) stammt, die andere nach einem aus der Mitte eines fieberfreien Intervalles gewonnenen Präparat hergestellt wurde, geben dies in gut erkennbarer Weise wieder.<sup>1</sup> Die gleichzeitige Anwesenheit der verschiedenen Entwicklungsstadien der Parasiten im Blute unserer Impfmalariafälle wurde in einer längeren Untersuchungsreihe neuerdings von CUBONI nachgewiesen. Er konnte auch relativ häufig 2 oder 3 Parasiten in einem Erythrozyten, und zwar in ungleichen Phasen der Reifung (auch Rosettenformen), feststellen.

Weiters tritt 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 unserem älteren Plasmodienstamm aus der Zeit der ersten 33 Passagen (1919/20) 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 in den folgenden Jahren fortgesetzten Nachprüfungen der beiden an unserer Klinik verwendeten, in ununterbrochener Menschenpassage ständig weiter gezüchteten Tertianastämme hat sich die Spärlichkeit der sexuellen Formen des Parasiten, selbst in Fällen starker Vermehrung der asexuellen Formen im peripheren Blute, mit konstanter Regelmäßigkeit feststellen lassen. Die ursprüngliche Gametenarmut der beiden Plasmodienstämme ist im Laufe der Zeit von einem ausgesproche-

<sup>1</sup> Die für diese beiden Abbildungen seinerzeit verwendeten Blutpräparate stammen aus einer früheren Zeitperiode der Malariabehandlung, in der unsere Plasmodienstämme noch eine relativ geringe Passagenzahl zurückgelegt hatten. Es sei — um Mißverständnissen vorzubeugen — hervorgehoben, daß es sich bei der Reproduktion dieser Abbildungen (sowohl in der ersten Auflage dieses Buches als auch in der jetzigen) lediglich um eine schematische Darstellung der Polymorphie der Parasiten bei der Impfmalaria handelte.



nen dauernden Gametenmangel gefolgt worden. Denn während der letzten Jahre konnten in zahllosen Präparaten bei wiederholter gründlicher Untersuchung im Ausstrich wie im dicken Tropfen keine Gameten mehr nachgewiesen werden. Zumindestens gab es kein Präparat,<sup>1</sup> in dem sie in einer einwandfreien Weise agnosziert werden konnten.

Es soll wohl nicht geleugnet werden, daß sich die rein morphologische Unterscheidung zwischen reifen Tertianaformen, die sich gerade vor der Teilung befinden, und Gameten oft recht schwierig gestalten kann. Auch wir hatten nicht selten mit derartigen Schwierigkeiten zu tun. Was aber das eine oder andere Mal morphologisch als eine Gametenform imponierte, hat sich bei weiterer genauer Beobachtung immer wieder als eine Erscheinungsform eines ausgereiften Schizonten erwiesen.<sup>2</sup>

Die Gametenfreiheit unserer beiden Malariastämme wurde im Sommer 1924 von VIVALDI festgestellt; damals hatte der ältere Stamm über 90, der jüngere etwas über 80 Menschenpassagen durchgemacht. Im Herbst 1926 wurde sie von CUBONI wieder bestätigt; es befand sich zu jener Zeit der ältere Stamm in der 143., der jüngere in der 134. Passage. In der letzten Zeit wurden an unserer Klinik zahlreiche Blutpräparate, die unseren älteren Plasmodienstamm<sup>3</sup> betreffen, neuerdings sorgfältigst nach Gameten durchsucht und das Ergebnis ist wiederum negativ.

Eine weitere Bestätigung für die Gametenfreiheit unserer Impfmalariastämme bildet die Tatsache, daß auch die von diesen ausgegangenen Passagenstämme anderer Kliniken, wie z. B. der II. Wiener Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten sich gleichfalls gametenfrei verhalten. Dasselbe gilt offenbar von dem aus letzterer gewonnenen Plasmodienstamm der dermatologischen Abteilung des Münchner Krankenhauses. Denn VONKENNEL berichtet von diesem Stamm folgendes: „Einwandfreie Gameten konnten selbst bei genauester, immer wiederholter Untersuchung und auch in Zweifelsfällen bei Begutachtung erfahrester Malariakenner nicht festgestellt werden.“<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Eine Ausnahme bildet ein einziger Fall, bei dem in einem von mehreren Blutpräparaten zwei Mikrogameten gesichtet wurden. Es war dies aber ein Kranker, der während des Krieges in Bebarabien eine mit großer Wahrscheinlichkeit als Malaria anzusprechende fieberhafte Erkrankung durchgemacht hatte. Der „spärliche Gametenfund bei diesem Kranken kann also möglicherweise auf Rechnung der früher durchgemachten Malaria, deren Reste durch die neue Infektion aktiviert wurden, zu setzen sein“ (WAGNER-JAUREGG).

<sup>2</sup> Auf die Frage der Gametenfreiheit wird noch demnächst an anderer Stelle von unserer Klinik eingegangen werden.

<sup>3</sup> Der spätere Stamm ist, wie bereits früher erwähnt, inzwischen aus äußeren Gründen außer Verwendung gekommen.

<sup>4</sup> Kürzlich hat auch SCHOTTMÜLLER in Hamburg angegeben, daß er (bei einem allerdings nicht großen Material) bisher im Blute der Impflinge niemals geschlechtliche Formen gesehen hat.

Es wäre hier die Frage aufzuwerfen: Verliert die Impfmalaria erst im Laufe der Menschenpassagen ihre Fähigkeit zur Gametenbildung? Unsere Erfahrungen mit den beiden erwähnten Plasmodienstämmen sprechen entschieden für dieses Verhalten. Überdies haben wir jetzt Gelegenheit, an einem dritten frischen Stamm, den wir erst seit ungefähr zehn Monaten in Verwendung haben, den gleichen Vorgang zu beobachten, der seinerzeit an unseren früheren Stämmen festgestellt wurde, nämlich eine im Laufe der Passagen zunehmende Einbuße des Gametengehaltes.

Nun berichtete PLEHN über einen von ihm für Behandlungszwecke benützten, vom Beginn gametenfreien Tertianastamm, den er auch seinerzeit der Irrenanstalt Dalldorf zur Verfügung gestellt hat, wo er bereits eine große Anzahl von Passagen durchmachte. Und es hatte so den Anschein, daß ein Malariastamm auch von Anfang an gametenfrei sein könne. PLEHN teilt aber neuerdings mit, daß dieser Stamm („Mönch“) in der Dalldorfer Anstalt nach mehr als zwei Jahren fehlender Gametenbildung bei einer Untersuchung durch CLAUS SCHILLING geschlechtliche Formen aufwies. Als ich diesen Passus in dem Aufsatz von PLEHN gelesen, konnte ich mir dies nur so erklären, daß entweder der betreffende Stamm schon vorher Gameten enthalten haben dürfte oder daß vielleicht der angebliche Gametenfund in einem konservierten<sup>1</sup> und nicht etwa im frischen Malariablut erhoben wurde oder daß möglicherweise der Stamm im Laufe der Menschenpassagen eine zufällige Verunreinigung mit gametenhaltigem Blut eines Kranken erfahren hat, bei dem eine früher durchgemachte (unbekannt gebliebene) natürliche Malaria durch die neuerliche Infektion aktiviert wurde. Denn unsere Beobachtungen an den zwei durch eine Reihe von Jahren untersuchten Plasmodienstämmen haben gezeigt, daß der einmal festgestellte Gametenmangel bei der Impfmalaria ein ständiger zu bleiben pflegt. Ich habe mich daher an Herrn Dr. SCHULZE, Oberarzt der Dalldorfer Irrenanstalt, mit der Bitte um Aufklärung gewendet, insbesondere da in einem aus dieser Anstalt ganz kürzlich von WETHMAR über Blutgruppenbestimmung erschienenen Aufsatz weiterhin von dem gametenfreien, in der 102. Passage befindlichen Stamme<sup>2</sup> die Rede ist. SCHULZE schreibt mir, daß der (seinerzeit von einem Kranken aus Palästina gewonnene) Stamm („Mönch“) „die ersten Jahre zweifelsohne gametenfrei“ war; im vorigen Jahr (1926) hat er ihn durch CLAUS SCHILLING nachprüfen lassen; dieser „hat damals sichere Gameten nicht gefunden, sondern nur gametenverdächtige Formen“. Soweit ich aus dem Schreiben SCHULZES entnehmen kann, ist eine weitere Nachprüfung im Gange, es ist aber bisher nicht entschieden, ob der in Frage stehende Stamm wirklich gametenhaltig wurde.

Da bei unseren Ausgangsstämmen sowie bei den anfänglichen Passagen derselben Makrogameten und Mikrogametozyten noch deutlich beobachtet werden konnten, so könnte man die zunehmende Gametenspärlichkeit und den schließlichen Gametenmangel in den späteren Passagen-

<sup>1</sup> Vgl. das an früherer Stelle mitgeteilte Untersuchungsergebnis über das Verhalten der Parasiten im konservierten Malariablut.

<sup>2</sup> Gemeint ist wohl der Stamm „Mönch“.

stämmen vielleicht als das biologische Ergebnis eines Aufhörens des geschlechtlich-sporogonischen zugunsten eines alleinigen ungeschlechtlich-schizogonischen Entwicklungsganges auffassen. Die unter gewöhnlichen Infektionsbedingungen der Fortpflanzung dienenden generativen Parasiten bzw. ihre Ausgangsformen sind unter den vorliegenden künstlichen Verhältnissen — ihrer natürlichen Bestimmung verlustig geworden — gleichsam einer degenerativen Atrophie anheimgefallen.

Die Frage der Abstammung der Gameten ist bis heute noch ungeklärt. Es wäre vielleicht am Platze, hier eine von DIONISI über den Ursprung der Gameten aufgestellte Hypothese anzuführen, weil dieselbe ein gewisses Verständnis für die bei den Impfmaliaristämmen vorliegenden Gametenverhältnisse anzubahnen geeignet erscheint. Dieser Hypothese zufolge dürfte die Anopheles während des Stechens alle Sporozoiten auf den Menschen verimpfen, die zur Umwandlung in Gameten bestimmt sind; die Sporozoiten wären in den inneren Organen angehäuft und würden zu verschiedenen Zeitpunkten und unter Einfluß verschiedener Außenfaktoren den Impuls zu ihrer Weiterentwicklung bekommen. „Wenn einmal die Zahl der von den Anopheles übertragenen Sporozoiten erschöpft sei, würde dann die Bildung der Gameten aufhören, womit sich auch ihr Verschwinden aus dem Blute solcher Personen aufklären würde,“ welche ihren Aufenthalt in anophelesfreie Gegenden verlegten; umgekehrt müßte das Fortbestehen der Gameten bei Malariafällen in Anophelesgegenden auf neue Stiche infizierter Mücken zurückgeführt werden.<sup>1</sup> In Verfolgung dieses Gedankenganges wäre es verständlich, daß bei der Impfmalaria im Laufe der Passagen nach kürzerer oder längerer Zeit ein völliges Verschwinden der ursprünglich durch die Anophelen übertragenen, zur Gametenbildung bestimmten Sporozoiten erfolgen müsse und daß es so zur Entstehung eines gametenfreien Stammes komme. Diese Hypothese erscheint mir sehr beachtenswert. Sollte sie auch zutreffen, so hätte die Feststellung, wonach die Einbuße oder der nachherige Verlust des Vermögens zur Produktion der geschlechtlichen Parasitenformen, die Gametenarmut bzw. der Gametenschwund ein charakteristisches Merkmal der Impftertianmalaria darstelle, eine entsprechende theoretische Fundierung.

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 verord-

---

<sup>1</sup> Die referierte Hypothese von DIONISI ist nach CUBONI zitiert.

neten Chiningaben besonders hervor.<sup>1</sup> Meist genügte in unseren Fällen schon die erste Tagesverabreichung von zweimal 0,5 g Chinin. bisulf. oder hydrochlor., um ein Aufhören des Malariafiebers zu erzielen und um Plasmodien im Ausstrich wie im 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 — wie schon erwähnt — vor mehr als fünf 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 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>2</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 bedeutender Unterschied zwischen der natürlichen (durch Anophelesstich herbeigeführten) Malaria und den künstlichen Tertianainfektionen hervorzuheben. Gegenüber der so häufigen Rezidivneigung der ersteren kommen Malariarückfälle bei der

---

<sup>1</sup> Auch YORKE und MACFIE in England sowie andere Bakteriologen haben 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.

<sup>2</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.

letzteren nach hinreichender Chininmedikation nicht vor. Seit unseren ersten Behandlungsversuchen aus dem Jahre 1917 ist bisher 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. Fast sämtliche Autoren, die über die Malariatherapie der Paralyse Erfahrungen gesammelt haben, berichten, daß Rückfälle der Impfmalaria 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, der bekannten Chininresistenz der Gametenformen der Malariaparasiten auf der anderen Seite, könnte man vielleicht 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 der Mangel einer Chiningewöhnung. 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 war. 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.

Mit dem hier erörterten Gegenstand steht vielleicht auch folgende Feststellung in einem Zusammenhang. Bekanntlich tritt in Fällen, bei denen nach einer erstmaligen, durch Chinin koupierten Impfmalaria nach einem Intervall eine zweite oder dritte Malariakur versucht wird, nicht selten ein gewisser Zustand von Unempfänglichkeit gegenüber der neuen Tertianainfektion zutage, wenn in ähnlicher Weise wie vorher

subkutan oder intravenös wiedergeimpft wird. JAMES und SHUTE sowie NICOLE und STEEL haben, offenbar an dem gleichen Krankenmaterial, gezeigt, daß es bei solchen Zweit- oder Drittgeimpften, die durch das direkt inokulierte Tertianablut nicht mehr zu infizieren waren, in der Mehrzahl gelungen ist, durch Stich einer infizierten Mücke eine Tertianmalaria wieder zu erzeugen. Es weist so diese Beobachtung auch von einem immunbiologischen Gesichtspunkt auf eine Verschiedenheit zwischen Impfmalaria und echter Malaria hin.

### **11. Zur Frage der Übertragbarkeit der Impfmalaria (tertiana) durch Anophelen im experimentellen Versuch**

In Anbetracht der Ausbreitung, die die Malariaimpfbehandlung der Paralyse gegenwärtig in den verschiedensten Ländern gewonnen hat, insbesondere der ausgedehnten 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 frequentierten Gebiete in Betracht. Denn daß in Gegenden, wo Anophelen nicht vorkommen, die Malariatherapie epidemiologisch völlig gefahrlos ist, hat ja die bisherige Erfahrung reichlich gezeigt.

Es war daher erforderlich, experimentelle Untersuchungen darüber anzustellen, wie sich bei unserer gegenüber der natürlichen Malaria in klinisch-therapeutischer Hinsicht sowie in parasitologischer Beziehung weitgehend differierenden Impfmalaria die epidemiologischen Verhältnisse gestalten, bzw. ob und unter welchen Voraussetzungen bei Anwesenheit infektionsfähiger Anophelen und bei Vorhandensein geeigneter klimatischer und Lebensbedingungen für die Entwicklung der Parasiten im Mückenleibe die Gefahr einer Übertragbarkeit der Impfmalaria auf Menschen der Umgebung gegeben sei.

Untersuchungen dieser Art wurden nun über Anregung WAGNER-JAUREGGS im Sommer 1924 an unserer Klinik von BARZILAI-VIVALDI und KAUDERS in ausgedehnterem Maße durchgeführt. Es zeigte sich — wie vorweggenommen werden kann —, daß unsere Impfmalaria hinsichtlich der Übertragbarkeit durch Anophelesstich sich wesentlich von der natürlichen Malaria unterscheidet. Über dieses Untersuchungsergebnis hat WAGNER-JAUREGG zuerst im September 1924 in der gemeinsamen psychiatrisch-neurologisch-syphilidologischen Sitzung der Naturforscherversammlung in Innsbruck Mitteilung gemacht.

Es galt nachzuprüfen, ob einerseits eine Infektion von Anophelesmücken, die unter sorgfältig vorgesehenen, den optimalsten Lebens-

bedingungen derselben 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 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 einfenstrigen, 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 Fortkommen 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 Glastassen, auf denen sie aufgestellt waren, stets eine dicke, stark mit Wasser durchtränkte Watteschicht, 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 seinerzeit 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 Impfmalariakranker, die (nach ZIE-MANN durchschnittlich 5 Tage dauernde) Entwicklung der Oozysten

im Mückenmagen und das Eindringen der aus der geplatzen Oozyste freigewordenen Sporoziten 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 von einer großen Anzahl Anophelen täglich einige malariainfizierte Kranke, insgesamt elf teils mit dem älteren, teils mit dem jüngeren Malariastamm<sup>1</sup> geimpfte Fälle, gestochen. Bei den Blutspendern wurden bis über 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 malariefreie Patienten fallen. Es wurden im Laufe der folgenden 13 Tage 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 wurde 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 Sporoziten war in den Ausführungsgängen der Speicheldrüsen nichts zu sehen. Vier von den 19 getöteten Anophelen wurden ohne Sektion eingebettet, in Serienschritte zerlegt und teils nach Giemsa, teils mit verdünntem Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Die histologische Untersuchung der bis in die feineren Details gut übersehbaren Serienschritte 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

<sup>1</sup> Von den beiden Impfmalariastämmen, die in Verwendung waren, hatte zur Zeit des Versuches der eine die 95., der andere die 82. Menschenpassage erreicht.



ZIEMANN durchschnittlich 8 bis 11 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 hat sich also ergeben, daß die Übertragung der Impfmalaria unseres Patientenmaterials durch Anophelesstich nicht möglich ist, daß somit der klinischen und parasitologischen Sonderstellung derselben eine solche im epidemiologischen Sinne parallel geht. Die Erklärung dafür mußte in dem Gametenmangel der an unserer Klinik in Verwendung befindlichen, in lückenloser Passage von Mensch zu Mensch fortgezüchteten Malariaplasmastienstämme erblickt werden. Wie bereits früher erwähnt wurde, haben sich unsere Plasmodienstämme schon in ihrer ersten Passagezeit außerordentlich gametenarm erwiesen. Die anfängliche Gametenarmut der beiden Stämme ist im Laufe der Zeit von einem konstanten Gametenmangel gefolgt worden. Auch bei den früher angeführten 11 Paralytikern hatten sich während der zahlreichen Blutuntersuchungen in keinem Präparat im Ausstrich wie im dicken Tropfen irgendwelche einwandfreien Gameten nachweisen lassen.

Während unsere praktisch gametenfreien Plasmodienstämme sich durch Anophelen als nicht übertragbar erwiesen, haben Übertragungsversuche, die an anderen Orten mit anderen — gametenbildenden — Stämmen durchgeführt wurden, zum Teil ein positives Resultat gezeigt.

So haben KIRSCHBAUM und MÜHLENS in Hamburg mit einem erst durch wenige Passagen geführten gametenhaltigen Stamm von Impfmalaria eine Anophelesinfektion herbeiführen können, ohne daß jedoch die Übertragung der Malaria von den Mücken auf Paralytiker gelang.

Hingegen hat v. ENGEL aus Szeged berichtet, daß ihm mit einem sehr gametenreichen Plasmodienstamm, der sich in der 8. und 9. Menschenpassage befand, nicht nur die Infektion von Anophelen, sondern auch die Übertragung der Malaria durch Mückenstich auf andere Patienten möglich war.

Ferner ist es auch BJÖRNBERG in Upsala (laut privater Mitteilung)<sup>1</sup> gelungen, mit einem gametenhaltigen Stamm einer Impfmalaria in der 20. bis 25. Passage eine Anopheles zu infizieren und durch diese die Infektion auf einen Paralytiker zu übertragen.

Überdies hat KLING angegeben, daß er im Sommer 1924 in Upsala 2 Fälle von Malaria beobachtet hat, die von ihm als von malariageimpften Paralytikern durch Anophelen, die in der Nähe des Spitals vorkamen, übertragene Hausinfektionen angesehen werden. Die beiden malariaerkrankten Patienten sind in demselben Pavillon gelegen, während der die malariageimpften Paralytiker beherbergende Pavillon 100 Meter davon entfernt war.

Weiters hat BRAVETTA mitgeteilt, daß in Mombello bei Mailand 3 unbeabsichtigte Malariaerkrankungen bei Insassen der Anstalt vorgekommen sind. Es war in derselben ein gametenreicher Tertianastamm in Verwendung. Es konnte aber nicht nachgewiesen werden, ob die Infektion dieser Fälle autochthon entstand oder von malariabehandelten Paralytikern ihren Ursprung nahm.

Zuletzt hat WARRINGTON YORKE gemeinsam mit WRIGHT aus Liverpool berichtet, daß ein seit September 1922 fortgeführter gametenhaltiger Impfmalaria Stamm seine Fähigkeit einer Infektion der Anopheles maculipennis bis in die 53. bzw. 54. Passage beibehalten hat. Es konnten noch im März 1926 von je einem Patienten der beiden Passagen Anophelen infiziert und von diesen die Malaria auf 4 andere Paralytiker übertragen werden. Von 23 seziierten Mücken erwiesen sich 19 als infiziert, davon fanden sich in 3 nur Oozysten und in 16 Sporozoitien in den Speicheldrüsen. YORKE hat schon gelegentlich früherer Mückeninfektionsversuche angeführt, daß der Grad des Übertragungserfolges von der Anwesenheit zahlreicher und ausgewachsener Gameten im Blutpräparat zur Zeit des Saugens der Mücke abhängig ist.

Es wäre wünschenswert, daß die weiteren Übertragungsversuche nicht allein mit gametenhaltigen, sondern auch mit gametenarmen oder gametenfreien Impfmalariastämmen in größerer Zahl ausgeführt werden.

Darüber liegt seit der an unserer Klinik 1924 stattgefundenen Untersuchung bisher nur eine Mitteilung vor. Sie stammt von E. WEISS aus der Provinzirrenanstalt in Triest. Er hatte im August 1926 vier Anophelen an zwei malariakranken Paralytikern in der Zeit der späteren Fieberanfalle mehrmals saugen lassen und konnte dieselben mit dem Blut der beiden Impfmalariafälle 16 Tage am Leben erhalten. Der von Prof. MÜLLER vorgenommene Sektionsbefund der Anophelen war völlig negativ; es konnte nicht eine einzige Oozyste im Mückenmagen gefunden werden. Bei dem verwendeten Stamm konnten in den Blutpräpa-

---

<sup>1</sup> Zit. nach WAGNER-JAUREGG.

raten zahlreiche Plasmodien, aber keine Gameten gefunden werden. WEISS erwähnt noch die bemerkenswerte Tatsache, daß trotz der Anwesenheit von *Anopheles maculipennis* in Triest und trotzdem in der Anstalt wiederholt zahlreiche Mücken gefangen wurden, sich niemals eine Malariaübertragung ereignet hat, obwohl sich die Malariabehandlung der Paralyse schon seit 1922 in der dortigen Anstalt in Anwendung befindet und irgend welche Vorsichtsmaßnahmen zur Verhütung einer Hausinfektion nicht getroffen wurden

Es sei an dieser Stelle mitgeteilt, daß eine im Sommer 1927 an unserer Klinik über Veranlassung WAGNER-JAUREGGS durch HORN und KAUDERS erfolgte Wiederholung des seinerzeitigen Übertragungsversuches sowohl hinsichtlich der Möglichkeit der Infektion der Anophelen als auch der Übertragbarkeit der Impfmalaria durch Mückenstich auf andere Patienten neuerlich einen ganz negativen Ausfall zeigte. Der Versuch wurde diesmal nur mit dem älteren, seit 1919 fortgeführten, damals in der 165. Passage befindlichen Plasmodienstamm und unter den gleichen experimentellen Bedingungen (wie im Jahre 1924) durchgeführt. Die Gametenfreiheit des Stammes wurde erneut festgestellt. Zugleich wurde auch mit einem von uns anfangs 1927 erworbenen und seither in Menschenpassagen fortgeführten gametenhaltigen Plasmodienstamm in derselben Weise ein Übertragungsversuch gemacht, und zwar ebenfalls mit negativem Ergebnis.

Es hat sich demnach wieder herausgestellt, daß die Übertragbarkeit der Impfmalaria durch Anophelenstich in erster Linie von dem Gametengehalt des Blutes abhängig ist. Da jedoch die Übertragungsversuche mit gametenhaltigen Impfmalariastämmen nur zum Teil positiv verliefen und gewiß nicht selten auch zu ganz negativen Resultaten geführt haben, erscheint die Annahme berechtigt, daß außer der Gametenfreiheit möglicherweise noch andere biologische Faktoren, die aber derzeit morphologisch nicht faßbar sind, die Übertragung der Impfmalaria zu verhindern vermögen. Vielleicht werden künftige Untersuchungen in dieser Hinsicht Aufklärung bringen können.

Indessen muß es als Prinzip gelten, in Gegenden, in denen *Anopheles*-mücken vorkommen, womöglich (in mehreren Passagen fortgezüchtete) gametenfreie Impfmalariastämme für die Behandlungszwecke zu verwenden. Dann wird die *Anopheles*anwesenheit in einem Orte keinerlei Kontraindikation für die Durchführung einer Malariakur abzugeben geeignet sein. Die Benützung eines gametenfreien Stammes wird — wie schon WAGNER-JAUREGG in seinem Wiesbadner Referat anführte — wahrscheinlich eine größere Gewähr für einen Schutz der Umgebung bieten als die Durchführung der Behandlung in durch mückensichere Gitter abgeschlossenen Räumen, wie dies in manchen Orten geschehen ist.

Ich möchte aber bei dieser Gelegenheit die Frage aufwerfen, ob denn selbst bei einem Gametengehalt des Malariablutes und bei Vorhandensein von Moskitos — ungeachtet der einzelnen positiven Laboratoriumsergebnisse, die ja nur unter optimalsten Versuchsbedingungen gewonnen werden konnten — die Übertragungsgefahr bei der Impfmalaria, namentlich in den jetzigen modernen Anstalten, in Wirklichkeit nicht als außerordentlich gering zu veranschlagen sein dürfte. Die bisherigen Erfahrungen sprechen eigentlich in diesem Sinne. Die vereinzelt unbeabsichtigten Infektionen von Anstaltsinsassen — im ganzen fünf an der Zahl —, über die bisher in der Literatur berichtet wurde und deren Ausgang von malariageimpften Paralytikern durchaus nicht sichergestellt ist, können wohl praktisch kaum ernstlich in Betracht kommen — angesichts der Ausbreitung, die die Malariatherapie im Laufe der Zeit in aller Welt genommen hat, und der gegenwärtig gewiß schon in die vielen Tausende gehenden Zahl von trotz Gametenhaltigkeit des verwendeten Tertianastammes und Anophelesanwesenheit im Orte ohne jeden Schaden für die Umgebung durchgeführten Behandlungen. Überdies sei hier auf die letzten Mitteilungen des englischen Hygienikers JAMES hingewiesen, aus denen zu entnehmen ist, wie kompliziert selbst unter natürlichen Verhältnissen die Bedingungen der Übertragung der Malaria durch Anophelen sich darstellen.

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

Schon in der Zeit unserer ersten Behandlungsversuche hat es sich gezeigt, daß Reinfektionen mit Impfmalaria ein positives Ergebnis zu liefern vermögen. Wir konnten dies sowohl bei Impfung mit dem gleichen, inzwischen durch eine Reihe weiterer Passagen fortgezüchteten Plasmodienstamme sowie auch mit einem anderen, durch Menschenpassagen geführten Tertianastamme beobachten. Diese Erfahrung hat sich auch späterhin immer wieder bestätigt. Wir konnten aber feststellen, daß die Häufigkeit der positiven Impfergebnisse bei den Reinfektionen gegenüber der Regelmäßigkeit der Impfangänge bei den Erstinfektionen beträchtlich zurückblieb. Sie erwies sich von verschiedenen Faktoren, wie Impftechnik, Menge des inokulierten Blutes, Virulenz des Infektionsstoffes, individuelle Unterschiede der Impflinge, Zahl und Verlauf der früheren Fieberanfalle, nicht zuletzt auch von dem Zeitintervall zwischen der ersten Malariainfektion und der neuerlichen Impfung im weiten Maße abhängig. Bei den Wiederimpfungen kam es zum Unterschied von den Erstinokulationen mehrmals vor, daß die Infektion erst nach einer zweiten oder dritten Injektion des Tertianablutes anging.

Man kann die Frage nach der Immunität und Reinfektion bei der Impfmalaria folgendermaßen beantworten. Die Impfmalaria hinterläßt in der Regel keine tiefgreifende (absolute) und insbesondere keine dauernde Immunität gegenüber einer — nach völliger Koupierung der Erstinfektion erfolgenden — Wiederholung ihrer Übertragung. Sie hat aber wohl sehr häufig eine (in ihrer Ausprägung wechselnde) relative Immunität zur Folge. Diese äußert sich in einer in verschiedenem Grade veränderten Reaktionsweise des Organismus auf die neuerliche Malariainfektion.

Zunächst wiesen die zweiten bzw. dritten<sup>1</sup> Impfmalariainfektionen in der Mehrzahl 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. Ferner war die Inkubationsperiode sowohl bei subkutaner wie intravenöser Impfung (gegenüber der bei den Erstinokulationen) meist verlängert, das sogenannte Initialfieber kam nur sehr selten zur Beobachtung, der Typus der Fieberanfälle war viel häufiger ein tertianer. Es kam weiters bei den Wiederimpfungen in der überwiegenden Mehrheit vor, daß nach einer verhältnismäßig geringen Zahl von typischen Fieberanfällen — durchschnittlich nach 4 bis 6 Anfällen — eine Selbstentfieberung einsetzte, worauf ohne Chininbehandlung die anderen klinischen Symptome der Infektion verschwanden und oft Parasitenfreiheit des peripheren Blutes eintrat.<sup>2</sup> Auch bei den Erstinfektionen mit Tertiana kann manchmal ein spontanes Aufhören des Malariafiebers erfolgen, es ist dies jedoch hier — wie unser Material zeigt — ein äußerst seltenes und (wenn überhaupt so gewöhnlich) erst nach einer größeren Zahl von Fieberanfällen zu beobachtendes Ereignis, überdies pflegt dann das Fieber entweder von selbst oder unter Einwirkung provokatorischer Mittel zurückzukehren. Bei den Reinfektionen hingegen ist dies entschieden ein sehr häufiges Vorkommnis, das sich in einer beträchtlichen Anzahl (nach manchen Autoren in etwa zwei Drittel) der Fälle vorfindet, ohne daß es aber durch die verschiedenen pro-

<sup>1</sup> Auch bei dritter Impfmalariainfektion konnten wir nicht selten positive Angänge erzielen.

<sup>2</sup> Freilich wurden solche Fälle trotz des spontanen Verschwindens der Infektionserscheinungen mit voller Chinindosis nachbehandelt. Denn wir haben es ja in diesen Fällen zumeist nicht mit einem Erlöschen, sondern nur mit einem Latentwerden der Impfmalaria zu tun. Die mikroskopische Untersuchung des peripheren Blutes derartiger Fälle mag einen negativen Befund ergeben. Der entscheidende Indikator wird aber erst durch die weitere Überimpfung des Blutes dieser sogenannten „Steckenbleiber“ geliefert. Dieselbe kann noch ein positives Ergebnis zeitigen, selbst wenn im Blute keine Parasiten mehr festzustellen sind.

vokatorischen Maßnahmen immer gelingt, das Anfallsfieber wieder auszulösen.<sup>1</sup>

Diese veränderte Reaktionsweise des Organismus auf die abermalige Malariaimpfung, bzw. die geschilderte Abweichung des Verlaufes der zweiten oder eventuell dritten Impfmalariainfektion gegenüber dem Verhalten der ersten Infektion war — wie schon angedeutet wurde — nicht bei allen Reinfektionsfällen in gleichem Ausmaß zu beobachten. Es war der Unterschied weniger stark ausgeprägt, einerseits bei den Reinfektionen, die nach einem längeren Zeitraum (mindestens über ein Jahr) vorgenommen wurden, andererseits auffälligerweise auch bei Reinfektionen, die nach einem sehr kurzen Intervall (von etwa 6 bis 8 Wochen) nach Überstehen der ersten Impfmalaria erfolgten. Es trat derselbe in besonders ausgesprochener Form bei jenen Reinfektionen zutage, die nach einer Zeitperiode von durchschnittlich 4 Monaten bis zu einem Jahr und darüber stattfanden.

---

<sup>1</sup> Bei der Spontanentfieberung der Reinfizierten spielen wahrscheinlich immunisatorische Vorgänge gegen die Parasiten eine beträchtliche Rolle. Kürzlich sind HOFF und KAUDERS an unserer Klinik diese Frage experimentell angegangen. Sie haben dies in der Weise getan, daß sie von solchen Kranken, bei denen es während der zweiten Malariainfektion zu einem spontanen Aufhören der Fieberanfälle gekommen ist (sogenannten Steckenbleibern), Serum entnahmen und dessen Wirkung auf Erstinfizierte untersuchten. Es zeigte sich, daß das Serum der Zweitinfizierten, im Stadium der Selbstentfieberung abgenommen, in stande war, nach 1 bis 2 Injektionen einer Menge von 1 bis 2 ccm, bei 9 von 12 Fällen mit erster Malaria auf die Fieberanfälle in deutlicher Weise einzuwirken, indem es dieselben zum Sistieren brachte. Und zwar hörte in 5 Fällen das Fieber gänzlich auf, ohne daß es durch provokatorische Mittel wieder hervorgerufen werden konnte; bei den 4 weiteren Fällen stellte sich eine verschieden lange Fiebrerpause ein, worauf die Malariaanfalle spontan oder auf Provokation wiederkehrten. Kontrollversuche mit normalem sowie mit Serum malariafiebernder Paralytiker ergaben ein negatives Resultat. In einer anderen Reihe von Fällen wurde das Serum der sogenannten Steckenbleiber in der Inkubationsperiode in etwa 8 Injektionen von 1 bis 2 ccm verabreicht, derart, daß die Einspritzungen entweder gleichzeitig mit der Malariaimpfung begannen oder an einem der darauffolgenden Tage einsetzen. Von 6 so vorbehandelten Fällen ist es bei einem durch 5 Monate beobachteten Kranken trotz 12maliger Nachimpfung und wiederholter Provokation überhaupt nicht zum Ausbruch des Malariafiebers gekommen; bei 2 Fällen bestand der Einfluß darin, daß das in gewöhnlicher Weise eingetretene Malariafieber nach dem 4. bzw. 5. Anfall spontan aussetzte, wie man es bei Wiedergeimpften zu sehen pflegt; in den 3 restlichen Fällen verlief der Versuch negativ. Man kann sich mit HOFF und KAUDERS den Ausfall dieses Versuches im Sinne einer Übertragung eines gewissen Grades des Immunschutzes der Reinfizierten auf dem Wege passiver Immunisierung auf die anderen Patienten erklären. Das Versuchsergebnis wechselt offenbar je nach der verschiedenen immunisatorischen Wertigkeit des verwendeten Serums sowie der individuellen Beschaffenheit des injizierten Kranken.

Eine natürliche Immunität gegenüber der Impfmalaria kommt offenbar nicht vor. Die Möglichkeit des Vorkommens einer solchen 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 Tertianaimpfungen keinen Impferfolg zeigten. 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 Ausgeführte basiert hauptsächlich auf den Erfahrungen an unseren Impfmalariastämmen und an unserem Behandlungsmaterial. Wie aus einigen in den letzten Jahren erschienenen Publikationen zu entnehmen ist, sind die an anderen Orten angestellten einschlägigen Beobachtungen nicht immer die gleichen gewesen wie die von mir eben angeführten. Es ergeben sich offenbar je nach den verwendeten Plasmodienstämmen und dem behandelten Krankenmaterial mancherlei Differenzen in den Reinfektionserfolgen. Es ist gelegentlich über Impfmalariastämmen berichtet worden, die schon nach der ersten Übertragung (neben einem milderen Infektionsverlauf) eine ausgesprochene Neigung zur Spontanentfieberung zeigten.<sup>1</sup> Solche Stämme sind für die Anwendung zu einer abermaligen Malariakur naturgemäß nicht geeignet, denn es ist bei ihrer zweiten Überimpfung schon der positive Ausgang schwer oder gar nicht erzielbar. Hingegen werden Plasmodienstämmen, in denen eine Selbstentfieberung während der Erstinfektion nicht vorkommt oder nur selten sich ereignet, bei den Wiederimpfungen in der Regel ähnliche Ergebnisse zeitigen wie unsere Stämme. Da aber auch die Individualität des Impflings bei der Malariainfektion allgemein von Bedeutung ist, so dürfte es für den Ausfall der Reinokulationen außer den benützten Stämmen auch auf die Beschaffenheit des Krankenmaterials bis zu einem gewissen Grade ankommen.

Es ist in diesem Zusammenhang folgende neuere Feststellung englischer Autoren von Interesse. In Fällen, in denen eine Zweitinfektion (oder eine Drittinfektion) mit Impfmalaria nicht mehr zu erreichen ist, kann nach JAMES und SHUTE die Übertragung einer Anophelesmalaria noch erfolgreich sein. NICOLE und STEEL konnten unter 20 Paralysefällen, die nach durchgemachter erster Malariakur aus klinischer Indikation einer Neuimpfung mit dem vorher verwendeten Plasmodienstamme unterzogen wurden, von denen aber nur 5 auf dieselbe angesprochen haben, bei 11 der restlichen 15 Fälle mittels Mückenstiches

---

<sup>1</sup> Es sei beispielsweise auf eine diesbezügliche Mitteilung von WÜRZ hingewiesen.

eine Malariainfektion erzeugen. Wenn auch die Impfmalaria und die echte Malaria — wie schon früher erörtert wurde — vom Gesichtspunkte ihrer therapeutischen Verwendbarkeit nicht als gleichwertig zu bezeichnen und für die Erstbehandlung die Impfmalaria unbedingt vorzuziehen sein wird, so wird man in Fällen, in denen eine Zweitbehandlung u. dgl. sich notwendig erweist, die neuerliche Impfung aber mißlingt, von der eben genannten Möglichkeit eventuell Gebrauch machen können.<sup>1</sup>

In jüngster Zeit hat KIRSCHBAUM für die Fälle von Paralyse, in denen eine Wiederholung der Malariakur angezeigt ist, die Wiederimpfung mit Malaria tertiana aus immunisatorischen Gründen nicht oder nicht in entsprechender Weise angeht, die Heranziehung der Malaria quartana vorgeschlagen. Diese Malariaform befand sich schon 1921 an der Hamburger psychiatrischen Klinik in Verwendung, wurde jedoch offenbar wegen Rezidivneigung bzw. mangelhafter Beeinflussbarkeit durch Chinin zurückgestellt. Es wurde aber dort auf diese Malariart bei der Paralysebehandlung nicht ganz verzichtet, denn KIRSCHBAUM teilt mit, daß er in den folgenden Jahren an einem Material, das derzeit aus 53 Fällen (vorwiegend Paralysen) besteht, die Malaria quartana weiterhin versucht hatte. Er gibt an, daß gegenüber den ersten Erfahrungen in den späteren Fällen die Quartana sich gegenüber Chinin ausreichend empfindlich zeigte und daß keine erheblichen somatischen Störungen beobachtet wurden. Die lange Inkubationsperiode bei der Quartana und die Natur des Fieberverlaufes mit den 72stündigen Intervallen zwischen den einzelnen Fieberanfällen haben hier eine Dauer der Behandlung von 8 bis 10 Wochen zur Folge. Es kommen allerdings auch Mischformen von Quartana duplicata und triplicata vor.<sup>2</sup> Die therapeutische Wirksamkeit der Malaria quartana hat nach den bisherigen klinischen Ergebnissen (allerdings an einem relativ kleinen Material) nach KIRSCHBAUMS Bericht keinen wesentlichen Unterschied gegenüber der der Malaria tertiana geboten. Nun haben aber namhafte Bakteriologen wie DOERR, MÜHLENS, WARRINGTON YORKE u. a. in den ersten Jahren nach Einführung der Malariatherapie von der Verwendung von Quartanastämmen für Behandlungszwecke (wegen ihrer verhältnismäßig geringeren Beeinflussbarkeit durch Chinin) abgeraten.<sup>3</sup> Sollte die Angabe KIRSCHBAUMS, daß die Impf-

<sup>1</sup> Wir pflegen allerdings in Fällen, in denen eine zweite Malariabehandlung erforderlich erscheint, die zu diesem Zwecke vorgenommene Impfung aber erfolglos war, die Verwendung der Impfrekurrens zu bevorzugen.

<sup>2</sup> Die Malaria quartana läßt sich analog der Malaria tertiana in Menschenpassagen fortführen.

<sup>3</sup> Ein von mir vor etwa zwei Jahren gelegentlich an der Klinik beobachteter Paralytiker mit Impfmalaria quartana bot ein außerordentlich resistentes Verhalten gegenüber Chinin; es konnte bei ihm diese Infektion nur unter großen Schwierigkeiten und mit Anwendung hoher Chinindosen



malaria quartana doch eine völlige Beseitigung durch Chininmedikation erfahren kann, im Laufe der weiteren Beobachtungen sich bestätigen, so könnte sie in jenen Fällen, in denen die — stets zweckmäßigste — Tertianimpfung bei Wiederholung der Kur versagt, neben der von uns in solchen Fällen bisher bevorzugten Rekurrens eine erwünschte Ergänzung der Behandlungsmethode werden.

Weniger empfehlenswert erscheint mir vorläufig ein kürzlich von PLEHN gemachter Vorschlag, in Fällen,<sup>1</sup> in denen eine Tertianinfektion trotz wiederholter Impfung nicht angeht, „es mit der gefährlicheren Tropica zu wagen“. PLEHN meint zwar, daß man „der Tropica einen Teil ihrer Gefahren“ nehmen könne, indem man folgende zwei Wege verfolgt: entweder Abschwächung der übertragenen Tropicainfektion mit kleinen Chinindosen, oder Unterbrechung der Infektion mit entsprechenden therapeutischen Chiningaben, sobald eine Gefahr sich zeigt, und neuerliche Impfung nach erfolgter Erholung des Kranken; man könne auch das bei der Tropica kaum ausbleibende nächste Spontanrezidiv abwarten, anstatt von neuem zu infizieren. P. führt aus der Literatur an, daß die Tropicainfektion ohne besondere Maßnahmen keine Immunität erzeugt, doch pflege die zweite Infektion oder das Spontanrezidiv „weniger deletär zu verlaufen“. PLEHNS Versuche sind erst im Gange. Es müssen daher ihre Ergebnisse noch abgewartet werden, bevor zu denselben näher Stellung genommen werden kann. Indessen möchten wir angesichts der an unserer Klinik seinerzeit mit der Impftropica gemachten ungünstigen Erfahrungen sowie der einer Reihe anderer Autoren nach wie vor den Standpunkt einhalten, daß die Heranziehung der Malaria tropica zu Behandlungszwecken entschieden zu vermeiden ist. Allerdings scheint nach neueren Erfahrungen in dem Plasmochin ein Mittel gegeben zu sein, das (neben den anderen Malariaformen) auch auf die Tropicainfektion, insbesondere auf die bekanntlich so chininresistenten Tropicagameten, eine starke Wirkung haben und bei entsprechender Medikation in kurzer Zeit zum Verschwinden bringen soll. Doch sind derzeit die Untersuchungen noch nicht soweit gediehen, um ein bestimmtes Urteil darüber abgeben zu können, ob mit der Plasmochinbehandlung auch die Gefahr der Tropicarezidive beseitigt ist.

---

beseitigt werden. Eine bei demselben Kranken später erzeugte Malaria tertiana zeigte nach Ablauf der üblichen Zahl der Fieberanfälle die gleiche Chininempfindlichkeit wie alle anderen Fälle von Impftertiana.

<sup>1</sup> Es dürften hier offenbar die Fälle von Paralyse gemeint sein, die eine Behandlung mit Impftertiana schon durchgemacht haben. Denn die Zahl der Fälle, die auf die erste Tertianimpfung nicht entsprechend reagieren, ist allgemein eine so verschwindend kleine, daß sie praktisch kaum in Frage kommt.

### 13. Über die klinischen Ergebnisse in unserem malaria-behandelten Paralytikermaterial

Es sollen nun die Resultate der Malariaimpfbehandlung der progressiven Paralyse in eingehender Weise zur Erörterung gelangen. Darüber ist, namentlich in den letzten Jahren, eine fast unübersehbar gewordene Zahl von Veröffentlichungen durch Autoren verschiedenster Länder erschienen. Es liegt aber in der Natur der Sache, daß in den folgenden Erörterungen das Hauptgewicht auf unsere eigenen Ergebnisse gelegt wird, da sie an einem überaus ausgedehnten, bisher von keiner anderen Klinik oder Anstalt nur annähernd erreichten Beobachtungsmaterial gewonnen wurden. Dazu kommt noch, daß zwischen den von uns gemachten Erfahrungen und den durch die große Reihe jener Autoren, die an einem größeren Material gearbeitet haben, mit der Malariatherapie erzielten Resultaten eine grundsätzliche Übereinstimmung besteht. Es hat sich allgemein gezeigt, 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, anderseits 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, bzw. 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 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 Berufstätigkeit 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

---

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

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 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 Betrachtung gemacht werden soll. Es wird demnach bei der Beurteilung eines Behandlungserfolges in erster Linie 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 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 als 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 einen von früher her intellektuell differen-

zierten Menschen schon für eine kompliziertere Betätigung berufsfähig machen, während ein weniger differenzierter hierbei nur in einfacher 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 psychiatrischer 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 2000 Paralysefällen bereits überschritten. Während wir anfangs eine gewisse Auswahl insofern trafen,

als wir — nach Möglichkeit<sup>1</sup> — weit vorgeschrittene Fälle aus der Behandlung ausgeschieden haben, gehen wir nunmehr seit einer Reihe von Jahren wahllos vor und 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 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 Paralyse-therapie noch im Stadium der Forschung, so lange sie noch im Ausbau begriffen ist, man gut tun wird, über dieses praktische Moment hinwegzugehen und vorläufig alle Paralytiker zu behandeln, um so eher, als man selbst bei vorgeschritteneren Fällen nicht so selten überraschende Remissionen oder längere Stillstände nach einer Malariabehandlung beobachten kann. Es war ja auch notwendig, alle Folgen der Therapie kennen zu lernen, was nur an der Hand eines alle Fälle berücksichtigenden Behandlungsmaterials möglich ist. Einer Reihe von Fragen, wie z. B. hinsichtlich des Indikationsgebietes der Malariabehandlung, der Vervollkommnung der Technik ihrer Durchführung und ihrer Dosierung, der Beherrschung von jeweiligen Komplikationen, des Ausmaßes der Nachkuren und dergleichen mehr, konnte so im größeren Stile nähergegangen 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 der Zeitraum seit der Behandlung sich mindestens schon auf 5 Jahre ausdehnt. Es sind dies die ersten 400 Fälle unseres Gesamtbehandlungsmaterials. 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 zahlreichen Materials 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 nicht ganz aufgegeben haben — so viel wie völlig ausgeschlossen sind. Ferner bietet unser Material den großen

---

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

Vorzug, daß es sich auf den langen Beobachtungszeitraum von 5 bis über 10 Jahre erstreckt. Es steht ja die Bewertung von Behandlungserfolgen bei einem so wechselnd verlaufenden 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 die Mitte des Jahres 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 Malariaimpfbehandlung 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 unsere 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 Er-

schwerung 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 verschiedensten Stadien, Grade, Verlaufsarten und Erscheinungsformen der Paralyse, wie es einerseits das Paralytikeraufnahmematerial einer großstädtischen Klinik naturgemäß darbietet, andererseits durch die Größe des Materials an sich verbürgt ist. Es finden sich in demselben in großer Zahl einfache, 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, die hier zu betrachtende Behandlungsgruppe in die einzelnen betreffenden Zeitperioden aufzuteilen. Wir können so in derselben folgende Behandlungsjahrgänge sondern: I. 1917, II. 1919/20, III. 1920/21, IV. 1921/22. Die weiteren Behandlungsjahrgänge werden einer statistischen Erörterung nicht unterworfen, einerseits weil deren bisherige Ergebnisse im wesentlichen gleich sind, andererseits weil es in Anbetracht der Größe des Gesamtmaterials sich am zweckmäßigsten erweist, hier hauptsächlich die Fälle statistisch zu verarbeiten, bei denen die Behandlung eine genügende Reihe von Jahren zurückliegt. Stellen wir nun die 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 9 Paralysefällen der ersten Behandlungsserie 1917, die schon an einer früheren Stelle (S. 20 bis 23) eine eingehende Erörterung erfahren hat, remittierten im Gefolge der Malariakur 4 Fälle vollkommen, 2 unvollkommen. 3 dieser Fälle befinden sich bis auf den heutigen Tag in voller Remission und andauernder Berufstätigkeit. Sie wurden bei wiederholten Gelegenheiten vorgestellt, und zuletzt in der Wiener Tagung des „Deutschen Vereines für Psychiatrie“ am 14. September 1927 von WAGNER-JAUREGG vorgeführt. Der Heilerfolg dauert hier bereits über 10 Jahre.

Von den in bezug auf Dauer und Stadium der Krankheit ungleichartigen 25 Fällen der Behandlungsreihe aus der Zeit September 1919 bis März 1920, die in meiner ersten seinerzeitigen Abhandlung „Über die Einwirkung der Malaria auf die Paralyse“ mit Krankengeschichtsmaterial zur Darstellung kamen, zeigten nach der Malariabehandlung 18 Fälle Remissionen verschiedener Abstufung. Von den restlichen 7 Fällen blieben 2 nach der Kur unge bessert und mußten in die Irrenanstalt

abgegeben werden, wo sie im Laufe der folgenden Monate noch eine gewisse partielle Besserung insoferne erfuhren, als sie regsamer wurden und in der Anstalt zu Gartenarbeiten herangezogen werden konnten. In 2 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 2 Monate nach der Impfung, der andere infolge schwerer Enteritis und konsekutiver Inanition und Marasmus 3 Monate nach der Malariaimpfung zugrunde. Der 7. 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 Verfall seiner furibund verlaufenden Paralyse erlegen. Von den in verschiedenem Maße remittierten 18 Fällen boten 7 eine volle Remission mit Wiederkehr der vorherigen Berufstätigkeit, 6 Fälle eine unvollkommene Remission höheren und 5 eine unvollkommene Remission geringeren Grades dar.

Von den 7 Fällen mit voller Remission kam es bisher nur in 1 nach etwa 3jährigem Bestand der Remission zu einem Rückfall. Es ist dies der Fall 24 der seinerzeitigen Abhandlung, bei dem es sich um eine bereits längere Dauer der manifesten paralytischen Erkrankung und zuletzt um eine depressiv-hypochondrische Erscheinungsform handelte. Das Rezidiv setzte unter manischer Erscheinungsweise ein. Es konnte in diesem Fall durch eine neuerliche Malariabehandlung eine abermalige, allerdings nur unvollkommene und vorübergehende Remission erzielt werden. Es kam wieder zu einem Rückfall, Patient mußte in die Irrenanstalt abgegeben werden, wo er 1926 gestorben ist. — In den übrigen 6 Fällen dauert die volle Remission und die wiedergekehrte frühere Berufsfähigkeit bis heute unverändert an.

Von den 6 Fällen mit unvollkommener Remission höheren Grades sind 2 — es sind dies Fall 13 und 20 meiner ersten Mitteilung — nach der Entlassung aus der Klinik in weiterem allmählichen und kontinuierlichem 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 erste 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 weiteren 3 Fällen<sup>1</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 stationär geblieben. — Im sechsten Fall,<sup>2</sup> in dem eine vorgeschrittenere juvenile Paralyse auf dem Boden angeborener Lues und eine schon vor der Erkrankung offenbar seit früher Kindheit bestandene Imbezillität vorlag, hatte die Remission nur ein Jahr angehalten; Patientin ist in den ersten Monaten 1921 rückfällig und anstaltsbedürftig geworden.

Von den 5 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 leichteren Dienst 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 sehr schwer 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 Verbleiben auf der von ihm erreichten Remissionsstufe interkurrent ein letales Ende genommen. Nur ein Fall lebte noch volle 7 Jahre außerhalb der Anstalt in einem Stationärzustand. Es ist dies der stark progrediente Fall 7 der Publikation, bei dem es seinerzeit zu einer Demenz sehr hohen Grades

<sup>1</sup> Es sind dies Fall 16, 18 und 25 meiner ersten Mitteilung.

<sup>2</sup> Es ist dies Fall 10 der Mitteilung.

gekommen war. Es sind in demselben auch die Reaktionen im Liquor und im Blut negativ geworden und geblieben. Es ist erwähnenswert, daß gerade dieser Fall, der unter den 5 Fällen mit geringerem Grad unvollständiger Remission der vorgeschrittenste war, die anderen überlebte.

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. beinahe 8 Jahre, 8 Fälle<sup>1</sup> in andauernder voller Remission mit früherer Berufsfähigkeit und 3 Fälle in unvollkommener Remission höheren Grades mit Gesellschafts- und verminderter Arbeitsfähigkeit. Die periodischen Untersuchungen der Serum- und Liquorreaktionen in den zur serologischen Kontrolle gelangten Fällen dieser Gruppe ergaben, daß der in der ersten Remissionszeit bestandene Mangel eines Parallelismus zwischen klinischem und serologischem Befund im Laufe der Jahre einer zunehmenden Übereinstimmung wich, indem die positiven Reaktionen in der überwiegenden Mehrheit der remittiert gebliebenen Fälle eine allmähliche Rückbildung zu normalen oder annähernd normalen Verhältnissen durchmachte.

Von den 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 seinerzeitigen Abhandlung „Über die Einwirkung der Malaria 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 unge bessert und internierungsbedürftig; es waren dies in der Mehrzahl Spätparalysen; davon wiesen 19 Fälle ein gewisses Stationärbleiben der Erscheinungen oder eine deutliche Verlangsamung der Progredienz auf, 7 Fälle waren bei körperlich gutem Zustand geistig ganz verödet, 12 Fälle sind während oder nach der Infektionsperiode teils an der Paralyse, teils an einer interkurrenten Erkrankung gestorben. Unter den unverändert gebliebenen

<sup>1</sup> Es sind dies die 6 Fälle der ursprünglichen Reihe der Vollremissionen plus 2 aus der Reihe der vorher unvollkommenen Remissionen höheren Grades in allmählichem Fortschreiten in die Gruppe der vollen Remissionen vorgerückten Fälle.

Fällen finden sich 9, bei denen wegen des allgemeinen Körperzustandes die Malariainfektion vorzeitig unterbrochen werden mußte, so daß die Zahl der erfolgten Fieberanfälle in denselben für die Erzielung eines therapeutischen Erfolges durchaus unzureichend gewesen war.

Von den 42 vollen Remissionen fehlen sichere katamnestiche Nachrichten über die Fortdauer der Remission in 2 Fällen. 3 weitere Fälle sind an interkurrenter Erkrankung gestorben, der eine nach zirka 3jährigem, der zweite nach über 2jährigem und der dritte nach etwa 6 monatigem Bestande der vollen Remission. Dieser letztere Fall wurde an unserer Klinik von STRÄUSSLER anatomisch untersucht.<sup>1</sup> Es war hier der histologische Befund<sup>2</sup> im Gehirn so überaus dürftig entwickelt und speziell hinsichtlich progressiver Erscheinungen so ungemein geringgradig im Vergleich zu dem gewöhnlichen Befunde der Paralyse, daß ohne die vorherige Kenntnis des klinischen Verhaltens die histologische Diagnose vielleicht unmöglich gewesen wäre oder zumindest erhebliche Schwierigkeiten bereitet hätte. In 4 Fällen kam es innerhalb eines Zeitraumes von 1½ bis über 3 Jahre seit dem Eintritt der Remission zu Rückfällen. Von diesen sind 2, der eine nach mehr als 3jähriger, der andere nach mehr als 2jähriger 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 wenigstens auf eine sehr weitgehende Retardation des Hirnprozesses für die Zeit der Remission geschlossen werden konnte. In den beiden anderen Fällen aber konnte durch eine Wiederholung der Malariakur eine neuerliche — allerdings gegenüber dem ersten Male 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. Von den nach Abzug der 9 Fälle übrigbleibenden 33 Fällen ist einer Mitte 1925 angeblich an interkurrenter Erkrankung gestorben, so daß derzeit in 32 Fällen ein bis heute ununterbrochener Bestand der vollen Remission und der wiedererlangten früheren Berufsfähigkeit zu verzeichnen ist.

<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> Er ist in dem die histologischen Hirnbefunde bei interkurrent verstorbenen, malariabehandelten Paralysefällen erörternden Kapitel an späterer Stelle noch näher wiedergegeben.

Zu den 32 Fällen mit stabiler voller Remission kommen noch 5 Fälle<sup>1</sup> aus der Gruppe der unvollständigen Remissionen hinzu, die nach der Entlassung aus der Klinik in weiterem allmählichen und 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 5 anhaltend berufstätigen Fällen dauerhaft geblieben. Was die restlichen Fälle mit unvollkommener Remission betrifft, so zeigt sich auch unter diesen eine ausgesprochene Tendenz zur Dauerhaftigkeit, 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 5 später in eine stabile volle Remission übergegangen Fällen — heute noch 11 und von denen mit unvollständiger Remission geringeren Grades nur einer ein stationäres Verbleiben in der von ihnen erreichten Remissionsstufe auf. Von den weiteren Fällen unvollkommener Remission sind 2 interkurrent gestorben; in einem dieser beiden Fälle machte sich schon mitten in der Fieberperiode eine Besserung geltend und der Kranke war nach der Entfieberung sichtlich im Begriffe, in eine sehr gute Remission überzugehen, als er den aus seiner Aortenkrankung 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. Zu diesen beiden kommen noch 2 andere zu einem späteren Zeitpunkte, offenbar interkurrent verstorbene Fälle hinzu; in dem einen Fall erfolgte der Tod nach mehr als 5jähriger, in dem anderen nach fast 7jähriger Dauer seines Remissionszustandes. Die übrigen Fälle sind nach mehr oder minder langer Zeit wieder rückfällig geworden; davon sind einige — speziell die 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 3jähriger Dauer der Remission, bei dem erst gegen Mitte 1924 ein Rezidiv aufgetreten war und der nach wiederholter Malariakur neuerdings eine Besserung erfahren hat. Doch sollen diese (nach erfolgtem Rezidiv neuerdings remittierten) Fälle im Interesse einer Einheitlichkeit des Vorgehens bei der statistischen Erörterung der Ergebnisse außer Betracht gelassen werden.

Es befinden sich also von den 78 verschiedengradig remittierten

---

<sup>1</sup> In zweien dieser Fälle war die Paralyse vor der Inangriffnahme der Behandlung bereits in einem vorgeschritteneren Stadium und von anscheinend längerer Dauer.

Fällen der Behandlungsperiode März 1920 bis Juni 1921 gegenwärtig, das sind  $6\frac{1}{2}$  bis über  $7\frac{1}{2}$  Jahre, zusammen 37 Fälle<sup>1</sup> in anhaltender voller Remission mit früherer Berufsfähigkeit, 11 Fälle in unvollkommener Remission höheren Grades und einer in unvollständiger Remission geringeren Grades. Es entspricht dies im Hinblick auf die Gesamtzahl (116 Fälle) dieser Behandlungsserie einem Prozentsatz von 31,9% auf der Stufe voller Remission und von 10,34% auf der Stufe unvollkommener Remission stabilisierter Behandlungserfolge. In Übereinstimmung mit der Dauerhaftigkeit der erzielten Remissionen haben im Laufe der Zeit auch die serologischen Befunde, namentlich die anfangs noch wenig oder gar nicht beeinflussten biologischen Liquorreaktionen, 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 cmm. 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 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 gleich-

<sup>1</sup> Es sind darin die 5 Fälle inbegriffen, die aus der Gruppe der unvollkommenen in allmählich zunehmender Besserung in die Reihe der vollen Remissionen mit wiedererlangter Berufsfähigkeit vorrückten.

falls eine bedeutende Besserung, wobei besonders Interesse verdient, daß neben den anderen Reaktionen auch die W. R. im Liquor, die sonst auch in Fällen guter Remission sich 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 in gleicher Weise erkennen lassen.

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 cmm. Diagnose: progressive Paralyse + Zeichen von Tabes.

Malariaimpfung am 1. Juni 1920 mit 1 ccm Blut. Vom 27. Juni bis 6. Juli 8 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 Verhalten, 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 cmm, Gesamteiweißgehalt in normalen Grenzen.

In den folgenden Jahren wurden zu wiederholten Malen klinische und serologische Kontrolluntersuchungen vorgenommen. Es konnte dabei immer wieder die ununterbrochene Fortdauer der guten Remission und des negativen Serum- und Liquorbefundes festgestellt werden.

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

Laut Anamnese und Parere seit etwa 2 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 Gebaren, 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 cmm. Diagnose: progressive Paralyse.

Am 28 Juni Malariaimpfung. Nach 8 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. September 1920 ergab: W. R. bei 0,8 negativ, Globulinreaktion noch spurweise positiv, Lymphozyten 16/3. Am 4. September 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 vor einigen Wochen 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. Die wiederholt durchgeführte Kontrolluntersuchung des Blutes und des Liquors ergab einen negativen Befund.

R., 45 Jahre alt, Tapezierermeister, wird mit polizeiärztlichem 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 Jahren luetische 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 Krankheitseinsicht. Euphorie. Urteilsschwäche. Kindlich-läppisches Wesen. Sprache verlangsamt, bei Probeworten Silbestolpern. Charakteristische Störung der Schrift. Lichtreaktion der Pupillen träge und unausgiebig. Patellarsehnenreflex rechts schwächer als links. Achillessehnenreflex rechts fehlend, links spurweise nachweisbar. W. R. im Blut positiv, W. R. im Liquor bei 0,1 positiv, Globulinreaktion positiv, Lymphozyten 27 in 1 cmm. Diagnose: Taboparalyse.

Malariaimpfung am 31. Juli 1920. Vom 18. August bis 5. September 10 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 cmm.

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. Bei einer im November 1925 durchgeführten Serum- und Liquoruntersuchung zeigten sich bereits in allen Reaktionen ganz negative Werte. Die Stabilität derselben hat sich in dem zuletzt im März 1927 erhobenen Serum- und Liquorbefund erwiesen.

Dieser Fall ist von besonderem Interesse, und zwar sowohl wegen der sehr weitgehenden Remission trotz der längeren Dauer der Erkrankung, als auch in Anbetracht der Tatsache, daß zwei Brüder des Patienten gleichfalls an Paralyse litten und daran innerhalb von 1½ bis 2 Jahren



gestorben sind, während bei dem Patienten die unter Einfluß der Malaria-behandlung erzielte Remission dauerhaft geblieben ist.

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

Laut Anamnese schon vor 3 Jahren im Amt leicht vergeblich gewesen. Seit einem Jahr sehr empfindlich, leicht erregbar. Seit 14 Tagen sehr vergeblich, apathisch. Luetische Infektion im Jahre 1909. Damals Hg-Behandlung.

Bei der Aufnahme ruhig, gleichgültig, örtlich mangelhaft, zeitlich richtig orientiert. Keine Krankheitseinsicht. Urteilschwäche. 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. Oktober mit Malariablut geimpft. Am 10. November 1. Malariaanfall. Machte insgesamt 8 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 cmm 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 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 seine frühere Berufstätigkeit wieder aufgenommen hatte, seinen Dienst die ganze Zeit hindurch ohne jeden Anstand und zur vollen Zufriedenheit versehen.

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. Bei einem im Frühjahr 1925 neuerlich erhobenen Serum- und Liquorbefund fanden sich schon völlig negative Werte.

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 cmm.

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 auffälligen 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 cmm. 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 cmm.

Am 14. Oktober 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 ließ sich stets ein Anhalten der vollen Remission und der vollkommenen Berufsfähigkeit 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 einer weiteren Serum- und Liquoruntersuchung wurde daher in der Folgezeit Abstand genommen.

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, d. s. 66%, Remissionen auf, die entsprechend den Verschiedenheiten

<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 gehaltenen Vortrag Mitteilung gemacht.

der Dauer und des Stadiums der paralytischen Erkrankung zur Zeit der Einleitung der Behandlung die unterschiedlichen Abstufungen hinsichtlich ihrer Ausbildung zeigten. 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) 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 wie zuvor nicht beobachtet. Inwieweit aber in dem einen oder in dem anderen Falle die Infektion 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 allen drei Fällen 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-depressiv-hypochondrischen Zustandes rückfällig wurden. Außer diesen drei erfolgte nur noch in zwei Fällen, hier aber erst nach 2- bzw. 2½jährigem Bestande der Remission, ein ausgesprochenes Rezidiv. Zwei weitere Fälle sind während der Remission an interkurrenter Erkrankung gestorben, der eine nach ungefähr 1½jähriger, der andere nach zirka 2½jähriger 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 sehr weitgehende Reduktion und außerordentliche Geringfügigkeit des Hirnprozesses im Sinne des anatomischen Bildes der stationären Paralyse. In vier voll remittierten Fällen konnte über das weitere Schicksal der Patienten keine

zuverlässige Nachricht erhalten werden. Von den übrigbleibenden 74 Fällen ist noch einer nach mehr als 2jähriger Dauer der Remission rückfällig geworden, hat sich aber nach Wiederholung der Malariakur neuerlich — allerdings nicht mehr im Sinne einer vollständigen Remission — gebessert, während in einem anderen seit 1926 eine katamnestiche Auskunft hinsichtlich der weiteren Fortdauer der Remission nicht zu bekommen war. Es hat sich so von den anfangs 85 Vollremittierten in 72 Fällen nachweisen lassen, 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 die weitere Gestaltung derselben in 6 Fällen nähere Nachrichten, 3 sind (laut Bericht) inzwischen interkurrent gestorben. 37 Fälle weisen bis heute ein stationäres Verbleiben auf der von ihnen erreichten Remissionsstufe auf. Von den restlichen 29 unvollständig remittiert gewesenen Fällen sind 20 — vornehmlich unvollkommene Remissionen geringeren Grades — 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 9 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 andauernde volle Remission mit Wiederkehr der früheren Berufsfähigkeit übergegangen. Einer derselben ist vor einem Jahre gestorben, ohne daß sich feststellen ließ, ob ein Rezidiv oder eine interkurrente Erkrankung die Todesursache gewesen war.

Es befinden sich somit von den 160 verschiedengradigen Remissionen der 250 Paralytiker repräsentierenden Behandlungsserie Juli 1921 bis Ende 1922 gegenwärtig, d. s. nach 5 bis  $6\frac{1}{2}$  Jahren,  $72 + 8 = 80$  Fälle, d. s. 32%, in dauerhafter voller Remission mit früherer Berufsfähigkeit und 37 Fälle, d. s. 14,8%, in unvollkommener Remission vorwiegend höheren Grades. Mit zunehmender Stabilisierung der Remissionen 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 dauernd in der Remission verbliebenen Fällen der früheren Behandlungsserien, allmählich an Intensität abgenommen, um sich schließlich mehr und mehr in die Richtung zur Norm zu wenden.

Wenn wir nun die hier gegebene statistische Verarbeitung der ersten 400 Paralysefälle bzw. der ersten Jahrgänge unserer Gesamtbehandeltenzahl als Ganzes betrachten, so ist vor allem die wichtige Tatsache anzu-

führen, daß die Beobachtungsdauer derselben gegenwärtig zwischen 5 und über 10 Jahre sich bewegt; so zwar, daß 9 Fälle bis in die Mitte 1917 und 391 Fälle in den Zeitraum vom Herbst 1919 bis Ende 1922 zurückreichen. Wir stehen also dem hier erörterten Teil unseres Gesamtmaterials in gehöriger zeitlicher Distanz gegenüber. Eine numerische und prozentuelle Berechnung sowohl jener Fälle der betrachteten Behandlungsgruppe, die im Gefolge der Therapie direkt oder indirekt in eine volle Remission mit Wiederkehr der früheren Berufsfähigkeit bzw. -tätigkeit übergetreten sind und in denen der in rascher oder langsamer Entwicklung eingetretene Behandlungserfolg bis heute unverändert persistiert, als auch jener Fälle, in denen seit der Kur eine unvollkommene Remission in dauerhafter Weise besteht, ergibt, daß von diesen 400 Fällen zur Zeit, also nach einem halben bis über ein ganzes Jahrzehnt, 128 Fälle, d. s. 32%, auf der Stufe einer vollen Remission und 51 Fälle, d. s. 12,8%, auf der einer unvollkommenen Remission überwiegend höheren Grades stationär geblieben sind.<sup>1</sup>

Dabei wird von den mitten in der Remission an interkurrenter Erkrankung verstorbenen Fällen der einen oder 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.

Es ist hier noch vorwegzunehmen, daß — wie die serologisch kontrollierten Fälle erwiesen haben — in dem Maße als die eingetretenen

---

<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, bzw. von einem Stationärzustand ohne oder mit residuärer, dem vor Einleitung der Behandlung bestandenen Ausmaß von Gewebsdestruktion 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.

Remissionen sich stabilisierten, diesen in der überwiegenden Mehrzahl auch eine Sanierung der pathologischen Serum- und Liquorreaktionen allmählich parallel ging.<sup>1</sup>

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 Geschulten nicht leicht, im psychischen Bilde den zeitlichen Beginn der paralytischen Erkrankung festzulegen. Was wir vom klinischen Gesichtspunkte als initiale Paralyse ansehen, ist im biologisch-morphologischen Sinne zumeist 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 kommen. 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 Berufsfähigkeit 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 3½ 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 6 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 Paralysedauer (mit Anstaltsbedürftigkeit) von 3 bis 4 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-

<sup>1</sup> In der ersten Zeitperiode nach der Malariakur fehlt gewöhnlich eine entsprechende Übereinstimmung zwischen klinischer Remission und serologischem Befund. Es wird darüber in einem späteren Abschnitt noch näher die Rede sein.

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 dysarthrische 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 somatischer Krankheitszeichen parallel geht. Man darf darin wohl einen gewissen objektiven Maßstab für die Ausgleichs- und Rückbildungsvorgänge des paralytischen Gehirnprozesses im Gefolge der Malariampfbehandlung erblicken.

Von 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, bzw. 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 Fieberperiode 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 unvollkommen ausgebildete Besserung, einmal eingetreten, in ständigem, allmählichem Fortschreiten sich wider Erwarten zu einer guten bzw. vollen Remission mit Wiedererlangung der Berufsfähigkeit gestalten kann. Der älteste Fall, der dies lehrte, ist der schon zitierte Fall 3 de Behandlungsjahrganges 1917, der, seinerzeit im Zustande einer langsam eingetretenen unvollständigen Remission entlassen, fortwährend weiter sich besserte und im Laufe der auf die Entlassung folgenden Monate in eine bis heute

<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.



andauernde volle Remission mit völliger Berufstätigkeit übergang. Es lehrten dies ferner der Fall 13 und 20 aus dem Behandlungsjahrgang 1919/20, welche Fälle zur Zeit der Entlassung gleichfalls nur unvollkommen remittiert waren und in meiner ersten 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 einsetzte, nachher aber doch im Laufe 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.

In praktischer Hinsicht bedeutungsvoll ist weiters 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 zeigt es sich doch regelmäßig, daß die therapeutischen Ausgleichsmöglichkeiten um so weitergehend, die Ergebnisse um so

besser sind, in einer je früheren Krankheitsphase das Behandlungsverfahren zur Ausführung kommt.

Es muß daher als oberstes Prinzip gelten, Paralytiker in möglichst frühen Stadien der Malariakur zuzuführen. Je mehr der Krankheitsprozeß sich im Beginn seiner Entwicklung befindet, mit um so größerer Häufigkeit 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. Ein Verhalten, das sich aus dem destruktiven Charakter des paralytischen Krankheitsvorganges und den irreparablen morphologischen Veränderungen des funktionierenden nervösen Gewebes (Schichtenverwerfungen, Ausfälle der Ganglienzellen in der Hirnrinde usw.), die im Laufe der Zeit in zunehmender Weise Platz greifen, zur Evidenz ergibt.

In älteren und durch längere Zeit progredient gewesenen Fällen wird eine weitgehende Remission, d. h. eine Remission ohne auffälligeren residuären psychischen Defekt — mit ganz geringen Ausnahmen — wohl nicht mehr zu erreichen sein; man wird es schon als beachtenswertes Ergebnis 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 unter Umständen als einen Erfolg verzeichnen können, wenn es nur gelingen sollte, den pathologisch-anatomischen Prozeß zum Stillstand zu bringen, bzw. den bereits vorliegenden Krankheitszustand von einer weiteren Progression abzuhalten.

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 geringer 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, LEVADITI u. a.), ist das so häufige — wenn auch oft erst nach einem gewissen Zeitintervall in Erscheinung tretende — Sistieren derselben im Gefolge der Malariaimpfbehandlung 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 progressiven 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 gering zu nennen.<sup>1</sup> Es steht dies offenbar 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. 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 matischen, die einfach dementen, die Anfalls- und die Taboparalysen.

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

Man wird aus diesen Gründen bei der Beurteilung von Behandlungs-

---

<sup>1</sup> Gute Remissionen bei infantiler oder juveniler Paralyse wurden bisher nur in ganz wenigen Fällen erzielt. Allerdings muß erwähnt werden, daß die Anzahl der Fälle von infantiler und juveniler Paralyse, die bislang zur Malariabehandlung herangezogen wurden, gegenüber den fast unübersehbar gewordenen Zahlen des malariabehandelten gewöhnlichen Paralytiker-materials verschwindend gering ist.

resultaten, die von irgendwelchen Stellen mitgeteilt werden, immer in Betracht ziehen müssen, wie das Material beschaffen war, das der Behandlung unterzogen wurde. Man vermag mittels einfacher Berechnung der Remissionsergebnisse aus der Gesamtsumme der behandelten, in den verschiedensten Krankheitsstadien befindlichen Paralytiker — wie sie bisher geübt wird — von der grundsätzlichen Wirkungsmöglichkeit der Behandlungsmethode kein richtiges Bild zu gewinnen. Nimmt man die aussichtsvollen Fälle der frühen Stadien in Behandlung, so wird man andere, und zwar bedeutend bessere, Resultate erhalten, als wenn man alle Paralytiker ohne Rücksicht auf Dauer, Grad und Form der Krankheit der Therapie unterwirft. Ein Vergleich von Statistiken aus Irrenanstalten, wohin die Paralytiker erst kommen, wenn sie schon schwer asozial geworden sind, mit jenen aus der Privatpraxis, Ambulanzen oder offenen Krankenanstalten, wohin die Paralytiker hauptsächlich wegen ihrer Krankheit als solcher (und nicht wegen sozialer Konflikte) zur Behandlung gebracht werden, wird sehr weitgehende Differenzen zutage fördern. Auch an unserer Klinik, wo wir aus schon besprochenen Gründen fast ausnahmslos alle Paralytiker, also auch die vielen vorgeschrittenen, behandeln, wären die Resultate nicht so gute, wenn nicht der Klinik, nachdem die Erfolge der Malariakur einmal bekannt geworden waren, von verschiedener Seite auch frischere Fälle eigens zum Zweck der Behandlung zugewiesen worden wären.

Die Heilungsmöglichkeiten, die der Malariatherapie der Paralyse innewohnen, würden in ausgeprägterer Weise zur Geltung kommen, wenn man der Inangriffnahme der Behandlung eine Klassifizierung des Materials nach therapeutisch-prognostischen Gesichtspunkten vorausschicken würde. Eine solche Untersuchung hat bereits HERMANN — allerdings an einem kleinen Material — gemacht. Er hat sein Material in zwei Gruppen eingeteilt, und hat als Gruppe A diejenigen Paralytiker bezeichnet, die nach Krankheitsdauer und Verlauf von vornherein einen günstigeren Behandlungserfolg erwarten ließen (Initialformen), als Gruppe B die weit vorgeschrittenen Fälle (wie auch die infantil-juvenilen und galoppierenden Formen) zusammengefaßt. Auf die Gruppe A entfielen 10 Fälle aus einer Gesamtsumme von 60. Von diesen 10 Fällen zeigten 9 eine derartige Besserung, daß man (nach HERMANN'S seinerzeitigem Bericht) von einer Heilung sprechen konnte.<sup>1</sup>

Es erschien geboten, Untersuchungen dieser Art in ausgedehnterem Maße zur Ausführung zu bringen. Sie befinden sich daher an unserer Klinik seit Juli 1925 im Gange. Die in die Klinik eingelieferten Paralytiker werden vor Durchführung der Malariaimpfung nach

<sup>1</sup> In den Liquorverhältnissen dieser Fälle traten Veränderungen ein, die einer Verschiebung aus dem Paralysebefund zu dem einer gewöhnlichen Lues entsprachen.

Dauer und Verlaufsart der Erkrankung rubriziert und aus der Gesamtheit der fortlaufenden Aufnahmen werden diejenigen Fälle, die nach ihrem Krankheitsstadium — entsprechend den bisherigen Erfahrungen — eine günstige therapeutische Beeinflußbarkeit erhoffen lassen, im vorhinein abgedruckt, in eine eigene Liste eingereiht und in spezieller Evidenz gehalten. Es handelt sich dabei durchwegs um diagnostisch einwandfreie Paralysen, vornehmlich einfach demente und manische Formen in den Initialstadien sowie Fälle, bei denen die Erkrankung mit paralytischen Insulten eingesetzt hat; in 8 Fällen lag die Kombination mit einer früheren Tabes vor. Soweit sich nach den anamnestischen Daten und dem klinischen Befunde sagen läßt, bewegte sich in unseren Fällen die Dauer der manifesten Erkrankung zur Zeit des Eintretens in die Behandlung zwischen wenigen Monaten und etwa 1½ Jahren.

Es soll nun hier über die vorläufigen Ergebnisse dieser Untersuchungen unter Zugrundelegung der ersten 38 Fälle, d. i. des ersten Jahrganges der Behandlungsgruppe berichtet werden. Die Beobachtungsdauer derselben erstreckt sich derzeit über 1 bis ungefähr 2½ Jahre.

Nach Ausscheidung eines interkurrent verstorbenen Falles verbleiben nunmehr 37 Fälle, die zur Zeit der Entlassung aus der Klinik teils im Zustande einer zunehmenden Besserung, teils schon in dem einer ausgebildeten Remission sich befanden. Es konnten davon bisher bei 33 Fällen wiederholte Nachuntersuchungen und katamnestiche Erhebungen durchgeführt werden.

28 Fälle weisen eine volle Remission mit Wiederkehr der früheren Berufsfähigkeit auf. In einer Reihe dieser Fälle ist die Remission bald nach Abschluß der Behandlungsperiode in Erscheinung getreten, in der Mehrzahl ist sie erst im Laufe der folgenden Wochen und Monate allmählich zur Entwicklung gekommen. 19 der Vollremittierten sind in früheren oder neuen Positionen berufstätig; 3 Patienten, die bereits vor Einlieferung in die Klinik pensioniert waren, haben sich (im Bezuge ihrer Pension befindlich) um neue Stellen nicht umgesehen; die übrigen konnten trotz vieler Bemühung bisher eine fixe Anstellung nicht finden, was unter den jetzt obwaltenden wirtschaftlichen Verhältnissen durchaus verständlich ist.

Vier Fälle bieten eine unvollkommene Remission höheren Grades dar. Darunter befinden sich 2 Fälle, die 10 bzw. 14 Monate nach erstmaliger Besserung rezidierten, nach Wiederholung der Malariakur aber neuerlich in eine so gute und seither anhaltende Remission gekommen sind, daß sie wieder arbeits- und erwerbsfähig wurden. Es erscheint gerechtfertigt, diese beiden Fälle hier einzureihen.

Ein dritter nach etwa 4monatigem Intervall rückfällig gewordener Fall mußte in die Irrenanstalt abgegeben werden, ohne daß bei ihm eine zweite Behandlung vorgenommen worden ist.

Was die restlichen 4 bisher nicht nachuntersuchten Fälle betrifft, so sind über 3 (auswärtige) Patienten schriftliche Informationen eingelangt, aus denen hervorgeht, daß sie wohl andauernd gebessert, aber noch nicht berufstätig sind. Über den vierten (gleichfalls auswärtigen) Fall, einen Taboparalytiker, der im März 1926 in unvollständiger Remission entlassen wurde, konnten bislang katamnestiche Auskünfte über die weitere Gestaltung der Remission nicht erlangt werden.

Es ergibt sich somit, wenn man die Prozentzahl der Remissionen bei ausschließlicher Heranziehung der zur klinischen Nachprüfung gelangten 33 Fälle der Beobachtungsreihe berechnet, daß gegenwärtig 84,8% derselben den Zustand einer vollen Remission, 12,1% den einer unvollkommenen Remission höheren Grades darbieten. Berechnet man aber den Prozentsatz der Remissionen mit Bezugnahme auf die Gesamtzahl der Fälle der Behandlungsgruppe, also einschließlich des einen interkurrent verstorbenen und der 4 nicht nachuntersuchten auswärtigen Fälle, so würde — vorausgesetzt daß unter diesen 4 Fällen keiner inzwischen voll remittiert ist — die Zahl von 73,7% voller Remissionen und 18,4% unvollkommener Remissionen resultieren.

Vergleicht man die Prozentwerte der Vollremissionen dieser hauptsächlich aus frühen (sogenannten initialen) Krankheitsformen zusammengesetzten Behandlungsgruppe mit den betreffenden Prozentwerten, wie sie in einem ungleichartigen, die verschiedensten Stadien, Verlaufsarten und Erscheinungsformen der Krankheit repräsentierenden malaria-behandelten Paralytikermaterial innerhalb eines gleichen Zeitraumes an unserer Klinik zutage zu treten pflegten, so zeigt sich folgendes: Den 84,8% bzw. 73,7% voller Remissionen in unserer jetzigen, nach dem Gesichtspunkte einer günstigeren therapeutischen Beeinflussbarkeit vorher ausgewählten Paralytikerserie stehen bei gleicher Beobachtungsdauer durchschnittlich 33 bis 35% voller Remissionen in dem von uns bisher ohne Auswahl zur Behandlung herangezogenen Krankenmaterial gegenüber.<sup>1</sup> Der Prozentsatz der unbeeinflussten, internierungsbedürftig gebliebenen und (während oder nach Abschluß der Kur) verstorbenen Fälle erreicht in dem gemischten Paralysematerial unter gleichen Zeitverhältnissen 32 bis 40%. Hingegen ist in dem in Rede stehenden Material — mit Ausnahme des einen interkurrent verstorbenen Falles — kein Todesfall zu verzeichnen; eine unmittelbare günstige Beeinflussung durch die Kur ist in keinem Falle ausgeblieben; die Fälle der jetzigen Behandlungsgruppe waren teils gleich, teils einige Wochen nach der durchgemachten Kur durchwegs soweit gebessert, daß ihre Entlassung in häusliche Pflege ohne

<sup>1</sup> Die Prozentzahl der unvollkommenen Remissionen ist jedoch in dem gemischten Paralytikermaterial, entsprechend dem geringeren Kontingent initialer Fälle, eine beträchtlich höhere als in der in Erörterung stehenden Behandlungsgruppe.

Schwierigkeit erfolgen konnte; abgesehen von dem einen Rezidivfall ist sonst keiner in die Irrenanstalt gekommen.

Auch die serologischen Befunde, für deren abschließende Beurteilung die bisherige Beobachtungsdauer noch nicht hinreichend ist, haben bereits — wie wiederholte Nachprüfungen zeigten — sowohl hinsichtlich der entzündlichen als der biologischen Liquorreaktionen eine viel weitergehende Besserung erfahren, als es innerhalb einer gleichen Zeitperiode bei einem gemischten Paralysematerial erfahrungsgemäß der Fall zu sein pflegt.

Es ist an früherer Stelle schon angeführt worden, daß die Bewertung von Behandlungserfolgen bei einer Krankheit wie die Paralyse in wesentlicher Weise von der Dauer der Nachbeobachtung der einschlägigen Fälle abhängt. Es stellt demgemäß ein auf 1 bis 2½ Jahre sich erstreckender Zeitraum für eine endgültige Beurteilung therapeutischer Ergebnisse bei der Paralyse noch eine relativ kurze Beobachtungsperiode dar. Es ist aber darauf hinzuweisen, daß die ausgesprochenen Remissionen bei der Malaria-behandlung — wie die vorliegenden Erfahrungen lehren — im allgemeinen zur Dauerhaftigkeit neigen; um so eher wird man in der in Erörterung befindlichen Behandlungsgruppe bei dem großen Prozentsatz der vollen Remissionen eine Persistenz der erzielten Erfolge erwarten können.

Eine fortgesetzte Beobachtung und katamnestiche Verfolgung des weiteren Schicksals des hier betrachteten ersten Jahrganges der Behandlungsgruppe wird zu erweisen haben, inwieweit diese Erwartung zutreffen wird. Darüber, wie über die Ergebnisse der folgenden Jahrgänge, soll seinerzeit berichtet werden. Es ist aber wünschenswert, daß inzwischen auch andere Kliniken und Anstalten ähnliche Untersuchungen anstellen. Es ist zu erwarten, daß durch ausgedehntere Untersuchungen dieser Art sich ein reineres und vollständigeres Bild als bisher wird gewinnen lassen über die Heilungsmöglichkeiten, die in der Malariabehandlung der Paralyse enthalten sind. Natürlich werden die praktischen Auswirkungen einer so vervollkommneten Einsicht noch hinter den Erwartungen zurückbleiben, denn sie sind ja wesentlich abhängig von der frühzeitigen Erkennung der progressiven Paralyse. Solange aber dieses Vermögen nicht Gemeingut der Ärzte geworden ist, werden wir immer wieder in die ungünstigere Lage versetzt sein, die vorgeschrittenen Stadien zu behandeln, und so jenes Ausmaß an Heilwirkung unausgenutzt lassen, das die Malariatherapie in den initialen Phasen der Krankheit zu entfalten vermag.

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

Als ich gegen Ende 1924 die erste Auflage dieses Buches bearbeitete, war die Literatur über die Malariabehandlung der progressiven Paralyse schon sehr angewachsen. Es machte aber damals noch keine besondere

Schwierigkeit, im vorliegenden Kapitel die Mitteilungen aller Autoren anzuführen, die bis dahin sich mit der Malariatherapie praktisch beschäftigten und über deren Ergebnisse bei der Paralyse berichtet haben. Ich konnte seinerzeit von dem betreffenden Abschnitt der ersten Auflage der Monographie sagen, daß derselbe die über die klinischen Resultate der Malariabehandlung der Paralyse bis zu jenem Zeitpunkte erschienene Literatur in erschöpfender Weise wiedergegeben habe. Ich habe allerdings hinzugefügt, daß er doch keinen vollen Überblick zu liefern vermochte über die Ausbreitung, die das Malariabehandlungsverfahren schon damals tatsächlich genommen hatte. Denn eine Reihe von Ergebnissen waren gerade noch nicht publizistisch verwertet oder erst in vorbereitender Veröffentlichung; in einer Reihe von Anstalten war die Malariatherapie erst kurze Zeit in Anwendung und die Beobachtungen lagen noch in geringer Zahl vor; in anderen wieder war sie erst in Einführung begriffen und die Erfahrungen waren erst im Werden. Ich habe diesen Abschnitt seinerzeit mit dem Satze geschlossen, daß für die nächste Zukunft (insbesondere aus dem ferneren Ausland) noch ein mächtiger Zuwachs neuer Mitteilungen zu erwarten sei.

Diese Voraussage ist seither in einer die Erwartungen weitaus übertreffenden Weise eingetroffen. Es ist namentlich in den letzten Jahren über die Malariabehandlungsmethode eine schier unübersehbar gewordene Zahl von größeren und kleineren Berichten durch Autoren fast aller Länder veröffentlicht worden, in denen wissenschaftliche Arbeit geleistet wird. Es ist demgemäß klar, daß die jetzige zweite Auflage einen gewiß unzulässigen Umfang erfahren würde, wollte ich alle Arbeiten textlich vorbringen, die seit Beginn der Malariabehandlungsversuche über dieses Thema erschienen sind. Ich mußte mich so darauf beschränken, hier insbesondere jene Abhandlungen zu besprechen, die über ein größeres Erfahrungsmaterial oder eine längere Beobachtungszeit zu berichten hatten, zum Teil aber auch Veröffentlichungen jener Autoren, die schon in der ersten Zeit der Anwendung des neuen Behandlungsverfahrens durch ihre baldigen Nachuntersuchungen zu dessen Ausbreitung beigetragen haben, selbst wenn sie seinerzeit ein relativ kleineres Material verwerteten.

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 befaßten, verfügen WEYGANDT, MÜHLENS und KIRSCHBAUM (Psychiatrische Universitätsklinik und Staatskrankenanstalt Hamburg-Friedrichsberg) bisher wohl über das größte Behandlungsmaterial, das zahlenmäßig dem unsrigen am nächsten steht. Die Infektionstherapie wurde in Hamburg, unter Anregung der von WAGNER-JAUREGG 1917 ausgeführten ersten Behandlungsversuche, schon im Juni 1919, auf die Initiative von MÜHLENS und in enger Zusammenarbeit mit dem dortigen Institut für Tropenkrankheiten, in Angriff genommen und so kann man dort bereits eine langjährige Beobachtungszeit überblicken.



Die dortigen Erfahrungen befinden sich mit den Ergebnissen der Wiener psychiatrischen Klinik in entsprechender Übereinstimmung und sind für die Bewertung des neuen Behandlungsverfahrens von großer Bedeutung. Auch dort ist man schon auf Grund der erstjährigen 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 Hamburger psychiatrischen Klinik mit Malaria behandelten Paralysefälle belief sich bis Anfang 1923 auf 300. Diese Zahl hat seither eine weitere beträchtliche Zunahme erfahren. Gegen Ende 1924 betrug sie nach WEYGANDT rund 500, um sich bis Anfang 1926 auf zirka 700 Behandlungsfälle zu erhöhen.

Die ersten 30 in den Jahren 1919/20 mit Malaria tertiana behandelten Paralytiker sind (zugleich mit 9 tropika- und 12 rekurrenzgeimpften Fällen) im Frühjahr 1921 in der Jahresversammlung des „Deutschen Vereines für Psychiatrie“ in Dresden von WEYGANDT und KIRSCHBAUM und dann in einer 1922 erschienenen Arbeit von letzterem allein mit ausführlichem Krankengeschichtsmaterial zur Darstellung gebracht worden. Es bekamen 21 von den 30 tertianageimpften Fällen eine gute Remission mit Wiederkehr der vollen Berufsfähigkeit; außerdem wurden 4 Fälle des Materials als „geschwächt arbeitsfähig“ bezeichnet, 2 davon wurden nachher berufstätig. Von den genannten 21 guten Remissionen (nach Malaria tertiana) zeigte sich in 17 Fällen nach KIRSCHBAUMS seinerzeitigem Bericht eine im wesentlichen unveränderte Fortdauer derselben, während vier Fälle rezidiv geworden sind, und zwar der eine nach 1½, der zweite nach 1¼, der dritte nach einem und der vierte nach ¾ Jahren. Es wurden die in Remission befindlichen Fälle in periodischen Nachuntersuchungen unter Kontrolle gehalten und haben sich „jedesmal als noch voll arbeitsfähig“ erwiesen. Es befanden sich darunter auch Leute in exponierten Stellen, sie hatten 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 einzuarbeiten. In einzelnen Fällen hat die Güte der Remission im Laufe der Zeit eine weitere Vervollkommnung erfahren.

Von den 7 verschiedengradigen Remissionen, die bei den 9 1919/20 mit Malaria tropica geimpften Fällen erzielt wurden, ist 1 Fall nach 1¾ Jahren rückfällig geworden, kam dann in Malaria tertiana-Behandlung und wurde wieder für ¾ Jahre berufstätig, um nach abermaligem Rezidiv durch eine neuerliche Tertianmalariakur zum drittenmal in seinem psychischen Zustand günstig beeinflußt zu werden. Die übrigen 6 Remissionen dauerten weiter fort.

Was die Krankheitsdauer in diesen Fällen betrifft, so war dieselbe — soweit die betreffenden anamnestischen Angaben bei den Schwierigkeiten der Feststellung des ersten Beginnes einer paralytischen Erkrankung verwertbar waren — bei 9 Fällen länger als 2 Jahre, bei 19 Fällen länger als 1 Jahr, während 29 Fälle im ersten Jahr ihrer Erkrankung in Behandlung gekommen sind. Auf den Beginn der Krankheit bezogen, erfolgte die Remission bei 4 Fällen im ersten halben Jahr der Erkrankung, bei 16 Fällen nach Ablauf des ersten Jahres, bei 9 Fällen im Verlauf des zweiten Krankheitsjahres und bei 7 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. 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 der Remissionsgruppe.

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 stetig zunehmende Erweiterung erfahren. So sind zu den ersten 45 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 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 wurden die Behandlungsergebnisse unter diesem Gesichtspunkte 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 Berufsfähigkeit 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 anstaltsbedürftig, 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 Begleiterkrankung verstorbenen Fälle.

Eine vergleichende statistische Zusammenstellung der Ergebnisse der drei verschiedenen, zeitlich aufeinanderfolgenden Behandlungsserien ließ — wie 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 5 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 zur Zeit der Berichterstattung 46 Fälle, d. s. 51,1%, in guter Remission mit Berufstätigkeit. Davon ist 1 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 günstige Ergebnis von über 50% guter Remissionen mit Rückkehr der Berufsfähigkeit erzielt.

Eine prozentuale Verteilung des der Betrachtung zugrunde gelegten 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 ersten 300 in seiner Klinik impften Paralytiker) zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführte statistische Verrechnung der Ergebnisse an einem in analoge drei Serien gesonderten Behandlungsmaterial von nur 170, allerdings mindestens 1 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.

In späteren Veröffentlichungen hat WEYGANDT eine erheblich erweiterte statistische Berechnung seines Behandlungsmaterials angegeben. Sie setzt sich aus vier Serien zusammen. Die eine Serie umfaßt 51 Fälle, bei denen die Impfbehandlung  $1\frac{1}{2}$  Jahre zurücklag; die zweite betrifft 118 Fälle,  $\frac{1}{2}$  Jahr nach der Impfkur; die dritte 170 Fälle, 1 Jahr nach der Behandlung; die vierte 329 Fälle, deren Kur  $1\frac{1}{4}$  Jahr zurücklag. Es finden sich in der Serie:

	I	II	III	IV
Vollremissionen mit voller Berufsfähigkeit	29,5%	31,4%	38,2%	25,84%
Vollremissionen mit Beschäftigungsfähigkeit, aber unter einigen Defekten...	29,5%	27,1%	12,3%	18,24%
Gewisse Besserungen mit Entlassungsfähigkeit .....	13,7%	11,0%	16,5%	15,5%
Unbeeinflusste .....	13,7%	20,3%	21,8%	33,44%
Verstorbene .....	13,7%	10,2%	11,2%	6,99%

<sup>1</sup> Bemerkenswert ist der älteste dieser Fälle, der, im Juni 1919 mit Malaria geimpft, bereits zwei Jahre vorher ausgesprochen paralytisch und anstaltsbedürftig war. Die Besserung stellte sich nach der Behandlung langsam ein, schritt aber so weit fort, daß Patient berufsfähig wurde; seine Remission ist eine dauerhafte geblieben; er hat sich — wie WEYGANDT zuletzt 1926 berichtete

Der einigermaßen geringere Prozentsatz der Vollremissionen in Serie IV ist nach WEYGANDT darauf zurückzuführen, daß in dieser Serie aus äußeren Gründen mehr vorgeschrittene Fälle als in den anderen geimpft wurden. Es hat sich demnach bei der „schlechtesten“ seiner Statistiken das Resultat von beinahe 26% voller Remissionen und 18% „befriedigender Remissionen“ ergeben.<sup>1</sup>

Die Hamburger Autoren stimmen mit der von uns seinerzeit mitgeteilten Beobachtung überein, derzufolge hochgradig agitierte Fälle mit furibundem Verlauf, die sogenannten galoppierenden Paralysen, durch die Malariatherapie nicht entsprechend beeinflußt werden und trotz derselben ungünstig ausgehen können.

In dem Hamburger Behandlungsmaterial scheinen, zum Unterschied von unseren Beobachtungen, in Fällen von Tabesparalyse die Remissionsergebnisse nach Malariabehandlung verhältnismäßig geringer gewesen zu sein als bei den anderen Formen der Paralyse. Es blieb in jenen Fällen gegenüber den sonstigen Paralysetypen ihres Materials die Durchschnittszahl der Remissionen unter 50%. So bekamen von zehn Taboparalytikern aus der ersten Behandlungszeit nur 4 bzw. 5 und von 30 Tabesparalysen aus einer späteren Behandlungszeit nur 13 eine mehr oder minder gute Remission.

Die infantilen und juvenilen Paralysen des Materials 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 beeinflussbar. Es 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 schon 1923 betonte — unter seinen Remissionsfällen nur wenige zu verzeichnen. Wo einmal eine Rezidive eintrat, wurde die Malariaimpfbehandlung wiederholt.

— unter großen äußeren Schwierigkeiten bisher beruflich mit Erfolg betätigt. Vor drei Jahren (offenbar 1923) hat er geheiratet.

<sup>1</sup> Eine statistische Zusammenstellung, die hinsichtlich der in der Hamburger psychiatrischen Klinik in den Jahren 1919 bis 1923 malariabehandelten 300 Paralysefälle von BAENDER 1926 veröffentlicht wurde, lieferte folgende Prozentwerte: 36% Vollremissionen mit seit Jahren bestehender voller Berufstätigkeit, 16,3% unvollständige Remissionen und 47,7% progrediente Fälle (darunter 19,3% Verstorbene). Bei einer gesonderten Untersuchung der Geschlechter auf ihre Remissionsneigung fand sich „ein unbedeutendes Überwiegen der guten Remissionen bei den Männern, dagegen ein Plus der geringen Remissionen bei den Frauen“. Bemerkenswert ist, daß die Untersuchung von 176 Fällen mit genügenden Angaben über die Latenzperiode zwischen syphilitischer Infektion und Ausbruch der Paralyse bei kurzen Inkubationszeiten höhere Werte der „guten“ Remissionen, bei langen Latenzzeiten höhere Werte der „schlechten“ ergab.

Was den Zeitpunkt der Entwicklung der Remission betrifft, so bestätigten sich im Hamburger Material die vorher bei der Besprechung unserer eigenen Behandlungsergebnisse angeführten einschlägigen Erfahrungen. Der Zeitraum zwischen der Durchführung der Kur und 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 schon im Jahre 1918/19, allerdings nur 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 Durchsichtung 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 hat über dieses Ergebnis im Jahre 1920 Mitteilung gemacht.

In der Nonneschen Nervenlinik in Hamburg-Eppendorf ist die Malariabehandlung der progressiven Paralyse seit Juni 1920 in ständiger Anwendung. NONNE gibt in der fünften Auflage seines bekannten Buches über „Syphilis und Nervensystem“ einen Bericht über die ersten 96 klinisch und serologisch sichergestellten Fälle von Paralyse, die von ihm mit Malaria 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 WEYGANDTSche Formulierung 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 1½ 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>

<sup>1</sup> In seinem in der gemeinsamen Sitzung der Neurologen und Syphilidologen der deutschen Naturforschertagung in Innsbruck, September 1924,

In einer aus der Klinik NONNES von REESE und PETER im März 1924 veröffentlichten Arbeit wird aus einem die verschiedenen Formen der Erkrankung repräsentierenden Gesamtmaterial von 236 Paralysen über 75 mit Tertianmalaria behandelte und nachuntersuchte Fälle berichtet; bei den meisten derselben war seit der Malariabehandlung ein Zeitraum von 1½ bis 2 Jahren verstrichen. Die Behandlungsergebnisse wurden auch hier unter dem Gesichtspunkte der WEYGANDTSchen Einteilung der Remissionsgrade betrachtet. Ihr Gesamtergebnis war 70,6% guter Remissionen, d. h. es wurden von den 75 nachuntersuchten Fällen 53 wieder berufsfähig. Das Durchschnittsalter der behandelten Patienten bewegte sich 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 Malariaimpfung nach Ablauf eines halben Jahres mit befriedigendem Ergebnis vorgenommen.

Auch die neurologisch-somatischen Symptome besserten sich im NONNESchen Material unter Einfluß der Malariabehandlung. Pupillenerkrankungen 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. Wahrscheinlich liegt dies daran, daß das NONNESche Paralysematerial sich vorwiegend aus inspizierten Fällen zusammensetzt.

Die Zahl der mit Malaria Behandelten hat sich an der NONNESchen Nervenklinik im Laufe der Zeit naturgemäß noch erhöht. In einem im Oktober 1925 auf der nordwestdeutschen psychiatrisch-neurologischen Jahresversammlung gehaltenen Vortrage hat NONNE bereits von 450 malaria-geimpften Paralytikern berichtet, von denen 322 Fälle katamnestic verfolgt wurden. Er kommt auf Grund seiner ausgedehnten 36jährigen Erfahrung zu dem Resultat, daß man so häufige und langdauernde Remissionen der Paralyse wie bei der Malariabehandlung früher nicht gesehen habe.

In der Landes-Irrenanstalt „Am Steinhof“ in Wien wurde die Malariabehandlung der Paralyse im August 1920 eingeführt und seither mit Unterbrechungen geübt. In einem anfangs 1924 von HERZIG veröffentlichten Bericht wurden die Ergebnisse der bis Ende 1922 malariabehandelten und bis Oktober 1923 katamnestic verfolgten 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 9 Monate bis zu 3 Jahren. In 7 Fällen hielt die Remission bereits 3 Jahre unverändert an. In 1 Fall erfolgte eine Wiederkehr der Lichtreaktion der vorher lichtstarrten Pupillen. Von den remittierten Fällen sind 2 nach  $\frac{3}{4}$  bzw.  $1\frac{1}{2}$  Jahren neuerlich in Malariabehandlung gekommen und wieder in voller Remission entlassen worden.

über die Behandlung der Metalues abgehaltenen Referat hat NONNE neuerdings die Wirksamkeit der Malariatherapie hervorgehoben.

In der städtischen Irrenanstalt Dalldorf bei Berlin wurden die ersten Behandlungsversuche mit Malaria im Frühjahr 1922 in Angriff genommen; seither befindet sich dort die Malariatherapie in ausgedehnter Anwendung, wie aus den aus der Anstalt erschienenen Veröffentlichungen zu erkennen ist. Über die ersten Erfahrungen berichtete BRATZ Mitte 1923. Von 38 bis zum Abschluß des Berichtes behandelten Anstaltsparalytikern verschiedenen Stadiums und verschiedener Erscheinungsform zeigten 16 Fälle Vollremissionen mit Wiederherstellung der Arbeits- und Erwerbsfähigkeit. 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 am Schluß seiner Abhandlung die Absicht, bei gewöhnlichen Syphilitikern in geeigneten Fällen (positiver Liquorbefund, Paralysephobie) prophylaktisch Malariaimpfungen zu versuchen.

Nachher machte SCHULZE in einer in der Berliner psychiatrisch-neurologischen Gesellschaft im November 1923 über die Malariatherapie der Paralyse abgehaltenen Debatte über die Erfahrungen der Dalldorfer Irrenanstalt an einem Material von 168 mit Malaria behandelten Fällen Mitteilung; 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 mit Wiederkehr der früheren Berufsfähigkeit. Die Fälle wurden in dreimonatigen Abständen ärztlich kontrolliert. Von der Gesamtheit der 168 behandelten Fälle sind im ganzen 28, d. s. 17%, gestorben (19 Paralytiker und 9 Taboparalytiker), und zwar 4 während der Malariakur, 18 in den ersten 3 Wochen nach Beendigung der Behandlung, 5 nach 2 bis 10 Monaten. (Die Todesursachen waren bei 7 Fällen paralytische Anfälle, bei je 5 Fällen Dekubitus, bzw. Myodegeneratio cordis, bei 4 Pneumonie, bei 2 Fällen Ruhr, bei je 1 Fall Gangrän der Fußsohle, Zystopyelonephritis, Otitis media, subdurales Hämatom, Aortenruptur.)

SCHULZE hat zwei Jahre später über 450 mit Tertiana geimpfte Paralytiker der Irrenanstalt Dalldorf einen Bericht veröffentlicht. Zur Behandlung kamen alle Stadien und klinischen Formen der Krankheit. Eine statistische Bearbeitung der ersten 215 in der Zeit vom 12. Mai 1922 bis zum 31. Mai 1924 malariabehandelten und bis zum 1. April 1925 nachuntersuchten Fälle<sup>1</sup> ergab: 78, d. s. 36,2%, Vollremissionen mit völliger Berufsfähigkeit und -tätigkeit (zum Teil in verantwortungsvoller Stellung als Zollinspektor, Ingenieur, Oberarchitekt, Bankbeamter usw.), darunter eine große Reihe von Patienten mit einer Dauer der Remission von fast 3 Jahren; 29, d. s. 13,5%, Besserungen mit Defekt und mehr oder weniger herabgesetzter Arbeits- und Beschäftigungsfähigkeit; 65, d. s. 30,3%, Ungebesserte (darunter auch Fälle, bei denen die Malariakur infolge interkurrenter Erkrankung vorzeitig abgebrochen werden mußte); 43, d. s. 20%, im Laufe der Zeit Verstorbene (darunter ein verhältnismäßig großer Prozentsatz von Taboparalytikern).<sup>2</sup> Was die während oder nach der Kur erfolgten Todesfälle betrifft,

<sup>1</sup> Es waren dies lediglich männliche Paralytiker.

<sup>2</sup> Bemerkenswert ist noch die Feststellung SCHULZES hinsichtlich der durchschnittlichen Dauer des Anstaltsaufenthaltes der Paralytiker seit Einführung der Malariatherapie. Während im Jahre 1913 in der Dalldorfer Anstalt bei 97 männlichen Paralysen eine durchschnittliche Behandlungszeit

so konnte in keinem Falle die Malaria „als alleinige Ursache für den letalen Ausgang“ angenommen werden. Öfters wurde das Auftreten halluzinoseartiger Zustände beobachtet. In 3 Fällen traten im ersten Monate nach der Malariabehandlung tertiär-syphilitische Hauterscheinungen auf, die ohne jede Behandlung abheilten. Von Interesse ist die Mitteilung, daß die an Gehirnen von 113 unbehandelten Paralytikern, 75 mit Malaria vorbehandelten Paralysefällen und 38 auf andere Hirnkrankheiten und Psychosen sich verteilenden Fällen nach der SPATZschen Methode untersuchte Eisenreaktion folgendes ergab: Bei den ersteren Fällen fiel die Reaktion ausnahmslos stark positiv aus; hingegen bestand bei den 75 malariavorbehandelten Fällen „ein unterschiedliches Verhalten, indem bei 15 Gehirnen die Eisenreaktion so gut wie völlig negativ war, bei 33 Gehirnen eine schwache Eisenreaktion eintrat und nur bei 27 die für die Paralyse charakteristische starke Eisenreaktion in der Adventitia der Hirnkapillaren nachgewiesen werden konnte“; in den 38 nicht paralytischen Fällen war die Eisenreaktion vollständig negativ.

In der steiermärkischen Landesirrenanstalt Feldhof bei Graz befindet sich die Malariatherapie der Paralyse seit 1922 in ständiger Ausübung. WEEBER machte über die Ergebnisse von 50 in der Zeit 1922/23 behandelten, meist vorgeschrittenen Anstaltsparalytikern im Juni 1924 Mitteilung. Von diesen Fällen waren 14 bis zur Berufsfähigkeit remittiert, 16 wurden gebessert, 8 sind unbeeinflusst geblieben und 12 gestorben. Insgesamt wurden bis dahin 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 Einführung des Malariabehandlungsverfahrens — in den Jahren 1907 bis 1921 durchschnittlich 8 mehr oder weniger remittierte Paralysefälle entlassen werden konnten.

In Fortsetzung seiner Untersuchungen hat WEEBER neuerdings über eine größere Behandeltenzahl berichtet. Seine neuerliche Mitteilung ist von besonderem Interesse, weil er es hier unternommen hat, die therapeutischen Erfolge an vorgeschrittenen Fällen einer Irrenanstalt denen bei Frühfällen von Paralyse aus einer Nervenabteilung statistisch gegenüberzustellen. Ein Vergleich der Ergebnisse seiner ersten 100 malariabehandelten Fälle vorgeschrittenen Stadiums mit denen der ZINGERLESchen Nervenabteilung in Graz, in der hauptsächlich initiale Fälle zur Aufnahme kommen, ergibt: 15 weitgehende Besserungen im Material WEEBERS gegenüber 51 in dem ZINGERLES, 28 Besserungen in dem einen gegenüber 42 in dem anderen, 20 Unveränderte in dem ersten gegenüber 5 Ungebesserten in dem zweiten, 37 Todesfälle in dem ersten gegenüber 2 Verstorbenen in dem letzteren Material. In keinem der obduzierten Fälle WEEBERS konnten nach einer Malariabehandlung Spirochäten festgestellt werden. Es zeigt sich aus dieser Untersuchung erneut die Notwendigkeit der Einleitung der Malariatherapie im Frühstadium der Paralyse, zugleich aber auch die Möglichkeit der Erzielung bemerkenswerter Erfolge im vorgeschrittenen Stadium.

von 219 Tagen sich ergab, ist dieselbe 1923 nach Einführung der Malariakuren bei 243 aufgenommenen Paralytikern auf 140 Behandlungstage, 1924 bei 219 aufgenommenen Paralytikern auf 155 Behandlungstage im Durchschnitt gesunken. SCHULZE teilt in diesem Zusammenhang mit, daß bei einem Tagesverpflegungssatz von 4,50 M. sich für 1923 ein Ersparnis von 92.145 M., für 1924 von 67.276 M. oder 379 bzw. 307 M. pro Paralytiker ergab. Es stellt diese Feststellung gewiß einen wichtigen Hinweis auf die wirtschaftliche Auswirkung der Malariabehandlung der Paralyse dar.



In der psychiatrischen und Nervenlinik in Berlin wurde im Frühjahr 1922 mit der Malariabehandlung der progressiven Paralyse begonnen. JOSSMANN und STEENAERTS berichteten zuerst im November 1923 in einem in der Berliner psychiatrisch-neurologischen Gesellschaft gehaltenen Vortrage und nachher in einer ausführlichen Abhandlung 1924 über die einschlägigen Ergebnisse. Es wurden dort bis zur Zeit der letzteren Berichterstattung insgesamt 100 Paralytiker mit Malaria behandelt. Von diesen 100 Fällen zeigten 21 eine volle Remission mit Wiederaufnahme der Berufstätigkeit, sie boten nur noch Reste der Krankheit dar; 28 Fälle wiesen eine unvollständige Remission mit teilweiser Berufsfähigkeit auf, sie zeigten noch deutliche residuäre Defekte; 39 Fälle blieben unge bessert; 12 Fälle sind gestorben. Die Prozentzahl der Gebesserten betrug somit 49%. Eine besondere Auswahl der Kranken für die Malariabehandlung wurde nicht getroffen, es wurden — mit Ausnahme von besonders hinfälligen Patienten, ferner solchen mit dekompensierten Herzfehlern usw. — alle Formen und Stadien der Paralyse unterschiedslos herangezogen.

Die beiden Autoren heben hervor, daß sich ihre Abhandlung zur Aufgabe gestellt habe, zur Bewertung der Ergebnisse des Behandlungsverfahrens kritisch Stellung zu nehmen.<sup>1</sup> Sie legten sich die Frage vor, wie die beobachteten Remissionen zu erklären seien, bzw. ob ein post oder propter hoc vorliege. Um diese Frage zu beantworten, gingen 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 glaubten, diese von den klinischen Beobachtungen an Spontanremissionen ausgegangene und selbst in letzteren wohl nicht immer eine Bestätigung findende Begriffsbestimmung in den malariabehandelten Fällen zur Geltung bringen und als leitenden Gesichtspunkt für eine kritische Beurteilung der im Gefolge von Malariakuren sich einstellenden Remissionen zu dürfen; und sie haben dies getan, obwohl sie die letzteren bei der damals relativ kurzen Beobachtungszeit der von ihnen behandelten Fälle in ihrer Dauerhaftigkeit noch nicht entsprechend kennengelernt hatten, ungeachtet ihrer seinerzeit bis zu 49% günstigen Behandlungsergebnisse und ungeachtet des auf Grund vielfältiger Beobachtungen anderer Kliniken empirisch erfahrenen essentiellen Unterschiedes zwischen den nach Malariabehandlung einsetzenden und den spontanen Remissionen.<sup>2</sup> Die beiden Autoren argumentierten 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 Ausführungen der Einsicht in die (zweifellos auch in einem entsprechenden Teil ihrer Fälle

<sup>1</sup> In der an den oben erwähnten Vortrag von JOSSMANN und STEENAERTS in der Berliner psych.-neurol. Gesellschaft seinerzeit angeschlossenen Diskussion trat eine zu den „kritischen“ Ausführungen der beiden Berichterstatter durchaus kontrastierende Beurteilung der Ergebnisse des Malariabehandlungsverfahrens zutage.

<sup>2</sup> Auf die weitgehenden Unterschiede zwischen den Spontanremissionen bei der Paralyse und den nach Malariainpfbehandlung eingetretenen Remissionen wird in einem späteren eigenen Kapitel näher eingegangen.

erfolgte) tatsächliche Einwirkung der Malaria auf die Paralyse zu verschließen versuchten, 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 Verlaufe von Monaten sich entwickelnde Remission mit der Malariainokulation in ursächlichen Zusammenhang gebracht werden könne. Dabei wurde die schon damals gesicherte Erfahrungstatsache nicht gewürdigt, wonach es, neben der Gruppe von Fällen, in denen (in einem die Zahl der Spontanremissionen ganz wesentlich überschreitenden Prozentsatze) zwischen dem Abschluß der Malariainfektion und dem Einsetzen der voll ausgebildeten Remission ein längeres 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 Berufstätigkeit als praktisches Kriterium für die Güte einer Remission erschien ihnen einer „besonders kritischen Revision“ bedürftig, da hier „ein sozialer einem klinischen Gesichtspunkte substituiert wird“. Sie hielten es auch für notwendig, darauf hinzuweisen, daß „die Angaben und Beobachtungen bezüglich der Berufsfähigkeit starken subjektiven Schwankungen“ unterworfen sind.<sup>1</sup> Man konnte aus der Art der Betrachtung des Themas die weitgehende Beherrschung von dem altgewohnten Dogma der Unheilbarkeit der Paralyse erkennen, demzuleibe der Einsicht in die therapeutische Wirksamkeit der Malaria ein entsprechender Widerstand entgegengebracht und den Ergebnissen des Behandlungsverfahrens mit Vorurteil begegnet wurde. Man wird sich demgemäß nicht wundern, wenn die beiden Autoren in der Wirkung der Malariatherapie nichts mehr als „ein schnelleres Abklingen der Exazerbationen“,<sup>2</sup> bzw. ein schnelleres Hinüberleiten der „akuten Krankheitsbilder in ein weniger akutes Stadium“ erblickten, eine mit den Tatsachen in grundsätzlichem Widerspruche befindliche Auffassung, 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 beiden Autoren haben mit Recht postuliert, daß auch pathologisch-anatomische und serologische Untersuchungen eingreifen sollten. Nun ist es schon auf Grund vielfacher Untersuchungen genügend

<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.

<sup>2</sup> Es ist hier noch zu fragen: Was verstehen die beiden Autoren 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 (zum Unterschied von den gewöhnlich passageren Spontanremissionen) nach übereinstimmender Erfahrung der Autoren, die über einen längeren Beobachtungszeitraum verfügen, in einer sehr großen Anzahl der Fälle erfolgt.

erwiesen, daß bei der Malariabehandlung der Paralyse die klinischen Remissionen mit einer weitgehenden Rückbildung der morphologischen Hirnvorgänge und mit einem allmählichen Rückgang der serologischen Reaktionsverhältnisse zu normalen oder annähernd normalen Befunden einhergehen.

Im Berliner städtischen Krankenhaus „Am Urban“ hat PLEHN die Malariabehandlung der Paralyse Ende 1921 eingeführt. Er teilte anlässlich einer im November 1923 in der psychiatrisch-neurologischen Gesellschaft in Berlin über die Malariatherapie der Paralyse abgehaltenen Debatte mit, daß er anfangs bezüglich der therapeutischen Erfolge „äußerst skeptisch“ gewesen war, sich aber inzwischen an der Hand eines Behandlungsmaterials von 40 fast durchgehend schweren, vorgeschrittenen Anstaltsparalytikern, die zum Teil schon seit Jahr und Tag in der Dalldorfer Irrenanstalt in Pflege gestanden waren, von den Vorteilen dieser Behandlungsmethode überzeugt hatte. Die von ihm erzielten Ergebnisse stimmten mit den meisten an gemischtem Krankenmaterial gemachten Erfahrungen auch im Zahlenverhältnis der vollkommenen und unvollkommenen Remissionen weitgehend überein, obwohl in PLEHNS Material sich erheblich mehr Schwerkranke befanden. Er berichtete über ein Drittel Vollremissionen, ein Drittel deutliche Besserungen und ein Drittel Versager. Die Wirkungsweise erstreckte sich fast ausschließlich auf die psychischen Erscheinungen, doch kehrten zweimal die vorher fast starren Pupillen zu prompter Reaktion zurück. Von den 7 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. Bei 5 von den unbeeinflußt gebliebenen Fällen konnten nur 5 bis 7 Fieberanfälle abgewartet werden, ein sechster der Fälle wurde zweimal geimpft und entfieberte beide Male vorzeitig spontan. Die Impfmalaria zeigte bei den vorgeschrittenen Fällen keinen leichten Verlauf, doch war der Enderfolg dadurch nicht gefährdet.

In einer späteren Mitteilung 1924 führte PLEHN die von ihm gemachten Beobachtungen noch näher aus und äußerte sich dahin, 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 in seinem Material vervollkommnete sich der Erfolg in den Monaten nach der Behandlung und zeigte Dauerhaftigkeit.<sup>1</sup>

In der psychiatrischen Klinik in München befindet sich die Malariabehandlung der Paralyse seit Mitte 1922 in Verwendung. Die therapeutischen Erfolge hat zuerst FLECK in einer Publikation aus dem Jahre 1925 unter Heranziehung von 55 Paralysefällen aller Stadien und Erscheinungsformen, die bis Anfang 1924 behandelt worden waren, zusammengestellt. Er teilt die Ergebnisse in vier Gruppen ein: Die erste Gruppe umfaßt die gut Remittierten und wieder berufsfähig Gewordenen in der Zahl von 16 Fällen, d. s. 29,1%; die zweite die unvollständig Remittierten und im häuslichen Milieu Befindlichen in der Zahl von 6, d. s. 10,9%; die dritte die weiterhin Anstaltsbedürftigen in der Zahl von 27, d. s. 49,1%; die vierte die Verstorbenen in der Zahl von 6 Fällen, d. s. 10,9% (wovon bei 3,6% ein Zusammenhang mit der Malariainfektion angenommen wird). Unter den Remittierten stellten die expansiven Formen die Mehrheit dar. Es waren

<sup>1</sup> In späteren Mitteilungen hat sich PLEHN vornehmlich mit biologischen und parasitologischen Fragen der Impfmalaria beschäftigt.

aber auch demente Kranke remissionsfähig.<sup>1</sup> FLECK bestätigt die Erfahrung, daß die Malariabehandlung „einen durchaus günstigen Einfluß“ auf die paralytischen Anfälle hat. Bei 22 Fällen seines Materials wurden vor der Kur derartige Anfälle beobachtet. Nach Abschluß der Behandlung traten sie nicht mehr auf. Von den weiteren körperlichen Erscheinungen besserten sich unter der Malariakur die Sprach- und Schreibstörungen seiner Fälle „in oft geradezu auffälliger Weise“. Auch die serologischen Reaktionen wurden günstig beeinflusst, es bestand jedoch kein strenger Parallelismus zwischen den Änderungen derselben und dem klinischen Befunde.<sup>2</sup>

Ein Jahr später ist aus der gleichen Klinik eine statistische Ergänzung des früheren Berichtes unter Zugrundelegung von 50 weiteren malaria-behandelten Fällen von GERATOVITSCH 1926 veröffentlicht worden. Aus der Berechnung des neuerlichen Materials haben sich 32,7% guter Remissionen mit völliger Berufsfähigkeit, 15,4% teilweise arbeitsfähiger und nach Hause entlassener Fälle mit Defekten, 32,7% anstaltsbedürftig gebliebener und 19,2% verstorbener Fälle ergeben. Bei einer eigens darauf gerichteten Untersuchung war ein besonderer Einfluß des Lebensalters auf den Behandlungserfolg nicht festzustellen. Vorausgegangene spezifische Kuren der Lues spielten bei den Remissionsergebnissen der Malariabehandlung keine Rolle. Die erzielten Remissionen hatten Dauerhaftigkeitscharakter.

An der psychiatrischen Klinik in Innsbruck wird unter Leitung MAYERS die Malariabehandlung der Paralyse seit August 1922 geübt. Wie MAYER 1923 und UNTERSTEINER aus dieser Klinik 1924 mitteilten, waren die Ergebnisse befriedigend. Von 40 Fällen wurden nach der seinerzeitigen Veröffentlichung des ersteren bei 29 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 zeigten damals bereits durch ungefähr ein Jahr eine sehr gute Remission und waren vollkommen berufsfähig. Von den restlichen 22 Patienten gingen einige einer leichteren Berufstätigkeit nach, während bei den übrigen die anhaltende Besserung nicht zur Berufsfähigkeit gediehen war. Die weiteren Fälle blieben ungebessert, davon starben sechs während einer  $1\frac{3}{4}$  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 Berichte 40 abgeschlossene Fälle zur Betrachtung bezüglich der Behandlungsergebnisse. Davon waren 8 Fälle bei der Entlassung „in einem weitgehend gebesserten,

<sup>1</sup> Warum FLECK in diesen Fällen wegen der erreichten Besserung die Demenz als solche in Frage stellen möchte und sich „geradezu veranlaßt“ sieht, hier von einer „paralytischen Pseudodemenz“ zu sprechen, ist ganz und gar unverständlich. Ist denn die Auffassung von der Unausgleichbarkeit des Demenzzustandes irgendwie erwiesen? Ist nicht der Demenzbegriff klinisch und psychologisch unklar genug, als daß es begründet wäre, ihn durch das Beiwort „Pseudo“ noch unbestimmter zu machen?

<sup>2</sup> Diese Angabe bezieht sich offenbar vornehmlich auf die erste Zeitperiode nach der durchgeführten Behandlung.

einer Heilung gleichkommenden Zustände“; 7 weitere Fälle wurden gebessert entlassen; 14 Fälle verblieben noch in Anstaltspflege, darunter waren 4 Fälle zwar weitgehend gebessert, konnten aber wegen äußerer Verhältnisse nicht zur Entlassung kommen; 9 Fälle starben, wobei in keinem Falle die Malaria als direkte Todesursache in Frage kam. In einem zweiten, 1925 erschienenen Berichte werden von HERRMANN die Ergebnisse von weiteren 55 mit Malaria behandelten Paralytikern statistisch betrachtet. Von diesen kamen 11 Fälle in eine derart weitgehende Remission, daß sie nach HERRMANN als geheilt zu betrachten waren; 14 Fälle wurden gebessert entlassen; 9 Fälle wurden wohl gebessert, verblieben aber aus äußeren Gründen noch in Anstaltspflege; 11 Fälle blieben unbeeinflusst und 10 sind gestorben. Es ergaben sich also zusammen 34, d. s. ungefähr 60% günstige Beeinflussungen durch die Therapie. HERRMANN hat schon in seiner ersten Mitteilung zur Beurteilung der verhältnismäßig geringeren Prozentzahl an vollen Remissionen angeführt, daß in der Prager deutschen psychiatrischen Klinik zwecks Erhaltung des Malariastammes fast alle Fälle ausnahmslos zur Impfung herangezogen wurden und so ein sehr gemischtes Behandlungsmaterial resultierte. Auch die letztgenannten 55 Fälle enthielten zumeist vorgeschrittene Stadien, nur 10 derselben stellten Initialformen dar. PÖTZL hebt in einer früheren Veröffentlichung auf Grund der gemachten Erfahrungen hervor, daß die Malariatherapie als die souveräne Behandlungsmethode der Paralyse anzusehen ist.<sup>1</sup>

An der Leipziger psychiatrischen Klinik wurde mit der Malariabehandlung der Paralyse schon 1921 begonnen, doch konnten damals wegen geringen Paralytikermaterials und Unmöglichkeit der Fortführung des Malariastammes nur 7 Fälle geimpft werden. Im Juli 1923 wurde, nachdem von der Wiener Klinik ein sicherer Tertianastamm zur Verfügung gestellt worden war, die Therapie wieder aufgenommen und seither weitergeführt. In einer anfangs 1924 aus dieser Klinik von GRAF veröffentlichten Mitteilung wird über die damals erzielten Ergebnisse berichtet. Es wurden von den 7 Fällen des Jahres 1921 einer wegen unsicherer Diagnose und von den seit 1923 behandelten 12 Fällen fünf wegen kurzer 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 Verlaufe der Malariainfektion wurden nicht beobachtet. Von den 1921 behandelten 6 Paralytikern hielt zur Berichtszeit die Remission in 3 Fällen unverändert an.

Aus der städtischen Irrenanstalt in Breslau hat 1926 KASPEREK über die Ergebnisse von 89 seit Herbst 1923 ohne Auswahl der Malariatherapie unterworfenen Paralytikern berichtet. Die Beobachtungsdauer erstreckte sich hier bis zu 2½ Jahren; sie betrug mindestens sechs Monate. Zur Beurteilung der Erfolge hat K. sein Material folgendermaßen eingeteilt: Eine Gruppe der sozial Brauchbaren, bzw. guten Remissionen im Ausmaß von 29,2%, davon 9% Vollberufsfähige und 20,2% bedingt Berufsfähige; eine Gruppe der sozial Indifferenten, bzw. zuhause haltbaren und tätigen Fälle in der Zahl von 28,1%; eine Gruppe der sozial Unbrauchbaren, bzw. unver-

<sup>1</sup> Unter Anregung der Ergebnisse der deutschen psychiatrischen Klinik in Prag ist die Malariabehandlung der Paralyse auch in den tschechischen Kliniken, bzw. Anstalten zur Einführung gekommen. Es sind auch aus denselben inzwischen einschlägige Mitteilungen erschienen.

änderten (24,7%) und verstorbenen (18%) Fälle. Der Autor erblickt seine gegenüber den Ergebnissen anderer Autoren weniger günstigen Erfolge in der Eigenart des Irrenanstaltsmaterials. Die Todesfälle betrafen im allgemeinen weit vorgeschrittene und bettlägerige Kranke. Ein Vergleichsmaterial von 89 nicht malariabehandelten Paralytikern aus den Jahren 1920 bis 1923, also gleichfalls aus einer Beobachtungszeit von zirka 2½ Jahren, ergab 6,7% spontane Remissionen (d. s. weniger als ein Viertel der Remissionszahl der behandelten Paralytiker), 52,8% (d. s. fast dreimal so viel) Todesfälle und 40,5% anstaltsbedürftig gebliebene Fälle.

Es sind noch aus einer ganzen Reihe anderer deutscher psychiatrischer Kliniken und Irrenanstalten, die therapeutische Malariaimpfungen bei der Paralyse ausgeführt haben, durch verschiedene Autoren lesenswerte Abhandlungen und Berichte über ihre Behandlungsergebnisse — allerdings zumeist an kleinerem Material und nach relativ kurzer Beobachtungszeit — veröffentlicht worden. Es kann gesagt werden, daß dieselben mit den Behandlungsergebnissen der vorher angeführten Autoren je nach der Natur und dem Krankheitsstadium des verwendeten Paralysematerials in den wesentlichen Punkten übereinstimmen.

Ein überaus großes Ausmaß hat (besonders in den letzten Jahren) die Zahl der Veröffentlichungen angenommen, die aus den verschiedensten Kliniken und Irrenanstalten in allen anderen Staaten Europas, aus verschiedenen Orten in Nord- und Südamerika, aus Südafrika, Holländisch-Indien und Japan über die Erfolge der Malariatherapie der Paralyse vorliegen. Es soll im folgenden eine — nach vorher erörterten Gesichtspunkten ausgewählte — Reihe dieser Publikationen wiedergegeben werden.

In der Provinzial-Irrenanstalt Santpoort bei Amsterdam hat GANS schon im Oktober 1921 mit der Malariabehandlung der Paralyse begonnen und übt sie seither ständig. Er teilte seine ersten Ergebnisse 1922 und 1923 mit. Von 17 behandelten Paralytikern wurden 5 wieder berufsfähig, 4 wurden wesentlich, 1 nur wenig gebessert, 7 blieben unverändert. Ein Fall starb während der Behandlung. Es waren die meisten Fälle des Behandlungsmaterials bereits in einem chronischen, vorgeschrittenen Stadium. Trotzdem war in der Mehrheit derselben ein günstiger Einfluß der Malariatherapie zu erkennen, was — wie GANS hervorhebt — 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 Malariaimpfung bilden, eine Feststellung, die wir bestätigen können.

In einer späteren Mitteilung (1927) berichtet GANS von 45 malariabehandelten Paralytikern der gleichen Anstalt. Davon zeigten 14 Fälle volle Remissionen mit Wiederaufnahme der früheren Berufstätigkeit, 10 Fälle deutliche Besserungen, 10 weitere Fälle wurden stationär. Es wurde neuerlich festgestellt, daß auch Patienten in vorgeschrittenen Stadien durch die Therapie beeinflußt wurden. Der Zustand der durch die Kur nicht gebesserten Kranken war ein günstigerer als der der nicht behandelten. Der Autor äußert auf Grund seiner Beobachtungen die Ansicht, daß man alle Paralysefälle mit Malaria behandeln muß, da wir keine andere derart erfolgsversprechende 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 1924 erschienenen

Abhandlung die Ergebnisse von 40 behandelten Fällen. In 10 von diesen Fällen (d. s. 25%) hat sich bald nach Abschluß der Kur eine gute Remission mit Wiedererlangung der Berufsfähigkeit etabliert. In 12 Fällen (d. s. 30%) ist erst während eines längeren Klinik- bzw. Anstaltsaufenthaltes in langsamer allmählicher Entwicklung die ausgesprochene Remission zur Ausbildung gekommen. 9 Fälle (d. s. 22,5%) wurden nicht gebessert und verblieben in der Anstalt. 9 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 hochgradiger Erregung und foudroyantem Verlaufe 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.

Eine kurze Zeit zuvor (gegen Ende 1921) ist auch an der psychiatrisch-neurologischen Klinik Valeriusplein in Amsterdam die Malariatherapie der Paralyse zur Einführung gekommen. In einer anfangs 1927 aus dieser Klinik von JANZEN veröffentlichten Mitteilung wird über das gesamte (bis September 1926 katamnestisch verfolgte) Behandlungsmaterial Bericht erstattet. Dieses umfaßt 27 malariabehandelte Paralysefälle aus der Zeit Oktober 1921 bis März 1924 und weitere 10 Behandlungsfälle aus der Zeit März 1924 bis Jänner 1926. Bei den 27 Fällen der älteren Behandlungsserie ergibt die jetzige statistische Zusammenstellung 7 andauernde, bzw. zur Berichtzeit 2½ bis 6 Jahre alte, gute Remissionen mit wiedererlangter früherer Berufsfähigkeit, einen Fall von Besserung mit seinerzeitiger Entlassung aus der Anstalt, 8 Ungebesserte, 10 Verstorbene, 1 Fall mit fehlender katamnestischer Auskunft über den weiteren Verlauf. Was die 10 Fälle aus der späteren Behandlungsserie betrifft, so ist nur 1 Fall ad exitum gekommen, 2 blieben ungebessert, 6 Fälle hingegen zeigten (zur Berichtzeit bis über 2½ Jahre anhaltende) gute Remissionen mit Wiederkehr der vorherigen Berufsfähigkeit und ein weiterer Fall wurde im gebesserten Zustand entlassen. Wenn man eine frühere Veröffentlichung aus der gleichen Anstalt in Betracht zieht, so kann man sagen: Es hat sich hier die Erfahrung in deutlicher Weise bestätigt, daß es (besonders in vorgeschrittenen Fällen) bei der Malariatherapie der Paralyse oft einer längeren Beobachtungsdauer bedarf, bevor über das Ausmaß und den Grad des in Anbetracht der Nachwirkung der Kur noch möglichen therapeutischen Erfolges geurteilt werden kann.

In der Provinzial-Irrenanstalt in Ancona wurden schon im August 1922 Behandlungsversuche mit Malaria in Angriff genommen, jedoch mangels eines geeigneten Plasmodienstammes bald unterbrochen und erst im Mai 1923 wieder aufgenommen. DE PAOLI berichtet 1927 über die seitherigen Behandlungsergebnisse von 35 Paralysefällen. Davon wurden 12 Fälle wieder berufsfähig, 10 gebessert, 6 blieben stationär, 7 sind gestorben. Die Besserung der psychischen Störungen ist der somatischen gewöhnlich vorausgegangen. In 3 Fällen wurde eine Wiederkehr der Lichtreaktion der Pupillen beobachtet. Gegenüber den Spontanremissionen weist PAOLI auf

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

die Intensität und Dauer der therapeutischen Remissionen sowie auf die Liquorveränderungen hin.<sup>1</sup>

An der Klinik für Nerven- und Geisteskrankheiten in Rom befindet sich die Malariabehandlung der Paralyse seit Ende 1923 unter Leitung MINGAZZINI in Anwendung. Eine erste Mitteilung machte MINGAZZINI im September 1924 in der Naturforscherversammlung in Innsbruck; er berichtete damals über die Ergebnisse von 20 malariabehandelten Fällen. Von diesen zeigten 8 Fälle eine volle Remission mit Wiederkehr der Berufsfähigkeit und 5 Fälle eine beträchtliche Besserung. Seither hat sich sein Behandlungsmaterial — wie aus einer anfangs 1927 erschienenen Publikation zu entnehmen ist — auf zirka 150 Paralysefälle erhöht. Zwei Fünftel der Fälle ergaben derartige Besserungen, daß man nach MINGAZZINI Bericht von wahrer klinischer Heilung sprechen kann, und zwar nicht nur im psychischen, sondern auch im neurologischen Sinne. Die Besserungen kamen manchmal erst 2 bis 5 Monate nach der Kur zur Entwicklung. Zwei weitere Fünftel des Materials, hauptsächlich Fälle mit vorgeschrittener Demenz, blieben unverändert, es verschwanden höchstens die Größen- und hypochondrischen Ideen. Ein Fünftel der Fälle zeigte keine Besserung, eher eine Verschlimmerung, mehrere dieser Fälle sind nach kurzer Zeit gestorben; dieser Ausgang fand sich bei Paralytikern von zirka 60 Jahren, bei Kranken mit allgemeiner Astenie und bei galoppierenden Formen der Paralyse. Verwirrheitszustände während der Kur, interkurrente Gesichts- und Gehörshalluzinationen, paranoide Entwicklungen gaben keine schlechte Prognose ab. Die Liquorreaktionen erfuhren nach der Behandlung eine zunehmende bedeutende Besserung.

Aus der Provinzirrenanstalt Mombello bei Mailand berichtet BRAVETTA 1926 über die Ergebnisse zweijähriger Malariabehandlung der progressiven Paralyse in einer sehr ausführlichen, durch sorgfältige Darstellung der Krankheitsgeschichten und eingehende Berücksichtigung parasitologischer Fragen ausgezeichneten Abhandlung. Es kamen 114 Fälle zur Behandlung. Davon zeigten 36, d. s. 31,58%, gute Remissionen mit Wiederkehr der Berufsfähigkeit, 10, d. s. 8,77%, mäßige Remissionen, 26, d. s. 22,8%, blieben unbeeinflußt, 42, d. s. 36,85%, sind gestorben. Unter den Todesfällen erfolgten 4, d. s. 3,4%, im Anschluß an die Kur, und zwar je einer an Lungen-, an Darmaffektion, an Herzschwäche und an Icterus gravis. Öfters wurden während der Fieberperiode amentiaartige und paranoide Zustandsbilder beobachtet, die in Heilung übergingen. Von den guten Remissionen waren 16 Fälle vollständig geheilt, die weiteren 20 konnten ihre Beschäftigung gleichfalls wieder aufnehmen, wiesen aber noch leichte Intelligenzdefekte auf. Die 10 mäßig gebesserten Fälle waren im Rahmen der Anstalt arbeitsfähig. Bei günstiger Auswahl des Materials dürften nach BRAVETTA im Durchschnitte 52% guter Remissionen zu erreichen sein. Der Behandlungserfolg stellte sich in den günstigsten Fällen schon während der Kur ein, in den anderen meist nach einigen Wochen, selten erst nach einigen Monaten. Die Liquorreaktionen erfuhren beinahe konstant eine früher oder später

<sup>1</sup> Auffallend ist die Angabe DE PAOLIS, wonach von zwei verschiedenen Plasmodienstämmen, die er verwendete, die mit dem einen Stamm erzielten Remissionen bessere gewesen seien, als die mit dem anderen, obwohl beide Stämme gleich hohe und vollkommen typische Fieberanfalle herbeiführten. Wir haben ein derartig unterschiedliches Verhalten in unserem zahlreichen Behandlungsmaterial, in dem bisher drei verschiedene Plasmodienstämme in vielen Passagen zur Anwendung gelangten, niemals beobachtet.



einsetzende Besserung; die Wassermannsche Reaktion der Zerebrospinalflüssigkeit wie auch des Serums zeigte jedoch ein resistentes Verhalten. In den Gehirnen von nach der Malariakur interkurrent verstorbenen Paralytikern fanden sich die histologischen Erscheinungen der sogenannten stationären Paralyse und hatte die Spirochätenuntersuchung ein negatives Resultat ergeben.

Aus anderen italienischen Kliniken und Irrenanstalten haben noch AGUGLIA und A'BUNDO, BECCADELLI, CARDILLO, CORTESI, DANTE, GORIA, PASTROVICH, SANTANGELO, SCARPINI und BEFANI, WEISS u. a. über günstige Erfahrungen mit der Malariabehandlung der Paralyse berichtet.

Im „St.-Hans-Hospital“ in Kopenhagen wird die Malariabehandlung der Paralyse seit Anfang 1923 geübt. ASKGAARD hat die ersten Ergebnisse 1924 bekanntgegeben. Von 37 im Laufe der ersten Jahre mit künstlicher Malariainfektion behandelten Paralytikern zeigten 12 Fälle eine volle Remission mit vollkommener Arbeitsfähigkeit, 6 eine unvollkommene Remission, 12 blieben unverändert, einer verschlechterte sich und 2 sind im paralytischen Anfall gestorben. Bei Berücksichtigung des Umstandes, daß der „Malaria-stamm in 6 Fällen nicht mehr ganz einwandfrei war“, konnte ASKGAARD die Zahl der Besserungen seines Materials insgesamt mit 65% annehmen. — Im Jahre 1927 berichtete ASKGAARD über günstige Resultate ähnlicher Art an der Hand von 160 malariabehandelten Paralysefällen. ASKGAARD untersuchte auch an seinem Material die Lebensdauer der Paralytiker vor und seit der Malariabehandlungszeit. Vor derselben stellte er für das erste Jahr etwa 40 bis 60%, für das zweite Jahr 62 bis 75%, für das dritte 72 bis 85% Todesfälle fest; hingegen sind nach Einführung der Malariatherapie im ersten Jahr 6%, im zweiten 15%, im dritten 33% ad exitum gekommen.

Aus der Zentralanstalt für Geisteskranke in Helsingfors hatte DONNER anfangs 1925 über die Ergebnisse der dort in Verwendung befindlichen Malariabehandlung der Paralyse folgende Zusammenstellung veröffentlicht: 30% der Fälle zeigten eine mit Wiederkehr der Berufsfähigkeit verbundene Remission, 43% boten eine wesentliche Besserung dar, 16% eine geringgradige Besserung mit Entlassung aus der Anstalt, 10% starben. Mit der psychischen Besserung ging meist eine körperliche einher.

Aus der psychiatrischen Universitätsklinik in Lund wurde im Jahre 1926 von LOBERG über 45 malariabehandelte Paralytiker Mitteilung gemacht. Diese Veröffentlichung ist vom Gesichtspunkte der therapeutischen Dosierung der Fieberanfalle von besonderem Interesse. LOBERG teilt sein Material in zwei Gruppen ein. Die eine umfaßt 22 Patienten, die 9 bis 12 Malariaanfalle hatten, die zweite betrifft die übrigen 23 Fälle, die 13 bis 16 Fieberattacken durchmachten. Die erste Gruppe wies 8 sehr gute und 4 gute Remissionen auf; die zweite ergab nur 2 sehr gute und 5 gute Remissionen, von welcher letzteren noch 3 rezidierten. Dazu kommt noch, daß in der ersten Gruppe nur 5 inzipiente Fälle, in der zweiten dagegen 7 sich befanden. Das Ergebnis des gesamten Behandlungsmaterials gestaltete sich folgendermaßen: Sehr gute Remissionen fanden sich in 10 Fällen (22,2%); gute Remissionen in 9 Fällen (20%), wovon jedoch — wie vorher erwähnt — 3 rückfällig wurden; etwas gebessert oder ungebessert waren 13 Fälle (28%); eine Verschlimmerung zeigten 6 Fälle (13,3%); gestorben sind 7 Fälle (15,6%). LOBERG schreibt sein im Vergleich zu den Behandlungserfolgen anderer Autoren verhältnismäßig bescheideneres Resultat der relativ großen Zahl im vorhin hoffnungsloser Fälle in seinem Material zu. Offenbar spielt hier noch die in einem Großteil der Fälle erfolgte Überdosierung der Fieberanfalle eine Rolle.

In England sind die Behandlungsversuche mit Malaria bei der Paralyse zuerst in der Irrenanstalt Whittingham im Juni 1922 unternommen worden.<sup>1</sup> GRANT berichtete 1923 über die ersten Beobachtungen an 40 Paralytikern der Anstalt. Die in dieser Publikation mitgeteilten Ergebnisse waren: 3 Fälle wurden wieder berufsfähig; 3 weitere Patienten, die vorher unrein und verwahrlost waren, änderten nach der Behandlung ihr Verhalten und zeigten sich gebessert; 2 vorher bettlägerige Kranke wurden wieder bewegungsfähig; 6 Kranke starben. Es waren also die Resultate zunächst noch recht bescheiden, wenn auch der Autor angab, daß fast in jedem Falle seines — offenbar vorgeschritteneren — Materials irgend ein Vorteil durch die Behandlung erzielt worden war. Allenfalls war gegenüber den schon damals übereinstimmend günstigen Erfahrungen der meisten Autoren dieses — wengleich vorläufige — Ergebnis sehr auffallend. — Gegen Ende des Jahres 1924 ist aus der Whittinghamschen Irrenanstalt 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 Paralysefällen — die in der ersten Mitteilung berichteten Beobachtungen waren seinerzeit anscheinend noch von sehr kurzer Dauer — schilderten. Von diesen 50 Fällen zeigten 7 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; 3 Fälle standen zur Zeit der Abfassung der Publikation noch in Behandlung; 7 Fälle starben. Die Remissionen stellten sich meist nicht gleich nach Beendigung der Malariatherapie, sondern erst nach einem gewissen Zeitintervall und in allmählicher Entwicklung ein. — Im Jahre 1926 ist aus der gleichen Anstalt eine dritte einschlägige Publikation von GRANT und SILVERSTON veröffentlicht worden, in der von 78 malariabehandelten Fällen berichtet wird. In dieser Mitteilung kommen die beiden Autoren auf Grund eigener Beobachtung und allgemeiner Betrachtungen zu dem Ergebnis, daß die Malariatherapie von den bisher bekannten die beste Behandlungsmethode der progressiven Paralyse ist und ein sicheres Verfahren darstellt, wenn die nötigen Vorsichtsmaßregeln berücksichtigt werden. Volle Remissionen haben sie bei allen Formen der Krankheit beobachtet, besonders häufig bei der expansiven und der dementen Form. Bei den nicht zur vollständigen Remission gelangenden Fällen konnte eine weitgehende geistige und körperliche Besserung und Verlängerung der Lebensdauer erzielt werden. — Eine Gegenüberstellung der 3 Veröffentlichungen macht es — wie sich schon anderorts zeigte — wiederum offenbar, daß mit zunehmender Erfahrung selbst bei gleichem (und überdies vorgeschrittenerem) Krankenmaterial bessere Resultate mit der Malariabehandlung der Paralyse erzielbar sind.

In dem „West End Hospital“ wurde anfangs 1923 mit der Malariabehandlung der Paralyse begonnen. WORSTER-DROUGHT und BECCLE teilten Ende 1923 die Ergebnisse mit. Es wurde ausschließlich Malaria tertiana zur Überimpfung verwendet. Bis zum Abschluß der Publikation haben die Autoren im ganzen 14 Paralysefälle behandelt. Davon zeigten 11 Fälle in einem relativ frühen Stadium der Krankheit durchwegs Remissionen, und zwar verschiedenen Grades: In 3 Fällen erfolgte eine volle Remission mit Wiederkehr der früheren Berufsfähigkeit, in 4 weiteren Fällen eine wesentliche

<sup>1</sup> Bald darauf kam die Malariabehandlung der Paralyse in rascher Folge in den meisten englischen Anstalten zur Anwendung.

und in den übrigen 4 Fällen eine leichte Besserung. Von den beiden vorgeschrittenen Fällen, die sich anscheinend im Terminalstadium befanden und mehr zum Zwecke des Vergleiches herangezogen wurden, bot 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. In einem Fall von Paralyse auf dem Boden einer kongenitalen Lues blieb der Erfolg aus. Die Autoren bestätigen die Erfahrung, daß die Vollkommenheit der Resultate meist nicht unmittelbar nach dem Abschluß der Malariabehandlung, sondern allmählich nach einem gewissen Zeitintervall in Erscheinung tritt.

In dem „National Hospital“ in London und in der Irrenanstalt Dartford werden seit Mitte 1923 Paralytiker mit Malariainpfung behandelt. MACBRIDE und TEMPLETON veröffentlichten die ersten Behandlungsergebnisse in einer 1924 erschienenen ausführlicheren Abhandlung. Es wurden 18 abgeschlossene Fälle einer Betrachtung zugrunde gelegt. Von diesen zeigten 11 Fälle eine durchschnittliche Krankheitsdauer von 10 Monaten, 5 vorgeschrittene Fälle eine solche von 4 Jahren, 2 Fälle waren juvenile Paralysen. Von den 11 Fällen scheiden 2 aus der Betrachtung aus, weil sie einen letalen Ausgang nahmen, bevor noch die Malariabehandlung zu irgend einer Wirksamkeit gelangen konnte. Von den 9 übrigen Fällen zeigten 3 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 erwähnenswert, 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. 3 weitere Fälle boten eine bemerkenswerte Besserung dar, die zur Zeit der Beobachtung in körperlicher Hinsicht vielleicht ausgeprägter war als in psychischer. 2 Fälle wiesen einen leichten Grad von Besserung auf; in dem einen trat schon 2 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 Zystitis und der Kranke starb vier Monate später an dieser interkurrenten Erkrankung; in dem anderen Falle blieb die Besserung anhaltend. Ein Fall blieb unbeeinflusst. Von den 5 vorgeschrittenen Fällen starb ein Fall während der Kur; hingegen boten 4 Fälle, von denen einer nur 5 und ein anderer bloß 7 Malariaanfalle durchmachte, ziemlich ausgesprochene Besserungen dar. Einer dieser Fälle rezidierte jedoch nach etwa 3 Monaten, während bei den 3 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 4 Monaten abgeschlossenen Malariabehandlung eingestellt haben. Die zwei juvenilen Paralysen blieben unbeeinflusst. Bemerkenswert ist das Alter in den behandelten Fällen; fünf waren im Alter von 53 bis 58 Jahren, einer der vorgeschrittenen Fälle hatte ein Alter von 60 Jahren; alle diese Fälle finden sich unter den durch die Behandlung erzielten Besserungen. — MACBRIDE und TEMPLETON beklagen die verhältnismäßig geringe Zahl ihrer Erfolge gegenüber denen anderer Autoren

und glauben dies darauf zurückführen zu sollen, daß vielleicht 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 größeren Erfahrungsmaterials von Zeit zu Zeit an einem kleineren (etwa die gleiche Krankenzahl wie die der beiden Autoren enthaltenden) Ausschnitt desselben festgestellt werden können.

Über Beobachtungen an einer größeren Reihe malariabehandelter Paralytiker aus fünf verschiedenen englischen Irrenanstalten<sup>1</sup> berichteten YORKE und MACFIE (Liverpool) zuerst in einer Veröffentlichung aus dem Jahre 1924. Es wurden in derselben 84 behandelte Paralysefälle nach verschiedenen Gesichtspunkten verarbeitet. Die klinischen Ergebnisse waren folgende: In 23 Fällen erfolgte eine so weitgehende körperliche und geistige Remission, daß es zur Wiederkehr der Berufsfähigkeit bzw. Berufstätigkeit kam. In 17 Fällen trat sowohl in körperlicher als auch in psychischer Hinsicht eine deutliche Besserung ein. In 10 Fällen ist es zu einer beträchtlichen somatischen Besserung gekommen, während der geistige Zustand sich noch nicht veränderte. 20 Fälle blieben ungebessert; es befanden sich dieselben in einem derartigen Stadium der Erkrankung, daß (nach Äußerung der Autoren) bei gewöhnlichem Verlauf bezw. ohne Behandlung mehrere dieser Fälle inzwischen ad exitum gelangt wären. Die restlichen 14 Fälle sind nach der Behandlung gestorben. — In einer späteren Veröffentlichung 1926 wurden von YORKE 299 mit Malaria behandelte Paralytiker aus den gleichen 5 Irrenanstalten einer Betrachtung unterzogen. Die therapeutischen Ergebnisse bewegten sich bei diesem Material in ungefähr gleichem Rahmen wie beim vorher angeführten. Gute bzw. volle Remissionen mit Wiederkehr der Berufsfähigkeit stellten sich in 70 Fällen, d. s. 23,4% ein, ein Prozentsatz, der als beträchtlich gelten kann, wenn man in Erwägung zieht, daß es sich um reine Anstaltsfälle handelt. In einer Anzahl dieser Fälle zeigte zur Berichtszeit die Remission bereits eine Dauer bis zu 3 Jahren und darüber. Die Zahl der Verstorbenen dieses Materials betrug seit Beginn der Behandlungsversuche (Mitte 1922) in den betreffenden Anstalten bis zur statistischen Zusammenstellung (Anfang 1926) insgesamt 72, d. s. 24,08%. Die übrigen 157 Fälle rekrutierten sich aus bedeutend Gebesserten, leicht Gebesserten und Unveränderten. YORKE hebt 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 Anstalten kein Paralysekranker

<sup>1</sup> Es sind dies folgende Anstalten: Whittingham, Winwick, Belfast, Rainhill und Sheffield. Es ist zu bemerken, daß in den englischen Anstalten nicht allein die Impfmalaria verwendet, sondern auch die echte Anophelesmalaria herangezogen wird. Vielleicht wären bei reiner Impfmalariabehandlung die Resultate noch besser gewesen.

derart gebessert wurde, daß es jemals zu einer Entlassung kommen konnte.

Über die Ergebnisse dreijähriger Malariabehandlung der progressiven Paralyse aus sechs anderen englischen Irrenanstalten<sup>1</sup> des Londoner Bereiches ist im Oktober 1926 im „Brit. med. Journal“ ein bemerkenswerter statistischer Bericht zur Veröffentlichung gekommen. In diesem Berichte wird eine Anzahl von 227 in der Zeit vom 1. August 1920 bis 31. Juli 1923 in die sechs Anstalten aufgenommenen unbehandelten Paralytikern einer Anzahl von 191 in der Zeit vom 3. Februar 1923 bis 31. August 1925 wahllos mit Malaria behandelten Paralysefällen derselben Anstalten gegenübergestellt. Der Umstand, daß die erstere Zeitperiode der letzteren unmittelbar vorangeht, wird als Gewähr dafür angeführt, daß irgendwelche Änderungen des administrativen Vorgehens bei der Krankenentlassung oder Abänderungen des Krankheitsbildes der Paralyse hier nicht in Frage kommen können. Ein Vergleich der Zahl und des Prozentsatzes der Remissionen bzw. der Entlassungen bei beiden Patientengruppen ergab bei den Unbehandelten 6, d. s. 2,6% entlassungsfähiger Remissionsfälle (von denen überdies einer inzwischen rückfällig und wieder in die Anstalt aufgenommen wurde), bei den ohne Auswahl Behandelten hingegen 64, d. s. 33,5% entlassungsfähiger Fälle mit guter oder voller Remission. Die Zahl und der Prozentwert der Todesfälle bei den unbehandelten Kranken betrug 141, d. s. 62,1%, bei den behandelten aber 40, d. s. 20,9%. Die Autoren<sup>2</sup> der von den Anstalten gelieferten Einzelberichte stimmen darin überein, daß auch bei den malaria-behandelten Fällen, die nicht entlassungsfähig geworden sind, eine ausgesprochene Besserung des Allgemeinbefindens und der Lebensführung zu beobachten war. Die Beobachtungsperiode der Kranken nach Abschluß der Behandlung erstreckte sich mindestens auf 6 Monate. In der malaria-geimpften Paralytikergruppe wurde auch das Verhältnis der Dauer der Krankheit zu ihrer Prognose bzw. therapeutischen Beeinflussbarkeit untersucht. Es wurden zu diesem Zwecke 63 ausgesprochene Anstaltsfälle, die im „Claybury Mental Hospital“ die Malariakur durchmachten, nach der Paralyse-dauer in zwei Serien eingeteilt. In der einen Serie, die sich aus 38 Fällen zusammensetzte, lag vor der Einleitung der Behandlung eine Krankheitsdauer von 2 bis 18 Monaten, in der zweiten Serie, die 25 Fälle betrug, von 19 bis über 30 Monate vor. Während in der ersten Serie 23 Fälle, d. s. 16,5%, in guter oder voller Remission zur Entlassung kamen, enthält die zweite Serie nur 2, d. s. 8% derartiger Remissionsfälle.<sup>3</sup> Der interessante Bericht schließt mit folgender Feststellung: Die mit Malaria behandelten Paralytiker weisen eine weit höhere Zahl von Remissionen und eine weit geringere Sterblichkeitsziffer auf als die unbehandelten. Komplette Remissionen treten in einem gemischten Paralytikermaterial etwa in einem Drittel der Fälle auf, hingegen in einem beträchtlich größeren Prozentverhältnis in Fällen mit einer Dauer der Krankheit von weniger als 18 Monaten.

<sup>1</sup> Die Namen dieser Anstalten sind: Bexley, Cane Hill, Claybury, Colney Hatsch, Hanwell, Horton.

<sup>2</sup> Es sind dies: ALEXANDER, Mc GRATH, RUDOLF, BARNER, LILLY, NICOL.

<sup>3</sup> Es wurde außerdem noch eine vergleichende Untersuchung von mit Salvarsan nachbehandelten und nicht nachbehandelten Fällen aus drei Anstalten, in denen beide Methoden zur Anwendung kamen, angestellt. Das Ergebnis dieser Untersuchung habe ich bereits in einem anderen Zusammenhang erwähnt (vgl. S. 69 und 70).

An der psychiatrischen Klinik in Paris befindet sich die Malaria-therapie der Paralyse seit September 1924 in Verwendung. CLAUDE, TARGOWLA und CÉENAC berichten (nach einigen vorausgegangenen Veröffentlichungen) zuletzt 1927 über ihre Beobachtungen an der Hand von 143 malariabehandelten Fällen (81 männliche und 62 weibliche Paralysen). Nach Ausscheidung von 15 mangels einer Katamnese und 7 wegen allzu kurzer Beobachtungszeit nicht verwerteten Fällen, werden die Ergebnisse von 121 Behandelten statistisch verarbeitet. In 58 Fällen stellten sich weitgehende Remissionen ein, so daß 41 von diesen ihren früheren Beruf wieder aufnehmen konnten, d. s. also 33,8% Vollremissionen (auf die katamnestic genügend verfolgten Fälle berechnet).<sup>1</sup> In 18 Fällen war die günstige Beeinflussung des Krankheitsprozesses nur eine geringgradige. In 30 Fällen war keine Besserung festzustellen. In einer Reihe von Fällen trat in psychischer Hinsicht ein Stationärzustand bei Abschwächung der humoralen Reaktionen ein. Es waren im ganzen 15 Todesfälle zu verzeichnen (davon einmal infolge Erysipels und Ikterus während der Fieberperiode, zweimal wegen Broncho-Pneumonie, dreimal wegen Lungentuberkulose, einmal infolge tiefer Eiterung, 7 Fälle infolge paralytischen Marasmus, einer an Delirium tremens). Die Autoren heben als wichtigstes Kriterium einer vollen Remission, abgesehen von der Berufsfähigkeit, weitgehende Krankheitseinsicht hervor. Als besonders bemerkenswerte Wirkung der Malaria in körperlicher Beziehung führen sie die rapide Gewichtszunahme nach der Entfieberung an. Die Beobachtungen über das Verhalten der serologischen Befunde steht mit unseren Erfahrungen an größerem Material in entsprechender Übereinstimmung. Dagegen muß der Angabe, daß Fälle mit besonders intensiver Ausprägung der humoralen Reaktionen hinsichtlich des Behandlungserfolges ungünstiger sich gestalten, widersprochen werden. Die erzielten Remissionen mit Berufsfähigkeit haben sich als dauerhaft erwiesen. Gleich allen anderen Autoren, die über die Malariabehandlung der Paralyse größere Erfahrungen besitzen, wird von den Pariser Autoren die Malaria-therapie als die Methode der Wahl bezeichnet.

Aus Frankreich liegen noch Mitteilungen über die Malaria-therapie der Paralyse und deren Ergebnisse von BORREMANNS, CRÉTEUR, A. MARIE und CHEVALIER u. a. vor. Die Berichte stehen mit den günstigen Behandlungsergebnissen der anderen Autoren in Übereinstimmung. Die letztgenannten beiden Autoren (namentlich MARIE) haben in mehreren Publikationen auf die Wirksamkeit der Malaria auf die Paralyse hingewiesen. Sie sprechen sich auf Grund ihrer Beobachtungen nicht nur über die Wichtigkeit dieser Therapie bei Paralytikern aus, sondern sie treten auch in unterschiedener Weise für deren Anwendung bei gewöhnlichen Luetikern ein und erwarten von der Malariabehandlung im Sekundärstadium der Syphilis eine prophylaktische Wirkung. Die Indikation für eine solche Frühbehandlung erblicken sie vornehmlich in anhaltenden Liquorveränderungen.

Von den zahlreichen aus europäischen Kliniken und Anstalten erschienenen Berichten der letzten Jahre<sup>2</sup> ist noch eine von ARTWINSKI und OSTROWSKI im Jahre 1925 veröffentlichte Mitteilung von Interesse, in der die Ergebnisse zweier zahlenmäßig gleicher und unmittelbar anschließender Behandlungs-

<sup>1</sup> Auf alle Fälle des Materials berechnet, betrug der Prozentsatz der Vollremissionen 28,7%.

<sup>2</sup> Von weiteren über die Malariabehandlung erschienenen Veröffentlichungen ist namentlich die von WIZEL und PRUSSAK (L'Encephale 1925) beachtenswert.

jahrgänge einander gegenübergestellt werden. Jede der beiden Serien enthält 70 malariabehandelte Paralysefälle. Ein Vergleich der beiden Serien ergibt: Wiederaufnahme früherer verantwortlicher Berufstätigkeit bei 40% der Fälle des ersten Behandlungsjahres und bei 42,9% des zweiten Behandlungsjahres. Deutliche Besserung bei 8,3% der ersten und 15,7% der zweiten Serie. Keine Besserung bei 51,7% des einen und 37,1% des anderen Behandlungsjahres. Von den Fällen des ersten Jahres sind nach der Kur 14,3%, von denen des zweiten Jahres 4,3% gestorben.

Auf dem russischen Psychiaterkongreß in Moskau im Jänner 1923 teilte CHARITONOFF-POPOFF in einem Vortrage<sup>1</sup> die Resultate mit, die in der psychiatrischen Klinik der dortigen II. Staatsuniversität mit der Malariabehandlung der progressiven Paralyse erzielt wurden, und demonstrierte eine Anzahl von gut remittierten Fällen. Seither sind auch aus Rußland von GARKAVI, MOSGOWOI und SZOBLEWSKAJA, HACKEBUSCH, JAKUBOWSKAJA und anderen Autoren eine Reihe von Veröffentlichungen über günstige Ergebnisse der Malariabehandlung der Paralyse erschienen.

In den Vereinigten Staaten von Nordamerika befindet sich die Malariabehandlung der Paralyse schon seit einigen Jahren in zunehmender Anwendung. Die erste Mitteilung stammt von KIRBY aus dem psychiatrischen Institut in New York. Es geht aus derselben hervor, daß bereits 1924 die Malariatherapie in einigen Anstalten in ausgedehnter erfolgreicher Übung stand. In der 18. Jahresversammlung der „American Psychiatric Association“ in New York (Juni 1924) war die Malariabehandlung der Paralyse ein wichtiges Thema der Tagesordnung. Es kamen in einem von LEWIS, HUBBARD und DYAR abgehaltenen Vortrage und anschließender Diskussion die bis dahin gemachten Erfahrungen zum Ausdruck.

Aus dem „St. Elisabeth Hospital“ in Washington wurde von den letztgenannten drei Autoren in einer gemeinsamen Publikation zuerst 1924 über die Ergebnisse der Malariatherapie auf Grund von 68 geimpften Paralytikern Mitteilung gemacht. Davon wurden nur 51 Fälle einer Betrachtung unterzogen. Es wiesen 16 Fälle, d. s. 31%, volle Remissionen, 19 Fälle ein Stationärbleiben mit Besserung auf, 12 blieben unbeeinflusst. In 4 zur histologischen Untersuchung gelangten Gehirnen interkurrent verstorbenen Fälle fand sich das anatomische Bild der „stationären Paralyse“. — Aus einem späteren, 1927 von FERRARO und FONG aus der gleichen Anstalt unter Verarbeitung von 120 malariabehandelten Paralysefällen veröffentlichten Bericht ergaben sich 31 Vollremissionen, 33 unvollständige Remissionen, 10 leichte Besserungen, 40 psychisch Ungebesserte, 6 während der Kur erfolgte Todesfälle. Der Prozentsatz der Remissionen betrug so insgesamt 53,12%. Ihre Dauer erstreckte sich zur Berichtszeit von 6 bis über 36 Monate. In den ungebesserten Fällen zeigte sich nach der Kur noch eine Krankheitsdauer, bzw. Lebensverlängerung von 38 bis 45 Monaten.<sup>2</sup> Auch in serologischer Hinsicht erfolgte eine ausgesprochene Einwirkung, indem die Besserung der Serum- und Liquorbefunde von 15% innerhalb der ersten 6 Monate nach der Kur in allmählich zunehmender Weise bis auf 85% im Verlaufe von 36 Monaten anstieg.

In dem psychiatrischen Institut in New York steht die Malariabehandlung der Paralyse seit Mitte Juni 1923 in Verwendung. KIRBY und

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

<sup>2</sup> Von 15 noch im Jahre 1923 mit Malaria behandelten, aber ungebessert gebliebenen Paralytikern sind nach mehr als drei Jahren nur 3 ad exitum gekommen.

BUNKER berichteten zuletzt 1926 in zwei Mitteilungen über die dort erzielten Resultate. Von 116 bis Mitte März 1926 der Malariakur unterzogenen Paralytikern werden (mit Rücksicht auf die zur Berichtszeit noch zu kurze Beobachtungsdauer der letzten 10 Fälle) die Resultate von 106 behandelten Fällen wiedergegeben. Davon zeigten sich in 37 Fällen d. s. 34,9%, volle Remissionen mit Wiederkehr der Berufsfähigkeit, in 13 Fällen wesentliche, in 8 leichte Besserungen, 26 Fälle blieben unverändert, 22 Fälle starben (und zwar 7 während und 6 in den ersten 6 Wochen nach der Kur, 9 in den späteren 2 bis 11 Monaten). Die durchschnittliche Dauer der paralytischen Erkrankung vor Einleitung der Behandlung betrug bei den Ungebesserten 27, bei den dauernd Vollremittierten 16 Monate. Bis zum Abschlusse der Beobachtung belief sich die Dauer der vollen Remissionen in 12 Fällen auf mehr als 2 Jahre, in 21 auf mehr als 1 Jahr. Wenn auch die Vollremissionen unter den expansiven und manisch-agitierten Fällen dieses Materials erheblich stärker vertreten waren als unter den einfach dementen Formen, so dürfte dies wohl mit dem relativ früheren Stadium der Erkrankung bei den ersteren in Zusammenhang stehen, aber es zeigte sich zugleich, daß auch die letzteren einen durchaus nicht zu unterschätzenden Prozentwert an Vollremissionen aufwiesen.

An der Mayo-Klinik in Rochester befindet sich seit Juni 1923 die Malariabehandlung der Neuroloues in Ausübung. O'LEARY machte 1927 über die Ergebnisse dreijähriger Paralysebehandlung mit Malaria an der Hand von 57 Fällen Mitteilung: In 49%, d. s. 28 Fälle, traten volle Remissionen mit Wiedererlangung der Berufsfähigkeit ein, ihre Beobachtungsdauer bewegte sich zur Zeit der Berichterstattung zwischen 18 Monaten und 3 Jahren; 18% boten mittelgradige Besserungen dar. Mit Fortdauer und Festigung der Remissionen besserten sich auch die serologischen Veränderungen in zunehmender Weise; bei 9 von den 28 Vollremissionen waren zur Berichtszeit die Serum- und Liquorbefunde bereits vollständig negativ. 9 Fälle des Behandlungsmaterials sind ad exitum gekommen; in den untersuchten Gehirnen konnten Spirochäten nicht gefunden werden. — In einer Aussprache zum Bericht O'LEARYS wurden auch von COLE (Cleveland), WILE (Ann Arbor), MOORE (Baltimore), ELDRIDGE (Washington) u. a. die günstigen Ergebnisse der Malariabehandlung auch an ihrem verschieden großen Krankenmaterial hervorgehoben. Letzterer berichtete von 275 seit Dezember 1922 mit Malaria behandelten Paralytikern, von denen 61% Remissionen, darunter 40% Vollremissionen mit zweijähriger und längerer Beobachtungszeit darboten.

Auch aus den „Manhattan State Hospital“ in New York und anderen Anstalten<sup>1</sup> Nordamerikas ist über günstige Erfolge der Malariatherapie der Paralyse berichtet worden.

In Südamerika hatte E. DELGADO aus Lima in Peru schon anfangs 1921 in der dortigen Irrenanstalt „Viktor Larco Herrera“ die Malariabehandlung der Paralyse in Angriff genommen und 1922 über seine ersten Ergebnisse berichtet. Es wurde von ihm anfangs die Malaria tropica zur Überimpfung verwendet. Von 5 behandelten Kranken starb einer kurz nach Abschluß der Behandlung, während die übrigen Fälle gute Remissionen bekamen. — In einer späteren, aus der gleichen Anstalt im Jahre 1927 von FIGUEROA veröffentlichten Abhandlung werden 23 mit Malaria behandelte Paralysefälle

<sup>1</sup> Erwähnenswert ist unter anderen die 1926 von DRIVER, GAMMEL und KARNOSH veröffentlichte Arbeit, in der Beobachtungen an 79 malaria-behandelten Fällen zur Verarbeitung kommen.



verarbeitet. Von diesen 23 Fällen, in denen zwischen Abschluß der Behandlung und dem Termin der letzten Nachuntersuchung ein Zeitraum von 2 bis 6 Jahren vorliegt, zeigten bei der Entlassung aus der Anstalt<sup>1</sup> 5 Fälle eine komplette, 3 eine fast komplette, 2 eine unvollständige Remission, 2 Fälle eine große und 2 eine leichte Besserung, 5 (von denen 2 in einem vorgeschrittenen Stadium waren) sind ad exitum gekommen. Zur Zeit der Berichterstattung boten von den (nach Abzug der 5 verstorbenen) übrigbleibenden 18 Fällen 7 eine komplette Remission (der Autor bezeichnet dieselben als „normal“), 1 Fall eine fast komplette und 1 Fall eine unvollständige Remission, 1 Fall eine große Besserung und 1 Fall ein stationäres Verhalten dar, 1 Fall verschlechterte sich und 6 Fälle sind inzwischen gestorben. Bei 5 der Verstorbenen werden von FIGUEROA interkurrente Erkrankungen als Todesursache angeführt. — Vom biologischen Gesichtspunkt ist die Mitteilung DELGADOS von Interesse, wonach in Peru Kranke mit „Uta“, einer Leishmaniose der Haut und der Schleimhäute, den malarieverseuchten Ort „Tembladera“ aufsuchen, wo nach einer Reihe von Malariaanfällen die Hauterkrankung unter Vernarbung ausheilt. Die biologische Verwandtschaft von Leishmaniose und Syphilis manifestiert sich nach dem Autor auch in der Wirksamkeit des Salvarsans bei beiden Krankheiten.

Aus Argentinien haben BOSCH und MÓ zuletzt 1926 die Ergebnisse von 40 seit November 1923 der Malariabehandlung unterzogenen Fällen von progressiver Paralyse veröffentlicht. Davon war die Kur in 6 Fällen zur Berichtszeit noch nicht abgeschlossen, von den übrigen 34 Fällen zeigten 6 Fälle eine volle Remission mit Wiederaufnahme der Berufstätigkeit, 10 Fälle eine weitgehende und 10 eine mäßige Besserung, 7 Fälle blieben unverändert, 1 Fall ist gestorben. Es war also fast die Hälfte der Fälle, deren Beobachtung bereits abgeschlossen war, vollständig oder weitgehend remittiert. Nach Aussage der beiden Autoren konnte bei manchen dieser Fälle von Heilungen gesprochen werden.

Aus Südafrika ist 1926 von PIJPER und RUSSEL eine ausführlichere Veröffentlichung über die Malariatherapie der progressiven Paralyse erschienen, mit einem Bericht über 44 behandelte Fälle. Von diesen boten 11 Fälle eine volle Remission dar, deren Dauer zur Zeit des Berichtes bereits ein Jahr betrug, 22 Fälle zeigten Besserungen verschiedener Ausprägung, die übrigen 11 Fälle sind während oder nach der Kur ad exitum gekommen. Die relativ beträchtliche Anzahl der Todesfälle könnte wohl mit der von den beiden Autoren zugelassenen Zahl von 18 bis 20 Fieberanfällen zusammenhängen.<sup>2</sup> Bei Betrachtung der Frühstadien allein, d. h. der innerhalb der ersten zwei Jahre nach Krankheitsbeginn zur Behandlung gekommenen Fälle fanden sie 55% völlige Remissionen.<sup>3</sup>

Die hier besprochenen Veröffentlichungen der Autoren über die klinischen Ergebnisse der Malariabehandlung der progressiven Paralyse geben die bisherige einschlägige Literatur wohl nicht in durchgehender

<sup>1</sup> In 4 Fällen war die Kur beim Verlassen der Anstalt noch nicht beendet.

<sup>2</sup> Wie schon an einer früheren Stelle erwähnt wurde, sollte die bei uns empirisch erprobte Zahl von 8 bis 10 Fieberanfällen nicht oder nur selten überschritten werden.

<sup>3</sup> Bezüglich der Technik und Durchführung der Kur ist es bemerkenswert, daß hier die Malaria lediglich mit einer zweimaligen Verabreichung einer Neosalvarsaninjektion in der Dosis von 0,6 g kouriert wurde.

Vollständigkeit,<sup>1</sup> sondern gleichsam in Ausschnitten wieder. Es ist aber das vorliegende Kapitel doch imstande, einen vollen Überblick über die Ausbreitung zu gewähren, die heute die Malariabehandlungsmethode tatsächlich in nahen und fernen Ländern genommen hat.

Es sei in diesem Zusammenhang eine Bemerkung angefügt. Es ist von mancher Seite die Meinung geäußert worden, daß der Charakter der progressiven Paralyse in den letzten Dezennien sich gewandelt habe, daß in ihrem Verlaufe gewisse Änderungen sich geltend machen, aus denen eine erleichterte therapeutische Einflußnahme auf die Krankheit sich folgern ließe. Man hat diese Vermutung durch die Behauptung zu stützen versucht, daß das Vorkommen von Remissionen bei der Paralyse gegenüber früher zahlreicher geworden sei. Wenn letzteres auch richtig sein mag, so darf man aber — wie schon WAGNER-JAUREGG 1926 in einem Vortrag in der Jahresversammlung der niederländischen Psychiater und Neurologen hervorgehoben hat — nicht übersehen, daß dies dann eher darauf zurückzuführen wäre, daß man in den letzten Jahrzehnten die progressive Paralyse an vielen Orten mehr und mehr (teils mit spezifischen Mitteln, teils mit verschiedenen unspezifischen Maßnahmen) behandelte, während das früher nicht geschehen ist. Man hat ferner zur Stütze der Annahme bezüglich der Verlaufsänderung der Paralyse auch darauf hingewiesen, daß seit längerer Zeit die Zahl der agitierten und expansiven Formen seltener geworden sei. Wenn man diese Angabe an unserem großen Paralytikermaterial prüft, so muß sie unbedingt als irrig bezeichnet werden. Wir können es im besonderen keineswegs bestätigen, daß die expansiven und agitierten Formen der Paralyse seltener geworden wären, als sie es früher waren. Man hat nur die anderen Formen der Krankheit besser diagnostizieren gelernt. Darauf dürfte wohl der anderenorts entstandene Eindruck ihrer Abnahme zu beziehen sein. Aber selbst vorausgesetzt, daß diese Beobachtung zutreffen würde, so wäre es nicht zu verstehen, wie denn ein solcher Sachverhalt die therapeutische Beeinflußbarkeit der Paralyse erleichtern würde. Dann blieben ja die einfach dementen Formen in größerem Ausmaß zurück, von denen die gleichen Autoren meinten, daß sie einer therapeutischen Einwirkung gegenüber eine geringere Zugänglichkeit bieten als etwa die expansiven und agitierten Formen. Und doch befinden sich die Erfolge der Malariabehandlung der Paralyse unbestreitbar in zunehmendem Wachsen.

Es soll hier noch eine bemerkenswerte Feststellung, die sich beim Studium der Literatur ergibt, angeführt werden. Verfolgt man die Veröffentlichungen über die Malariabehandlung der Paralyse in chronologischer Reihenfolge, so kann man die Beobachtung machen, daß die

---

<sup>1</sup> Es konnte dies mit Rücksicht auf den zur Verfügung stehenden Raum nicht geschehen.

volle Einsicht in die Wirksamkeit des Behandlungsverfahrens bei einer nicht unerheblichen Anzahl der Autoren sich erst nach längerem Widerstande durchgesetzt hat. Die Einbürgerung der Malariatherapie der Paralyse hatte trotz ihrer sinnfälligen Ergebnisse an mancherlei Orten eine Zeit hindurch mit einem sehr mächtigen Feinde zu kämpfen: dem Dogma von der Unbeeinflussbarkeit dieser Krankheit. Eine Reihe von Autoren sind so an die ersten Behandlungsversuche mit möglichster Skepsis herangetreten, manche mit einer aprioristischen Ablehnung der Methode. Die wachsende Empirie hat in das Vorurteil oder besser gesagt in jenes Dogma, das die therapeutischen Bestrebungen bei der Paralyse stets behinderte, eine Bresche geschlagen. Man konnte dem sich aufdrängenden Erfahrungsmaterial nicht aus dem Wege gehen, man mußte die Wirkungsmöglichkeiten der Malariabehandlung bei der Paralyse einsehen und die gewonnene Erkenntnis betätigen. Dieses anfängliche — heute schon größtenteils völlig überwundene — Widerstreben ist vielleicht geeignet, den Umstand einigermaßen zu erklären, daß es einer relativ längeren Zeit bedurfte, bis die Malariabehandlungsmethode jene Ausdehnung und zugleich Anerkennung erfahren hat, die sie heute besitzt. Heutzutage möchte wohl niemand die Malariatherapie bei der Paralyse missen. Aus der bisher über ihre Ergebnisse erschienenen Literatur geht es fast einmütig hervor, daß die Malariabehandlung bei der progressiven Paralyse die Methode der Wahl darstellt.

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

Von praktischer Wichtigkeit ist das Verhalten der Reaktionen im Blut und im Liquor bei der Malariabehandlung der Paralyse. Es wurde in den malariageimpften Fällen sowohl vor der Einleitung als auch nach Beendigung der Behandlung auf die üblichen Reaktionen untersucht. Und zwar wurden regelmäßig geprüft: Die Wassermannsche Reaktion im Serum und Liquor, die Pandysche und Globulinreaktion, die Goldsolreaktion, der Lymphozyten- und der Gesamteiweißgehalt in der Zerebrospinalflüssigkeit. In einem Teil der Fälle wurde auch noch die Hämolyse<sup>1</sup> untersucht. Die nach Abschluß der Malariakur

<sup>1</sup> Das Verhalten der Hämolyse<sup>1</sup> bei malariabehandelten Paralytikern wurde zuerst von PÖTZL und seinen Mitarbeitern (HERRMANN und MÜNZER) studiert. Von 10 Fällen mit abgeschlossener Liquoruntersuchung zeigten 9 positive Hämolyse<sup>1</sup>reaktion, die bei 6 Fällen nach erfolgter Malariakur dauernd negativ geworden ist. Unter Anregung PÖTZLS, der in dem Verschwinden der positiven Hämolyse<sup>1</sup>reaktion im Zusammenhang mit der Malariabehandlung einen Indikator für eine günstige Wendung des paralytischen Krankheitsvorganges erblickt, wurden an unserer Klinik Untersuchungen über das Verhalten der Hämolyse<sup>1</sup>reaktion im Liquor bei malaria-

erhobenen Serum- und Liquorbefunde wurden in der Folgezeit, so oft sich nur die Gelegenheit hiezu bot, in halb- und einjährigen Intervallen kontrolliert. Die Kontrolluntersuchungen pflegten erst dann seltener oder eingestellt zu werden, bis im Laufe der Zeit die genannten Reaktionen andauernd negativ geworden waren.

Es liegt in Anbetracht der ungewöhnlich großen Zahl der untersuchten Fälle und der langen Beobachtungsdauer unseres Behandlungsmaterials in der Natur der Sache, daß von einer tabellarischen Darstellung der Einzelbefunde gänzlich abgesehen werden muß. Es kann hier nur ein allgemeiner Überblick gegeben werden.

*Eine Verarbeitung des gesamten Befundmaterials* zeigt, daß Besserungen der pathologischen Serum- und Liquorreaktionen im Gefolge der Malariatherapie der Paralyse ein sehr häufiges Vorkommnis darstellen. Es muß aber bei der Betrachtung der Serum- und Liquorbefunde von malariabehandelten Fällen unterschieden werden zwischen dem Verhalten derselben in der ersten Zeitperiode nach stattgefundener Malariabehandlung und ihrem Verhalten 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 (d. s. die Pleozytose und die Gesamteiweißvermehrung), während die nicht entzündlichen Liquorsymptome, d. s. die Wassermannsche, die Globulin- und die Goldsol-Reaktion, ebenso auch die Wassermannsche Probe im Serum, 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 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

---

behandelten Paralytikern in ausgedehnterem Maße durch HORN ausgeführt. Wir können auf Grund der Erfahrungen an einem größeren Material die Angaben PÖTZLS über die Häufigkeit des Negativwerdens der Hämolysinreaktion im Gefolge der Malariatherapie durchaus bestätigen.

folgenden Zeitperiode hinsichtlich der Quantität und der Qualität der hier in Erscheinung tretenden Liquorveränderungen zwischen den verschiedenen Remissionsarten und den nicht remittierten Fällen ein wesentlicher Unterschied nicht vorliegt.

Es ergibt sich somit, daß in den Frühstadien der Behandlung zwischen dem jeweiligen klinischen Zustandsbilde einerseits und dem Verhalten der Serum- und Liquor-Reaktionen andererseits eine entsprechende Übereinstimmung nicht besteht, eine Tatsache, die von allen Autoren, die sich mit diesem Gegenstande beschäftigt haben, bestätigt wird. 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 oder gar nicht verändert sind und daß auf der anderen Seite wieder Fälle mit unbeeinflusstem klinischen Bild auffällige Besserungen der einzelnen humoralen Reaktionen darbieten.

Dieser in der ersten Zeit nach Abschluß der Malariabehandlung mangelnde Parallelismus zwischen klinischem Verhalten und Serum-Liquorbefund 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 einigen Jahren) differieren.

Es spielt sich dieser Ausgleich — wie unser Beobachtungsmaterial zeigt — meistens in der Form ab, daß in den Fällen, in denen eine klinische Besserung sich nicht einstellt oder nicht anhaltend ist und eine Veränderung des Liquorbildes bzw. der entzündlichen Komponenten desselben dennoch erfolgte, die anfänglich mehr oder minder gebesserten serologischen Reaktionen in rascher oder langsamer Folge meist zu früherer pathologischer Stärke zurückkehren, während in den Fällen, in denen nach der Malariabehandlung eine klinische Remission sich etabliert, in dem Maße als dieselbe andauert, auch der Widerspruch zwischen dem klinischen Verhalten und dem serologischen Befunde nach und nach aufhört.<sup>1</sup> In dem Maße als die erzielten klinischen Remissionen sich stabilisieren oder ein Stationärzustand des Krankheitsvorganges sich entwickelt, bleibt die jeweils bereits eingetretene Besserung der sogenannten entzündlichen Liquorreaktionen (Lymphozytose, Gesamteiweißgehalt, Hämolyse-reaktion) nicht nur weiterhin bestehen, sondern sie geht gewöhnlich in Heilung über und es nehmen zugleich auch jene Serum- und Liquor-

<sup>1</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 Liquorreaktionen zunächst eine entsprechende Übereinstimmung fehlte; dies änderte sich aber bei jahrelanger Dauerhaftigkeit der Remissionen, indem dann die pathologischen Reaktionen im Laufe der Zeit allmählich ganz bzw. fast ganz negativ wurden.

reaktionen (Wassermannsche, Globulin-, Goldsol-Reaktion), die oft noch lange nach Abschluß der Malariakur keine oder nur eine relativ geringfügige Abschwächung zu zeigen pflegen, sukzessive an Intensität ab, um sich schließlich — im Durchschnitt innerhalb von 1 bis 3 Jahren — in einem beträchtlichen Prozentsatz der Fälle mehr und mehr in der Richtung zur Norm zu wenden.

Man kann auf Grund der an unserer Klinik in zahlreichen systematischen Untersuchungen an einem zeitlich und numerisch ausgedehnten Beobachtungsmaterial gewonnenen serologischen Erfahrungen als feststehendes Ergebnis registrieren, daß bei der Malariatherapie der Paralyse in den Fällen mit andauernder voller Remission und Berufsfähigkeit, sowie in den auf unvollkommener Remissionsstufe stationär bleibenden Fällen die pathologischen Serum- und Liquorreaktionen, selbst wenn sie in der ersten Zeit nach der Kur völlig unbeeinflusst gewesen sind, nachträglich im Verlaufe von Monaten und Jahren in allmählicher Zunahme weitgehend sich bessern und sehr häufig gänzlich oder fast gänzlich negativ werden und bleiben. Und dies auch in Fällen, die seit der Malariakur keine spezifische oder unspezifische Behandlung mehr durchgemacht haben. Es ist in diesem Zusammenhang auch erwähnenswert, daß bei Paralytikern erfahrungsgemäß in subjektiver Hinsicht anstandslos vertragene Lumbalpunktion bei fortschreitender Liquorsanierung nicht mehr so indifferent ist und schließlich ähnliche Beschwerden erzeugen kann wie bei Gesunden.

Was die Reihenfolge betrifft, in der die einzelnen Reaktionen zurückgehen, so pflegt von den biologischen Liquorveränderungen die Wassermannsche Reaktion der Rückbildung gewöhnlich am längsten Widerstand zu leisten. Auch die Globulinreaktion erweist sich in der Regel resistent und geht sehr spät zurück,<sup>1</sup> wenn auch ihre Besserung erheblich früher einzusetzen beginnt als die der Wassermannschen Liquorreaktion. Mit der Rückbildung dieser beiden Reaktionen des Liquors koinzidiert fast in allen diesbezüglich untersuchten Fällen eine entsprechende Abänderung der Goldsolreaktion; zumeist erfolgt erst 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 mehr oder minder lange persistiert, bevor er einem normalen

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

<sup>2</sup> Die Verschiebung der paralytischen Kurvenform der Goldsolreaktion in der Richtung einer Lues cerebri- oder Lues latens-Zacke bei malaria-behandelten 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.

Verhalten der Reaktion weicht.<sup>1</sup> Die Wassermannsche Reaktion im Serum verhält sich ganz unregelmäßig; man kann es wohl beobachten, daß sie früher eine Abschwächung erfährt als die eben angeführten biologischen Liquorreaktionen; hinsichtlich des definitiven Überganges in einen negativen Zustand erweist sie sich aber — wie umfangreichere Kontrollen zeigten — oft widerstandsfähiger als die letzteren.<sup>2</sup>

Das geschilderte Verhalten der humoralen Befunde zeigt sich — wie schon angedeutet wurde — nicht in allen Fällen, die durch die Malaria eine gute und dauerhafte Remission der Paralyse erreicht haben. Wir verfügen über eine Reihe von Fällen, in denen, ungeachtet jahrelanger vollkommener Remission und ununterbrochener erfolgreicher Berufstätigkeit, die positiven Serum- und Liquorreaktionen — insbesondere die Wassermannsche, die Goldsol- und die Globulinreaktion — bisher noch keine wesentliche Änderung bzw. Rückbildung zur Norm erfahren haben. 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 — im Gegensatze zu der überwiegenden Mehrzahl unseres älteren Behandlungsmaterials — innerhalb des so langen Zeitraumes in Verbindung mit der andauernden klinischen Wiederherstellung eine entsprechende Liquorsanierung erfolgt wäre.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Daß die Lymphozytose, die Gesamteiweißvermehrung und die Hämolyse-reaktion in der Regel am frühesten — schon in der ersten Zeitperiode nach Beendigung der Kur — zur Norm zurückzugehen pflegen, ist bereits erwähnt worden.

<sup>2</sup> Es ist erwähnenswert, daß auch bei älterer latenter Lues mit positiven serologischen Reaktionen (aber ohne klinische Erscheinungen von seiten des Nervensystems) die Wassermannsche Reaktion im Blut sich durch die Malariainfektionstherapie schwerer beeinflussbar erwies als die Liquorreaktionen. Bei einer Anzahl dieser Fälle hat sich nach den Beobachtungen KYRLES im Gegensatz zur weitgehenden Beeinflussbarkeit der Veränderungen des Liquors durch die kombinierte Malaria-Neosalvarsanbehandlung die Wassermannsche Reaktion im Blut refraktär verhalten oder ist nur vorübergehend beeinflusst worden. Dieses unterschiedliche Verhalten der Wassermannschen Reaktion im Serum und der verschiedenen Reaktionen (inkl. der Wassermannschen) im Liquor nach Malariabehandlung bei älterer latenter Lues — größere Resistenz in der Rückbildung des Blut-Wassermann gegenüber der besseren Beeinflussbarkeit sämtlicher Liquorreaktionen — verdient vielleicht eine gewisse Beachtung. Ich komme auf diesen Punkt in einem späteren Kapitel noch zurück.

<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 cmm, Gesamteiweißgehalt 0,025%. Mai 1921: Serum-Wassermann positiv. Im Liquor W. R. bei 0,1 positiv,

Wie das Verhalten der Serum- und Liquorreaktionen in späterer Zeitperiode nach erfolgter Malariabehandlung der Paralyse zahlenmäßig sich gestaltet, geht beispielsweise aus einer Untersuchung hervor, die HORN an unserer Klinik seinerzeit an 34 vollremittierten und mindestens 2 Jahre nach der Malariakur in anhaltender Berufstätigkeit befindlichen Fällen angestellt hatte. 24 dieser nachgeprüften Fälle wiesen eine weitgehende Besserung der Wassermannschen Reaktion im Blut und im Liquor sowie auch der sonstigen serologischen Veränderungen auf, darunter zeigten 4 einen vollständig negativen Befund in allen Reaktionen; 6 Fälle boten hinsichtlich der Wassermannschen Reaktion eine Besserung entweder nur im Liquor oder nur im Serum dar; 4 Fälle aber fielen noch in beiden Reaktionen komplett positiv aus. Es konnten von diesen 34 Fällen im Verlaufe des dritten Jahres nach der Kur 16 nachuntersucht werden. Es ergab sich, daß inzwischen weitere 4 Fälle ganz negative Befunde im Serum und im Liquor bekamen, demnach mit Bezugnahme auf die Gesamtzahl der 34 Fälle 8 serologisch völlig negativ geworden sind, ferner daß 4 andere Fälle fast negative Reaktionen im Liquor bei ganz negativer Reaktion im Serum hatten, weiters daß in 4 Fällen die Wassermannsche Reaktion entweder nur im Serum oder nur im Liquor gebessert war und in den restlichen 4 Fällen Zeichen einer Verschlimmerung der serologischen Verhältnisse vorlagen.

Ein recht illustratives Bild hinsichtlich des Verhaltens der humoralen Reaktionen bei malariabehandelten Paralytikern nach einem Zeitraum von vier Jahren und darüber seit Durchführung der Kur liefert eine Untersuchung, die DATNER an unserer Klinik im letzten Halbjahr 1927 an 70 Paralysefällen<sup>1</sup> ausgeführt hat, die in der Zeit 1922

Globulinreaktion positiv, Lymphozyten 101 in 1 cmm, Gesamteiweißgehalt 0,03%. April 1923: Serum-Wassermann negativ. Im Liquor W. R. mittelstark positiv, Globulinreaktion positiv, Lymphozyten 12 in 1 cmm, Gesamteiweißgehalt 0,05%. Juni 1924: Blut-W. R. negativ. Im Liquor W. R. mittelstark positiv, Pandysche und Globulinreaktion positiv, Lymphozyten 90 in 1 cmm, Gesamteiweißgehalt 0,025%. November 1925: Serum-Wassermann positiv. Im Liquor W. R. positiv, Globulinreaktion stark positiv, Lymphozyten 97 in 1 cmm, Gesamteiweißgehalt 0,04%. März 1927: Serum-Wassermann sehr schwach positiv. Im Liquor W. R. mittelstark positiv, Pandysche und Globulinreaktion positiv, Lymphozyten 80 in 1 cmm, Gesamteiweißgehalt 0,025%. Dezember 1927: Serum-Wassermann positiv. Im Liquor W. R. schwach positiv, Pandysche und Globulinreaktion schwach positiv, Lymphozytenzahl normal, Gesamteiweißgehalt 0,01%.

<sup>1</sup> Diese 70 Fälle gehören einem Material von 129 in der Zeit 1922 bis 1924 nach den fortlaufenden Aufnahmen ohne Auswahl malariabehandelten Fällen an, von denen zu Vergleichszwecken eine Gruppe (32 Fälle) nur mit Malaria, d. h. ohne irgendeine spezifische Nachkur behandelt wurde, eine zweite Gruppe (33 Fälle) eine Neosalvarsannachkur mit Einzelinjektionen in der Dosis von 0,3, 0,45 und viermal 0,6 in einwöchigen Intervallen bis zu einer Gesamtmenge von 3,15 g bekam, eine dritte Gruppe (30 Fälle)



bis Anfang 1924 die Malariabehandlung durchgemacht hatten und so zur Nachprüfungszeit mindestens vier Jahre in Evidenz waren. Mehrere dieser Fälle wurden zu wiederholten Malen lumbalpunktiert, so daß ein sehr umfangreiches Befundmaterial zur Verwertung kam. Von 53 nach der Kur in volle Remission gekommenen und seither zumeist in andauernder Berufstätigkeit befindlichen Fällen dieser Untersuchungsserie boten 22 einen ganz negativen Serum- und Liquorbefund dar, in weiteren 10 Fällen waren sämtliche Reaktionen im Liquor negativ, während die Wassermannsche Reaktion im Serum in 8 derselben noch schwach und in 2 mittelstark positiv ausfiel, 19 Fälle zeigten einen schwach ausgebildeten Liquorbefund, bei schwacher bis mittelstarker Wassermannscher Reaktion im Serum, 2 Fälle wiesen sowohl im Liquor als auch im Serum noch einen komplett positiven Befund auf. Von 17 (zum Großteil in stationärem Zustand) in Anstaltspflege verbliebenen Fällen der Untersuchungsreihe hatte einer einen völlig negativen Serum- und Liquorbefund, 3 Fälle ein negatives Verhalten sämtlicher Liquorreaktionen, davon 2 mit schwach und einer mit komplett positiver Wassermannscher Reaktion im Serum, 8 dieser Fälle boten einen schwachen Liquorbefund bei schwacher bis mittelstarker Wassermannscher Serumreaktion, 5 Fälle waren sowohl im Liquor als auch im Serum komplett positiv. Überblickt man die 70 serologisch nachuntersuchten Fälle bloß mit Bezugnahme auf das Ergebnis der Liquoruntersuchung, so setzen sich die im Liquor vollständig negativ gewordenen aus 32 Remissions- und 4 Anstaltsfällen, die im Liquor schwach positiv gewordenen aus 19 Remissions- und 8 Anstaltsfällen, die im Liquor komplett positiv gebliebenen aus 2 Remissions- und 5 Anstaltsfällen zusammen. Es ist bemerkenswert, daß bei den 2 serologisch komplett positiven Fällen der Remissionsgruppe auch klinisch inzwischen Zeichen einer Rezidive sich entwickelten und daß die 5 komplett positiven Anstaltsfälle einen progredienten Verlauf zeigen.

Lassen sich aus den Ergebnissen der Untersuchung des Serums und des Liquors bei malariabehandelten Paralytikern prognostische Schlussfolgerungen ableiten? Die Beantwortung dieser Frage zerfällt in zwei Teile, je nachdem, ob man die erste Zeitperiode nach stattgefundener Malariabehandlung oder die spätere, auf Jahre sich erstreckende Zeit-

---

eine Neosalvarsankur mit täglichen Injektionen und kleineren Einzelgaben (0,15) bis zur gleichen Gesamtmenge hatte, eine vierte (34 Fälle) als Nachkur Salvarsaninjektionen (in gleicher Weise wie die zweite Gruppe) in Verbindung mit Liquordrainage erhielt. Von den 81 derzeit noch lebenden Fällen wurden die genannten 70 Fälle serologisch nachgeprüft. Von diesen gehörten seinerzeit 16 Fälle der ersten, 18 der zweiten, 16 der dritten und die restlichen 20 der vierten Gruppe an.

periode in Betracht zieht. In der ersten Zeitperiode, für die das Fehlen eines Parallelismus zwischen klinischem und serologischem Verhalten das Charakteristische ist, kommt im allgemeinen dem Zustand der Serum-Liquorreaktionen ein prognostischer Wert nicht zu. Hingegen erhält im weiteren Verlaufe der Serum- und besonders der Liquorbefund für die Prognosestellung hinsichtlich der Dauerhaftigkeit der therapeutisch erzielten Remission eine bestimmte Bedeutung. Ich habe früher auseinandergesetzt, daß in den durch die Malariabehandlung günstig beeinflussten Fällen die anfänglich mangelnde klinisch-serologische Übereinstimmung sich nach und nach einstellt, indem die serologischen Reaktionen, von denen die Wassermannsche, die Globulin- und Goldsolreaktion des Liquors vornehmlich von Wichtigkeit sind, sukzessive sich ändern und nach Jahr und Tag in allmählich fortschreitender Besserung annähernd oder gänzlich negativ werden; ich erwähnte ferner, daß es aber andere Fälle gibt, in denen trotz jahrelanger Dauer der Remission die Tendenz zur Rückbildung der Serum- und Liquorveränderungen sich nicht oder nicht deutlich kundgibt. Nun haben die Erfahrungen gezeigt, daß — soweit bei nach Malariabehandlung eingetretenen guten Remissionen überhaupt Rezidive vorkommen — die Fälle letzterer Art, selbst bei vollem Remissionsgrad, von der Gefahr eines Rückfalles bedroht erscheinen, während die der ersteren Art völlig von Rezidiven verschont bleiben. Dieser Umstand legt uns die Verpflichtung auf, die zur Remission gelangten Paralysefälle mindestens in den ersten Jahren nach der Malaria-*kur* nicht aus der Beobachtung zu lassen. Wir haben es uns zur Regel gemacht, in einem solchen Falle, wenn sich trotz guter Remission etwa ein Jahr nach der Behandlung noch ein ausgesprochen positiver Serum- und Liquorbefund zeigt, eine neuerliche Malariakur einzuleiten, und konnten feststellen, daß dann die zweite Behandlung von einer rascheren Rückbildung der pathologischen Reaktionen des Liquors wie des Serums gefolgt wird.

Es darf aber aus diesem praktischen Vorgehen keineswegs gefolgert werden, daß etwa dem Serum- und Liquorverhalten bei der Paralyse eine selbständig prognostizierende Rolle zukommt. Es gewinnt nur im Zusammenhalt mit dem klinischen Befund die ihm aus empirischen Gesichtspunkten eingeräumte orientierende Bedeutung. Die serologische Besserung allein wird man nie als einen Indikator für eine günstige Wendung des zentralen Hirnprozesses ansprechen dürfen. Eine große Reihe von Beobachtungen hat gezeigt, daß eine Abschwächung oder ein etwaiger Rückgang der Blut- und Liquorveränderungen bei ungebessertem paralytischen Krankheitszustand nur temporären Charakter hat, daß die Reaktionen nach einer mehr oder minder kurzen Zeit wieder zu früherer pathologischer Stärke zurückkehren, wenn der klinische Krankheitsprozeß durch die angewendete Therapie unbeeinflusst geblieben ist.

Wenn auch im allgemeinen das Bestehenbleiben humoraler Symptome trotz Entwicklung einer klinischen Remission als Anzeichen dafür angesehen werden kann, daß der paralytische Krankheitsvorgang noch nicht ganz zur Ruhe gekommen ist, so ist dies im besonderen durchaus nicht so zu verstehen, daß das Persistieren pathologischer Serum- und Liquorreaktionen notwendigerweise zu einer Rezidive der Krankheit führen, bzw. als unbedingter Hinweis auf aktive paralytische Gewebsveränderungen betrachtet werden muß. Es ergibt sich dies aus den bereits erwähnten — wenn auch anscheinend wenigen — Fällen, in denen ungeachtet der fehlenden Sanierung des Liquors ein lange Jahre hindurch anhaltend unveränderter klinischer Zustand einer vollen Remission besteht. Es konnten auch in manchen dieser Fälle (die interkurrent verstorben sind) trotz noch mehr oder weniger positiver biologischer Liquorreaktionen die histologischen Erscheinungen eines Stillstandes des Krankheitsprozesses angetroffen werden.<sup>1</sup>

Es liegt hier vom Gesichtspunkte des weiteren Schicksales dieser Kranken aus gesehen im Prinzip vielleicht ein ähnliches Verhalten vor wie bei der liquorpositiven Spätlatenz der Lues. Nur ein Teil dieser Fälle stellt die Kandidaten für eine spätere Metalues bzw. Paralyse dar, während der andere — vielleicht sogar größere — Teil trotz anhaltend positiver Serum- und Liquorbefunde von der Metalues frei bleibt. Man wird vermutlich nicht fehlgehen, wenn man das positive Liquorbild der letzteren Fälle als Ausdruck einer autochthonen chronisch-meningitischen Zustandsänderung auffaßt, die sich pathogenetisch nicht auswirkt und so klinisch einen im wesentlichen indifferenten Vorgang bildet; hingegen sind die Liquorveränderungen in den ersteren Fällen wohl als eine Teil- bzw. Folgeerscheinung eines in Entwicklung begriffenen, aber noch nicht zu klinischen Ausfällen führenden zerebralen Krankheitsprozesses anzusehen. Es sind offenbar die serologischen Untersuchungsmethoden und Erfahrungen noch nicht so weit gediehen, um hier zur rechten Zeit einen Unterschied zu treffen zwischen denjenigen klinisch latenten Fällen, die durch das Vorliegen eines pathologischen Serum- und Liquorbildes im Sinne einer Paralyseerkrankung gefährdet, und denen, die dadurch nicht gefährdet sind. Solange dies nicht möglich ist, wird man dem Ausfall der Serum- und besonders der Liquoruntersuchung in der Zeit der Paralyseremission sowie in der Spätlatenz der Lues einen prognostischen Wert insofern beimessen, als ein dauernd negativer Liquorbefund im ersteren Falle die Möglichkeit einer Rezidive und im letzteren die Gefahr einer späteren Paralyseerkrankung mit großer Wahrscheinlichkeit ausschließen läßt.

<sup>1</sup> In der Literatur finden sich diesbezüglich einige Hinweise.

## 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 und serologischen Ergebnisse. Ich meine die Frage, ob und inwieweit der Einfluß der Malariabehandlung auf den paralytischen Krankheitszustand in gleicher Weise auch im histopathologischen Prozeß zum Ausdruck kommt, bzw. die erzielten Remissionen im morphologischen Bilde qualitativ und quantitativ sich widerspiegeln. Diese Frage ist von ganz besonderer Bedeutung, da bekanntlich bei den sogenannten Spontanremissionen der gewöhnlichen Paralyse nach den Angaben 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 nur von ganz wenigen Fällen Gehirne zur anatomischen Untersuchung bekommen konnten. Das aus der psychiatrischen Klinik stammende Sektionsmaterial rekrutiert sich naturgemäß meistens aus Fällen, die während oder bald nach Abschluß der Malariainfektion zum Exitus kamen. Doch blieb ein, wenn auch relativ 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 entsprechend verwertet werden konnte.

<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.

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 berichtet. Dieselben bezogen sich auf 3 remittierte, interkurrent verstorbene Fälle und 4 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 3 in ausgesprochener Remission gewesenen

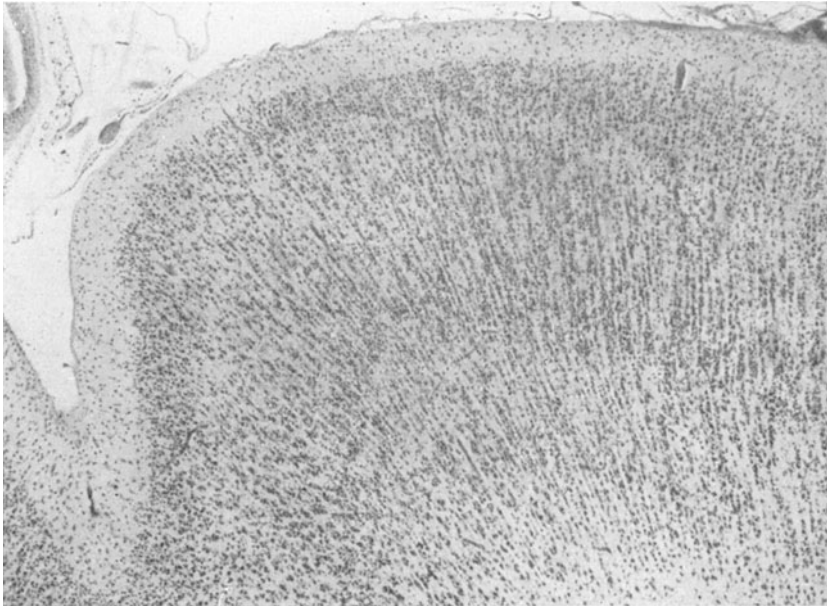


Abb. 6. Ein Schnitt aus dem Stirnhirn

Fällen eine deutliche Inkongruenz zwischen Stadium und Intensitätsgrad der Erkrankung vor dem Eintreten in die Behandlung einerseits und dem vorgefundenen (im Verhältnis zur jeweiligen Krankheitsdauer nach den sonstigen Erfahrungen nicht zu erwartenden) histologischen Befunde andererseits, bzw. 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 3 verschiedenen Fällen, daß ohne vorherige klinische Kenntnis

der letzteren die anatomische Diagnose vielleicht unmöglich gewesen, zumindest einige Schwierigkeiten bereitet hätte.

Es sei hier der bestremittierte der 3 Fälle der STRÄUSSLER-KOSKINAS-schen 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 war. 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 Zerebrospinalflüssigkeit 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 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 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 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 Rindengegenden 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 eingeschneidet, 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

---

<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.

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

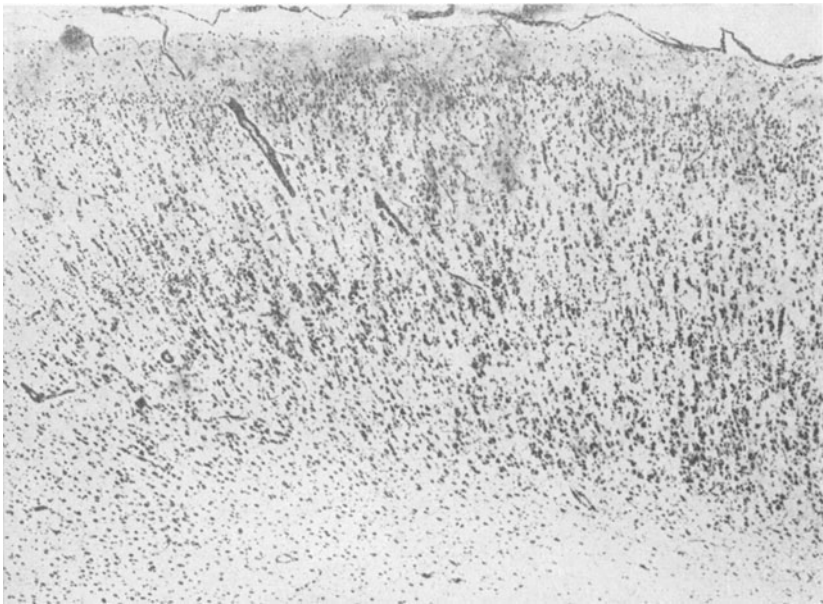


Abb. 7. Ein Schnitt aus dem Schläfelapparat

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

<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.

und zuletzt durch A. JAKOB in einer ausführlichen Arbeit an der Hand von 5 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,<sup>1</sup> 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 erkennbare 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.

Wir waren auch 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 einfachementen 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>2</sup> einer schweren Bauchoperation erlag. Es ergab sich, gleich den 3 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

---

<sup>1</sup> Auch in einem kürzlich von BRÜTSCH veröffentlichten Fall eines Paralytikers, der gegen Ende der Malariakur (im 7. Fieberanfälle) ad exitum gekommen ist, waren die entzündlichen Erscheinungen im Temporallappen und auch im Striatum noch recht deutlich, während sie in der Stirnhirnrinde nur wenig ausgeprägt waren.

<sup>2</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 Magenulcera ausgeführten Operationen eingeliefert worden; nach neuerlicher Operation (Lösung der Adhäsionen und Ileostomie) starb er am 27. Februar 1924 infolge einer ausgedehnten konfluierenden Lobulärpneumonie und reflektorischer Anurie.



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 Praekapillaren; 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>1</sup>

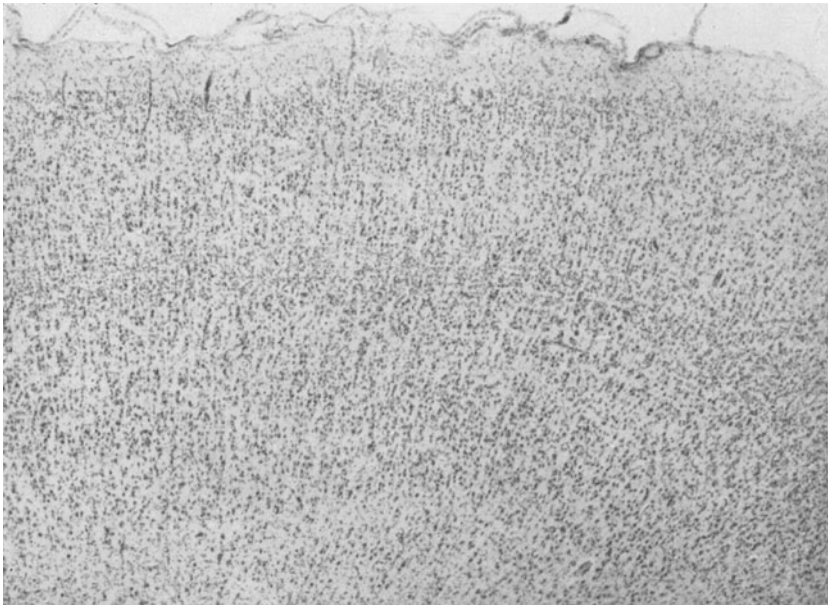


Abb. 8. Ein Schnitt aus der Stirnhirnregion

„Man sieht in der Stirnhirnregion (Abb. 8 stellt einen Schnitt aus derselben dar)<sup>2</sup> eine deutliche, aber unerhebliche Verdickung der Meningen. In der

<sup>1</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 Arbeit dafür gegeben hat.

<sup>2</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.)

stärkeren Markierung der oberflächlichen Begrenzung der zonalen Schicht drückt sich die Wucherung der Gliarandschicht aus. Diese Schicht 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,

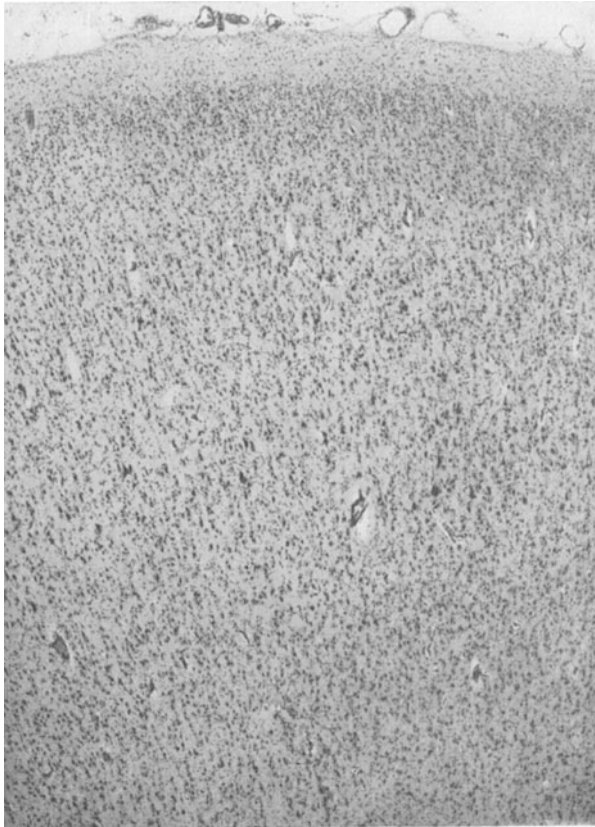


Abb. 9. Ein Schnitt aus der Zentralregion

welche in verschiedenen Rindenschichten sichtbar sind, erscheinen in ihren Wänden etwas verdickt (sie sind durch die Präparation geschrumpft), 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 histo-

logischen Einzelheiten. Die Darstellung hat für das ganze Gehirn Geltung und kann 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

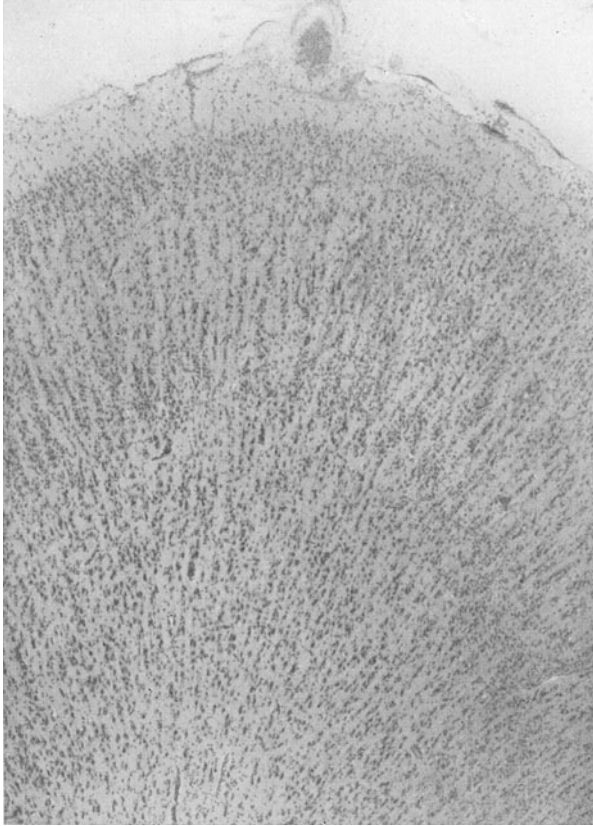


Abb. 10. Ein Schnitt aus der Parietalregion

an wenigen Stellen erscheinen sie in kleinen, aber keineswegs dichten Herden. Plasmazellen 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 Adventitialscheiden 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 Gefäßwand-

elemente, Endothelien und Adventitiazellen bedingt. — Die Gliafasern und Gliazellen in der zonalen Schicht 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 Proliferationen dar. Stäbchenzellen fehlen vollständig.“

War schon nach den in den ersten drei Remissionsfällen erhobenen Befunden die Schlußfolgerung gerechtfertigt, daß der durch die Malariatherapie erzielten Remission des klinischen Krankheitsbildes eine Regression oder ein Stillstand des anatomo-

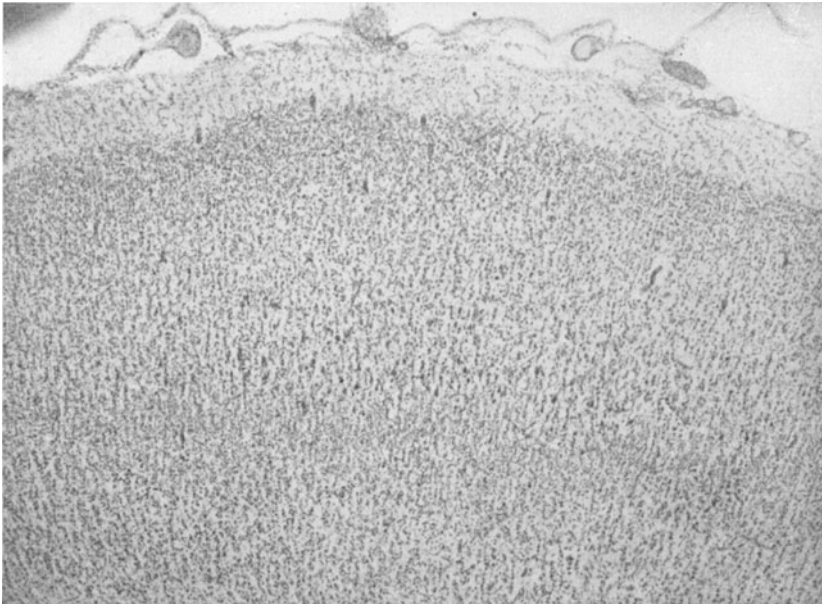


Abb. 11. Ein Schnitt aus der Okzipitalregion

mischen 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 in 3 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 Paralyседauer, die — speziell in 2 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 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.

Die geschilderten histologischen Hirnbefunde in den durch die Malaria günstig beeinflussten, aber interkurrent in der Remission verstorbenen Fällen haben eine fast einmütige Bestätigung durch die Autoren erfahren, die Gelegenheit zu derartigen Untersuchungen hatten.

Zuerst berichtete LÖWENBERG aus der Hamburger psychiatrischen Klinik in einer ein anderes Thema behandelnden Arbeit über einen einschlägigen anatomisch untersuchten Fall. Es handelte 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 zunehmenden Besserung und schließlich von einer guten Remission gefolgt war. Etwa sechs Monate nach der Malariabehandlung ging er an einer unaufhaltsam 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 weist gleichfalls auf die morphologische Ähnlichkeit mit dem histologischen Bilde der stationären Paralyse hin.

Bald darauf hat KIRSCHBAUM 1924 in einer Reihe anatomisch untersuchter Gehirne von verstorbenen malariabehandelten Paralytikern nachweisen können, daß, wo im klinischen Verlauf Remissionen vorhanden waren, der histopathologische Befund dementsprechend geringgradige Veränderungen nach Art der sogenannten stationären Paralyse darbot.

SPIELMEYER hat in seinem Wiesbadener Referat 1926 mitgeteilt, daß auch seine Beobachtungen mit der Feststellung in Übereinstimmung stehen, wonach in den Gehirnen der mit Erfolg malariabehandelten Paralytiker ein histologischer Befund vorliegt, der dem sonst seltenen Bilde stationär gewordener bzw. „spontan zur Defektheilung gekommener Paralyse“ entspricht.

Auch BRAVETTA hat in den nach der Malariabehandlung an interkurrenten Krankheiten verstorbenen Paralytikern seines Materials einen Rückgang der meningealen und perivaskulären Infiltrationen und ein fast vollständiges Fehlen von Zeichen eines progredienten Prozesses im Sinne des anatomischen Bildes der ALZHEIMERSCHEN stationären Paralyse gefunden.

MINGAZZINI gibt gleichfalls an, daß in den im Remissionszustande verstorbenen Fällen seines malariabehandelten Paralysematerials ein histologischer Befund zu erheben war, wie man ihn bei den sogenannten stationären Formen sieht.

FREEMAN hat von 15 anatomisch untersuchten Gehirnen verschieden lange nach der Malariakur interkurrent verstorbenen Paralytiker des Krankenmaterials des „St. Elizabeth's Hospital“ in Washington in der Mehrzahl, namentlich in den zur Besserung gekommenen Fällen, einen ausgesprochenen Rückgang bzw. Stillstand des histopathologischen Prozesses vom Typus der stationären Paralyse beobachtet. Er meint, daß in manchen der Fälle der Ausdruck Heilung anstatt Remission berechtigt erscheine, denn abgesehen von einer gewissen Verminderung der Zahl der Nerven-elemente in der Hirnrinde und einer faserigen Randgliose ist das anatomische Bild im wesentlichen nicht von einem normalen abgewichen. In einem vorgeschrittenen Fall, der nach 4-jähriger Dauer der Paralyse zur Behandlung kam und 19 Monate darnach starb, fand sich — ohne klinische Besserung — histologisch ein völlig stationäres Verhalten.

Es ist noch GUREWITSCH zu erwähnen, der unter den von ihm anatomisch untersuchten Gehirnen mit Malaria behandelte Paralytiker in 4 nach der Kur verstorbenen Fällen deutliche, aber noch nicht abgeschlossene Rückbildungserscheinungen des histopathologischen Hirnbildes beschreibt.

Ein ähnliches histologisches Verhalten, wie es in den nach Malaria-behandlung remittierten, interkurrent verstorbenen und anatomisch untersuchten Fällen gefunden werden konnte, hat — wie hier vorweggenommen wird — STEINER auch bei entsprechenden Fällen von mit Rekurrensinfektion behandelten Paralysen festgestellt. Auch SPIELMEYER hat bei Rekurrensparalysen derartige Bilder gesehen. 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 Vergleiche herangezogenen Fällen, die im Verlaufe der Malariabehandlung 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, hingegen waren in drei derselben die entzündlichen und proliferativen Vorgänge in denkbar stärkstem Maße ausgeprägt. Es fanden sich: Eine ungewöhnlich starke Ansammlung von entzündlichen Elementen in den

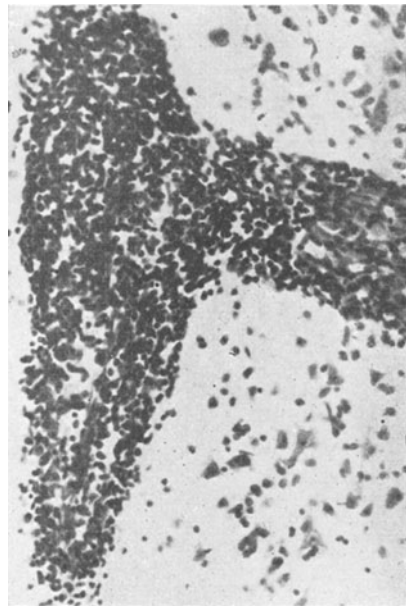


Abb. 12. Präparat aus der Grenzschichte zwischen Rinde und Mark      Abb. 13. Präparat aus der dritten Rindenschichte

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

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 Gefäßwandzellen und Vermehrung der Kapillaren. Überaus lebhaftes 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, offenbar als Ergebnis eines massenhaften Austretens derselben aus den adventitiellen Räumen der Gefäße in die Hirnsubstanz (Abb. 14). Häufig gliatrabantzellartige Umzingelung der Ganglienzellen durch Plasmazellen. Die Infiltrationszellen traten in zwei der untersuchten Fälle an mehreren Rindenstellen in Herdbildungen auf, die über die Gefäßwand in das umgebende Gewebe hinausgingen und in ihrem histologischen Aufbau an die miliaren Gummen erinnerten (Abb. 15 und 16).

Es haben auch andere Autoren analoge Befunde erhoben. So hebt BIELSCHOWSKY hervor, daß ihm bei seinen Untersuchungen von am Ende oder unmittelbar nach der Malariakur ad exitum gelangten Fällen auffällig war, daß die infiltrative Seite des paralytischen Hirnprozesses ungewöhnlich stark hervortrat. Ferner hat KIRSCHBAUM in einigen der von ihm untersuchten Gehirne von Paralytikern, die während des Malariafiebers gestorben sind, „sehr schwere, anscheinend akute Steigerungen des paralytischen Prozesses“, namentlich der Entzündungsvorgänge, beobachtet. In zwei dieser Fälle fanden sich Veränderungen, die als miliare Gummen anzusehen waren. Auch ADELHEIM hat in den Gehirnen von fünf im Fieberstadium verstorbenen Paralysekranken eine akute mächtige Anschwellung des entzündlichen Prozesses mit besonders gesteigerter lymphozytärer Infiltration (im Sinne einer „Heilentzündung“, einer „Umstimmung“ in den primären Krankheitsherden) beschrieben; in einem Falle kam es sogar zu Leukozyteninfiltraten. Weiters konnte PETTE<sup>2</sup> unter 14 anatomisch untersuchten, während oder unmittelbar nach der Kur verstorbenen Fällen einmal „Neigung zur Granulombildung“ (entsprechend dem Befunde der miliaren Gummen) feststellen. Außerdem waren auch in einem während des Malariafiebers ad exitum gekommenen Paralysefall von GUREWITSCH nebst einer äußerst intensiven Zunahme der entzündlichen Veränderungen in allen Gebieten der Rinde und in den subkortikalen Ganglien mit Austreten der Plasmazellen in das Nervengewebe, lymphoiden Ansammlungen (am meisten im Stirn- und Schläfelappen) und relativem Vorherrschen der Lymphozyten in den Gefäßinfiltrationen, noch Herdbildungen vorhanden, die den Typus der miliaren Gummen zeigten. Es soll aber nicht unerwähnt bleiben, daß diese Autoren den genannten histologischen Erscheinungen keine besondere Bedeutung im Sinne einer Malariawirkung beigemessen haben.<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> Zitiert nach NONNE.

<sup>3</sup> Aber JAKOB hat kürzlich in einem Vortrage in der Tagung des „Deutschen Vereines für Psychiatrie“ im September 1927 über eine in seinem Laboratorium an der Hand eines größeren Untersuchungsmaterials von WILSON ausgeführte Arbeit berichtet, wonach durch die Malariabehandlung zunächst ein Aufflackern des paralytischen Prozesses ausgelöst



Es erscheinen mir jedoch die morphologischen Befunde in diesen während der Malariabehandlung oder unmittelbar danach verstorbenen Fällen für die Frage der Einwirkung der Impfmalaria auf den paralytischen Hirnprozeß von einem nicht geringen Interesse. Natürlich können derartige Steigerungen der infiltrativen und proliferativen Vorgänge auch bei unbehandelter Paralyse angetroffen werden und es ist denselben ihr reaktives Zustandekommen durch die Malariainfektion — wenigstens auf Grund der bisherigen Methoden — nicht unmittelbar anzusehen. Freilich finden sie sich nicht in allen während des Malariafiebers verstorbenen Fällen vor, und in den positiven Fällen nicht immer in der gleichen Behandlungsphase. Es ist auch nicht zu leugnen, daß daraus für die Bewertung dieser Befunde nicht unerhebliche Schwierigkeiten erwachsen. Dennoch halte ich es entgegen den Einwendungen der Autoren doch nicht für unberechtigt, diese — solange das Gegenteil nicht bewiesen ist — nach unserem Dafürhalten im Zusammenhang mit der Malariakur stehenden morphologischen Vorgänge unter anderem zum Verständnis des Mechanismus der Malariawirkung heranzuziehen.

Wir haben uns darüber seinerzeit folgende hypothetische Vorstellung gebildet. 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 lebhafte Exsudation nicht nur in die adventitiellen Lymphräume, sondern auch in die Nervensubstanz selbst geltend; man beobachtet manchmal 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 Prozeßabbaues. Sie ist gewissermaßen der Ausdruck eines mächtig angefachten biologischen Gewebekampfes gegen das syphilitische Virus. Es werden vermutlich 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 Übergangsstadium dar in der nunmehr erfolgenden Umwandlung des Reaktionszustandes des paralytischen Gewebes aus dem die Progressivität und Destruktivität bewirkenden malignen in ein biologisch benigneres Verhalten (in Anlehnung an A. JAKOB).<sup>1</sup> In den gummenartigen Herdbildungen wären

---

wird, der sich dann bei einem Teil der Fälle allmählich wieder zurückbildet. Die näheren Daten dieser Arbeit liegen jedoch noch nicht vor.

<sup>1</sup> In der Frage der Kontroverse zwischen SPIELMEYER und JAKOB, ob der von letzterem aufgestellten Lehre, wonach die progressive Paralyse als eine unspezifische maligne Syphilis des Gehirns anzusehen und der spezifischen

vielleicht die ersten Anzeichen einer Änderung der Reaktions- und Abwehrfähigkeit zu erblicken. In den später in einen Remissions- oder Stationärzustand übergehenden Fällen kommt es dann zu einer allmählichen Rückbildung der entzündlichen und der proliferativen Komponenten des Hirnprozesses unter das Niveau des nicht behandelten Krankheitszustandes sowie zu einem Haltmachen und Stillstand des parenchymatösen Degenerationsvorganges.<sup>1</sup>

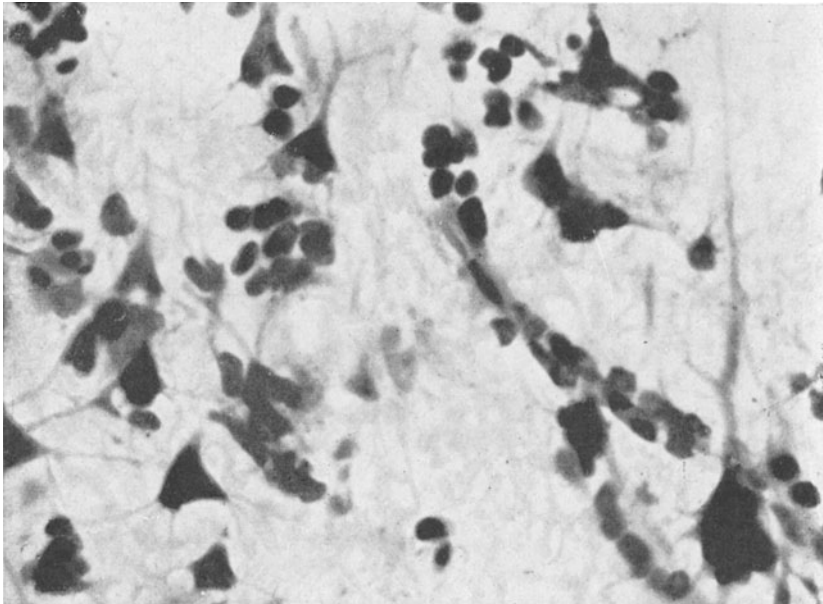


Abb. 14 illustriert das im Text erwähnte massenhafte Austreten von Plasmazellen in das Hirngewebe

tertiären Hirnlues gegenüberzustellen sei, eine Gültigkeit von histopathologischer Seite zukommt, schließe ich mich dem von STRÄUSSLER in seinem kürzlich erschienenen einschlägigen Aufsatz (Mon. f. Neurol. u. Psych., Bd. 64, 1927) eingenommenen Standpunkt an. Ich bin mit STRÄUSSLER der Ansicht, daß, wenn auch nach den von SPIELMEYER aus der Pathologie der Syphilis geltend gemachten sachlichen Einwänden der JAKOBSCHEN Lehre — soweit sie sich auf die unspezifische Entzündung als Kriterium der Malignität des paralytischen Prozesses beruft — die entsprechende anatomische Beweisgrundlage abgeht, sie in biologischer und klinischer Hinsicht doch wohl auf eine Beachtung Anspruch erheben darf. Wie schon STRÄUSSLER erwähnte, ist es mir, als ich die JAKOBSCHE Hypothese seinerzeit verwertete, vornehmlich auf diese Seite der Frage angekommen.

<sup>1</sup> STRÄUSSLER und KOSKINAS haben in ihrer seinerzeitigen Publikation ähnliches ausgeführt.

Es haben STRÄUSSLER und KOSKINAS noch weitere 24 zu Ende der üblichen Fieberanfallsreihe oder unmittelbar nach Abschluß der Malariainfektion zumeist an einer interkurrenten somatischen Erkrankung (zum Teil offenbar an der unbeeinflußt gebliebenen Paralyse) verstorbenen Fälle unserer Klinik histologisch untersucht und über die Ergebnisse zuerst in der gemeinsamen Sitzung der Neurologen, Psychiater und Syphilidologen der Naturforscherversammlung in Innsbruck September 1924 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>1</sup> während in 9 Fällen, also mehr als einem Drittel des Materials, eine deutliche Regression und Reduktion des histopathologischen Prozesses im Sinne des anatomischen Bildes der stationären Paralyse sich fand.<sup>2</sup> Und zwar wiesen 2 dieser Fälle eine in den wesentlichen Zügen ebenso ausgeprägte und die übrigen 7 Fälle eine annähernd so weitgehende anatomische Besserung (auffällige Geringfügigkeit der Entzündungserscheinungen) auf wie die 4 vorher erörterten, mitten in einer ausgesprochenen Remission interkurrent verstorbenen Fälle, ohne daß jedoch in diesen 9 Fällen bis

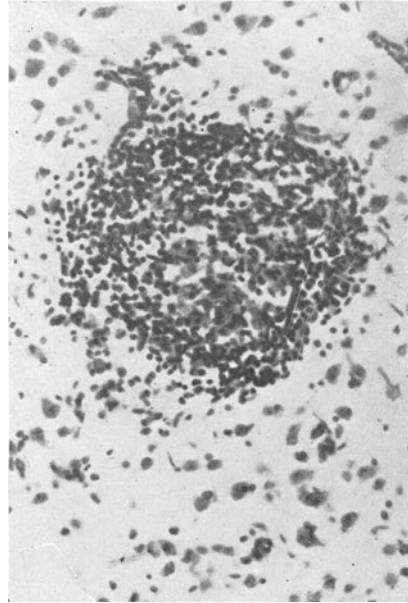


Abb. 15. Präparat aus der sechsten Rindenschichte der ersten Temporalwindung. Illustriert eine zum Bilde der typischen Paralyse nicht gehörende Herdbildung; sie besteht in einer äußeren ringförmigen Schicht von Lymphozyten, welche ein aus Bindegewebsfasern, vielgestaltigen fixen Bindegewebszellen und kleinen, geschrumpften (offenbar bereits im Stadium der beginnenden Nekrose befindlichen) kernartigen Gebilden zusammengesetztes Feld umrahmen

<sup>1</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 3 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.

<sup>2</sup> Dabei haben die Anamnese und die klinischen Erscheinungen keineswegs auf ein sehr frühes Stadium der paralytischen Erkrankung hingewiesen.

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 9 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-

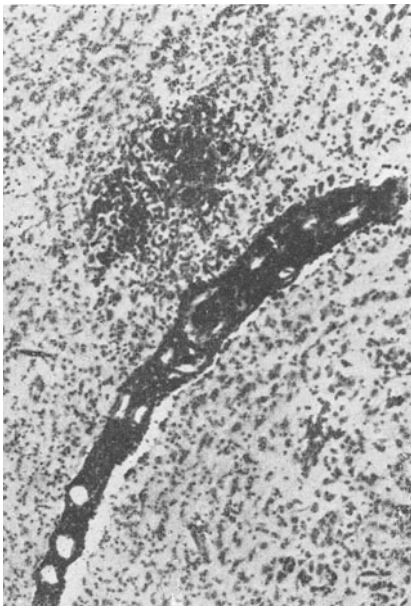


Abb. 16. Präparat aus der Rindenmarkgrenze des Stirnhirnlappens. Stellt neben einem massig infiltrierten Gefäßkonvolut ein gleichsam *in statu nascendi* befindliches miliares Gumma dar

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 9 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 malaria-behandelten Fälle die Remission in ihrer vollen Ausbildung erst in indirektem Gefolge der Infektionsbehandlung sich einstellt, indem die durch den destruirenden 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 malaria-behandelten 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 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, die über weite Strecken ganz zurücktreten können.

Der Befund des anatomischen Bildes der sogenannten stationären Paralyse in 9 von 24 zu Ende oder gleich nach der Unterbrechung des Malariafiebers zugrunde gegangenen, durchwegs zur histologischen 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.

Es fragt sich nun, wie es komme, daß jene heftige 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 Mobilisierung der Schutz- und Abwehrkräfte des Organismus hervorgerufene — Akzentuierung des Entzündungsprozesses (die vielleicht eine Heilentzündung im Sinne von BIER darstellt) vor sich gehe. 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 nachher in einen guten Remissionszustand übergetretenen Fälle. 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 vorher genannten Fällen nachgewiesene reaktive Prozeßsteigerung als Zufallsbefund ansehen? Oder liegt nicht das Fehlen dieses Befundes in den gegen Ende der Fieberperiode oder nach Abschluß der Infektion verstorbenen Fällen vielleicht daran, daß entweder — wie etwa aus den 9 Fällen mit dem histologischen Bilde der stationären Paralyse sich ergeben könnte — die reaktive Entzündungsschwellung 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 Entzündungs-

steigerung 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.

In diesem Zusammenhang verdient eine besondere Erwähnung das Verhalten der Spirochäten in den Gehirnen von malariabehandelten Paralytischen. Die erste einschlägige Mitteilung stammt von BIELSCHOWSKY; er hatte von 7 histologisch untersuchten Paralytikern der Dalldorfer Irrenanstalt, die gegen Ende oder unmittelbar nach der Malariabehandlung gestorben sind, in keinem Gehirn Spirochäten nachweisen können. Diese Feststellung wurde dann von fast sämtlichen Autoren bestätigt, die derartige Untersuchungen durchgeführt haben. So hat KIRSCHBAUM bei ausgiebiger Untersuchung von Gehirnen mehrerer während oder bald oder längere Zeit nach der Malariakur verstorbener Paralysefälle (der Hamburger psychiatrischen Klinik) Spirochäten nicht feststellen können. Desgleichen gibt WEEBER an, daß in keinem Gehirn der obduzierten Fälle seines malariabehandelten Paralytikermaterials Spirochäten im Dunkelfelde oder in Schnitten gefunden werden konnten. Auch BRAVETTA ist in keinem der nach Abschluß der Malariabehandlung erfolgten Todesfälle seines Paralysematerials der Nachweis von Spirochäten im Gehirn gelungen, während er dies bei unbehandelten Paralytikern seiner Anstalt nach der JAHNELSchen Methode sonst in 70% zustande brachte. Weiters hebt FREEMAN hervor, daß in keinem der 15 von ihm histologisch untersuchten Gehirne malariabehandelter Paralysefälle, die mehr oder weniger lange nach der Kur interkurrent ad exitum kamen, ein Spirochätenbefund zu erheben war. Ebenso teilt O'LEARY aus der Mayoklinik in Rochester mit, daß bei 9 verstorbenen Fällen des dort mit Malaria behandelten Paralysematerials in den Gehirnen Spirochäten nicht zu finden waren. Und kürzlich hat in der Tagung des „Deutschen Vereines für Psychiatrie“ September 1927 JAKOB über eine beträchtliche Zahl von in seinem Laboratorium durch WILSON histologisch durchforschten Gehirnen von Paralytikern berichtet,<sup>1</sup> die während, bald oder einige Zeit nach der Malariakur gestorben sind, aber ungebessert waren, und bei denen doch in der überwiegenden Mehrzahl zugleich mit einer gewissen Abänderung des morphologischen Bildes das Ergebnis der Spirochätenuntersuchung ein negatives war.

Daß bei Mangel oder Unzulänglichkeit eines Behandlungserfolges oder bei einer Rezidive, bzw. bei unveränderter oder neu einsetzender Aktivität des paralytischen Prozesses ein Spirochätennachweis möglich ist, wird naturgemäß nicht überraschen. So hat JAKOB gemein-

---

<sup>1</sup> Eine ausführliche Publikation steht noch aus.

sam mit WILSON in einigen ungünstigen Fällen von malariabehandelter Paralyse (zumeist vereinzelte) Spirochäten im Gehirn gesehen. KIHN teilt mit, daß von 12 von ihm genau nach der JAHNELSchen Methode auf Spirochäten untersuchten Gehirnen malariabehandelter Paralytiker in zwei die Parasiten vorhanden waren, in dem einen während der Fieberperiode einer Herzinsuffizienz erlegenen Falle „durchaus nicht spärlich“, in dem anderen, wenige Tage nach Abbruch der Kur verstorbenen Falle „sehr vereinzelte“. Und FORSTER hat von 3 mit Malaria behandelten Paralytikern, in denen mittels Hirnpunktion nach NEISSER-POLLACK gewonnene Hirnzylinder auf Spirochäten untersucht wurden, in zweien, von welchen der eine nach mindestens schon  $4\frac{3}{4}$  Jahre dauernder Paralyse ganz verblödet war, der andere nach einer sehr unvollkommenen, offenbar vorübergehenden Remission zur neuerlichen Aufnahme in die Klinik kam, Spirochäten im Dunkelfeld nachweisen können;<sup>1</sup> im dritten Fall hingegen, bei dem die Hirnpunktion unmittelbar nach der Malariakur (6 Tage nach dem letzten Fieberanfall) erfolgte, gelang der Spirochätennachweis nicht; in diesem Falle sind aber bei einer kurz vor der Malariaimpfung durch Hirnpunktion vorgenommenen Untersuchung im Dunkelfelde „mehrere lebhaft bewegliche Spirochäten“ gefunden worden.

Man kann demnach zusammenfassend sagen, daß bei malariabehandelten Paralytischen, mit einigen wenigen Ausnahmen, die sich lediglich auf durch die Therapie unbeeinflusste Fälle beschränken, Spirochäten im Gehirn bisher nicht festzustellen waren. Diese Tatsache stellt eine wichtige Ergänzung zu der durch die klinischen, serologischen und morphologischen Befunde gegebenen Beweisgrundlage für die Einwirkung der Malariabehandlung auf die progressive Paralyse dar.

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

Es sollen hier eine Reihe interessanter klinisch-psychiatrischer Beobachtungen 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

<sup>1</sup> Auf die völlig unbegründeten Schlußfolgerungen, die FORSTER unter Vernachlässigung aller anderen Erfahrungen aus diesem spärlichen Befund gezogen hatte, und auf die sonstigen (daran gekrüpfen) Ausführungen dieses Autors soll hier nicht weiter eingegangen werden. Es ist zu seinem Aufsatz in einer seinerzeitigen Erwiderung bereits Stellung genommen worden.

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 simultan eine andere atypische Psychose sich einstellt, oder das typische Zustandsbild sich sukzessiv in ein anders geartetes atypisches umwandelt. Ich habe in einer Ende 1921 veröffentlichten Arbeit auf dieses eigenartige Verhalten zum erstenmal hingewiesen. Seitdem haben sich die einschlägigen Beobachtungen gehäuft und wurden im Laufe der Zeit auch von den anderen Autoren reichlich 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 war die anfängliche Geringfügigkeit hiehergehöriger Mitteilungen von anderer Seite verwunderlich. Es lag dies offenbar 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.

#### 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 bzw. letzten Fiebertagen bleiben sie meist ganz aus oder interferieren wahllos mit einzelnen Fieberanfällen. Als das Eigenartige dieser deliranten Zustände möchte ich in Übereinstimmung mit SCHILDER das Fehlen phantastischer Elemente ansehen. 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 einen mehr oder minder ausgesprochenen phantastischen Charakter 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 Malariaimpfbehandlung unterzogen. Etwa im 4. 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 Umstand, 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 durchführten, 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 Wahnideen, 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 amentuelles 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 Beobachtung gemacht, daß in manchen der malariageimpften Fälle halluzinatorisch-paranoide Phänomene im Anschluß an eine in der Nachbehandlungsperiode jeweils verabreichte Neosalvarsan-Injektion (speziell in größerer Dosis) 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 Zustandsbild 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 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, beeinflussbar, wechselnd. Zeiten stärkeren Halluzinierens gehen zuweilen mit Angstaffekt und entsprechender psychomotorischer Erregung einher, aber der Angstaffekt ist nie anhaltend und tiefgreifend, 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 erhält 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 in der weit überwiegenden Mehrheit tatsächlich keine alkoholischen, dispositionellen und hereditären Antezedentien festzustellen, die geeignet wären, einen derartigen Gedanken aufkommen zu lassen. Hingegen 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 erfuhren und in einer monatelang anhaltenden Weise in den Vordergrund des Zustandsbildes traten.

Ich habe vorher bei der Besprechung der im Verlaufe des Malariafiebers sich einstellenden deliranten und amentuellen 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 Malariainpfbehandlung und gelegentlich auch anderer Behandlungsarten (Typhusvakzine, Altuberkulin) 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 Malariabehandlung 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. Wassermann-

sche 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 bedrohlichen Inhaltes, meinte, daß ein Telefonapparat eingeschaltet sei. Äußerte Beziehungs-, Beeinflussungs- und Beeinträchtigungsideen, glaubte, unter telepathischer Einwirkung zu stehen. Alles ginge von seinem Cousin aus, der auch einen Kinoapparat in einer Zelle eingebaut hätte. Die halluzinatorisch-paranoischen 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 der 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 hinterließ 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 den Patienten kaum belästigte. Es verging 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. Oktober 1922, am 27. April 1923, am 23. November 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 W. R. 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 wirt-

schaftlichen Verhältnissen jener 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 der Krankheit, bei denen nur ein Stationärbleiben auf einer mehr oder minder unvollständigen Remissionsstufe oder auf der Stufe der vor Einleitung der Behandlung bereits bestandenen 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 gegenüber 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 40. 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 10 Injektionen), jedoch ohne jeglichen Erfolg.

Die Einbringung in die Klinik erfolgte wegen eines Erregungszustandes, in welchem er die Fenster einschlagen, die Wohnung demolieren wollte, die Frau ohrfeigte usw. Bei seiner Einlieferung 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 cmm, paralytische Goldsolkurve. Diagnose: Progressive Paralyse.

Vom 9. bis 22. Dezember machte er eine Malariakur durch, hatte neun Fieberanfalle. Nachher Chininkur und anschließend einige Neosalvarsan-

injektionen. Am 2. Jänner 1923 wurde er auf die psychiatrische Filialabteilung in ungebessertem Zustande abgegeben, von wo er als anstaltsbedürftig auf den Steinhof transferiert wurde, wo er bis 9. August 1923 verblieb.

Während Pat. 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“), obwohl es Winter war; sagte, der Pavillon tanze, der Boden schwanke, der Pavillon fahre. In einem anderen Pavillon habe er geäußert, daß am zweiten Stock Frauen seien, die ihn dadurch verfolgten, 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. Könne 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. Zeigt 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 cmm. 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, als ob er etwas hören oder 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, habe 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 hierher 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 aufgefangan, 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.

<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 DATTNER teilweise bedient.

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 hat bis zum Abschluß der Beobachtung in einer im wesentlichen unveränderten Weise angehalten.

Einige Monate nach der Entlassung aus der Klinik kam ein Rückfall des paralytischen Krankheitszustandes zum Ausbruch. Die halluzinatorisch-paranoiden Erscheinungen traten zurück, die rein paralytischen Krankheitssymptome psychischer und somatischer Art rückten mehr und mehr in den Vordergrund.

Die Paralyse nahm jetzt einen rapiden Verlauf an. Ende Jänner 1925 erfolgte der Exitus. Eine histologische Untersuchung des Gehirns ist bei dem in einer anderen Anstalt verstorbenen Kranken leider nicht vorgenommen worden.

P., 41 Jahre alt, Postamtsdirektor, eingeliefert in die Klinik am 13. August 1923. — Laut polizeiärztlichem Parere und laut Anamnese der Frau ist er 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 in umgekehrter Reihenfolge Auslassungen. Leichtes Verwaschensein der Sprache bei Probeworten, typische Schriftstörung. Pupillen: links weiter als rechts, lichtstarr. P. S. R. rechts gleich links, A. S. R. nicht auslösbar. W. R. im Serum positiv, in Liquor mittelstark positiv. Die übrigen untersuchten Liquorreaktionen: Pandy stark positiv, Globulinreaktion stark positiv, Lymphozyten 30 in 1 cmm, Gesamteiweiß 0,025 %. Diagnose: Manisch-expansive Form der progressiven Paralyse.

Malariaimpfung am 16. August 1923. Erster Fieberanfall am 27. August. Nach vier im Tertiantypus verlaufenen Anfällen wegen Erbrechen und Durch-

fallens 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 Tage reaktives Fieber bis zu einer Höchsttemperatur von 40,1. Dann nach einer Inkubation von 7 Tagen erster Fieberanfall am 8. Oktober, worauf noch 8 Malariaanfalle in quotidianem Typus bis zur Chininverabreichung folgten. Außer der üblichen Chininmedikation erhielt Pat. 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 Examens 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 beneidet, 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 14 Frauen heiraten, den Ärzten Automobile und andere Geschenke machen werde u. dgl. mehr. Diese Äußerungen werden ihm vorgehalten. Auch sonst werden allerlei Vorwürfe gemacht. Manchmal seien die Stimmen von ganz gleichgültigem Inhalt gewesen.

Gesichtstäuschungen sind 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 1924: W. R. im Serum und Liquor mittelstark positiv, Pandy positiv, Globulinreaktion schwach positiv, Lymphozyten 11 in 1 cmm, Gesamteiweiß 0,025%.

Pat. 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, queruliert gelegentlich, er sei während des Spitalsaufenthaltes 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. In intellektueller Hinsicht ist eine fortschreitende Besserung bei ihm zu beobachten.

Im Examen zeigt Pat. 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, als ob 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 als 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.

Das geschilderte Zustandsbild ist seither im wesentlichen unverändert geblieben. Bei völligem Fehlen irgendwie ausgeprägter psychischer Störungen vom Typus der paralytischen, zeigten (während der ganzen Beobachtungszeit) die halluzinatorischen und paranoiden Erscheinungen einen chronischen Bestand. Rechenvermögen intakt. Sprache und Schrift stets normal.

Die in einjährigen Zwischenräumen erhobenen serologischen Befunde ergaben im ganzen eine weitgehende Abschwächung derselben, mit Schwankungen in dem Intensitätsgrad der einzelnen Reaktionen, derart, daß im Serum die W. R. 1925 schwach positiv, 1926 negativ, 1927 schwach bis mittelstark war, im Liquor die W. R. 1925 mittelstark positiv, 1926 schwach positiv, 1927 negativ war, während die sonst schwache Globulinreaktion zuletzt eine gewisse Erhöhung erfuhr, bei normalem Lymphozyten- und Gesamteiweißgehalt.<sup>1</sup>

Es ist in psychologischer Hinsicht beachtenswert, daß die erörterten halluzinatorischen und paranoiden 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 sich weiter zurückbilden, bzw. der Krankheitsprozeß in weiterer Remission begriffen ist, verlieren auch die residuären halluzinatorisch-paranoiden 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 Erscheinungen oder 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 6 Jahren in die Münchner psychiatrische Klinik aufgenommenen Paralytikermaterial zur Prüfung gelangten, blieb eine Gruppe von nur 10 Fällen übrig, in denen von besonnenen Kranken distinkte Gehörstäuschungen angegeben wurden. Davon fielen 7 Fälle in Abzug, von denen 4 sich als Fehldiagnosen erwiesen und 3 offenbar auf alkoholischer

---

<sup>1</sup> Nachtrag zur Korrektur: Die weitere Beobachtung des Falles hat im Jänner 1928 ein jähes Ende gefunden. Patient (an einem Ulcus duodeni leidend) ist vor kurzem einer schweren Duodenalblutung mit Perforationsperitonitis interkurrent erlegen.

Basis halluzinierten, so daß nur in 3 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 2 die Paralyse diagnose wohl sicher stand, doch fanden sich bemerkenswerterweise paranoide Halluzinantien in ihrer nahen Verwandtschaft. PLAUT schließt aus seinen Untersuchungen, daß akustische Trugwahrnehmungen ohne Bewußtseins-trübung 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 an 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 Bewußtseins-trübung“ 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 des Krankheitsbildes der Paralyse in ein bei gewöhnlichem Verlaufe derselben so ungemein seltenes Bild einer Halluzinose bzw. eines halluzinatorisch-paranoiden Zustandes, so wenig Zuversicht sie im Moment ihres Auftretens dem Therapeuten einzuflößen geeignet ist, vom Gesichtspunkte des progredient-destruktiven Charakters des paralytischen Prozesses durchaus nicht etwa als Ausdruck einer ungünstigen Wendung des Krankheitsvorganges anzusehen ist, sondern im Gegenteil gleichsam als Markierungspunkt eines Abbaues, als Phänomen eines Stationärwerdens desselben oder mindestens einer Hemmung seiner Progressivität sich darstellt. Sie bedeutet allerdings eine — je nach Dauer und Schwere der Erkrankung — noch mehr oder weniger ungenügende therapeutische Beeinflussung. Grundsätzlich aber präsentieren sich diese halluzinatorisch-paranoiden Erscheinungsformen in der Mehrzahl der Fälle, in denen sie zur Beobachtung kamen, in psychopathologischer und biologischer Hinsicht als bestimmte Rückbildungsmani-

festationen der paralytischen Krankheit, von zeitlich beschränkter, episodischer Art in denjenigen Fällen, in denen die Rückbildung nach und nach doch zu einer guten Remission bzw. 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, Rechendefekte, Sprach- und Schriftstörung 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 beträchtlich im Krankheitsbilde zurückgetreten und sind seither in der Regel in weiterer Abnahme begriffen. Tritt aber 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 paralytischen Krankheitszustandes 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 in bezug auf die paralytischen Symptome 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 auch als spontane, ohne Behandlung sich einstellende Reaktion in jenen seltenen Fällen gefunden, in denen die Paralyse von selbst in einen Stationärzustand übergegangen ist. Es scheint demnach, als wenn sie namentlich in den stationären Fällen ein häufiges, gleichsam charakteristisches Vorkommnis wäre. Es zeigen dies unter den in der Literatur niedergelegten bezüglichen Fällen insbesondere die von A. JAKOB aus einem Sektionsmaterial von 1800 Fällen beschriebenen 5 Fälle von stationärer Paralyse, in denen bei 4 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

<sup>1</sup> Persönliche Mitteilung.

<sup>2</sup> Zitiert nach PÖTZL.

völlig beherrscht war und mit dem atypischen Krankheitsbild auch ein atypischer anatomischer und serologischer Befund korrespondierte. Freilich ist in den anscheinend spontan stationär gewordenen Fällen nicht mit Sicherheit auszuschließen, ob nicht irgend eine 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 Gewebsveränderungen entspricht. Es waren die histologischen Veränderungen in den betreffenden Fällen oft so dürftig entwickelt und besonders hinsichtlich der Infiltrationserscheinungen so geringgradig, daß das anatomische Bild mit dem gewöhnlichen morphologischen Bilde der Paralyse in einer sehr auffälligen Weise kontrastierte. Der klinischen Umwandlung ging — allerdings erst innerhalb eines in der Regel längeren Zeitintervalles — auch serologisch ein allmählicher Übergang des für die Paralyse typischen in einen durch Rückbildung der pathologischen Liquorreaktionen oder durch Verschiebung derselben in der Richtung einer einfachen Lues ausgezeichneten, atypischen Befund parallel.

In manchen der untersuchten Fälle erwiesen sich die histologischen Veränderungen, soweit sie 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 Schläfelappenrinde 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 dem Vorherrschen der Gehörshalluzinationen im Zustandsbilde eine besondere Affektion der untersten Schichten der Schläfelappenrinde entsprach. Ferner gingen in dem



klinisch als Endzustand einer schleichenden Dementia praecox diagnostizierten und durch einen nach Ausbreitung und Grad atypischen histologischen Befund ausgezeichneten Paralysefall Dahl (WILLMANNs-RANKE) die im Vordergrund stehenden akustischen Halluzinationen mit vornehmlich in der Temporalrinde ausgebreiteten Gewebsveränderungen einher.<sup>1</sup> Weiters haben HERRMANN und HERRNHEISER bei Paralytikern, die im Gefolge der Malariabehandlung halluzinatorisch-paranoide Erscheinungen darboten, bei der encephalographischen Untersuchung im Röntgenbilde Veränderungen festgestellt,<sup>2</sup> die auf eine besonders ausgeprägte Atrophie des Schläfelappens, bei relativ besser erhaltenem übrigen Gehirn, hindeuteten.<sup>3</sup> Sie haben allerdings keine Gelegenheit zu einer Verifikation ihrer Röntgenbefunde durch eine Autopsie gehabt. Nun haben wir kürzlich einen Paralytiker obduziert, bei dem seit der zirka 2 Jahre vor dem Tode erfolgten Malariakur ein überaus ausgesprochenes, chronisch gewordenes paranoid-halluzinatorisches Krankheitsbild bestanden hatte, und bei dem eine schon makroskopisch in eindeutiger Weise nachweisbare, gegenüber den anderen Rindengebieten (auch dem gleichfalls reduzierten Stirnhirn) stark hervorstechende Schläfelappenatrophie vorhanden war; sie hatte ihre stärkste Ausbildung in der Gegend der Heschlschen Windung und zeigte auf der linken Seite einen höheren Grad als auf der rechten.<sup>4</sup>

Diese lokalisatorische Umstellung des paralytischen Prozesses mit Verschiebung desselben auf den Schläfelappen in stationär werdenden und in Remission begriffenen Fällen ist sehr bemerkenswert. Erscheint sie einerseits als ein Begleitphänomen oder als eine Folgewirkung der Umwandlung des paralytischen Hirnvorganges aus einem progressiv-bösartigen in einen gutartigere 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 Schläfelappenparalyse mit sensorischer Aphasie, zahlreichen paralytischen Anfällen, schubweisem Verlauf, typischen

<sup>1</sup> Es soll hier natürlich nicht unerwähnt bleiben, daß WILLMANNs und RANKE selbst irgend eine kausale Beziehung zwischen den stark ausgeprägten Halluzinationen und den Schläfelappenveränderungen in ihrem Falle nicht angenommen haben. Das hindert aber nicht, auf den Tatbestand der Koinzidenz der beiden Erscheinungen in jenem Falle an dieser Stelle hinzuweisen und einen näheren Zusammenhang zwischen beiden zu vermuten.

<sup>2</sup> Es fanden sich deutliche Verbreiterungen der Sulci verschiedenen Grades und in verschiedenen Partien des Schläfelappens.

<sup>3</sup> Die anderen Paralysefälle (ohne halluzinatorisch-paranoide Erscheinungen) zeigten den üblichen Verteilungstypus mit besonderem Hervortreten der Stirnhirnatrophie.

<sup>4</sup> Dieser Fall befindet sich gegenwärtig erst in histologischer Bearbeitung; es wird über ihn nach Abschluß der Untersuchung von STRÄUSSLER und mir berichtet werden.

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 klinischen Veränderungen und bei langsamer Besserung oder 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 auf rein luetischen 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 und zeigten vornehmlich Veränderungen im Sinne einer einfachen Hirnlues, teils in Form eines nichtentzündlichen, mit einer Proliferation der Gefäßwandelemente einhergehenden Vorganges (Endarteriitis 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

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

im klinischen Bilde der — bekanntlich mit negativem Spirochätenbefund und negativen serologischen Reaktionen einhergehenden — Eндarteriitis syphilitica der kleinen Hirnrindengefäße (ALZHEIMER, NISSL, 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 eigenartigen reaktiven Vorgange der Umwandlung des klinischen Bildes der Paralyse in für dieselbe ungewöhnliche akustisch-halluzinatorische oder halluzinatorisch-paranoide Bilder gleichsam der Ausdruck dafür zu erblicken wäre, daß im Gefolge der Malariatherapie eine allgemein biologische Verschiebung der pathogenetischen Mechanismen des paralytischen Prozesses nach der Seite einer einfachen Hirnlues, bzw. eine Umstellung der der Paralyse eigenen Wechselwirkung zwischen Parasiten und Nervengewebe nach der Richtung eines einfachen syphilitischen Reaktionsvorganges vor sich gehe.<sup>1</sup> Dieser Gedanke erfährt unter anderem noch eine gewisse Stütze in der bei malariabehandelten Paralyse — im Verlaufe der allmählichen Rückbildung der serologischen Veränderungen — so häufig beobachteten Verwandlung der paralytischen Kurvenform der Normomastix- und Goldsolreaktion des Liquors in eine Lues cerebri- oder Lues latens-Zacke.

Seitdem ich diese hypothetische Annahme in der ersten Auflage dieses Buches und in einer noch früheren Abhandlung ausgesprochen habe, sind inzwischen einige Beobachtungen über tertiär-luetische Erscheinungen bei mit Malaria behandelten Paralysefällen bekannt geworden, die — wie ich glaube — die Berechtigung dieser Annahme zu erweisen scheinen. Darüber wird an späterer Stelle noch näher die Rede sein.

## 18. Zur Frage nach dem Wirkungsmechanismus der Malariatherapie

Als hauptsächlichlicher Faktor für das Zustandekommen der geschilderten klinischen, serologischen und anatomischen Abwandlung des paralytischen Krankheitsprozesses im Gefolge der Malariatherapie ist eine entsprechende Umformung jenes der Paralyse zugrunde liegenden kausalen Geschehens anzusehen, das durch die Art des biologischen Reaktionsvorganges zwischen den Spirochäten und ihren toxischen Pro-

---

<sup>1</sup> PÖTZL hat sich 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.

dukten einerseits und dem nervösen Gewebe sowie dem Gesamtorganismus des Paralytikers andererseits bestimmt ist.

Dieser pathogenetisch kaum eindeutig zu fassende, in seinem Wesen noch ungeklärte Reaktionsvorgang ist von progressiv-destruktivem Charakter und daher als ein maligner zu betrachten. Als die Hauptkomponenten desselben sind — so lange die Bemühungen um die Lösung des Problems der Metaluesentstehung noch nicht über das Stadium der Hypothesenbildung hinausgekommen sind — einesteils die bisher wohl noch nicht durch Tatsachen bewiesene, aber auf Grund verschiedener Erfahrungen als hinsichtlich der syphilitischen Infektion wirklich bestehend anzunehmende Abwehr- und Immunschwäche des paralytischen Organismus und im besonderen des Zentralnervensystems bzw. Gehirnparenchyms,<sup>1</sup> anderenteils eine dadurch wie durch andere unbekannte Momente geförderte Fortpflanzung und ungehemmte Vermehrung der Spirochäten und vielleicht auch eine entweder ursprüngliche oder eher im Laufe der Zeit erworbene biologische Eigenart derselben aufzufassen.

Es wird in den günstig verlaufenden Fällen offenbar durch eine im Anschluß an die Malariabehandlung direkt oder indirekt erfolgende Anfachung und Steigerung der darniederliegenden Schutz- und Abwehrmechanismen, durch eine Wiederaktivierung der insuffizient gewordenen spezifischen zellulären Reaktionsfähigkeit des Organismus der eigenartigen Wechselwirkung zwischen Spirochäten und Nervensubstanz ihr deletärer Charakter genommen. Es vollzieht sich vermutlich eine Umstimmung des paralytischen Organismus bzw. des Hirngewebes im Sinne einer Verschiebung des Reaktionsverhältnisses zwischen diesem und den Parasiten in der Richtung eines ähnlichen symbiotisch-inaktiven Verhaltens, wie es etwa vor der Entwicklung der Paralyse bestanden haben dürfte.

Es werden wahrscheinlich die krankheitserregenden Keime, die Spirochäten, soweit sie nicht durch die im Zusammenhang mit der Malariainfektion im Organismus sich abspielenden Veränderungen vollends 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 pathogen-destruktiver Weise einzuwirken.

Man darf auf ein Zugrundegehen oder Unwirksamwerden oder wenigstens auf eine Hemmung der Aktivität der Spirochäten durch die Infektionstherapie unter anderem aus dem Umstande schließen, daß dieselben in den Gehirnen von günstig beeinflussten, aber interkurrent verstorbenen malariabehandelten Paralytikern nach übereinstimmenden

---

<sup>1</sup> Nach einer verbreiteten — allerdings von namhafter Seite widersprochenen — Auffassung ist das Gehirn schon unter gewöhnlichen Verhältnissen mit einer relativ geringen Abwehr- und Immunkraft ausgestattet.

Angaben fast sämtlicher Autoren, die einschlägige Untersuchungen angestellt haben, bisher nicht zu finden waren.

Die supponierte Wiedereinstellung einer ausreichenden Schutz- und Abwehrfähigkeit des Organismus gegenüber der syphilitischen Schädigung und der besonders aus der ausgesprochenen Regression der histopathologischen (insbesondere der entzündlichen) Veränderungen des Gehirns und den negativen parasitologischen Befunden zu erschließende Spirochätenabbauprozeß haben — wie vom biologischen Gesichtspunkte wohl gesagt werden kann — eine Umwandlung des den gewöhnlichen fortschreitenden Paralyseverlauf bewirkenden malignen Reaktionsvorganges in einen 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 oft ausgesprochene Differenzen aufzuweisen vermögen, wird man, wenn man die Abwehr- und Immunreaktion des menschlichen Organismus als den wesentlichen Angriffspunkt der therapeutischen Einwirkung ansieht, in der individuell verschiedenen Ansprechbarkeit der Schutz- und Abwehrvorrichtungen zu erblicken haben.

Wie die Wiederaktivierung der Reaktionsfähigkeit der Gewebe und auf welchem Wege die genannte Einwirkung auf die Syphiliskeime im Gehirn des Paralytikers unter Einfluß der Impfmalaria sich vollzieht, darüber läßt sich noch nichts Bestimmtes aussagen.

Man könnte im Sinne der von PLAUT und STEINER angegebenen Theorie der „Überlagerung der Immunität“ etwa daran denken, daß Immun- und Abwehrstoffe, die gegen die Malaria erzeugt würden, außer der gegen diese Infektion gerichteten Wirksamkeit auch einen hemmenden Einfluß auf die Lebensbedingungen und das Wachstum der Spirochäten ausüben können.

Man könnte ferner in Übereinstimmung mit WEYGANDT, MÜHLENS und KIRSCHBAUM sich vorstellen, daß der durch die Malariainfektion hervorgerufene Eiweißzerfall die Umstimmung des Organismus mit Erhöhung seiner Abwehrleistung und gesteigerter Produktion von Antikörpern bedingt, so zwar, daß zugleich mit der Bildung von Immunstoffen gegen die Plasmodien auch eine lebhafte Anregung und Mobilmachung von Abwehr- und Antikörpern gegen das syphilitische Virus bewirkt wird.

Man könnte wohl noch andere derartige Überlegungen anstellen. Man muß sich aber dabei vergegenwärtigen, daß hypothetische Gedankengänge dieser Art einer tragfähigen wissenschaftlichen Unterlage entbehren, solange wir keine Klarheit darüber haben, ob und inwieweit die an die Syphilis herangetragenen bekannten Formen der immunisatorischen Vorgänge dort tatsächlich wirksam sind, und solange unsere Kenntnisse

von den spezifischen und unspezifischen Abwehrmechanismen und Schutzvorrichtungen im Gesamtorganismus und im Gehirn bei der Paralyse noch so ungenügend und unbestimmt sind.

Neben den auf der Immunitätslehre beruhenden Erklärungen wurden für die therapeutische Wirkung der Impfmalaria bei der Paralyse noch andere Deutungen versucht, die im wesentlichen mit den theoretischen Grundlagen der in der modernen Medizin in Form der Protoplasmaaktivierung, Proteinkörpertherapie, der Schwellenreiztherapie u. dgl. allgemein angewendeten unspezifischen Behandlungsmethoden in naher Beziehung stehen. Es geht aber aus den betreffenden teils sich deckenden, teils weit voneinander differierenden Erklärungsversuchen nur hervor, wie sehr kompliziert die Frage nach dem wirksamen Prinzip der Malariatherapie der Paralyse sich gestaltet. Die einschlägigen von den Autoren geäußerten Hypothesen haben zum Teil gewiß einen heuristischen Wert, sind aber von einer Aufhellung dieses schwierigen Problems noch weit entfernt.

Es liegt jedoch bereits eine Reihe von Experimenten und Tatsachen vor, die uns von verschiedenen Gesichtspunkten aus ein etwas anschaulicheres — wenn auch durchaus noch unvollkommenes — Bild von den dem fraglichen Wirkungsmechanismus der Impfmalaria zugrundeliegenden biologischen Faktoren zu gewähren geeignet sind.

So haben vor etwa zwei Jahren HOFF und SILBERSTEIN an unserer Klinik Versuche ausgeführt, die zeigen, daß im Organismus der mit Malaria behandelten Kranken direkt gegen die Syphilisspirochäten gerichtete Abwehrkräfte aktiviert werden. Sie haben festgestellt: daß der Gehalt der Bakteriotropine für Staphylokokken, Streptokokken und Kolibazillen während der Malariakur im Serum des Paralytikers schon im ersten Fieberanfall, im Liquor erst im dritten Anfall steigt, seine Höhe im fünften Fieberanfall erreicht und auf dieser Höhe während der Remission bleibt; ferner daß es im Verlaufe einer Malariakur zum Übertritt von Cholera- bzw. Typhusagglutininen vom Blut in den Liquor kommt, was unter normalen Verhältnissen nicht der Fall ist; weiters daß durch die Einwirkung von Liquor und Leukozyten malariabehandelter Fälle die Spirochäten nach 2 Stunden unbeweglich und zum Schlusse zerstört werden, während Liquor-Leukozytengemische unbehandelter Fälle keinen schädigenden Einfluß auf die Spirochäten ausüben; endlich daß in Überimpfungsversuchen auf Kaninchen luetische Hodenpartikelchen, die der Wirkung von Liquor und Leukozyten behandelter Paralytiker ausgesetzt waren, ihre Infektionstüchtigkeit einbüßten, während luetische Hodenpartikel, die unter der Einwirkung von Liquor und Leukozyten unbehandelter Fälle sich befanden, vollkommen infektionstüchtig blieben.

Es geht somit aus dieser Untersuchung hervor, daß während der Malariakur bei den Paralytikern eine Mobilisierung von Abwehrkräften

im Körper mit Übertritt von bakteriziden Stoffen in den Liquor bzw. das Zentralnervensystem erfolgt, und daß von diesen Abwehrstoffen eine die Lebensfähigkeit der Spirochäten direkt schädigende Wirkung ausgeht.<sup>1</sup>

Es ist hier weiters auf den von WEICHBRODT und JAHNEL vor einigen Jahren auf experimentellem Wege erhobenen Befund hinzuweisen, wonach bedeutende Steigerungen der Körpertemperatur einen direkten spirochätöziden Einfluß ausüben können. Die beiden Autoren zeigten, daß mehreremale bei Kaninchen mit Impfschanker (durch wiederholte Erwärmung des Versuchstieres in einem Thermostaten von 40 bis 41° Lufttemperatur) erzeugte hohe Körpertemperaturen von (rektal) 42 bis 44°, offenbar auf dem Wege direkter physikalischer Einwirkung, imstande sind, den künstlich erzeugten Schanker zur Ausheilung und die Spirochäten zum Schwinden zu bringen.<sup>2</sup>

Im Einklang mit diesem Ergebnis steht die von JAHNEL schon lange gemachte Erfahrung, daß in Gehirnen von Paralytikern, die 2 bis 3 Tage vor dem Tode hohes Fieber hatten (bzw. an einer fieberhaften Erkrankung gestorben sind), fast nie Spirochäten zu finden waren; besonders illustrativ ist diesbezüglich ein Paralytiker, bei dem 14 Tage vor dem an einer fieberhaften Pleuritis erfolgten Exitus durch Hirnpunktion Spirochäten festzustellen waren, hingegen nach dem Tode bei eingehender Untersuchung durch JAHNEL keine Spirochäten im Gehirn nachgewiesen

---

<sup>1</sup> Untersuchungen gleicher Art haben HOFF und SILBERSTEIN auch für die Impfrekurrens durchgeführt. Es ergaben sich ähnliche Resultate. Es zeigte sich, daß auch während des Rekurrensfiebers die Abwehrkräfte des paralytischen Organismus einen beträchtlichen Anstieg erfahren, der Grad desselben bleibt jedoch hinter dem bei der Malariatherapie zurück. Serum-Leukozytengemische rekurrensbehandelter Paralytiker hatten die Fähigkeit, Hodenpartikel syphilitischer Kaninchen infektionsuntüchtig zu machen, nicht lange beibehalten, während sie bei Malariabehandelten auch in der Remission diese Fähigkeit bewahrten. Liquor-Leukozytengemische boten dieses Vermögen auch bei der Rekurrensbehandlung durch lange Zeit dar.

<sup>2</sup> Die Wärmeeinwirkung mußte nach der Angabe der Autoren eine 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.“

werden konnten. Als weiteres hiehergehöriges Beispiel ist aus der Literatur noch anzuführen, daß STÜCKGOLD bei einem einige Wochen alten, an einer fieberhaften Bronchopneumonie verstorbenen luetischen Kinde bei genauer Untersuchung der inneren Organe keine Spirochäten finden konnte. Und neulich hat VONKENNEL an mehreren Sekundärluetikern, die besonders zur Spirochätenentnahme geeignet waren und die ohne spezifische Vorbehandlung mit Malaria geimpft wurden, mittels täglicher während der Fieberperiode vorgenommenen Kontrolluntersuchungen des parasitologischen Verhaltens festgestellt, daß schon nach dem 2. bis 3. Fieberanfall die Spirochäten verschwanden, während die syphilitischen Effloreszenzen erst nach dem 6. bis 8. Anfall abheilten.

Es liegt mithin die Annahme nahe, daß auch die mit den Malariaanfällen verbundenen höheren Temperatursteigerungen eine direkte Schädigung der Spirochäten im paralytischen Gehirn bewirken könnten. Wohl erreicht das Fieber in den Malariaanfällen gewöhnlich nicht die Höhe des beim Tier experimentell erzeugten, nur ganz vereinzelt einmal findet sich ein Temperaturanstieg von (axillar)  $42^{\circ}$ ; hingegen stellen sich Temperaturen über  $41^{\circ}$  oftmals ein; und Temperatursteigerungen zwischen  $40$  und  $41^{\circ}$  von stundenlanger Dauer kommen in der überwiegenden Mehrzahl der Anfälle zur Beobachtung. Es dürften vielleicht diese Temperaturen beim Menschen genügen, um die Syphiliskeime entweder gänzlich zum Absterben zu bringen oder wenigstens für die Angriffe anderer Agentien widerstandsunfähig zu machen.

Es soll aber mit diesem Hinweis durchaus nicht gesagt sein, daß das hohe Fieber den wesentlichen Heilfaktor der Malariatherapie darstellt, wie von manchen Autoren irrtümlicherweise angenommen wird. Denn sowohl wir wie auch WEYGANDT, MÜHLENS, NONNE und viele andere Autoren haben vollkommene dauerhafte Remissionen mit Wiederkehr der Berufsfähigkeit auch in einer Anzahl von Fällen gesehen, die keine besonders hohen Temperaturanstiege in den Fieberanfällen aufwiesen.<sup>1</sup> Es gibt auch vereinzelte Fälle, in denen die Malaria einen größtenteils afebrilen Verlauf nahm und nichtsdestoweniger ein günstiger Erfolg sich einstellte (HERRMANN, BRÜTSCH). Man wird daher die Intensität des Fiebers nicht als ausschließliches Kriterium für das Eintreten eines kurativen Erfolges bewerten dürfen. Unserer Ansicht nach repräsentiert die Temperaturerhöhung 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 — der eigentliche Heileffekt ab. Es besteht daher keine Berechtigung, bei

<sup>1</sup> Auch bei der Rekurrensbehandlung treten trotz der durchschnittlich viel geringeren Temperatursteigerungen als bei der Malaria doch anhaltende volle Remissionen in Erscheinung



der Impfmalariabehandlung schlechthin von einer Fiebertherapie zu sprechen.<sup>1</sup>

Einen wertvollen Behelf für die Erkenntnis des Wirkungsmechanismus der Malariatherapie stellen die systematischen Untersuchungen des Blutbildes dar, die V. SCHILLING, gemeinasm mit JOSSMANN, HOFFMANN, RUBITSCHUNG und VAN DER SPEK bei der Impfmalaria der Paralytiker angestellt haben. Sie haben diese Untersuchungen in größerem Stile und nach ganz modernen Methoden ausgeführt.<sup>2</sup> Es geht aus denselben hervor, daß die Malaria eine besondere Affinität zu den auf Reiztherapie am stärksten ansprechenden Organen — zur Milz, zum Knochenmark, zum Blutsystem — besitzt und daß ihr Hämogramm in ausgeprägtester Weise alle Erscheinungen zeigt, deren Komplex als unspezifische Abwehrreaktion angesehen wird. Es ergibt sich ferner, daß der pendelnde Rhythmus der Malaria mit den in jedem Fieberanfall sich wiederholenden drei verschiedenen Phasen: der leukozytären (neutrophilen) Kampf-, der monozytären Abwehr- und der lymphozytär-eosinophilen Heilphase, und mit dem nach Abschluß der Fieberperiode außerordentlich stark einsetzenden Anstieg der erythrozytären Regeneration gleichsam die reinste Form einer unspezifischen Behandlung darbietet. Das leukopenische Blutbild im Verlaufe der Impfmalariainfektion läßt erkennen, daß die Erklärung der Wirkungsweise der unspezifischen Therapie im allgemeinen und ihrer wirksamsten Methode, der Malariabehandlung, im besonderen durch eine Hyperleukozytose eine Unmöglichkeit bedeutet. Die Ablehnung der Leukozytostheorie ist übrigens — wie hier angeführt werden mag — unter anderem schon durch eine ältere Beobachtung JAHNELS gegeben, der bei einem an einer eitrigen Meningitis verstorbenen Paralytiker mitten unter den zahlreichen Leukozyten (die die zentralen Lymphräume direkt überschwemmt) lebende Spirochäten im Gehirne festgestellt hat.

SCHILLING und seine Mitarbeiter erblicken in der am Leukozyten- und Erythrozytenbilde ablesbaren Einwirkung der Malaria auf den Organismus eine ungemein intensivere und günstigere Reaktion, als man sie bei den anderen Arten von Reizkörpertherapie zn beobachten pflegt.

Einen interessanten Beitrag zu der Frage nach den wirksamen Komponenten bei der Malariatherapie bieten auch Versuche, die BUSSON

<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.

<sup>2</sup> Die Ergebnisse dieser Untersuchungen wurden dann von SKALWET, VONKENNEL u. A. bestätigt.

ausgeführt hat. Er konnte zeigen, daß die roten Blutkörperchen von in der Malariakur befindlichen Paralytikern, im Absinken des Fiebers oder unmittelbar nach dem Malariaanfall entnommen und Meerschweinchen injiziert, bei diesen eine besonders starke toxische Wirkung hervorrufen. Das Fieber als solches hat sich nicht als die Ursache dieser Wirkung erwiesen. Denn Kontrollversuche mit roten Blutkörperchen, die von nach einer Einspritzung von Saproviton fiebernden Patienten auf der Höhe oder im Absinken der Fieberreaktion zum Zwecke des Vergleiches gewonnen wurden, haben nicht das gleiche Ergebnis geliefert. Es ließ sich hier eine über die Norm bzw. über die derselben Menge normaler Blutkörperchen wesentlich hinausgehende Giftwirkung nicht erkennen. Nun sind ja die Malariaplasmodien Blutparasiten, und es werden vermutlich unter ihrem Einfluß im roten Blutkörperchen Abbau- und Eiweißzerfallsprodukte gebildet, die bei dessen Auflösung im Meerschweinchenkreislauf frei werden und toxisch wirken. Ein derartiger Zerfall der roten Blutkörperchen findet im malariainfizierten Menschen (Paralytiker) in massenhafter Weise statt. BUSSON schreibt den bei dem Zerfall der roten Blutkörperchen entstehenden Stoffen bzw. Aufspaltungsprodukten eine besonders starke Reizwirkung im Sinne einer Proteinkörpertherapie zu.

Von Wichtigkeit für das Verständnis der Malariawirkung erscheinen Untersuchungen, die DONATH und HEILIG vorgenommen haben. Diese betreffen das Verhalten des Eiweißzerfalles im Blute bei fieberhaften Reaktionen nach Einspritzung von Proteinkörpern und Vakzinen einerseits und in den Fieberanfällen der Impfmalaria andererseits. Als Maßstab des Eiweißzerfalles wurde der Gehalt des Blutplasmas an Aminosäuren angewendet. Es zeigte sich, daß in den durch Injektionen von Proteinkörpern und Vakzinen künstlich erzeugten Fieberreaktionen regelmäßig eine bedeutende Steigerung des Aminosäuregehaltes im Blute vor sich ging; hingegen hatten die Fieberzustände der Impfmalaria keine Vermehrung der Aminosäuren zur Folge. Es haben demnach die mit der Malaria verbundenen Fieberanfälle den Eiweißbestand des Organismus offenbar weniger angegriffen als die durch Verabreichung von Vakzinen und Proteinkörpern ausgelösten Temperatursteigerungen. Anders war das Ergebnis der Untersuchung des Aminosäuregehaltes im Liquor. Hier fand sich während der Fieberperiode der Impfmalaria ein wesentlich höherer Gehalt an Aminosäuren als in den Fieberreaktionen im Gefolge der Proteinkörper- und Vakzineinjektionen. Die beiden Autoren erklären diesen Befund als Folge eines an den Krankheitsherden im Zentralnervensystem sich abspielenden Eiweißabbaues, also als Ausdruck einer Herdreaktion, die die Malariainfektion im Gehirn hervorrufft.

Im Zusammenhang mit dem eben mitgeteilten Befunde sind hier auch Untersuchungen anzuführen, die durch PFEIFFER, STANDENATH und WEEBER über den Peptidasenhaushalt bei malariainfizierten Paralytikern

ausgeführt wurden. Sie haben zunächst festgestellt, daß der Gehalt des Blutes der Paralytiker an Glyzyltryptophan abbauenden Peptidasen, deren Haushalt vor der Malariainpfung von dem gleichaltriger Gesunder nicht abweicht und durch den Impfvorgang selbst nicht verändert wird, mit Einsetzen der Fieberperiode eine bestimmte Abänderung erfährt. Und zwar kommt es in den Fieberanfällen zu einer bedeutenden Zunahme dieses Abbaufementes im Blutserum, wobei der Anfallshöhe die Gipfelpunkte der Serumpeptidasenkurve entsprechen; im Fieberintervall hingegen tritt eine gleich stark gesteigerte Ausscheidung des Abbaufementes durch den Harn ein. Mit Unterbrechung der Impfmalaria kehren normale Verhältnisse im Peptidashaushalt wieder. Von der durch vorangegangene Versuche fundierten Auffassung ausgehend, daß die Auswertung der Peptidase für die Prüfung eines Gewebszerfalles eine einfache und empfindliche Maßnahme darstellt, haben nun PFEIFFER und seine Mitarbeiter auch den Liquor malariageimpfter Paralytiker in derselben Weise untersucht. Sie konnten hiebei ein deutliches Vorhandensein von Glyzyltryptophan spaltender Peptidase auch in der Zerebrospinalflüssigkeit in der Zeit der Fieberperiode nachweisen, während der Liquor des nicht malariainfizierten Paralytikers (ebenso wie der anderer Kranker) Glyzyltryptophan nicht einmal spurenweise abbaute.<sup>1</sup> Dieses im Verlaufe der Impfmalaria im Liquor des Paralytikers (nach den genannten Autoren) sich regelmäßig einstellende Abbauvermögen schwindet wiederum mit Aufhören der Fieberanfälle. Es haben sich keine bestimmten Anhaltspunkte dafür ergeben, daß das während der Fieberperiode in Erscheinung tretende Abbauvermögen des Liquors bzw. die Veränderung in seinem Fermenthaushalt auf einen Übertritt der im Serum stark vermehrten Enzyme durch die Meningen zurückzuführen sei. Die Autoren glauben daher, daß die Ursache dafür im nervösen Zentralorgan selbst zu suchen ist und daß das Ferment aus einer im Bereiche des pathologisch veränderten Zentralnervensystems unter Einfluß der Impfmalaria einsetzenden reaktiven Zellschädigung herrühre. Sie stimmen demgemäß mit der von DONATH und HEILIG aus ihren Untersuchungen abgeleiteten Folgerung einer durch die Impfmalaria bewirkten Herdreaktion überein.

Der Frage, was während der Malariabehandlung im Körper vorgeht und wie vor allem sich der Liquor physikalisch-chemisch während des Malariafiebers verhält, ist auch KAFKA in letzter Zeit nachgegangen.<sup>2</sup> Er hat vor, während und nach der Fieberperiode einschlägige Blut- und

<sup>1</sup> Sie empfehlen, den Glyzyltryptophanabbau zur Liquoruntersuchung heranzuziehen.

<sup>2</sup> Es steht mir derzeit leider nur das von KAFKA freundlichst zur Verfügung gestellte Referat seines in der letzten Tagung des „Deutschen Vereines für Psychiatrie“ im September 1927 in Wien abgehaltenen Vortrages zur Verfügung. Eine ausführliche Publikation steht noch aus.

Liquoruntersuchungen bei Paralytikern ausgeführt. Und zwar wurde im Blutplasma die Senkungsgeschwindigkeit, der Fibrinogengehalt und die Kochsalzlabilität, im Blutserum das Verhalten hinsichtlich der Refraktion, Viskosität und Eiweißquotienten, im Liquor (neben den gewöhnlichen Reaktionen) Zucker, Chloride, ferner auch der Aminostickstoff und besonders die Eiweißrelation bestimmt. Es ergab sich, daß es während des Malariafiebers in Blutplasma zu Umstimmungen kommt, die teils nach demselben wieder abnehmen, teils es überdauern, und die nach dem Fieber sich in das Serum fortpflanzen; im Liquor fand sich — nebst einer Erhöhung des Zellgehaltes in 2 von 3 Fällen — während der Fieberperiode eine Zunahme des Zuckers, die Chloride stiegen entweder während derselben und auch nachher oder erst nach Abschluß des Fiebers an, der Eiweißquotient zeigte eine deutliche Vermehrung. KAFKA deutet dieses Untersuchungsergebnis dahin, daß während des Malariafiebers die starke Umstellung der Körpersäfte sich auch dem Liquor mitgeteilt habe, oder aber es stelle — analog der Annahme von DONATH und HEILIG — der von ihm erhobene Liquorbefund den Ausdruck einer durch die Malaria im Gehirn ausgelösten Herdreaktion dar.<sup>1</sup>

Die angeführten biochemischen Befunde sind geeignet, die von WAGNER-JAUREGG zuerst 1925 geäußerte Ansicht zu bestätigen, daß die Impfmalaria außer ihrer unspezifischen Einwirkung auf dieluetische Infektion in ihren verschiedenen Stadien noch eine spezifisch elektive Wirkung auf die syphilitischen Krankheitsherde im Zentralnervensystem ausübe. Für eine neuro- und enzephalotrope Wirkungsweise der therapeutischen Malaria lassen sich folgende Erfahrungen verwerten: 1. Die so weitgehende günstige Beeinflussung des Gehirnprozesses der progressiven Paralyse gegenüber der geringen Beeinflußbarkeit der Gefäßlues durch die Malaria.<sup>2</sup> 2. Der mit den Ergebnissen von DONATH und HEILIG, KAFKA, PFEIFFER und seinen Mitarbeitern im Einklang befindliche, von STRÄUSSLER erhobene Befund einer besonders intensiven entzündlichen Reaktion im Gehirn von während der Malariakur verstorbenen

<sup>1</sup> In diesem Zusammenhang ist die von NONNE und seinen Mitarbeitern zur Erklärung der therapeutischen Wirksamkeit der Impfmalaria in Anlehnung an Untersuchungsergebnisse von E. F. MÜLLER schon früher geäußerte Annahme erwähnenswert, wonach 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 begründen. NONNE faßt die therapeutische Wirkung der Malariainfektion als den Effekt einer über das vegetative Nervensystem gehenden dauernden Beeinflussung der Krankheitsherde im paralytischen Gehirn auf.

<sup>2</sup> Man kann gelegentlich, und zwar auch in den nach Malariabehandlung günstig verlaufenden Fällen von Paralyse, beobachten, daß der Prozeß an den Gefäßen sich nicht nur nicht gebessert, sondern sogar zugenommen hat.

Paralytikern. 3. Die Verschiedenheit der Wirkung der Impfmalaria auf die meningeale und kutane Syphilislokalisation. Während nach Besserung oder Sanierung des pathologischen Liquors der Früh- oder Spätperiode der Lues durch die Malariatherapie Rezidive bisher nicht beobachtet wurden, vermochte die Malaria Haut- und Schleimhautrezidive in einer — wenn auch relativ geringen — Reihe von Fällen nicht zu verhindern.<sup>1</sup> 4. Das unterschiedliche Verhalten der humoralen Reaktionen des Blutes und der Zerebrospinalflüssigkeit nach Malariabehandlung der liquorpositiven Spätlatenz der Syphilis, nämlich häufigeres resistentes Verhalten der Wassermann-Reaktion im Serum gegenüber der besseren Beeinflussbarkeit der biologischen Liquorreaktionen. 5. Das gelegentliche Auftreten von Gummen oder anderen tertiär-luetischen Erscheinungen bei nach Malariabehandlung remittierten Paralytikern.<sup>2</sup>

Bei der Erörterung des Wirkungsmechanismus der Impfmalaria muß noch folgende Frage berücksichtigt werden. Bekanntlich nimmt seit längerer Zeit in den Betrachtungen über die Entstehung der Paralyse die Steigerung der Permeabilität der Meningen und des Gefäßapparates nach der Zerebrospinalflüssigkeit und dem nervösen Gewebe zu, die erhöhte Blut-Liquorpassage, einen wichtigen Platz ein. Es hat schon E. WEIL auf Grund der Ergebnisse hinsichtlich der Hämolysinreaktion im Liquor die Paralyse mit der abnormen Durchlässigkeit der Meningeal- und Hirngefäße in einen genetischen Zusammenhang gebracht. Insbesondere hat HAUPTMANN eine sehr bemerkenswerte Theorie aufgestellt, wonach die Pathogenese der Metalues aus dem Zusammenwirken der gesteigerten Permeabilität der Blut-Liquorschranke bzw. des dadurch bedingten Übertrittes von schädlichen Stoffen aus der Blutbahn in das Zentralnervensystem — mit der lokalen Spirochätenanwesenheit in der Hirnsubstanz sich erklären lasse. JAHNEL widerspricht allerdings der Auffassung HAUPTMANNs, daß die gesteigerte Durchlässigkeit der Blut-Liquorschranke, deren Vorhandensein bei der Paralyse auch JAHNEL völlig anerkennt, eine Ursache des paralytischen Prozesses darstelle. Er hält es für wahrscheinlicher, daß sie eine Folge der entzündlichen Vorgänge an den Meningen und am Gefäßapparat sei, somit eine Teilerscheinung der paralytischen Krankheit bilde. Wenn auch der Grund des Versagens der Blut-Liquorsperre und die Bewertung ihrer Rolle für die Pathogenese der Metalues noch strittig sein mag, so ist das Vorkommen eines solchen Versagens bei der Paralyse wohl außer jedem Zweifel. Ohne darüber zu judizieren, ob und inwieweit es primär oder sekundär zustandekommt, erscheint es mir durchaus nicht gezwungen, diesem Phänomen eine gewisse pathogenetische Bedeutung zuzuweisen.

<sup>1</sup> Über die Ergebnisse der Malariabehandlung der Syphilis ist an späterer Stelle die Rede.

<sup>2</sup> Vgl. die Seiten 217 bis 221.

Es entsteht nun die Frage nach dem Verhalten der erhöhten Permeabilität der Blut-Liquorschranke bei der Malariatherapie. Hier liegt eine von PÖTZL gemachte wichtige Feststellung vor, die die Rückbildungsfähigkeit derselben unter Einfluß der Impfmalaria erweist. PÖTZL hat nämlich gefunden, daß die WEL-KAFKASche Hämolysinreaktion, die im Liquor der unbehandelten Paralytiker in der überwiegenden Mehrheit positiv ausfällt, nach der Malariabehandlung in den meisten Fällen dauernd verschwindet. HORN konnte diesen Befund durch Untersuchungen an dem großen Material unserer Klinik bestätigen: Während 62,7% unbehandelter Paralytiker eine positive Hämolysinreaktion im Liquor zeigten, war diese Reaktion nach der Malariakur nur in 6% positiv; ferner wiesen nur 8,8% der mehr als 2 Jahre nach der Behandlung in guter Remission mit Berufsfähigkeit befindlichen Paralysefälle noch eine positive Hämolysinreaktion auf, hingegen hatten von den durch die Malariakur unbeeinflussten bzw. trotz der Behandlung fortschreitenden Paralytikern 67,5% eine positive Reaktion. Es haben dann auch andere Autoren auf die günstige Einwirkung der Malariabehandlung auf die Hämolysinreaktion des Liquors und auf die Koinzidenz des Negativwerdens dieser Reaktion mit der klinischen Besserung hingewiesen.

PÖTZL legt der therapeutischen Wirkung der Impfmalaria den Wegfall oder die Verminderung eines von ihm als Katalyse aufgefaßten Vorganges zugrunde, den er in Anlehnung an WEL darin erblickt, daß infolge der gesteigerten Permeabilität der Meningeal- und Hirngefäße zugleich mit den Hämolysinen andere komplexe (in ihrer Natur noch unbekannt) Eiweißstoffe aus dem Kreislauf in den Liquor und in das Hirngewebe übertreten und als Katalysatoren des paralytischen Prozesses jene schädliche Wirkung entfalten, die dessen progressiv-destruktiven Verlauf zur Folge hat. Dieser vom Blut herrührende katalysierende Prozeß, der als lipoidschädigender (daher die Nervelemente 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 die Wiederherstellung der Funktion der Blut-Liquorsperre und mithin das Ausbleiben eines Übertrittes der Katalysatoren in die Nervensubstanz anzeigenden Rückgang der positiven Hämolysinreaktion des Liquors zur Norm im Zusammenhang mit der Malariabehandlung.

Eine gewisse Beziehung zum Thema der Permeabilität der Blut-Liquorschranke haben vielleicht Untersuchungen, die zur Aufklärung der Wirkungsweise der Impfmalaria bei der Paralyse SCHULZE angestellt hat; dieselben haben das Verhalten der SPATZschen Eisenreaktion<sup>1</sup> nach

---

<sup>1</sup> Diese Reaktion besteht bekanntlich in dem Nachweis adventitieller Eisenablagerung in den Hirnrindenkapillaren mit Schwefelammonium.

der Malariakur zum Gegenstand. Es zeigte sich, daß diese Reaktion, die in den zahlreichen Gehirnen unbehandelter Paralytiker ausnahmslos stark positiv war und bei den verschiedenen nichtparalytischen Hirnerkrankungen, die zur Kontrolle herangezogen wurden, ein absolut negatives Ergebnis darbot, bei den mit Malaria vorbehandelten Paralysefällen in der überwiegenden Mehrzahl entweder schwach positiv oder negativ wurde. SCHULZE erblickt in diesem Befund eine Stütze für seine Annahme, daß das Wesentliche der Malariawirkung bei der Paralyse in einer Umstimmung der Durchlässigkeit der Kapillarwände im Gehirn beruhe; und zwar geht seine Auffassung des Vorganges dahin, daß dadurch möglicherweise sowohl Abbauprodukte leichter aus dem Hirngewebe in die Kapillaren ausgeschwemmt werden als auch Abwehr- und Schutzkräfte durch die Kapillarwandung eher in die spirochätenhaltige Nervensubstanz eindringen können.

Eine besondere, von den Autoren noch nicht genügend gewürdigte Eigentümlichkeit des Wirkungsmechanismus der Impfmalaria ist ihre sehr lange anhaltende therapeutische Nachwirkung. Es wurde an einer früheren Stelle auf diesen wichtigen Faktor bereits kurz hingewiesen. Nach Abschluß der Fieberperiode stellt sich in den günstig beeinflussbaren Fällen ein reaktiver Vorgang im Organismus ein, den WAGNER-JAUREGG als „Aufbau“ bezeichnet, ein Vorgang der Wiederherstellung, der auf psychischem wie somatischem Gebiete sich geltend macht und in zunehmendem Grade nach einer Reihe von Wochen und oft erst nach Monaten sein Optimum zu erreichen pflegt. Er kann auch bis zur Jahresfrist oder noch länger fortwirken. Diese protrahierte Auswirkung der Impfmalaria ist sehr bemerkenswert. Sie scheint es vor allem zu sein, an die jene tiefgreifende Umstimmung der Reaktionsfähigkeit des Kranken gegenüber der paralytischen Schädigung, jener Vorgang der Ausgleichung des Verhältnisses zwischen dem Organismus bzw. Zentralnervensystem und den Spirochäten gebunden ist, die wir als die wesentlichen biologischen Komponenten der Heilwirkung der Impfmalaria annehmen.

Die eigenartige Nachdauer der Malariawirkung kommt zunächst in dem klinischen Verhalten zum Ausdruck. Denn der Behandlungserfolg tritt gewöhnlich nicht unmittelbar nach Abschluß der Fieberperiode in vollem Ausmaß in Erscheinung. Selbst in den inzipienten Paralysefällen macht sich die volle Remission zumeist erst nach einem gewissen — in dem einen Fall kürzeren, in dem anderen längeren — Zeitintervall geltend. Und in den vorgeschritteneren Fällen ist am Ende der Fieberperiode sehr oft überhaupt noch keine Besserung erkennbar; vielmehr kann nach Unterbrechung der Malariainfektion eine in ihrer Ausdehnung wechselnde, auch über mehrere Wochen sich erstreckende Zeitspanne vergehen, bis die ersten deutlichen Zeichen einer Besserung zutage treten; und weitere Wochen oder Monate können verstreichen, bis die anfänglich noch in

geringem Grade ausgeprägte Besserung in allmählich fortschreitender Entwicklung bis zum Höhepunkt der in den jeweiligen Fällen erreichbaren Remission gediehen ist. In den ersten Jahren der Malariabehandlung ist es häufig vorgekommen, daß wir nach der Kur unbeeinflußt erscheinene Paralytiker in die Irrenanstalt abgegeben haben; nach Jahr und Tag haben sich so manche dieser Patienten in überraschend guter Verfassung oder in voller Remission mit anhaltender Berufstätigkeit wieder in der Klinik vorgestellt. Auch in Fällen, in denen durch die Malariakur eine volle Remission nicht erreicht wird, macht sich ihre Nachwirkung auf den paralytischen Hirnprozeß sehr oft in Form eines Stationärwerdens der Krankheit, einer Hemmung oder mindestens Verlangsamung ihres progressiven Verlaufes kund. In sehr ausgesprochener Weise äußert sich die lange Nachwirkung der Impfmalaria in den Fällen der liquorpositiven Lues latens. Hier kommt es oftmals vor, daß die mit intensivsten spezifischen Maßnahmen erfolglos behandelten Fälle nach einer Malariatherapie eine günstige Beeinflussung der serologischen Reaktionen erfahren. Aber es erfolgt nicht gleich die volle Sanierung des Liquors, sondern anfänglich nur eine teilweise Besserung; nach und nach bildet sich der serologische Befund ohne irgend eine weitere Behandlung zurück, um erst nach einem Jahr und darüber endlich ein komplett negatives Verhalten zu erreichen. In noch langsamerem Tempo pflegt die Besserung und die allmähliche Sanierung des Liquors bei den nach einer Malariakur gut remittierten Paralysefällen (und zwar auch hier oft ohne jede weitere Behandlung) vor sich zu gehen.

Diese eigenartige kurative Nachwirkung der Impfmalaria verleiht derselben ein bestimmtes Gepräge. Sie hängt unter anderem offenbar damit zusammen, daß hier ein rascher Übergang eines schweren körperlichen Krankheitszustandes in Genesung erfolgt, ein Umstand, der für reparatorische Vorgänge im Organismus besonders günstige biologische Verhältnisse erzeugt.

Besteht für den von mir seinerzeit ausgesprochenen Gedanken, daß durch die Malariatherapie die Reaktionsfähigkeit des paralytischen Organismus bzw. die der Paralyse eigene Wechselwirkung zwischen Spirochäten und Gewebe eine biologische Umstellung in der Richtung eines einfachen syphilitischen Reaktionsvorganges erfahre,<sup>1</sup> eine tat-

<sup>1</sup> Diese Hypothese, der — wie es sich in der Zwischenzeit zeigte — ein heuristischer Wert doch nicht abzusprechen war, ist seit ihrer Aufstellung von einer Reihe von Autoren in zumeist mißverständlicher Weise beanstandet worden. Man hat den Einwand erhoben, ich hätte von einer „anatomischen“ Verwandlung des paralytischen Hirnprozesses in den einer tertiären Hirnsyphilis u. dgl. gesprochen. Davon kann natürlich keine Rede sein. Es entspricht auch eine derartige Formulierung ganz und gar nicht dem Wortlaut meiner Ausführungen. Es sei hier daher nochmals betont, daß es mir bei der Aufstellung dieser Hypothese lediglich um die biologische Seite des



sächliche Unterlage? Rein hypothetisch war ja diese Annahme auch zur Zeit ihrer Aufstellung nicht, denn sie ist — wie aus meinen früheren Ausführungen hervorgeht — zustande gekommen unter Berücksichtigung der Ähnlichkeit der von mir beschriebenen halluzinatorisch-paranoiden Umwandlungen des Krankheitsbildes bei malariabehandelten Paralytikern mit den Halluzinosen der Luetiker und der paranoiden Hirnsyphilis, sowie unter Bezugnahme auf die in einer großen Zahl von durch die Therapie günstig beeinflussten Fällen festgestellte Verwandlung der Paralysekurve der Normomastix- bzw. Goldsolreaktion in eine einfach luetische Zacke und zum Teil auch unter Hinweis auf den, wenngleich nur selteneren Befund von miliaren Gummen im Gehirn von mit Malaria vorbehandelten verstorbenen Paralysefällen. Es sind nun inzwischen einige, wenn auch bisher noch relativ wenige Beobachtungen über tertiärluetische Erscheinungen bei Paralytikern nach der Malariatherapie bekannt geworden, die dieser Annahme eine tragfähigere Basis zu geben geeignet sind.

So hat MARKUSZEWICZ 1925 eingehend über einen 57jährigen Kranken mit dem typischen Bild einer einfach dementen Form der progressiven Paralyse berichtet, bei dem etwa 2 Monate nach einer mit 9 Fieberanfällen verbundenen Malariakur multiple Hautgummen an der Stirn- und Brusthaut auftraten, während Patient vor der Malariabehandlung irgendwelche klinische Erscheinungen von tertiärer Lues nicht aufgewiesen hatte. Das Vorliegen von Hautgummen war durch spezialistische und durch mikroskopische Untersuchung (nach Probeexzision) erwiesen. Etwa gleichzeitig mit dem Auftreten dieser tertiären Syphilide änderte sich der psychische Krankheitszustand, indem ein ausgeprägter paranoisch-halluzinatorischer Zustand zur Entwicklung kam. MARKUSZEWICZ erblickt (im Sinne meiner seinerzeitigen Ausführungen) in dieser im Laufe der Beobachtung des Falles besonders deutlich gewordenen Koinzidenz einen innigen Zusammenhang.

Ferner hat F. O. SCHULZE ebenfalls 1925 aus der Dalldorfer Irrenanstalt mitgeteilt, daß bei 3 malariageimpften Paralytikern seines Behandlungsmaterials im ersten Monat nach der Malariakur (hautspezialistisch sichergestellte) tertiär-luetische Erscheinungen auf der Haut der Innenfläche des Oberschenkels sich entwickelten, die ohne spezifische Behandlung spontan abheilten. Außer diesen Fällen hat er noch einen 4. Fall von nach Malariabehandlung remittierter Paralyse beobachtet, der ein halbes Jahr nach der Kur zwei sichere Hautgummen am Oberschenkel bekommen hat, die nach einer Quecksilber-Jodtherapie sich zurückbildeten.

Weiters hat PFEIFFER 1926 aus der Heilanstalt Bernburg über eine 27jährige Kranke mit typisch dementer Paralyse berichtet, bei der einen Vorganges zu tun war. In diesem Sinne scheint sie ja auch, wie sich aus dem folgenden ergibt, ihre heuristische Bestimmung zu erfüllen.

Monat nach der Malariakur eine eigenartige Veränderung des psychischen Zustandsbildes in Form von Mutismus, kataleptischen Erscheinungen und Stupor sich einstellte und bald darauf an der Außenseite beider Oberschenkel je drei charakteristische Hautgummen von Häsenuß- bis Walnußgröße sich zeigten, die auf Salvarsanbehandlung prompt zurückgingen. Nach Abheilung der Gummen besserten sich die psychischen Störungen und es kam nach einiger Zeit zu einer recht weitgehenden Remission.

Und kürzlich (1927) hat KIRSCHBAUM aus der Hamburger psychiatrischen Klinik einen Fall (33jähriger Mann) von beginnender progressiver Paralyse mit manisch-agitiertem Bilde beschrieben, der seit einer vor 3 Jahren durchgemachten Malariabehandlung sich in einer anhaltenden vollständigen Remission mit früherer Berufstätigkeit (als Oberlehrer) befindet und der  $1\frac{1}{4}$  Jahre nach der Malariakur ein von spezialistischer Seite festgestelltes typisches gummöses Geschwür der hinteren Rachenwand bekam, das nach spezifischer Therapie (Jodkali, Salvarsan) prompt verschwand.

Auch in unserem Beobachtungsmaterial befindet sich eine derzeit 37jährige Patientin, die 1923 mit typischer Paralyse in die Klinik eingeliefert wurde und nach einer Malariabehandlung in eine bis heute andauernde gute Remission kam und bei der vor etwa 2 Jahren eineluetische Arthritis in beiden Kniegelenken sich entwickelte; im Zusammenhang mit einer spezifischen Kur trat eine Besserung der Gelenkserkrankung ein.

WAGNER-JAUREGG hatte einen auch mir bekannten Kranken in Beobachtung, der 1925 wegen typischer progressiver Paralyse eine Malariabehandlung durchmachte, woraufhin sich eine volle Remission etablierte; etwa 1 Jahr nach der Kur erkrankte er bei Fehlen von psychischen Veränderungen mit aphasischen, agraphischen und alektischen Störungen, zu denen sich noch JACKSON-Anfälle im rechten Gesicht und Arm hinzugesellten; nach rein antiluetischer Behandlung (Jod, Hg, Salvarsan) trat vollständige Heilung ein. Einige Monate später setzten dieselben Störungen ein, gingen aber nach neuerlicher spezifischer und auch unspezifischer Behandlung nicht wieder zurück. Nach mehrmonatigem unverändertem Bestande der Krankheitserscheinungen erfolgte zu Hause der Exitus. WAGNER-JAUREGG faßt in diesem nach Malariatherapie zur vollen Remission gekommenen Paralysefall die neuerliche Hirnerkrankung, die zuerst durch antiluetische Behandlung prompt beeinflußt wurde und von dem Krankheitsbilde einer Paralyse grundsätzlich abwich, als einen einfach syphilitischen Prozeß auf.

Schließlich ist hier noch ein von STRÄUSSLER aus unserer Klinik unlängst veröffentlichter, in diese Gruppe einzureihender Fall anzuführen, der in mehrfacher Hinsicht bemerkenswert ist. Es handelt sich in dem-

selben um einen 57jährigen Mann, der zum erstenmal im Jahre 1910 wegen progressiver Paralyse in klinischer Behandlung stand und bei dem die Krankheit nach wiederholter Tuberkulinkur 1911/12 eine fortschreitende Besserung erfuhr, seither in einem langjährigen Stationärzustand sich befand und erst seit dem Jahre 1922 zu neuerlichem Aufflackern gekommen ist. Durch eine Malariakur konnte der neue paralytische Krankheitsschub wieder beeinflußt werden, es kam aber infolge einer von ausgedehnten Dekubitalgeschwüren ausgegangenen Septikämie zum Exitus. Die mikroskopische Untersuchung des Gehirnes ergab einen diffusen, mit degenerativen (auf geringfügige Zellausfälle beschränkten)<sup>1</sup> Veränderungen verbundenen Entzündungsprozeß, der jedoch in der Hirnsubstanz von geringer Intensität war<sup>2</sup> und von dem gewöhnlichen paralytischen Hirnbilde zunächst dadurch in bedeutendem Grade abwich, daß in den Meningen sowie in den Rindenskapillaren die Plasmazellen gegenüber den Lymphozyten in weitestgehender Weise zurücktraten; es war so, daß über weite Strecken überhaupt nur die letzteren Entzündungselemente festzustellen waren. Der Fall war aber noch durch folgenden auffälligen Befund ausgezeichnet. Es ließ sich ein ausgesprochenes Gefäßgumma nachweisen. Dasselbe hatte seinen Sitz in der Wand einer mittelgroßen Arterie der in eine Hirnfurche versenkten Pia und manifestierte sich „in Form eines von Infiltrationszellen umgebenen Knötchens, welches aus proliferiertem, zum Teil nekrotisiertem Bindegewebe mit einer Riesenzelle“ bestand. STRÄUSSLER deutet diesen Befund im Sinne einer Rückkehr der paralytischen Reaktionsform des Organismus zu einer syphilitischen. Auch das Zurücktreten bzw. Verschwinden der Plasmazellen wäre nach ihm „vielleicht als der Ausdruck einer zum günstigen Heilerfolge führenden Wandlung der Reaktionsfähigkeit des Organismus anzusehen“.

Von Interesse erscheint noch in diesem Zusammenhang eine Feststellung, die SKALWEIT anlässlich der Blutuntersuchungen bei Lues cerebri-Kranken und bei Paralytikern vor und nach der Fieberperiode der Malaria gemacht hat. Er konstatierte bei der Lues cerebri bzw. Spätsyphilis einerseits, bei der Paralyse andererseits ein unterschiedliches Verhalten des Lymphozytenstandes im Blute; während er bei der ersteren stets eine Lymphozytose fand, ergab sich bei der letzteren eine Lymphopenie. Weiters wies er nach, daß nach Abschluß der Fieberanfalle

<sup>1</sup> Die Inkongruenz zwischen der Krankheitsdauer und dem Grade der degenerativen Veränderungen war besonders auffällig; es war auch demgemäß nur eine relativ schwache Gliareaktion vorhanden. STRÄUSSLER deutet diesen Befund dahin, daß hier der paralytische Prozeß nach der Tuberkulinbehandlung durch mehr als 10 Jahre stationär war, „dann wieder aufgeflackert ist, durch die Malariakur jedoch neuerlich eine Beeinflussung erfahren hat.“

<sup>2</sup> Nur in den Meningen war die Infiltration stärker ausgeprägt.

sofort eine starke Lymphozytose im Blute einsetzte, die lange anhielt und allmählich lytisch abfiel. Bei Paralytikern, die zu einer Remission gelangt sind, trat aber nicht mehr das frühere Verhalten ein, sondern der definitive Lymphozytenwert hat sich nun dem einer Lues cerebri angenähert. Hingegen blieb bei den nicht oder nur wenig gebesserten Paralysefällen „keine wesentliche Lymphozytose nach der Behandlung bestehen“. Es ging somit der Eintritt einer therapeutischen Einwirkung auf den paralytischen Krankheitszustand mit einem Umschlag der ursprünglichen Lymphopenie in eine Lymphozytose — oder mindestens in normale Werte — einher. In Anbetracht der prognostischen Bedeutung, die durch eine Reihe von Autoren (BERGEL, FÜRST, GENNERICH, HAUPTMANN, E. HOFFMANN, KYRLE, WEICKSEL u. a.) der Lymphozytose bei der Syphilis im Sinne einer Abwehrreaktion des Organismus beigegeben wird, kann die genannte Änderung des Lymphozytenwertes bei der Paralyse in Verbindung mit dem Malariafieber als Zeichen einer günstigen Umstellung des Reaktionszustandes angesehen werden. SKALWEIT erblickt darin den Ausdruck einer Abwandlung des Verhältnisses zwischen Organismus undluetischem Virus durch die Malariainfektion, derart, daß der Paralytiker nunmehr wie ein gewöhnlicher Spätluetiker reagiert.

Wenngleich diese Beobachtungen noch ein verhältnismäßig geringes Tatsachenmaterial darstellen, so sind sie doch sehr bemerkenswert, in Anbetracht der Erfahrung, daß das Vorkommen tertiär-luetischer Erscheinungen, wie sie in den vorher angeführten malariabehandelten Fällen beschrieben wurden, bei der progressiven Paralyse zu den größten Seltenheiten gehören; es sprechen ja auch vielfache Erfahrungen dafür, daß, wo Metalues selten ist oder fehlt, tertiär-luetische Gewebsmanifestationen eine Häufigkeit darstellen und daß umgekehrt Luetiker, die zu Paralytikern werden, eine erscheinungsarme Syphilis darbieten. Es weisen somit die genannten Beobachtungen darauf hin, daß die Auffassung, wonach unter Einfluß der Malariatherapie eine Umwandlung der Reaktionsfähigkeit des paralytischen Organismus in der Richtung jener Reaktionsverhältnisse erfolgt, wie sie in einem früheren Stadium der Syphilis vorliegen, Beachtung verdient und daß ihr eine Berechtigung zukommen dürfte.

Man kann sich vom biologischen Gesichtspunkt vielleicht so ausdrücken, daß durch die Malariabehandlung eine Regression des die Paralyse verursachenden und deren Progressivität fördernden, malignen Reaktionsvorganges zu einer die paralytische Erkrankung verhindernden oder deren Weiterentwicklung hemmenden und in diesem Sinne benigneren, offenbar einfach syphilitischen Reaktionsform stattfindet; und daß in weiterer Folge zwischen dem mit Schutz- und Abwehrkräften wieder hinreichend ausgestatteten Organismus bzw. Zentralnervensystem und den durch die Therapie in ihrer Vitalität geschädigten, restierenden

Spirochäten ein apathogenes Verhältnis geschaffen wird, das wahrscheinlich jenem Gleichgewichtszustand entspricht, wie er vor der Entstehung des paralytischen Krankheitsprozesses eine unbekannt lange Zeit bestanden hat oder wie er etwa bei jenen Luetikern, die trotz Spirochäteninvasion des Nervensystems nicht zu Paralytikern geworden sind, bis ans Lebensende bestehen dürfte.

Es könnte die Frage aufgeworfen werden: Ist es möglich, daß das durch die Malariabehandlung veränderte Verhältnis zwischen Organismus und Spirochäten bis zu einem völligen Erlöschen der syphilitischen Infektion sich gestaltet? Diese Frage ist derzeit wohl kaum zu beantworten. Es fehlt dafür an irgend welchen zuverlässigen Beweismomenten. Auch die durch die Malariatherapie erreichbare vollständige Rückbildung der Reaktionen im Blut und im Liquor zur Norm kann man schwerlich als ein solches Moment betrachten. Ein verwertbarer Beweis wäre insbesondere die luetische Reinfektion. Eine derartige, auf einen malariabehandelten Paralytiker sich beziehende Beobachtung ist aber bisher noch nicht bekannt geworden.<sup>1</sup> Es ist jedoch von Interesse, daß von KYRLE und anderen<sup>2</sup> in einzelnen im Sekundärstadium und in späterer Periode der Syphilis mit Malaria behandelten Fällen Reinfektionen beobachtet wurden.

So sehr die Experimente und Tatsachen zur Aufdeckung des wirkamen Prinzips der Malariatherapie bei der Paralyse sich mehren, haben sie doch bisher noch keine ausreichenden Resultate geliefert, um bereits eine von Hypothesen freie, eindeutig klare Beantwortung der Frage nach den dem Wirkungsmechanismus der Impfmalaria zugrunde liegenden Faktoren zu ermöglichen. Es enthält diese Frage noch immer eine nicht geringe Menge von zu erschließenden Unbekannten. Vor allem hängt sie

---

<sup>1</sup> Allerdings liegt in der Literatur ein Hinweis nach der Möglichkeit einer Reinfektion eines durch therapeutische Maßnahmen im Blut und im Liquor sanierten Paralysefalles vor. So berichtete JAHNEL über eine Beobachtung, wonach bei einem von WEICHBRODT einer intensiven Salvarsanbehandlung (Sulfoxylat) unterworfenen und im Verlaufe derselben in sämtlichen serologischen Reaktionen gänzlich negativ gewordenen Paralysefall mit dem Virus Truffi — im Gegensatz zu unbehandelten Paralytikern — ein Reinfektionsversuch gelang, indem nach vierzehntägiger Inkubation an der Impfstelle ein papulöses Infiltrat mit positivem Spirochätenbefund auftrat, das nach weiteren vier Wochen ohne nachfolgende Sekundärerscheinungen abheilte. Gegen eine zweite Reinfektion zeigte sich die Haut vollkommen immun.

<sup>2</sup> So hat beispielsweise RITTER in der syphilidologischen Abteilung der Naturforscherversammlung in Düsseldorf, September 1926, von einem Fall Mitteilung gemacht, der „mit jahrelang trotz acht guten Kuren positiv gebliebener Wassermannschen Reaktion“ durch eine Malariabehandlung sowohl im Serum als auch im Liquor negativ wurde und sich fünf Wochen nach Beendigung der Malariakur neu infizierte.

enge zusammen mit dem Problem der Pathogenese der Paralyse. Aber gerade von der Lösung des letzteren sind wir trotz der großen Fortschritte in der Erkenntnis der Syphilis, die in den letzten zwei Jahrzehnten gemacht wurden, noch weit entfernt. So wird die theoretische Forschung von der aus der Empirie hervorgegangenen Malariabehandlung zugleich mit der neuen Forderung einer wissenschaftlich entsprechend fundierten Aufklärung der Frage ihrer wirksamen Komponenten wiederum vor die alte Aufgabe gestellt, das Problem der Paralyseentstehung zu enträtseln. Eine endgültige Lösung der einen Aufgabe erscheint ohne eine solche der anderen allgemeineren nicht möglich.

### **19. Über die Frage nach der Möglichkeit einer Paralyseprophylaxe durch Malariabehandlung der einfachen Syphilis**

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 — 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 hat sich die begründete Frage ergeben, ob in den gegebenen Fällen 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 schien aprioristisch die Möglichkeit zu bestehen, daß in den Vorstadien der Erkrankung der Heileffekt besonders wirkungsvoll sein werde. Ja, es haben sich nach den Ergebnissen, 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 — wenn auch nicht in diesem Ausmaße wie bei der *Dementia paralytica* — aufwies, natur-

gemäß folgende Fragen aufgedrängt: erstens, ob nicht die Malaria-behandlungsmethode 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 ist also zwangsläufig die Frage aufgetaucht: 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 metasyphilitischer 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 Exanthenen und tertiären Veränderungen (wie Gummen, ulzerösen oder serpiginösen Syphiliden) im Gefolge von Erysipel, Typhus, Variola, Scarlatina, 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 der luetischen Haut- und Schleimhauterscheinungen fest, speziell in Fällen, in welchen vor dem Auftreten der interkurrenten Infektionskrankheit dem Organismus entsprechende Depots von spezifischen antisiphilitischen 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

---

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

Lues mittels künstlicher Erzeugung von fieberhaften Zuständen geführt (ALMKWIST, BIACH, KYRLE, LUTHLEN, R. MÜLLER, SCHERBER, STERN, STRÜCKGOLD und andere).<sup>1</sup> Insbesondere war es KYRLE, der für die systematische Anwendung fiebererzeugender Maßnahmen in Verbindung mit spezifischen antisyphilitischen Mitteln bei der Luesbehandlung eingetreten ist und diese kombinierte Therapie bei sekundärer Syphilis und bei latenten Fällen mit schwer beeinflussbaren serologischen Reaktionen durch eine Reihe von Jahren in großem Umfang mit Erfolg geübt hatte. Nach seinen Erfahrungen ist es hier mittels Fieberbehandlung gelungen, 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; und zwar nicht allein mit Rücksicht auf die aktuellen Erscheinungen der Lues, sondern vornehmlich im Hinblick auf die Gefahr späterer metaluetischer Erkrankungen. 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 hat sich über den Grund, der für ihn in dieser Hinsicht maßgebend war, folgendermaßen geäußert: „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 Erkenntnis, daß das Problem einer sicheren Sterilisation sekundär Syphilitischer und damit zugleich das einer sicheren Prophylaxe syphilogener Spät-nervenerkrankungen trotz Wassermann- und Liquordiagnostik, trotz Salvarsan und Wismut, trotz endolumbaler Behandlung und anderem mehr noch immer der Lösung harrt.“ Die ersten Behandlungsversuche wurden von ihm 1922 an der Wiener II. Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten in Angriff genommen und seither wurden dort an einem sehr zahlreichen Syphilitikermaterial Malariaimpfungen ausgeführt,

<sup>1</sup> A. PILCZ in Wien hat schon 1913 in einem auf dem III. internationalen Neurologen- und Psychiaterkongreß in Genf gehaltenen Vortrage — vom Gesichtspunkte der Möglichkeit eines Schutzes vor der Metalues — der Anregung einer Verbindung der spezifischen antiluetischen Maßnahmen mit unspezifischen, fiebererzeugenden Mitteln (dem seinerzeit vorwiegend in Verwendung gestandenen Tuberkulin) bei der Luestherapie Ausdruck verliehen.



über deren therapeutische Ergebnisse KYRLE zuerst auf dem Münchner Dermatologenkongreß im Mai 1923, dann in der Naturforscher- und Ärztetagung in Innsbruck Ende September 1924 und zuletzt im Ärzteverein in Graz Oktober 1925 Mitteilung machte.

Es waren zunächst alte und ältere Luesstadien mit positiven Liquorbefunden ohne Anfallserscheinungen von seiten des Nervensystems, die zur Malariabehandlung herangezogen wurden. Dieses Material war schon Ende 1924 durch 250 Fälle repräsentiert. KYRLE hat damals ausgeführt, daß ihm bei keiner der verschiedenen, im Laufe der Jahre bezüglich ihrer Einwirkung auf pathologisch veränderten Liquor erprobten Behandlungsmethoden „so gleichmäßig gute und sichere Resultate begegnet sind“ wie bei dem kombinierten Verfahren der Malaria-salvarsanbehandlung.<sup>1</sup> 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. Von den einzelnen Reaktionen ging am frühesten die Lymphozytose zur Norm zurück. Unter den beeinflussten Fällen befand sich eine erhebliche Anzahl von Kranken, die vorher Jahre hindurch in intensivster Weise mittels aller möglichen Mittel und mit unglaublich großen Dosen (beispielsweise mit 30 bis zu 60 g Neosalvarsan nebst Quecksilber, Wismut im Verlaufe von etwa zwei Jahren) unter Kontrolle der pathologischen Zerebrospinalflüssigkeit behandelt worden waren, „ohne daß sich der Liquor und im besonderen die hohe Zellzahl auch nur irgendwie geändert hätten“, und bei denen nach einer einzigen Malariakur mit spezifischer Vor- und Nachbehandlung eine Sanierung des Liquors erreicht wurde. Bei älterer Lues bedurfte es nach Abschluß der Behandlung meist einer längeren Zeitperiode, bis die pathologischen Reaktionen sich zurückbildeten. Sie erfuhren zunächst eine Besserung, um erst nach einer Reihe von Monaten, oft nach Jahr und Tag — ohne weitere Therapie — nach und nach negativ zu werden. Die erzielte Besserung erwies sich aber als anhaltend. Es ist in keinem der behandelten Fälle ein Rückfall beobachtet worden.

Außer den älteren wurden von KYRLE auch frische Syphilitiker systematisch der Malaria-Neosalvarsanbehandlung unterzogen. Und zwar sowohl solche Fälle, die Liquoranomalien aufwiesen, als auch

---

<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 Malariabehandlung (mit acht bis zehn Fieberanfällen) in üblicher Weise erfolgt; anschließend an die durchgeführte Malariakur werden wieder eine Reihe von intravenösen Neosalvarsaninjektionen bis zu einer Gesamtdosis von 3 bis zu 6 g verabreicht.

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 — wie er meinte — 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, um so tiefergreifend sein, daß es um so sicherer gelingen würde, das Schicksal der Infektion im ganzen völlig zu beherrschen. Die Zahl der behandelten Sekundärluetiker umfaßte bereits mehr als 250 Fälle.<sup>1</sup> Die therapeutische Wirksamkeit der Malariasalvarsankur war hier sehr auffällig. Zunächst konnte festgestellt werden, daß bei Frühluetikern mit Liquorveränderungen die Behandlung in keinem Falle versagte; es erfolgte stets ein völliges Abklingen der Liquorsymptome. Weiters wurde als hervorstechendes Moment der Mangel von serologischen Rezidiven nach einmaliger Behandlung konstatiert. Was die klinischen Rezidive betrifft, so kamen unter 205 mit Malaria behandelten Sekundärluetikern des ersten Krankheitsjahres bis zur Zeit von KYRLES Berichterstattung nur drei zur Beobachtung, und dies bei Fällen, welche die Kur nicht bis zum Ende durchmachten.<sup>2</sup> In einem Falle trat eine echte Reinfektion ein. KYRLE hat seine Erfahrungen mit der Malaria-Neosalvarsanbehandlung des Früh- und Latenzstadiums der Syphilis dahin zusammengefaßt, daß die Resultate des Malariaverfahrens alles übertreffen, was mit den bisher geübten antiluetischen Behandlungsmethoden erzielt werden konnte.

Das Behandlungsmaterial KYRLES wurde von seiten der Wiener II. Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten unter Leitung FINGERS weiterhin in Evidenz gehalten. Die Ergebnisse der bis zu einem Zeitraum von annähernd fünf Jahren sich erstreckenden Beobachtung wurden von KYRLES Mitarbeitern, MATUSCHKA und ROSNER, in einer Mitte 1927 erschienenen monographischen Abhandlung statistisch zusammengestellt. Es hat sich wiederum gezeigt, daß die Beeinflussung des positiven Liquors und Serums durch die mit Salvarsan als Vor- und Nachkur kombinierte Malariabehandlung in allen Stadien der einfachen Syphilis in sehr weitgehender Weise erfolgt, auch dort, wo die rein chemotherapeutischen Mittel — selbst bei äußerst energischer Verabreichung —

---

<sup>1</sup> In der Versammlung südwestdeutscher Dermatologen in Frankfurt 1925 hat KYRLE bereits von 800 mit dem Kombinationsverfahren Malaria-Salvarsan behandelten Luesfällen berichtet, worunter mehr als 300 frische Sekundärsyphilitiker waren.

<sup>2</sup> Es hatten sich diese drei Fälle einer Nachbehandlung mit Salvarsan entzogen.

versagen. In der Gesamtheit des betreffenden Materials ist die positive Serumreaktion nach Wassermann in 92,9% und der pathologische Liquor in 98,9% im Zusammenhang mit der Therapie günstig beeinflusst worden. Das Ausmaß des therapeutischen Effektes erwies sich nach wie vor von dem Alter der syphilitischen Infektion abhängig. Eine Verteilung des gesamten Behandlungsmaterials je nach dem Stadium der Lues zur Zeit der Einleitung der Malariakur lieferte folgendes Resultat: In der Frühperiode (mit ein- bis zweijähriger Dauer derluetischen Infektion) sind von den vorher liquorpositiven Fällen nach der Malariasalvarsantherapie die Wassermannsche Reaktion im Blut in 99,1% und die pathologischen Liquorreaktionen in 100% negativ geworden und bei fortgesetzter Beobachtung auch durchwegs negativ geblieben. Von den vor der Behandlung liquornegativen Frühfällen wurde mit Ausnahme eines einzigen unter dem Bild einer Lues cerebri mit positiv gewordenen serologischen Reaktionen eingetretenen Rezidivs sonst in keinem Falle nach der kombinierten Malariakur ein Positivwerden des Liquors gefunden. Hingegen haben sich inzwischen unter den Fällen von frischer Lues mit manifesten Haut- und Schleimhauterscheinungen noch manche klinische Rezidive ereignet, ihre Zahl ist aber — wie MATUSCHKA und ROSNER hervorheben — „immer noch gering im Vergleich zu der Größe des behandelten Krankenmaterials“. Unter diesen klinischen Rezidiven konnten wiederholt Abweichungen von dem sonst gewohnten Bilde beobachtet werden. Aber auch die Anzahl der Reinfektionen hat seither zugenommen.

In den Fällen der Latenzperiode, von denen die weit überwiegende Mehrheit schon früher intensive spezifische Kuren ohne Erfolg durchgemacht hatte und nur eine kleine Minderheit schlecht oder nicht behandelt worden war, ließen sich die vorher positiven serologischen Reaktionen derart durch die kombinierte Malariasalvarsantherapie beeinflussen, daß der positive Liquor in 55,7% ein Negativwerden<sup>1</sup> und in weiteren 43% eine Abschwächung erfuhr, während die Wassermannsche Reaktion im Blute in 61% negativ und bloß in weiteren 27,1% schwächer wurde. Es hat sich somit — wie schon KYRLE angegeben<sup>2</sup> hat — bei der Spätluetes der Liquor besser durch die Malariabehandlung beeinflusbar erwiesen als das Serum, indem bezüglich des ersteren nur 1,3<sup>0</sup>/<sub>0</sub>, des letzteren aber 11,9<sup>0</sup>/<sub>0</sub> vollständige Versager<sup>3</sup> sich ergaben.

<sup>1</sup> Am frühesten bildet sich die Lymphozytose zurück, dann folgen der Gesamteiweißgehalt, die Globulinreaktion, am spätesten die Wassermannsche Reaktion, besonders die Goldsolreaktion.

<sup>2</sup> KYRLE hat bereits auf der Naturforscherversammlung in Innsbruck September 1924 auf die schwierigere Beeinflussung der Wassermannschen Reaktion im Blute bei älterer Lues durch die Malariatherapie hingewiesen.

<sup>3</sup> Dieser Prozentsatz nimmt mit dem Alter derluetischen Infektion zu. So blieb die Wassermannreaktion im Serum bei einer über zwei bis höchstens

Die im Liquor sowie im Serum eingetretenen günstigen Veränderungen blieben konstant. Rezidive wurden hier bisher nicht festgestellt. In Anbetracht der gemachten Erfahrung, daß die Liquorveränderungen der älteren Luesstadien oft erst in jahrelanger allmählicher Rückbildung zum völligen Schwinden kommen, dürfte bei einem Teil des Materials (insbesondere dem mit noch kurzer Beobachtungsdauer) eine weitere Zunahme des Prozentsatzes der liquornegativ gewordenen Spätfälle zu erwarten sein. Es hat sich im Sinne der Ausführungen von MATUSCHKA und ROSNER bei fortgesetzter Beobachtung des seinerzeitigen Behandlungsmaterials die von KYRLE auf Grund der ersten Resultate ausgesprochene Anschauung bestätigt, daß in der therapeutischen Einwirkung auf die syphilitische Infektion und namentlich auf den pathologischen Liquor der Früh- und Spätperiode keines der bisherigen Verfahren der Leistungsfähigkeit der kombinierten Malariabehandlung gleichkommt.

Die von KYRLE berichteten Behandlungserfolge veranlaßten sehr bald eine ganze Reihe von Syphilidologen zu ausgedehnter Anwendung des — mit spezifischen Mitteln kombinierten — Malariaverfahrens in den verschiedenen Stadien der Lues. Über einschlägige Erfahrungen an größerem und kleinerem Material haben seit 1923/24 Mitteilung gemacht: BERING und MEISSNER in Essen, MULZER und RITTER in Hamburg, E. HOFMANN, ZURHELLE und KRECHELS in Bonn, ARZT und FUHS, KERL, MRAS, MUCHA, PLANNER, SCHERBER, R. O. STEIN in Wien, KONRAD in Innsbruck, HAUCK in Erlangen, HEUCK und VONKENNEL in München, BRUHNS in Berlin, STRANZ in Breslau, ZIELER in Würzburg, GALEWSKY in Dresden, HESSE in Düsseldorf, KREIBICH in Prag, LOMHOLT, S. und J. NÖRVIG in Kopenhagen, V. BERDE in Ungarn, PETRANICH in Rom, WAINSTEIN und GOLOSOWKER in Rußland, TOMIOKA, MINAMI und EHARA in Japan.

Fast sämtliche Autoren, die ihre Untersuchungen an zahlreicherem Material ausführten (namentlich BERING und SCHERBER, von denen die ersten Nachprüfungen stammen, ferner MULZER, MUCHA, HEUCK gemeinsam mit VONKENNEL, RITTER u. a.), haben in bezug auf die Wirksamkeit der Impfmalaria als Hilfsmittel in der Therapie der Syphilis die Feststellungen KYRLES in weitgehender Weise bestätigt. Sie haben gleichfalls die Beobachtung gemacht, daß diese Behandlungsmethode hinsichtlich ihrer Resultate den sonst bei der Lues üblichen therapeutischen Maßnahmen — speziell in den älteren Stadien der syphilitischen Erkrankung — bedeutend überlegen ist.<sup>1</sup> Es hat sich

fünf Jahre alten Syphilis in 8%, bei einer länger als fünf Jahre bestehenden Lues in 14% unge bessert.

<sup>1</sup> BERING, der unter den Syphilidologen Deutschlands über ein besonders großes und lange beobachtetes malariabehandeltes Luetikermaterial verfügt, bezeichnet die Malariaimpfung als das mächtigste Mittel der antiluetischen Therapie.

neuerdings gezeigt, daß — abgesehen von den anderen syphilitischen Erscheinungsformen — vor allem auch jene Luesfälle mit positiven Serum- und Liquorreaktionen, in denen dieselben trotz intensivster und lange fortgesetzter, rein spezifischer Behandlung nicht oder nicht in entsprechender Weise beeinflußt werden konnten, namentlich die Fälle der liquorpositiven Spätlatenz, der Einwirkung der — mit Salvarsan und eventuell auch Wismut oder Quecksilber — kombinierten Malaria-behandlung in weitem Maße zugänglich waren.

Es stimmt bereits eine beträchtliche Anzahl namhafter Syphilidologen, die sich mit dieser Methode näher befaßt haben, darin überein, daß die liquorpositiven Luetiker — insbesondere die in dieser Beziehung resistenteren und zu Rezidiven neigenden Fälle — grundsätzlich der Malariabehandlung (mit spezifischer Vor- und Nachkur) zugeführt werden sollen und daß in solchen Fällen dieses Verfahren der sicherste Weg ist, auf dem eine Liquorsanierung gelingen kann.

Hingegen gehen die Ansichten der Autoren noch auseinander hinsichtlich der Frage, ob und inwieweit mit FINGER und KYRLE das Indikationsgebiet der Impfmalariatherapie der Syphilis auf sämtliche Luetiker, also auch auf die liquornegativen Fälle der Frühperiode auszudehnen sei. In der Mehrheit wird gegenwärtig in der einschlägigen syphilidologischen Literatur der Standpunkt vertreten, die Anwendung des kombinierten Verfahrens der Malariasalvarsanbehandlung hauptsächlich auf die Luetiker zu erstrecken, die Träger eines pathologischen Liquors — mehr oder minder starker Ausprägung — sind. Einen ähnlichen Standpunkt haben kürzlich auch ARZT und FUHS eingenommen; sie haben sich auf Grund ihrer bisherigen Beobachtungen „für die möglichst ausgedehnte Heranziehung der kombinierten Salvarsan-Malariatherapie bei allen mittelstark oder stark liquorpositiven Luesfällen“ ausgesprochen.<sup>1</sup> Manche Syphilidologen möchten das kombinierte Malariaverfahren speziell auf jene Luetiker beschränken, die mit hartnäckig positiven serologischen Reaktionen behaftet sind, bzw. bei denen die Wassermannsche Reaktion im Serum und besonders im Liquor sowie die anderen Veränderungen desselben mit den alten Methoden nicht saniert werden können.

Es ist sehr bemerkenswert, daß nach den Angaben der Syphilidologen (FINGER, SCHERBER, BERING, MUCHA, MULZER u. a.), die die Malariatherapie schon längere Zeit in Verwendung haben, bei den mit Erfolg

---

<sup>1</sup> In Anbetracht des bei Luetikern des Frühstadiums mit klinisch-manifesten Erscheinungen auch nach der Malariabehandlung zuweilen zu beobachtenden Vorkommens von Haut- und Schleimhautrezidiven möchten ARZT und FUHS „mit MUCHA und SCHERBER zumindest bei derartigen Luetikern noch für eine energische chronisch-intermittierende Nachbehandlung eintreten“.

behandelten liquorpositiven Luesfällen der verschiedenen Stadien Rezidive der Liquorerkrankung bisher noch nicht beobachtet wurden. Nun ist es in der Frage der Behandlung der Syphilis als eine grundsätzliche Forderung anzusehen, daß die Therapie nicht allein in der Beseitigung der vorliegenden pathologischen Liquorercheinungen, die ja oft genug auf rein spezifische Kuren erfolgen kann, sich erschöpfe, sondern daß sie vor allem in einer Vorbeugung von Rezidiven sich auswirke. Die Malariabehandlung in Verbindung mit spezifischen Maßnahmen scheint dieser Forderung durchaus gerecht zu werden. Allerdings ist die Beobachtungsdauer seit Einführung der Impfmalaria in die Syphilistherapie für ein diesbezüglich abschließendes Urteil noch eine verhältnismäßig kurze, wenn sie sich auch schon in einer großen Anzahl der Fälle auf vier bis über fünf Jahre erstreckt.

Die Frage nach der Bedeutung der Tatsache der so weitgehenden kurativen Einflußnahme des Impfmalariaverfahrens auf die pathologischen Liquorreaktionen jeglichen Grades, bzw. auf die in denselben sich veratendeluetische Affektion der Meningen oder des gesamten nervösen Zentralorgans, einer Einflußnahme, die nicht nur im Sekundärstadium, sondern speziell auch in der Spätlatenzzeit sich kundgibt, steht im näheren Zusammenhang mit einer anderen schon seit langem im Vordergrund des Interesses befindlichen Frage. Ich meine die Frage, die die prognostische Bewertungluetischer Liquoranomalien im allgemeinen und der hartnäckigen Liquorveränderungen der Spätlatenzperiode im besonderen, namentlich im Hinblick auf das Auftreten der Metalues, zum Gegenstande hat. Die Lösung dieser Frage setzt irgendeine Kenntnis jener biologischen Phase im Verlaufe derluetischen Infektion voraus, in der der Grund zur Entwicklung der progressiven Paralyse gelegt wird. Gerade dieses Problem ist jedoch noch ganz in Dunkel gehüllt. Es besteht aber allenfalls eine genügende Berechtigung für die Auffassung, daß die Anwärter für die künftige Paralyse sich hauptsächlich aus den Syphilitikern der liquorpositiven Spätlatenz rekrutieren, ohne daß diese Auffassung — bei dem sonst, besonders unter Einfluß von Behandlungsmaßnahmen, zu passageren Schwankungen neigenden Verhalten des Liquors — dadurch geschwächt erscheint, daß man gelegentlich einzelnen Fällen von Paralyse begegnet ist, bei denen kurz vor Ausbruch der Erkrankung ein negativer Liquorbefund zu erheben war.<sup>1</sup>

Es fehlen jedoch ausreichende Kontrolluntersuchungen darüber, ob und inwieweit die Spätlatenzfälle mit positivem Liquorbefund diesen schon aus der Sekundärperiode beibehalten haben, in der ja bekanntlich

---

<sup>1</sup> Fälle dieser Art dürften aber doch extrem selten sein. Mir selbst ist in dem außerordentlich großen Paralysematerial unserer Klinik seit einer Reihe von Jahren ein diesbezüglicher Fall — ohne unmittelbar vorausgegangene Behandlung — noch nicht untergekommen.

die weit überwiegende Mehrzahl der Luetiker pathologische Liquorreaktionen, gleichsam als erste Anzeichen einer Mitleidenschaft des Zentralnervensystems oder seiner meningealen Hüllen an der syphilitischen Infektion, aufweisen, bzw. in welchem Stadium der Latenzzeit die Liquorveränderungen sich einzustellen pflegen.<sup>1</sup> Man weiß auf Grund zahlreicher Beobachtungen, daß die positiven Liquorreaktionen bei den Luetikern der Sekundärperiode zumeist mit oder auch ohne spezifische Behandlung wieder negativ werden, während die positiven Liquorbefunde der Spätlatenz nach übereinstimmenden Erfahrungen der Syphilidologen sich der üblichen Therapie gegenüber ungemein resistent verhalten und selbst durch intensivste spezifische Kuren sehr häufig nicht zum Verschwinden gebracht werden können. Dadurch nähert sich die Periode der liquorpositiven Spätlatenz biologisch — wenigstens teilweise — jenem Stadium der Syphilis, das dem Ausbruch der progressiven Paralyse mit ihrem gleichfalls außerordentlich refraktären, resp. noch hartnäckigeren Verhalten der serologischen Reaktionen entspricht.

Die Auffassung, daß das Paralytikerkontingent in erster Linie von den Fällen der liquorpositiven Spätlatenz gestellt wird, bedarf wohl noch einer entsprechenden Grundlegung durch ausgedehntere systematische Untersuchungen über die weiteren Schicksale von Luetikern der späten Latenzstadien mit (genügend lange kontrolliertem) positivem und negativem Liquor. Es liegen in dieser Hinsicht bereits einzelne Untersuchungen vor, von denen hier namentlich zwei anzuführen sind. Die eine befaßt sich mit dem Schicksal von Luesfällen der Spätlatenz mit positivem Liquor, die andere mit dem spätlatenter Luetiker mit negativem Liquor. Die erstere Untersuchung wurde von FUCHS (1922), die letztere von SCHMIDT (1926), beide aus der DREYFUSSschen Abteilung

<sup>1</sup> Nach Auffassung der meisten Syphilidologen ist es äußerst selten, daß ein vorher normaler Liquor im dritten Jahre nach der luetischen Infektion oder später erstmalig pathologisch wird. Aber die — wenn auch seltene — Möglichkeit eines derartigen Vorkommens liegt immerhin vor. Sehr bemerkenswert ist in dieser Hinsicht eine (aus dem Jahre 1926 stammende) Zusammenstellung von MRAS, welcher ein ausgewähltes Material von 177 Fällen zugrundeliegt, deren Liquor fortlaufend kontrolliert und bei denen so der „Übergang des normalen in den pathologischen Zustand annähernd genau“ verfolgt werden konnte. Es ergibt sich aus dieser Zusammenstellung, daß bei 15% im ersten Halbjahr, bei 34% im zweiten Halbjahr, bei 25% im zweiten Jahr, bei 10% im dritten, bei 8% im vierten, bei 6% zwischen fünftem und zehntem Jahr und bei 2% jenseits des zehnten Jahres die Liquorveränderungen zur Entwicklung kamen. Es läßt sich aus diesen Prozentwerten erkennen, daß die Liquorveränderungen am häufigsten in den ersten zwei Jahren erfolgen (davon am allerhäufigsten in der zweiten Hälfte des ersten Jahres), daß sie bereits vom dritten Jahr an bedeutend seltener werden, jedoch in einem wohl sehr geringen Prozentsatz auch nach einem Zeitraum von mehr als vier Jahren nach der syphilitischen Infektion entstehen können.

in Frankfurt, veröffentlicht. Die Ergebnisse der beiden Autoren lassen sich dahin zusammenfassen, daß, während die negativen Fälle — innerhalb einer meist über viele Jahre sich erstreckenden Beobachtungsdauer — fast durchwegs vonluetischen Erkrankungen des Zentralnervensystems verschont<sup>1</sup> blieben, die positiven Fälle in einer relativ beträchtlichen Anzahl späterhin von solchen Erkrankungen, besonders metaluetischer Natur, heimgesucht wurden.

Nun steht es allerdings fest, daß von der Gesamtheit der Fälle der liquorpositiven Spätlatenz nur ein Teil der Paralyse oder sonstiger metaluetischer Erkrankung des Nervensystems verfällt und der übrige — wahrscheinlich größere — Teil der manifesten nervösen Spätluet entgeht. Es resultiert dies schon aus dem verhältnismäßig geringen Prozentsatz der an Paralyse, Tabes oder einer anderen Spätform der Nervensyphilis überhaupt erkrankenden Luetiker gegenüber den Prozentwerten der positiven Liquorfälle der späten Latenzstadien der Lues.<sup>2</sup> Wir sind aber — wie ich schon an einer früheren Stelle<sup>3</sup> erwähnte — vermittelt der bisherigen serologischen Untersuchungsmethoden und Erkenntnisse noch gar nicht in der Lage, zwischen den Fällen liquorpositiver Spätlatenz, die zu manifester Erkrankung des Nervensystems (speziell der Paralyse) bestimmt, und denen, die dazu nicht bestimmt sind, zu differenzieren. Dieses Unvermögen legt uns die Verpflichtung auf, einen Spätsyphilitiker mit hartnäckigem positivem Liquorbefund als von der Gefahr einerluetischen Nervenkrankheit im allgemeinen oder der progressiven Paralyse im besonderen irgendwie bedroht zu betrachten und ihn nach einer Methode zu behandeln, die auf Grund der Erfahrungen die besten Aussichten auf eine völlige Sanierung der Zerebrospinalflüssigkeit, bzw. eine Beseitigung der ihrer Erkrankung zugrunde liegenden pathogenetischen Vorgänge im Bereiche des Meningealapparates allein oder des ganzen nervösen Zentralorganes liefert. Diese Aussichten bieten die rein spezifischen Kuren in der Regel nicht. Nun haben übereinstimmende Erfahrungen namhafter Syphilidologen in den letzten Jahren gezeigt, daß in der Beeinflussung des pathologisch veränderten Liquors aller Luesstadien, namentlich der Spätlatenzperiode, das kombinierte Malaria-

<sup>1</sup> Diese Fälle sind auch dauernd im Liquor negativ geblieben. Wo in denselben bereits aus früheren Stadien nervöse Krankheitssymptome vorhanden waren, ließen sich fast stets subjektive und objektive Zeichen einer Progredienz völlig vermissen.

<sup>2</sup> Nach Ansicht der meisten Autoren finden sich bei den Luetikern in der Spätlatenz, also in jenem Stadium der Syphilis, in dem bereits die Paralyse sich zu entwickeln beginnt, Liquorveränderungen, ohne objektive neurologische Symptome, etwa in 20% aller Fälle. KYRLE hat bei in der Spätlatenz befindlichenluetischen Prostituierten sogar 33% mit positivem Liquor festgestellt.

<sup>3</sup> Vgl. Seite 163.



behandlungsverfahren allen anderen Maßnahmen bei weitem überlegen und daher das zuständigste ist.<sup>1</sup> Denn nach den bisherigen Feststellungen gelingt es mit dieser Methode in Verbindung mit Salvarsan und eventuell auch Wismut oder Quecksilber, beinahe sämtliche liquorpositiven Luetiker in günstigem Sinne zu beeinflussen, in der Frühperiode fast ausnahmslos und in der Spätperiode in einem sehr beträchtlichen Prozentsatz (nach und nach) bis zum völligen Negativwerden der pathologischen Liquorreaktionen. Von den meisten Autoren wird daher gegenwärtig, insbesondere bei der hartnäckig sich verhaltenden liquorpositiven Spätlatenz der Syphilis die Malariabehandlung (mit unmittelbar vorausgehender und nachfolgender spezifischer Kur) als die Methode der Wahl bezeichnet.

Es ist nun die Frage zu beantworten, ob durch die geeignete Anwendung der Malariabehandlung in der Latenzzeit der Syphilis oder in der Frühperiode die Möglichkeit einer wirksamen Prophylaxe gegen den Ausbruch späterer metaluetischer Erkrankungen des Nervensystems, namentlich der progressiven Paralyse, gegeben ist. Da die bei der Malariasalvarsanbehandlung in allen Luesstadien erfolgende günstige Beeinflussung, bzw. Sanierung des positiven Liquors sich nach den bisher gemachten Beobachtungen regelmäßig als dauerhaft erweist — und zwar auch in jener Zeitperiode der syphilitischen Infektion, in der der pathologische Liquor rein spezifischen Kuren sonst ein refraktäres Verhalten entgegengesetzt —, so würde sich im Sinne der Auffassung, wonach der liquorpositiven Spätlatenz im allgemeinen eine prognostische Bewertung hinsichtlich des späteren Schicksales der betreffenden Kranken beizumessen ist, zwingend der Schluß ergeben, daß der angewendeten Therapie die Bedeutung einer prophylaktischen zukommt.<sup>2</sup> Die endgültige Entscheidung der Frage, in welchem Ausmaß sie präventiv zu wirken geeignet ist, bleibt naturgemäß erst der Zukunft vorbehalten, wenn einmal zwischen den nach den bisherigen spezifischen Methoden behandelten Syphilitikern und den malariabehandelten Luetikern ein entsprechender Unterschied in der Häufigkeit der Paralysemorbidität,

<sup>1</sup> Es sei beispielsweise angeführt, daß FINGER, an dessen Klinik KYRLE seine Behandlungsversuche ausgeführt hatte, zu wiederholten Malen (an der Hand eines großen, auf diese Weise behandelten und bereits einige Jahre in Beobachtung befindlichen Syphilitikermaterials) die Ansicht geäußert hat, daß das kombinierte Malariaverfahren gegenwärtig die wirksamste Methode ist, um etwaigen Späterkrankungen des Zentralnervensystems vorzubeugen.

<sup>2</sup> Es ist erwähnenswert, daß von den vielen hundert Luetikern der liquorpositiven Spätlatenz, die zufolge dieser Indikation in den letzten fünf Jahren an den Kliniken und Spitalsabteilungen für Geschlechtskrankheiten in Wien mit Malaria behandelt worden sind, bisher noch keiner als Paralytiker der psychiatrischen Klinik zugewachsen ist.

bzw. eine weitgehende Einschränkung oder ein Ausbleiben derselben bei den letzteren sich kundgibt.<sup>1</sup>

Es ist gegen die prophylaktische Bedeutung der Malariabehandlung der einfachen Syphilis von mancher Seite der Einwand erhoben worden, daß es Fälle gibt, die zu irgendeiner Zeit nach erfolgter luetischer Infektion an natürlicher Malaria erkrankt waren, ohne daß dadurch der spätere Ausbruch einer progressiven Paralyse verhindert wurde. So hat KIRSCHBAUM berichtet, daß er in dem zahlreichen Paralytiker-material der Hamburger psychiatrischen Klinik und Anstalt 15 Paralysefälle (frühere Seeleute) feststellen konnte, die laut anamnestischer Angabe in der Sekundärperiode der Lues eine natürliche Malariainfektion durchgemacht hatten. Es haben auch andere Autoren gelegentlich die eine oder andere analoge Beobachtung gemacht (BEJARANO, BENEDEK, MINGAZZINI, RUGE u. a.). Auch ich habe in unserem sehr umfangreichen Paralytikeraufnahmsmaterial einzelne derartige Fälle angetroffen. Sie waren aber, obgleich wir aus mehrfachen Gründen sehr sorgfältig darauf geachtet haben, derart selten, daß sie in Anbetracht der Größe des Beobachtungsmaterials kaum in die Wagschale fallen und der Auffassung von der prophylaktischen Wirkung der Malariatherapie der Lues im wesentlichen keinen Abbruch tun können. Im übrigen ist es bemerkenswert, daß in mehreren dieser Fälle von seinerzeitiger natürlicher Malariaerkrankung die therapeutische Impfmalaria — wie sowohl KIRSCHBAUM als auch wir beobachten konnten — eine gute und dauerhafte Remission erzeugt hatte.

Der eben genannte Einwand erscheint aber aus dreierlei Gründen hinfällig. Zunächst ist wohl kaum zu erwarten, daß die vermutliche prophylaktische Wirkung einer zu irgend einer Zeit zwischen luetischer Infektion und Paralyse interkurrent überstandenen Infektionskrankheit nach Art der Malaria etwa in allen Fällen schlechthin erfolgen wird. Wir erfahren ja — wie schon WAGNER-JAUREGG in seinem Wiesbadener Referat hervorgehoben hat — nur von denjenigen Fällen, in denen eine natürliche Malariaerkrankung anscheinend nicht imstande war, das Auftreten der Paralyse zu verhüten. Die Zahl der Fälle, in denen eine solche prophylaktische Wirkung erfolgt ist, ist jedoch „höchst wahrscheinlich sehr viel größer und vor allem gar nicht feststellbar“. Zweitens ist es durchaus fraglich, ob einer Erkrankung an natürlicher Malaria und der von ihr in mancherlei Hinsicht differierenden Impfmalaria der gleiche therapeutische Wert gegenüber der progressiven Paralyse und

<sup>1</sup> Es wäre zu diesem Zwecke wünschenswert, daß systematische, vergleichende Untersuchungsreihen mit abwechselnder Behandlung des einen Syphilitikers mit rein spezifischen Mitteln, des anderen mit der kombinierten Malaria-salvarsanmethode an dermato-syphilidologischen Kliniken in größerem Maßstabe angestellt werden.

offenbar auch gegenüber der einfachen Syphilis innewohnt, ein Punkt, den wir schon an früherer Stelle erörtert haben. Drittens entbehren die betreffenden Beobachtungen, auf die sich jener Einwand stützt, überhaupt einer stichhaltigen Verwertbarkeit; denn es ließen 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 gewöhnlich nicht oder zumindest nicht mit Sicherheit eruieren.

Für die Auffassung einer präventiven Einwirkung der Malariatherapie der einfachen Syphilis im Sinne der Hintanhaltung metaluetischer Erkrankungen, namentlich der progressiven Paralyse, lassen sich noch zwei wichtige Feststellungen allgemeinerer Natur als Stütze 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 Akquisition 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 herabzusetzen geeignet ist.

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 metaluetischen Krankheiten des Nervensystems, besonders der Paralyse, unter den Eingeborenen der heißen und warmen Länder mit ausgedehnter syphilitischer Durchseuchung sind in der Literatur, und zwar zum großen Teil schon in der früheren Jahre, reichlich anzutreffen (v. DÜRING, FINUCANE, GROBER, HÄRLE, HOLZINGER, JAMIN, JEANSELME, KRAEPELIN,<sup>1</sup> KÜLZ, LACAPÈRE, LEREDDE, MENDELSON, MOREIRA, MOUCHET,

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

NEUKIRCH, RASCH, RÉVÉSZ, ROY, RÜDIN, TRAVAGLINO, URSTEIN, ZIEMANN u. a.).<sup>1</sup> In den letzten Jahren ist — offenbar unter Einfluß der Ergebnisse der Malariabehandlung der Paralyse — dieser Frage neuerdings die Aufmerksamkeit zugewendet worden. So hat 1924 HEINEMANN (Ostküste Sumatras) mitgeteilt, daß bei den mit Syphilis stark infizierten Javanen progressive Paralyse und Tabes nicht beobachtet werden (während bei Europäern mit dortzulande akquirierter Lues beide metasyphilitischen 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 BERGOWITZ berichtet, daß er in Hainan (China), wo bei 50 bis 60% der Bevölkerung Syphilis in verschiedenen Formen und Stadien sich vorfindet und unter drei 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 zwei oder drei Fällen von Tabes begegnet habe. Er legt sich die Frage vor, ob nicht etwa die allgemeine (aktive und inaktive) Infektion mit Malaria einer Invasion der Spirochäten in das Gewebe des Nervensystems vorbeuge. Weiters 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 wie 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. Und kürzlich hat HAUER in einem die Verbreitung der Geschlechtskrankheiten unter den Eingeborenen des ehemaligen Deutsch-Ostafrika behandelnden Aufsatz darauf hingewiesen, daß, während die dort schon frühzeitig aufgetretene und in den letzten 30 Jahren an Ausdehnung zugenommene Syphilis oft unter äußerst heftigen (mit Rezidivneigung einhergehenden) sekundären und noch häufiger unter schweren tertiären Erscheinungen verläuft,<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Es soll natürlich nicht unerwähnt bleiben, daß diesen Mitteilungen auch einige widersprechende Angaben gegenüberstehen (VAN BRERO, GANS, ENGELHARD, A. MARIE).

<sup>2</sup> HAUER verweist auf die diesbezüglichen Meldungen der Medizinal- und anderer Berichte aus 1907/08 und späteren Jahren.

metaluetische Erkrankungen des Nervensystems nicht beobachtet werden.<sup>1</sup> HAUER ist nur ein einziger Fall von Tabes bekannt geworden, dessen luetische Infektion aber höchstwahrscheinlich nicht in Ostafrika erfolgt ist. Die uns hier interessierende Frage nach der Möglichkeit eines Zusammenhanges zwischen dem Fehlen einer Metalues und der in jenen Gegenden endemischen Malaria wird von dem Autor nicht näher erörtert.

In Anbetracht der heute unbestrittenen Einwirkung der Malariaimpfbehandlung auf die Metalues, im besonderen die progressive Paralyse, und der im Laufe der letzten Zeit von mehrfacher Seite an einem großen Beobachtungsmaterial nachgewiesenen Heilwirkung des Malariaverfahrens auf die Früh- und Latenzstadien der Syphilis, ist 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 die Annahme einer engeren kausalen Beziehung — gegenüber den verschiedenartigen, zur Erklärung dieses Verhaltens geäußerten Theorien — wohl am meisten naheliegend. Eine derartige Annahme erfährt durch die erwähnte statistische Feststellung von PILCZ und MATTAUSCHEK eine entsprechende Stütze. Es würde demnach die bereits aus anderen Erfahrungen sich ergebende Schlußfolgerung, daß die therapeutische Erzeugung einer Impfmalaria im Frühstadium oder in der Latenzperiode der Syphilis eine prohibitive Wirkung hinsichtlich der späteren Entwicklung einer Metalues, bzw. einer progressiven Paralyse zu entfalten geeignet ist, weiter an Evidenz gewinnen. Freilich bleibt diese Schlußfolgerung einer Paralyseprophylaxe durch Malariatherapie der einfachen Syphilis vorläufig noch hypothetischer Natur.<sup>2</sup> Den endgültigen 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,

<sup>1</sup> Die einfache zerebrale Syphilis scheint aber vorzukommen.

<sup>2</sup> Allerdings haben wir es hier — wie aus den bisherigen Beobachtungen deutlich hervorgeht — mit einer nach allen Richtungen gut fundierten Hypothese von einem sehr hohen Wahrscheinlichkeitswert zu tun.

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 anderen ausgeführt wurde.

In der 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 Rekurrenseinimpfung zu therapeutischem Zwecke anzugehen versucht. In der zeitgenössischen Literatur finden sich keinerlei betreffende 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 Geistesranke 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

<sup>1</sup> „Oks“ ist anscheinend ein Pseudonym.

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 Rekurrens Spirochäten 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 Rekurrens Spirochäte 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 Versuchen mit verschiedenen Trypanosomenarten zur Beobachtung kamen, wonach Infektionen mit einer bestimmten Trypanosomenart, 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 Rekurrens Spirochäten 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 oben genannten 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 Sal-

varsan 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 schließt die durch PLAUTS und STEINERS Prioritätsansprüche hinsichtlich der Rekurrens-therapie 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. Auch die beiden ebenfalls in Mäusepassagen gehaltenen Rekurrensstämme des Speyerhauses in Frankfurt a. M. haben sich nach WEICHBRODTS Untersuchungen für den Menschen 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 Rekurrens-erkrankungen, 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 der Rekurrensinfektion 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. Diesen Impfmodus haben wir vorwiegend eingehalten, ohne daß der klinische Verlauf oder die parasitologischen Verhältnisse der Rekurrens durch die bis zu vierzehn wiederholten Passagen eine nennenswerte Änderung erfahren hätten. Verwendet man infiziertes Ratten- oder Mäuseblut, so werden aus dem gereinigten Schwanz der Tiere einige Blutstropfen in eine physiologische Kochsalzlösung aufgenommen, bis diese — wie von STEINER angegeben wurde — 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. Sehr vorteilhaft ist es, mit steril aus dem Herzen des Tieres entnommenem (in Kochsalzlösung verdünntem) Blut zu impfen; wir haben in der Regel diesen Vorgang befolgt. Es soll dies

---

<sup>1</sup> Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von KOLLE und WASSERMANN, Bd. VII.

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. Bei direkter Übertragung von Mensch zu Mensch pflegen derartige Erscheinungen nicht aufzutreten.

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 auswärts versandt werden. Insbesondere können frisch geimpfte Mäuse und Ratten 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.<sup>1</sup> Kommen die Tiere nach dem ersten Spirochätenanstieg im Blut an dem Versandort an, so kann die Überimpfung auch in fieberfreiem Intervall mit dem mikroskopisch spirochätenfreien Blut erfolgen, da auch dieses — allerdings nicht regelmäßig — noch infektionstüchtig ist. Nachdem PLAUT und STEINER durch positive Liquorüberimpfungen auf Mäuse nachgewiesen haben, daß der Liquor von rekurrensgeimpften Paralytikern noch innerhalb von 45 bis 51 Tagen nach dem letzten Fieberanfall infektionstüchtig ist, und nachdem überdies mit dem Gehirn von mit Rekurrens infiziert gewesenen Ratten und Mäusen innerhalb von 10 bis 12 Wochen (nach BUSCHKE und KROÓ bis zu 14 Wochen nach der Infektion) noch auf gesunde Tiere mit Erfolg überimpft werden kann, besteht so auch die Möglichkeit, Passagetiere zu sparen. Es sind ferner auch Impfversuche mit nach dem UNGERMANNschen Verfahren hergestellten Kulturen der Rekurrensspirochäten mit positivem Erfolg ausgeführt worden. Es hat vor einiger Zeit ILLERT eine Modifikation des UNGERMANNschen Kulturverfahrens angegeben und mit seinen Kulturspirochäten gleichfalls positive Impfergebnisse erzielt.

---

<sup>1</sup> Die Möglichkeit, bei der Rekurrens das Impfmateriale durch Mäusepassagen stets vorrätig zu halten, bedeutet gegenüber der Impfmalaria, für deren Erhaltung das Blut des malariainfizierten Menschen erforderlich ist, einen gewissen Vorteil. Wir vermögen aber gegenwärtig — wie aus früheren Ausführungen hervorgeht — das Malariablut durch entsprechende Konservierungsmethoden bis zu 3 (gelegentlich sogar bis zu 4) Tagen infektionstüchtig zu erhalten und in entlegene Orte zum Versand zu bringen.

Bei der Rekurrensimpfung beträgt die Inkubationszeit drei bis elf Tage; als ihre Durchschnittsdauer kann man vier bis sechs Tage ansehen.<sup>1</sup> Ein deutlicher Unterschied in der Inkubationsdauer zwischen subkutaner und intravenöser Rekurrensimpfung ist nach WEICHBRODT nicht erkennbar, während dieselbe nach PLAUT und STEINER, ebenso nach unserer Erfahrung, 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 Impfmateri als Injektionen eines verdünnten Impfstoffes ein längeres Inkubationsstadium aufweisen. Auch nach WEICHBRODT scheint die Zahl der injizierten Rekurrensspirochäten für die Inkubationsdauer eine Rolle zu spielen. Es entspricht dies auch unseren Beobachtungen.

Die Fieberanfälle verlaufen bei der Impfrekurrens durchaus unregelmäßig. Die Abstände zwischen denselben sind sehr wechselnd. Es kommen fieberfreie Intervalle verschiedener Länge vor; sie pflegen nach unseren Beobachtungen einige Tage bis zu einigen Wochen zu betragen. Von manchen Autoren wurden auch Zwischenräume bis zu 48 Tagen und mehr und eine Gesamtlänge der Fieberperioden bis zu einigen Monaten angegeben. Die Fieberanfälle setzen plötzlich unter steilem Temperaturanstieg, nicht selten mit ausgesprochenem Schüttelfrost ein. Die Dauer der einzelnen — namentlich der ersten zwei — Rekurrensanfälle kann sich auf einen bis zu vier Tagen erstrecken. Die Entfieberung erfolgt in kritischem Absturz, bisweilen unter starkem Schweißausbruch. Die Zahl der Rekurrensanfälle ist begrenzt. In der Mehrheit unserer Fälle wurden durchschnittlich drei bis vier eigentliche Fieberanfälle beobachtet. In dem Material von PLAUT und STEINER kam es gleichfalls im allgemeinen 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 ihrer rekurrensgeimpften Kranken drei bis fünf Fieberanfälle von meist zwei- bis viertägiger Dauer, einer nur zwei, einer sechs Anfälle hatte. 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 bei den Fieberanfällen der Impfrekurrens

<sup>1</sup> WEICHBRODT hat gezeigt, daß die Inkubationszeit durch unspezifische Mittel verlängert werden kann. Paralytiker, die mit einer Aufschwemmung von X 19-Bazillen vorbehandelt wurden, hatten gegenüber der üblichen Inkubationsperiode eine Latenzzeit von 11 bis 15 Tagen.

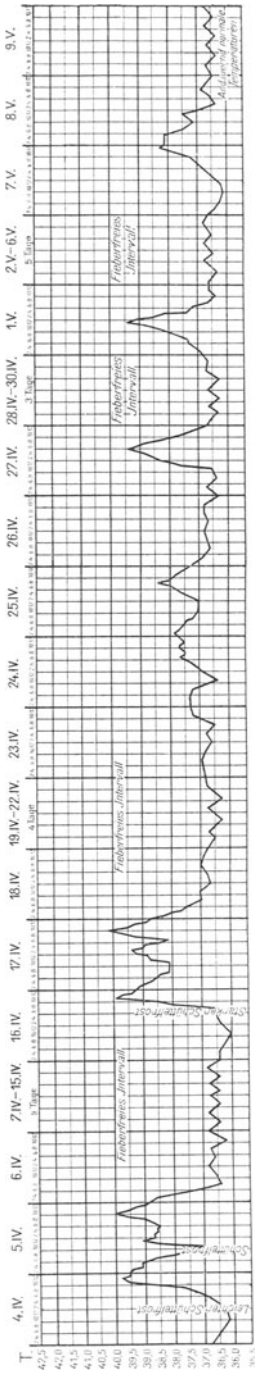


Abb. 17. Rekurrenztypus am 28. März 1925. Fieberverlauf

die Temperaturanstiege 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. Ebenso zeigte es sich in unserem Behandlungsmaterial, daß die Temperaturhöhe in den Rekurrenzanfällen gegenüber denen der Impfmalaria erheblich zurückblieb. Die Höchsttemperaturen waren größtenteils unter  $40^{\circ}$  (Abb. 17) gegenüber den bei den Malariaanfällen in der überwiegenden Mehrzahl über  $40^{\circ}$  hinaufgehenden Temperaturen.

STEINER hat in seinem Material zwei Fieberverlaufstypen unterschieden. Erstens einen Typus, bei dem die Fieberanfälle in charakteristischer Weise mit entsprechender Höhe 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 solchem zusammenhängt, sich hier gegen die Rekurrenzinfektion 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 dann STEINER gemeinsam mit STEINFELD auf Grund der Erfahrung, daß in Mäuseversuchen Superinfektionen leicht zu erreichen sind, dazu übergegangen, auch bei rekurrensgeimpften Paralytikern in der Inkubationsperiode entweder an einzelnen oder an verschiedenen aufeinanderfolgenden Tagen multiple Impfungen mit verschiedenen Rekurrens Spirochäten vorzunehmen. Es wurde mit dieser Modifikation eine Abänderung des Fieberverlaufes in Form von höheren und kontinuierlicher sich gestaltenden Temperaturen erzielt.

Die afrikanische Impfrekurrens ist im allgemeinen eine gutartige Infektion und verläuft gewöhnlich ohne Zwischenfälle. Das Krankheitsbild ist ein mittelschweres. Während der Fieberzeit tritt manchmal ein Ikterus auf, der sich dann von selbst verliert. Milzschwellungen sind selten und nur mäßigen Grades. Öfters findet sich eine geringe Resistenz und Druckempfindlichkeit der Leber. Bisweilen zeigt sich während des Fieberverlaufes eine vorübergehende Konjunktivitis. Gelegentlich stellt sich als Komplikation eine Iritis ein. Manchmal wird ein Herpes beobachtet. Während der Fieberperiode erfordert die Herztätigkeit eine entsprechende Kontrolle; es empfiehlt sich, bei hohen Fieberanfällen Herzmittel zu verabreichen.

Nach SAGEL findet sich während eines Rekurrensfieberanfalles 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 bedarf aber die Impfrekurrensinfektion besonderer spezifischer Behandlungsmaßnahmen nicht, da die Patienten die Rekurrensanfälle gewöhnlich von selbst überstehen. Dennoch ist die Unmöglichkeit, das Rekurrensfieber — wie es bei der Impfmalaria der Fall ist — beliebig abzubrechen, in praktischer Hinsicht als Nachteil anzusehen.

SAGEL hat angegeben, daß er bei manchen Kranken, bei denen die Rekurrensfieberattacken sich häuften, sehr rasch aufeinanderfolgten und den Allgemeinzustand in bedenklicher Weise ungünstig beeinflussten, mit je zweimaliger Anwendung der Immuvollvakzine „Omnadin“ das Fieber nach wenigen Stunden zum Verschwinden bringen konnte.

Er weist darauf hin, daß in ähnlichen Fällen inaktiviertes Rekurrens-rekonvaleszentenserum zu versuchen wäre. Auch BENEDEK und KULCSAR haben in einigen Fällen zur Unterbrechung der Fieberanfälle Omnadin mit Erfolg verwendet. In einem ihrer Fälle hat sich auch Eigenblutinjektion bewährt.

Salvarsanpräparate werden von den Rekurrenskranken im allgemeinen gut vertragen. Man pflegt daher die Rekurrensbehandlung mit einer Salvarsantherapie zu 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 Rekurrensthherapie — 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 ist dabei folgendermaßen vorgegangen: Gleich nach dem Abklingen des zweiten Rekurrensanfalles bekommt der Patient je nach dem Kräftezustand intravenös 0,1 bis 0,2 ccm dieser Aufschwemmung, nach 48 Stunden 0,3 bis 0,5 ccm und nach weiteren 48 Stunden 0,5 bis 0,8 ccm; 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.

Die Impfrekurrens ergreift den Organismus im ganzen relativ weniger als die Impfmalaria. Todesfälle, die direkt durch die Rekurrens herbeigeführt wären, kommen gewöhnlich nicht vor. Wir haben jedoch — wie schon früher ausgeführt wurde — auch die Malaria, bzw. deren Gefahrenmomente durch verschiedene vorbeugende Maßnahmen so zu beherrschen gelernt, daß Todesfälle soviel wie ganz vermieden werden können.

Man kann indes nicht sagen, daß die Impfrekurrens eine völlig harmlose Erkrankung darstellt. Während bei der Malaria die Infektion sich ausschließlich in der Blutbahn abspielt, wissen wir von der Rekurrens, daß ihre Erreger — ähnlich den Syphilispirochäten — in das Zentralnervensystem und in den Liquor einwandern. Es ist schon zuvor erwähnt worden, daß man den Liquor von rekurrensgeimpften Paralytikern bis zu 51 Tagen nach dem letzten Fieberanfall und den Gehirnbrei von rekurrensgeimpften Mäusen oder Ratten bis zu 14 Wochen nach überstandener Infektion erfolgreich auf gesunde Tiere übertragen kann. Es ist überdies noch anzuführen, daß JAHNEL in Gehirnen von in der Impfrekurrensperiode verstorbenen Paralytikern die Spirillen färberisch

wie mit der Dunkelfeldmethode nachgewiesen hat. Ihre Lagerung im Gewebe zeigte eine gewisse Ähnlichkeit mit der der *Spirochaeta pallida* im paralytischen Gehirn; sie waren frei im Nervenparenchym zu finden, ohne nähere Beziehung zu den Gewebselementen, manchmal jedoch auch in der Nachbarschaft von Gefäßen. JAHNEL weist darauf hin, daß die Rekurrens Spirochäten eine gewisse Prädilektion für den unter der Pia gelegenen gliösen Randsaum zu besitzen scheinen, was nach ihm dafür spricht, daß ihr Eindringen in die nervöse Substanz von der äußeren vom Liquor umspülten Hirnoberfläche stattfindet.

Entsprechend dem Einwandern der *Spirochaeta Duttoni* in die Zerebrospinalflüssigkeit können wir auch während der Rekurrensinfektion im Liquor einen charakteristischen Befund erheben. Während der Fieberperiode steigt die Lymphozytenzahl desselben beträchtlich an, erreicht nach wenigen Fieberanfällen ihre Höchstzahl, die in einer Reihe von Fällen zu außerordentlichen Werten sich erheben kann, sinkt erst dann langsam ab, zeigt aber nach Aufhören des Fiebers, bzw. nach Abschluß der Kur noch einen erheblichen Anstieg. So haben wir bei einigen Fällen unserer Klinik im Liquor vorübergehend Zahlen von 1000 bis 1500 Lymphozyten und darüber in 1 cmm feststellen können. Der Gesamteiweißgehalt war gleichfalls vermehrt, nicht selten bis zu Werten von 0,15 bis 0,2%. Überdies fand sich in Fällen mit derart hohen Lymphozytenwerten im Liquor eine deutliche Gerinnselbildung. Dieses Verhalten ist wohl als Ausdruck einer lebhaften (entzündlichen) Mitbeteiligung der Meningen, einer ausgesprochenen Meningitis, anzusehen.<sup>1</sup> In manchen dieser Fälle, die auch mit langdauernden — wenngleich nicht durch sehr hohe Zacken ausgezeichneten — Fieberzuständen einhergingen, wurden außerdem zerebrale Störungen in Form von konvulsiven Anfällen, in einem Falle von Lähmungs- und aphasischen Erscheinungen gefolgt, beobachtet. Worauf diese während der Rekurrensperiode in einzelnen Fällen eingetretenen Störungen von seiten des Zentralnervensystems zurückzuführen sind, bleibt ungeklärt.

---

<sup>1</sup> Eine Zusammenstellung der Serum- und Liquorbefunde von 37 rekurrensbehandelten, fortlaufend kontrollierten Paralysefällen ist aus unserer Klinik von HOFF und HORN veröffentlicht worden. Außer den oben genannten Veränderungen wies auch die Globulinreaktion eine erhebliche Zunahme auf und blieb noch lange nach Ablauf der Kur verstärkt. Ferner bot die Goldsolreaktion (in 12 Verdünnungen angestellt) eine ausgesprochene (auch nach der Kur noch anhaltende) Verstärkung dar, insofern als sie in zahlreicheren Röhren einen Ausfall im Weiß zeigte als vor der Kur, was zur Vermutung Anlaß gibt, daß sich hier die paralytische Kurve und die unspezifische Meningitiskurve aneinanderreichten. Die einzelnen Reaktionen besserten sich langsam im Verlaufe von mehreren Monaten. Was die Wassermannsche Reaktion betrifft, so wurde sie im Serum in einer Anzahl von Fällen nach der Kur schwächer, in 6 Fällen auch im Liquor.

Die künstliche Rekurrensinfektion hinterläßt im Gegensatz zur Impfmalaria eine absolute und anscheinend lang dauernde Immunität. Es bestehen bisher noch keine genügenden Erfahrungen darüber, wann diese Immunität aufhört. Nach WEICHBRODT gelangen Reinfektionen bis zu 18 Monaten nach der ersten Infektion nicht. Nach STEINER ist es innerhalb eines Zeitraumes von  $2\frac{1}{2}$  Jahren zwischen der Erstinfektion und der Neuimpfung in keinem Falle gelungen, Reinfektionen zu setzen. PLAUT hat neulich angegeben, daß auch nach fünfjährigem Intervall im allgemeinen die Möglichkeit einer erfolgreichen Reinfektion mit Rekurrens noch nicht gegeben ist. Eine Ausnahme bildet ein von ihm in der letzten Tagung des „Deutschen Vereines für Psychiatrie“ mitgeteilter Fall einer juvenilen Paralyse, bei dem fünf Jahre nach der ersten Rekurrensinfektion eine zweite zum Haften gebracht werden konnte. Selbst nach sechsjährigem Zwischenraum war bei drei Fällen PLAUTS eine Wiederinfektion nicht zu erzielen. Erst bei einem Fall, bei dem die erste Impfrekurrens acht Jahre zurücklag, ließ sich mit einer zweiten Rekurrensinfektion ein positives Ergebnis erreichen. Untersuchungen über die spezifischen Antikörper bei menschlicher Rekurrens haben nach PLAUT ergeben, daß ihr Verweilen im Blute von verschiedener Dauer ist und daß dieselben zumindest nicht als die alleinigen Träger der Immunität bei der Impfrekurrens angesehen werden können. Denn eine Reihe von Fällen zeigte trotz Fehlens von Antikörpern gegenüber einer Neuimpfung ein refraktäres Verhalten.

Eine natürliche Immunität scheint bei der Rekurrens nicht vorhanden zu sein oder wenigstens 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 1924 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 wurden nicht verwertet) rekurrensbehandelten Fälle ist zu entnehmen, daß in dieser Zeitperiode insgesamt 101 Fälle von progressiver Paralyse, einschließlich einiger Fälle von Tabes dorsalis und Lues cerebrospinalis mit Rekurrensimpfungen behandelt worden waren; und zwar wurden 1919 10 Fälle, 1920 24 Fälle, 1921 38 Fälle und 1922 29 Fälle behandelt. In den ersten Be-



handlungsjahren wurde zum Zwecke eines entsprechenden Überblickes der therapeutischen Ergebnisse wahllos vorgegangen und auch bei vorgeschrittenen Stadien der paralytischen Erkrankung die Behandlung durchgeführt. Von dem gesamten Beobachtungsmaterial (bis Ende 1922) wurden 83 Fälle statistisch verwertet, und zwar 76 Paralyse- und sieben Tabesfälle. Von den Paralyse lebten zur Berichtszeit 34 Fälle frei, 25 befanden sich in Anstalten, 17 sind gestorben. Von den 34 freilebenden Fällen zeigten 26 sehr gute bzw. volle Remissionen, 2 unvollständige Remissionen, 3 waren stationär und 3 progredient. Von den 25 in Anstalten befindlichen Fällen war einer bereits in sehr guter Remission, konnte aber aus äußeren Verhältnissen nicht entlassen werden, einer war in unvollständiger Remission, 19 waren stationär und 4 progredient. PLAUT und STEINER heben die relative Häufigkeit der klinischen Stillstände in ihrem Behandlungsmaterial, sowie die beträchtliche Anzahl von Remissionen, darunter solchen von längerer Dauer, hervor. Selbst unter den 17 verstorbenen Fällen wiesen weit über die Hälfte zwar unbeständig gewesene, aber doch teilweise recht weit gegen die Gesundheit gerichtete Remissionen auf. Von den acht statistisch verarbeiteten Fällen des Jahres 1919 zeigte einer eine volle Remission von mehr als vierjähriger Dauer. Von den achtzehn verwerteten Fällen des Jahres 1920 waren zur Zeit des Berichtes acht in sehr guter Remission von bereits dreijähriger Dauer und versahen ihren Beruf.<sup>1</sup> Es ist bemerkenswert, daß unter den stationären Fällen einzelne ein atypisches klinisches Bild mit Sinnestäuschungen und systematisierten Wahnideen paranoiden Inhaltes darboten.

Die Häufigkeit und die Höhe der einzelnen Fieberanfälle erschien in dem Material von PLAUT und STEINER bei der Rekurrensbehandlung für Eintritt, Nachhaltigkeit und Güte der Remission nicht von ausschlaggebendem Einfluß. Allerdings war in einem Fall, in dem es zu neun hohen Fieberanfällen 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

---

<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 Malariainpfbehandlung.

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 1919/20 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 zu jener Zeit bereits das dritte und vierte Jahr fortdauerten. Es sind dies scheinbar dieselben Fälle, die WEYGANDT in seiner Malariastatistik aus dem Jahre 1923 mit aufgenommen hatte. Er äußert sich über die Rekurrenstherapie 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 der letzteren durch Salvarsan besondere Vorzüge erhoffen lassen. Es haben aber die auf Grund dieser Erwägungen gehegten therapeutischen Hoffnungen sich nicht erfüllt. WEYGANDT hat sich deswegen vor geraumer Zeit veranlaßt gesehen, von einer ausgedehnteren Verwendung der Rekurrensimpfungen abzusehen und hauptsächlich die Impfbehandlung mit Malaria tertiana an seiner Klinik ausführen zu lassen.

Außer den eben berichteten Erfahrungen liegen noch Ergebnisse über eine Anzahl rekurrensbehandelter Paralysen aus der sächsischen Heil- und Pflgeanstalt 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 statistisch in Betracht gezogenen 55 Fällen sind 24 arbeitsfähig nach Hause entlassen worden, 7 wurden soweit gebessert, daß sie — wie

SAGEL berichtete — auf der Abteilung sich in nutzbringender Weise betätigten und „außer mangelnder Initiative und mäßigem sekundären Schwachsinn nichts Psychotisches“ boten. Es wurden also insgesamt 56,3% „sozial geheilt bzw. wesentlich gebessert“. Die Remissionen wurden nach dem psychischen Zustande und nach dem Grade der Fähigkeit zu einer sozialen Betätigung beurteilt. Einige der Behandelten waren zur Berichtszeit bereits 1 bis 1½ Jahre wieder berufstätig. Von Rückfällen war bei den Entlassenen damals 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 den neurologischen Symptomen besserten sich in manchen Fällen die Anisokorie und Störungen der Pupillenreaktion, einmal hörte eine quälende Harnverhaltung nach der Behandlung auf, besonders häufig aber 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. — In Ergänzung des Berichtes von SAGEL hat dann SCHRÖTER 1926 aus der gleichen Anstalt eine statistische Verarbeitung der Behandlungsergebnisse von 140 rekurrensbehandelten und mindestens ein Jahr lang beobachteten Fällen veröffentlicht. Es ergaben sich im wesentlichen analoge Zahlenwerte der Voll- und Teilremissionen wie in dem vorherigen Material.

Von weiteren Beiträgen zur Rekurrensthherapie der Paralyse ist noch auf die im Laufe der Zeit erschienenen Veröffentlichungen von WEICHBRODT<sup>1</sup> aus der Frankfurter psychiatrischen Klinik, ferner von WERNER (Stuttgart), KIHN (Erlangen), BOENING (Jena), FLECK, GERATOWITSCH, PETERS und anderen hinzuweisen. Außerdem haben sich noch ARTWINSKI (Polen) und LORENTE Y PATRON (Peru) über ihre Ergebnisse mit der Rekurrensbehandlung bei der Paralyse geäußert. Es wechseln bei den Autoren günstige und weniger günstige Mitteilungen miteinander ab.

In der letzten Zeit ist über eine größere Reihe mit Rekurrens

---

<sup>1</sup> WEICHBRODT hat schon 1919 die Impfung von Paralytikern mit der afrikanischen Rekurrens versucht, sein Rekurrensstamm hat sich aber damals für den Menschen nicht pathogen erwiesen.

behandelter Paralytiker von BENEDEK und KULCSAR aus der psychiatrischen Klinik in Debrecen berichtet worden. Von 74 behandelten Fällen wurden 9 (12,1%) voll berufs- und gesellschaftsfähig, 11 (14,8%) arbeits-, aber nicht voll erwerbsfähig, mit deutlicheren psychischen und somatischen Defekten, 17 (22,9%) geringgradig gebessert, 20 blieben unbeeinflusst, 2 progredient, 15 sind in mehr oder minder enger Beziehung zur Rekurrensinfektion gestorben. Die größere Anzahl der Verstorbenen fand sich bei den intralumbal oder intrazysternal geimpften Fällen. Die beiden Autoren haben auch den humoralen Verhältnissen eine eingehendere Beachtung geschenkt. Sie fanden in einem beträchtlichen Prozentsatz der serologisch untersuchten Fälle in Übereinstimmung mit dem gebesserten klinischen Verhalten eine allmähliche Besserung der Liquorreaktionen.

Überblickt man die bisher über die Rekurrensthherapie der Paralyse vorliegende Literatur, so erscheint es verwunderlich, welch relativ geringen Umfang in derselben — angesichts der schon vor einer Reihe von Jahren in Angriff genommenen Behandlungsversuche — das klinische Erfahrungsmaterial einnimmt. Es stellt dasselbe vergleichsweise nur einen kleinen Bruchteil des im Laufe der Zeit in einem Übermaß von Veröffentlichungen verarbeiteten Malariabehandlungsmaterials dar.

Ebenso wie bei dem Malariainpfverfahren hat sich auch bei der Rekurrensbehandlung der progressiven Paralyse herausgestellt, daß der Erfolg der Therapie keineswegs von bestimmten Typen der Krankheit besonders abhängig ist, sondern daß — mit Ausnahme der galoppierenden Form — die verschiedenen klinischen Verlaufsformen durch die Behandlung zu beeinflussen waren. 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 Rekurrensthherapie das Ende eher zu beschleunigen. Es sind bei solchen Spätformen der Paralyse die Fieberkurven auch besonders unregelmäßig und ganz niedrig gewesen.

Es hat sich bei den rekurrensbehandelten Fällen die von mir für die Malariabehandlung der Paralyse seinerzeit mitgeteilte Erfahrung bestätigt, daß in der Zeit der Fieberperiode in Erscheinung tretende anfängliche Steigerungen und Akzentuierungen des Krankheitsbildes meist transitorischer Natur und durchaus nicht als ungünstiges Zeichen anzusehen sind. Es stellen derartige reaktive Anschwellungen des paralytischen Krankheitszustandes in der Fieberperiode — wie man in Überein-

stimmung mit STEINER sagen kann — vielleicht den klinischen Ausdruck eines (in solchen Stadien vor sich gehenden) stärkeren Zerfalles der Syphilispirochäten dar.

Es wurde weiters die schon in unserem frühesten Malariabehandlungsmaterial festgestellte günstige Beeinflussung der Anfallsparalysen durch die Infektionstherapie auch bei dem Rekurrensverfahren konstatiert. So berichtete STEINER in einem mit der Infektionsbehandlung der Metasyphilis sich beschäftigenden Referat über Anfallsparalytiker, die bis zur und noch während der Rekurrensbehandlung mindestens monatlich epileptiforme Anfälle gezeigt hatten, seit Beendigung derselben aber völlig anfallsfrei geblieben sind. Es liegt nahe, derartigen Fällen mit STEINER „fast die Beweiskraft eines Experimentes“ zuzubilligen.

Ferner wurde die von mir bei den malariabehandelten Fällen beschriebene reaktive Umwandlung des typischen paralytischen Krankheitsbildes in eine atypische klinische Gestaltung von halluzinatorisch-paranoidem Gepräge auch in Fällen von Rekurrensbehandlung festgestellt. PLAUT und STEINER geben an, daß sie die von der Malariatherapie her bekannte Entwicklung paranoider Zustandsbilder mit Gehörshalluzinationen auch bei rekurrensgeimpften Paralytikern einige Male beobachtet haben.

Schließlich wurden die bei malariabehandelten, interkurrent in der Remission verstorbenen Paralysefällen an unserer und an anderen Kliniken erhobenen histologischen Befunde eines durch besonders geringe Intensität des paralytischen Hirnprozesses und namentlich durch außerordentliche Dürftigkeit progressiver Erscheinungen ausgezeichneten Bildes der sogenannten stationären Paralyse von PLAUT und STEINER sowie SPIELMEYER in ähnlicher Weise bei entsprechenden Fällen von rekurrensbehandelter Paralyse beobachtet.

Die Rekurrensstherapie 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 Rekurrensinfektion besonders nahe. Handelt es sich doch bei derselben um eine dem Erreger der Syphilis biologisch verwandte Spirochäteninfektion. Konnte man doch von der Rekurrens 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. Man konnte ferner, wenn man sich auf den Standpunkt der vornehmlichen Bedeutung hoher Temperaturen als Heilfaktor bei der therapeutischen Einwirkung der Infektionskrankheit auf die Paralyse

gestellt hat, nach den Beobachtungen bei der natürlichen Rekurrens sehr hohe Fieberkurven erwarten. Und überdies hat man nach den Erfahrungen mit der Salvarsanbeeinflussung der nichtartifizialen Rekurrensinfektion damit rechnen können, daß man es bei der Impfrekurrens ebenso wie bei der Impftertianmalaria mit einer Infektionskrankheit zu tun haben wird, deren Verlauf man durch eine spezifisch-therapeutische Maßnahme jederzeit beherrschen kann. Alle diese theoretisch begründeten Erwartungen sind jedoch praktisch nicht eingetroffen.

Dazu kommt noch folgendes. Während die Impfmalaria in der Regel durch einen ununterbrochenen Rhythmus quotidianer oder tertianer 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 10 Fieberattacken ansteigen und mit der Chinindarreichung mit einem Schlage gänzlich 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 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.

Fragt man weiters, ob die Rekurrenstherapie vom Standpunkt des Heilerfolges irgendwelche Vorteile gegenüber der Malariabehandlung bietet oder ihr ebenbürtig ist, so läßt ein Vergleich der Ergebnisse der beiden Methoden diese Frage verneinen.

Es seien hier zur Illustration die Resultate einer systematischen Untersuchungsreihe mitgeteilt, die im Sommer 1925 an unserer Klinik zu dem Zwecke der Beurteilung des Wirkungsausmaßes der Impfrekurrens im Vergleich zur Impfmalaria durchgeführt wurde. Diese Untersuchungsreihe sollte insbesondere der Aufklärung der Frage hinsichtlich der Häufigkeit der durch die eine und durch die andere Behandlungsmethode erreichbaren Remissionen dienen. Es gingen diesbezüglich die Ansichten der Autoren stark auseinander. Es konnte aber diese Frage nicht in der Weise entschieden werden, daß man die in dem einen Orte mit Malaria

erzielten Ergebnisse den in einem anderen Orte mit Rekurrens erreichten Resultaten einfach gegenüberstellte. Denn ein derartiger Vergleich war ja schon wegen der Verschiedenheit des Patientenmaterials nicht stichhaltig. Eine zuverlässige Lösung dieser Frage erforderte eine vergleichende Prüfung der beiden Behandlungsmethoden an einem und demselben Krankenmaterial. Es wurden daher innerhalb eines Zeitraumes von zirka vier Monaten von den in unsere Klinik eingelieferten Fällen von progressiver Paralyse nach der Reihe der fortlaufenden Aufnahmen abwechselnd der eine mit Tertianmalaria, der andere mit der afrikanischen Rekurrens behandelt. In jeder der beiden Versuchsserien befanden sich 33 Paralytiker. Die Sichtung dieses Materials zu einer Zeit, in der mindestens sechs Monate seit der Behandlung verstrichen waren, hat nun ergeben, daß von den 33 malariageimpften Fällen 14, d. s. 42,4%, eine volle, mit Berufsfähigkeit einhergehende Remission und 10, d. s. 30,3%, eine unvollkommene Remission zeigten, während von der gleich großen Zahl der rekurrensgeimpften Fälle nur 6, d. s. 18,2%, eine volle Remission mit Berufsfähigkeit und 9, d. s. 27,3%, eine unvollkommene Remission aufwiesen; ferner blieben von den Fällen der ersten Serie 6, d. s. 18,2%, von denen der zweiten 15, d. s. 45,4% unbeeinflusst. In beiden Serien waren je 3 Todesfälle zu verzeichnen; und zwar erfolgten dieselben in der Malariaserie während oder bald nach der Kur, in der Rekurrensserie erst im späteren Verlauf.<sup>1</sup>

Eine anfangs 1928 — also nach 2½jähriger Beobachtungsdauer — an unserer Klinik vorgenommene neuerliche Sichtung der Fälle beider Versuchsserien hat — nach einer Zusammenstellung von HORN — folgendes Resultat geliefert: Von den 33 malariageimpften Paralysefällen befinden sich gegenwärtig 18, d. s. 54,5%, in voller Remission mit Berufsfähigkeit, wovon 17 nachuntersucht und über einen nur ein katamnestischer Bericht vorliegt, und 4, d. s. 12,1%, in unvollkommener Remission;<sup>2</sup> hingegen sind von den 33 rekurrensgeimpften Fällen derzeit 8, d. s. 24,3%, in voller Remission mit Berufsfähigkeit, wovon bei 2 erst nach Wiederbehandlung mit Malaria dieses Ergebnis sich eingestellt hatte,<sup>3</sup> und 7, d. s. 21,2%, in unvollkommener Remission.<sup>4</sup> Von den Fällen der ersten Serie sind bis heute 6, d. s. 18,2%, in ungebessertem

<sup>1</sup> Über die angeführten Ergebnisse hat HORN aus unserer Klinik gegen Ende 1926 nähere Mitteilung gemacht.

<sup>2</sup> Davon liegt über einen nur eine katamnestische Erhebung vor.

<sup>3</sup> Einer davon war nach der Rekurrensbehandlung von vornherein unbeeinflusst, der zweite wurde nach unvollkommener Remission rückfällig, worauf die Malariakur eingeleitet wurde. Allerdings konnte in vier weiteren, nach Rekurrens ungebessert gebliebenen Fällen durch Wiederbehandlung mit Malaria eine Änderung des Zustandes nicht herbeigeführt werden.

<sup>4</sup> Davon erfolgte nur bei 5 Fällen die Nachuntersuchung, während bei den restlichen zwei eine schriftliche Auskunft einlangte.

Zustand<sup>1</sup> und 5, d. s. 15,2%, im ganzen ad exitum gekommen, während von denen der zweiten Serie 11, d. s. 33,3%, ungebessert verblieben und insgesamt 7, d. s. 21,2%, gestorben sind.

Es hat sich somit aus diesen an demselben Paralysematerial durchgeführten vergleichenden Untersuchungen ergeben, daß die therapeutische Wirkung der Impfrekurrens sich qualitativ ähnlich verhält wie die der Impfmalaria, daß aber die Heilaussichten der ersteren hinter denen der letzteren quantitativ beträchtlich zurückbleiben. Dies will sagen, daß man mit der afrikanischen Rekurrens Remissionen von derselben Vollständigkeit und anscheinend entsprechender Dauerhaftigkeit,<sup>2</sup> aber durchaus nicht von derselben Häufigkeit zu erreichen vermag wie mit der Tertianamalaria.

Auf Grund dieses Untersuchungsergebnisses sind wir zur Überzeugung gekommen, daß bei der Paralyse die Malariabehandlung entschieden den Vorrang hat und in erster Linie in Betracht zu ziehen ist. Aber wenn auch die Anwendung der Rekurrens nicht als regelmäßiges Behandlungsverfahren der Paralyse gelten kann, so stellt sie doch eine erwünschte Bereicherung und einen wichtigen Behelf der Infektionstherapie der Metalues dar. Sie kommt vornehmlich in den Fällen in Frage, in denen aus irgendwelchen Opportunitätsgründen eine Malariabehandlung nicht durchführbar erscheint, oder bei Wiederholung der Kur die neuerliche Malariainpfung, wie es nicht selten vorkommt, nicht entsprechend angeht und dgl.<sup>3</sup> Dieser Standpunkt ist offenbar schon seit langem an den

<sup>1</sup> Von den bei der ersten Sichtung in gleicher Zahl als unbeeinflusst verzeichneten Fällen sind zwei inzwischen gestorben; von den seinerzeit unvollkommen remittierten Fällen sind aber zwei rezidiv geworden, so daß derzeit die Zahl der noch lebenden Ungebesserten wiederum sechs beträgt.

<sup>2</sup> Die wichtigste Frage nach dem Verhältnis der beiden Behandlungsmethoden mit Hinblick auf die Dauerhaftigkeit der erfolgten Remissionen erscheint mir noch nicht entschieden. Es ist derzeit einer endgültigen Beurteilung noch nicht zugänglich, ob und inwieweit die beiden Methoden in dieser Beziehung einander wirklich gleichen oder voneinander differieren, obwohl die ersten Behandlungsversuche mit Rekurrens schon ungefähr acht Jahre zurückliegen. Es findet sich auffallenderweise in der Literatur über genügend lange fortgesetzte Beobachtungen von Remissionen rekurrensbehandelter Paralytiker — wie es in bezug auf die Remissionsdauer bei malariabehandelter Paralyse an früherer Stelle ausgeführt wurde — bisher noch kein ausreichendes Tatsachenmaterial vor. Zur Entscheidung dieser Frage wäre eine langjährige katamnestische Verfolgung der Schicksale einer — nach dem Muster unserer Versuchsreihe — alternierend mit Malaria und Rekurrens behandelten Patientengruppe besonders geeignet. Die in unserer rekurrens- und malariageimpften Paralytikerserie vorliegende Beobachtungszeit von ungefähr zweieinhalb Jahren ist noch zu kurz, um die angeschnittene Frage entsprechend zu beantworten.

<sup>3</sup> STRANSKY hat 1925 den Vorschlag gemacht, in gegebenen Fällen eine simultane oder sukzessive Kombination einer Malaria- und Rekurrensimpfung



verschiedensten Orten, in denen die Infektionsbehandlung der Paralyse verwendet wird, zum Durchbruch gekommen. Und noch vor der von uns angestellten vergleichenden Untersuchung haben bereits die meisten Autoren, die in der Infektionstherapie der Paralyse eine ausgedehntere Erfahrung erworben und insbesondere beide Methoden kennen gelernt haben, die Impfbehandlung mit Malaria der Rekurrensimpfkor vorgezogen.

### **Anhang: Über Behandlungsversuche bei der Paralyse mit anderen Infektionsarten**

Die Erfolge der Malariabehandlung der progressiven Paralyse sowie auch die durch die Rekurrenstherapie erzielten Resultate haben im Laufe der Zeit immer neue Anregung zu Versuchen gegeben, künstlich zu erzeugende Infektionskrankheiten dem Zwecke der Paralysebehandlung dienstbar zu machen.

Daß in der ersten Zeit des Malariabehandlungsverfahrens außer der Tertiana auch die anderen Malariaformen versuchsweise zur Anwendung kamen, ist schon an früherer Stelle erwähnt worden, ebenso daß dieselben, insbesondere die Malaria tropica, teils wegen ihrer gefährlichen Komplikationen, teils wegen der Schwierigkeiten ihrer sicheren Beseitigung durch Chinin bald aufgegeben wurden.<sup>2</sup>

zu versuchen, in der Erwartung, daß dadurch möglicherweise eine Steigerung der Wirkung eintreten werde. WEICHBRODT und nach ihm METZGER haben 1925 und 1926 — namentlich zum Studium der Frage der Inkubationszeiten bzw. des Verlaufes zweier gleichzeitig gesetzter Infektionen — diesbezügliche Versuche angestellt. Es ergab sich dabei folgendes: Impft man einen Paralytiker zu gleicher Zeit mit Malaria und Rekurrens, so wird die letztere Infektion als die schwächere von der ersteren als stärkeren unterdrückt. Es wird (nach einem an MORGENROTHS Depressionsimmunität sich anlehnenden Ausdruck WEICHBRODTs) die Rekurrensvirulenz von der Malaria in Depression gehalten. Es macht sich zuerst die Malaria geltend, während deren Verlaufes die Rekurrens latent bleibt. Dies ist wohl biologisch nachweisbar, aber weder mikroskopisch noch klinisch. Nach Unterbrechung der Malaria tritt die Rekurrens in Erscheinung und läuft dann in gewöhnlicher Weise ab. Ein ähnliches Verhalten ist zu beobachten, wenn man erst nach dem dritten Malariaanfall mit Rekurrens infiziert. Wurde aber zuerst mit Rekurrens und nach dem ersten Rekurrensanfall mit Malaria geimpft, so verschwanden mit Einsetzen der Malariaanfalle die Rekurrensprophagen aus dem Blute, um nach der Malariaunterbrechung wieder nachweisbar zu sein; es kam aber nicht mehr zu Fieberanfällen. Wir haben an der Klinik analoge Versuche an einer größeren Reihe von Kranken ausgeführt und können die Befunde von WEICHBRODT und METZGER bestätigen. Irgend ein therapeutischer Vorteil gegenüber der einfachen Malariabehandlung hat sich bei diesem kombinierten Verfahren, das übrigens von den Patienten gut vertragen wurde, nicht gezeigt.

<sup>2</sup> In jüngster Zeit machen sich neuerdings Vorschläge und Versuche einer Heranziehung der *M. tropica* und *M. quartana* zur Paralysetherapie

Auch wurden außer dem afrikanischen Rückfallfieber noch die europäische und die amerikanische Rekurrens zu Behandlungsversuchen herangezogen; und zwar die erstere von KRASSNUSCHKIN in Moskau, die letztere von CLAUDE und TARGOWLA in Paris. Die europäische Rekurrens hat wohl den Vorzug ihrer guten Kouplierbarkeit durch Neosalvarsan. Sie scheint aber für eine therapeutische Anwendung kaum verwertbar zu sein, da sie wegen ihrer Übertragbarkeit durch Ungeziefer und überdies wegen ihres Verlaufes nicht ungefährlich ist. Auch die impftherapeutischen Versuche mit der amerikanischen Rekurrens wurden, unter anderem wegen ihrer Gefährlichkeit, von den beiden Autoren schon nach kurzer Zeit eingestellt. Allerdings ist von vier mittels Überimpfung der *Spirochaeta venezuelensis* behandelten Paralysefällen bei dreien (laut Bericht) eine erhebliche Besserung eingetreten.

Aus der jüngsten Zeit verdienen Behandlungsversuche erwähnt zu werden, die in Amerika von SALOMON, BERK, THEILER und CLAY mit dem Rattenbißfieber (Sodoku) bei Paralysefällen gemeinsam angestellt wurden. Diese (besonders in Japan häufige) Krankheit, deren Erreger eine bestimmte Spirochätenart ist,<sup>1</sup> ist nach Angabe der Autoren auf Laboratoriumstiere (Mäuse, Meerschweinchen) übertragbar und kann ohne Schwierigkeit mit dem Blute weißer Mäuse auf den Menschen durch intrakutane oder intravenöse Injektion überimpft werden; das Rattenbißvirus läßt sich auch in den infizierten Tieren leicht erhalten und fortführen. Die Krankheit zeigt eine gewisse Ähnlichkeit mit der Syphilis, insofern als an der Eintrittspforte des Erregers, sowohl nach einem Rattenbiß als auch nach künstlicher Übertragung, während einer durchschnittlichen Inkubation von 5 bis 10 Tagen eine Art Primäraffekt<sup>2</sup> auftritt, der von einer Schwellung der regionären Lymphdrüsen gefolgt wird, und innerhalb weiterer 5 bis 15 Tagen Exantheme sich einstellen, die den syphilitischen einigermaßen ähneln. Die Krankheit geht ferner mit intermittierenden, öfters wiederkehrenden Fieberanfällen einher, mit denen sich die Exantheme schubweise zu wiederholen pflegen. Sie sind durch Neosalvarsan prompt beeinflussbar.<sup>3</sup> Nach Überstehen der Krank-

geltend. So ist PLEHN in Berlin für die Verwendung der ersteren, KIRSCHBAUM in Hamburg für die der letzteren Malariaart eingetreten, namentlich in Fällen, bei denen eine Wiederholung der Malariakur erforderlich erscheint, die neuerliche Tertianaimpfung aber mißlingt. Auf die betreffenden Versuche ist bereits an früherer Stelle eingegangen worden.

<sup>1</sup> Der Erreger der Krankheit, die *Spirochaeta morsus muris*, repräsentiert sich als ein spiralig gewundener, kleiner, dicker, an den Enden Geißeln tragender Organismus.

<sup>2</sup> Mittels intravenöser Überimpfung kann man die Entwicklung eines Primäraffektes vermeiden, wenn darauf geachtet wird, daß kein Impfblood in der kutanen Perforationsstelle zurückbleibt.

<sup>3</sup> Die Krankheit erlischt angeblich in 4 bis 6 Wochen auch von selbst. Es kann aber in ihrem Verlauf zu körperlichen Komplikationen kommen.

heit kommt es zu homologer Antikörperbildung im Blute. Die Autoren haben bisher 11 Paralytiker mit dem Rattenbißfieber behandelt, davon wurden 3 intrakutan, 8 intravenös geimpft. Einer der letzteren ist vor Ablauf der Inkubation der Paralyse erlegen, während die übrigen die Behandlung gut überstanden und durch dieselbe keine nennenswerte Schwächung erfahren haben. Die Autoren halten mit Rücksicht auf die kurze Beobachtungsdauer ihrer Fälle mit ihrem Urteil hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit dieser Infektionsbehandlung noch zurück. Doch führen sie an, daß einige Fälle in klinischer und serologischer Hinsicht eine Besserung im Gefolge dieser Therapie darboten. Dem Rattenbißfieber kommt vielleicht wegen seiner leichten Koupiierbarkeit durch Neosalvarsan eine gewisse Eignung für eine Paralysebehandlung zu.<sup>1</sup> Insbesondere könnte es auch bei Paralytikern, die bereits eine Malaria- oder Rekurrensbehandlung durchgemacht haben, zur Anwendung gelangen.

Bisher liegt eine Nachprüfung des Behandlungsversuches mit Rattenbißfieber nur von KIHN in Erlangen vor. Er hat 10 teils offenbar schon mit anderen Mitteln erfolglos behandelte, teils noch nicht vorbehandelte Paralytiker mit Rattenbißspirochäten geimpft. Er verwendete die subkutane Impfung, indem das von der Maus gewonnene, in physiologischer Kochsalzlösung suspendierte Blut unter die Rückenhaut injiziert wurde, und zwar entweder in einer kleinen Dosis von zwei bis drei Tropfen (schwache Impfung) oder in größerer, die Hälfte bis zur Gesamtmenge des Körperblutes der Maus umfassenden Dosis (starke Impfung). Die Inkubation betrug bei beiden Impffarten acht bis zehn Tage. Das Fieber verlief zu meist in etwa fünftägigen Intervallen. Die Temperatursteigerungen konnten bei starker Impfung erheblich sein (bis 41,5° C und mehr), bei schwacher waren die Temperaturen entsprechend niedriger und die fieberfreien Intervalle länger. Es zeigte sich so, daß die Infektion gewissermaßen dosierbar ist. Ernstere Zwischenfälle haben sich bei der Behandlung nicht ereignet, obwohl auch hinfällige Kranke geimpft wurden. Mittels Salvarsans erfolgte eine rasche Unterbrechung des Fiebers. Ebenso wie die amerikanischen Autoren äußert sich auch KIHN bezüglich des therapeutischen Wertes der Sodokuinfektion noch zurückhaltend, meint aber, daß die allgemeine Reaktion der Kranken eine günstige ist und daß bei manchen Ansätze zu Remissionen bestanden.

In diesem Zusammenhang soll auch der Versuche gedacht werden, die die Behandlung der Paralyse mit einer anderen, der Syphilis mehr verwandten Infektionskrankheit anstreben und von JAHNEL und LANGE schon vor einiger Zeit unternommen wurden. Sie verwendeten dafür

<sup>1</sup> Allerdings werden die Rattenbißspirochäten im Speichel, Harn und Tränensekret ausgeschieden und können so bei verletzter Haut die Möglichkeit einer Kontaktinfektion von Pflegepersonen u. dgl. abgeben.

die tropische Framboesie. Derartige Versuche lagen in Anbetracht der außerordentlich engen Beziehung der Framboesie, deren Erreger bekanntlich gleichfalls eine Spirochäte ist, zur Lues, der weitgehenden Ähnlichkeit der beiden Spirochätenarten, des positiven Verhaltens der Wassermannschen Reaktion bei beiden Krankheiten und ihres in mehreren Stadien analogen klinischen Verlaufes besonders nahe. Allerdings kommen — wie JAHNEL anführt — bei der Framboesie nervöse Nachkrankheiten anscheinend nicht vor. Die Versuche schlugen jedoch fehl, da sich die Paralyse gegenüber der Framboesie in gleicher Weise immun zeigte wie gegen eine neuerliche Ansteckung mit Syphilis.<sup>1</sup> Dieser Ausgang wird umso verständlicher, als JAHNEL und PLAUT feststellten, daß mit Framboesie infizierte Kaninchen sich mit Luesspirochäten innerhalb einer gewissen Zeit nicht infizieren ließen. JAHNEL vermutet, daß vielleicht bei manchen tropischen Völkern die unter denselben endemische Framboesie eine Art Schutz gegen die Erkrankung an Paralyse und Tabes erzeugt.<sup>2</sup>

Schon zu wiederholten Malen sind Versuche einer Beeinflussung der Paralyse durch Behandlung mit lebenden Syphilisspirochäten durch namhafte Autoren (PLAUT, JAHNEL, WEICHBRÖDT u. a.) gemacht worden. Es haben aber derartige therapeutische Versuche bisher noch keinerlei sinnfällige Einwirkung auf den paralytischen Krankheitsprozeß nachzuweisen vermocht. Ja, es erscheint eine Behandlung der Paralyse durch eine syphilitische Superinfektion wegen des gewöhnlich nicht zu erreichenden Haftens der neuen Infektion praktisch nicht durchführbar. JAHNEL und LANGE haben zuletzt mit dem (aus dem Liquor eines Neurorezidivfalles gewonnenen) sogenannten Nicholsschen Syphilisstamm, der nach KOLLE bei mit anderen Luesspirochäten geimpften und gegen diese immun gewordenen Kaninchen noch Syphilome erzeugen konnte, Paralytiker zu therapeutischen Zwecken zu inokulieren versucht, ohne daß ihnen auch mit diesem Luesstamm eine Superinfektion gelang.

Trotz dieser negativen Ergebnisse ist vor kurzem von SAGEL ein neuerlicher Versuch einer Behandlung der Paralyse mit lebenden Stämmen der *Spirochaeta pallida* unternommen worden. Er behandelte 10 vorgeschrittene Paralytiker teils mit Spirochätenkulturen, teils durch Überimpfung spirochätenhaltiger Primärsklerosen von Kaninchenhoden. Die Methodik bestand entweder in subkutaner Einverleibung oder in

<sup>1</sup> Bei Nichtsyphilitikern, z. B. Kranken mit multipler Sklerose, ging die Impfung mit Framboesie bei Benutzung der üblichen Skarifikationstechnik prompt an.

<sup>2</sup> Nachtrag zur Korrektur: Während der Abfassung des Manuskriptes ist es mir leider entgangen, daß JAHNEL und LANGE inzwischen in einer kürzlich erschienenen Notiz (Münch. med. Woch., 1927) mitgeteilt haben, daß ihnen zuletzt mit einem aus Sumatra herrührenden Stamm von Framboesie doch eine Übertragung auf einen Fall von progressiver Paralyse gelungen ist.

Skarifikation und Einreibung des lebenden Parasitenmaterials. Er berichtete, mit dieser Behandlungsart gute Erfolge erzielt zu haben. Zwei in unvollständiger Remission befindliche Paralysefälle unserer Klinik wurden zwecks Nachprüfung dieser Angabe sehr ausgiebig mit spirochätenhaltigem Hodenmaterial sowohl subkutan wie mittels Skarifikation geimpft, überdies wurden ihnen syphilitische Hodenpartikel implantiert, ohne daß sich irgendwelche Zeichen einer therapeutischen Beeinflussung zeigten.

Der Vollständigkeit wegen sei hier noch zum Schluß eines in letzter Zeit von den sächsischen Serumwerken unter dem Namen „Saprovitan“ erzeugten und für Behandlungsversuche bei der Paralyse empfohlenen Mittels, das ein Gemisch von apathogenen Mikroorganismen darstellt, Erwähnung getan. Wir haben dieses bei jeder Injektion heftige Fieberanfänge, die jedoch von kurzer Dauer sind, hervorrufende Mittel in einer vergleichenden Untersuchungsreihe (die so zustande kam, daß nach den fortlaufenden Aufnahmen alternierend je ein Fall mit Saprovitan und je einer mit Malaria behandelt wurde) erprobt; es hat sich dabei für eine Behandlung der progressiven Paralyse als vollständig unwirksam erwiesen.<sup>1</sup> Bei dieser Gelegenheit hat es sich erneut gezeigt, daß es für die Erzielung einer therapeutischen Einwirkung auf den paralytischen Krankheitsprozeß nicht allein auf die Herbeiführung höherer Temperaturen ankommt.

Man kann demnach sagen, daß bisher fast sämtliche Autoren, die mit anderen Infektionsarten oder Bakterienprodukten therapeutische Versuche bei der progressiven Paralyse ausführten, schließlich doch der Behandlung mit Malaria tertiana den Vorzug gaben.

#### **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

---

<sup>1</sup> Überdies ist die Saprovitanbehandlung mit Gefahren verbunden, wie aus einer Reihe von einschlägigen Veröffentlichungen aus der letzten Zeit hervorgeht. KIHN „scheint es dringend am Platze, auf Grund der üblen Zwischenfälle vor einer weiteren Anwendung des Saprovitans zu warnen“.

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, WEICHBRODT (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 usw. 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 Gesichtspunkte 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 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 essentiellen 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 gleichmäßiger geworden. Das Vorkommen von einfachen Stillständen oder wenigstens von starker Verlangsamung der

<sup>1</sup> Zitiert nach SCHROEDER.

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 zugrundegelegt sind. Remissionen von einer Vollkommenheit und Dauer, wie sie etwa unter Einwirkung einer sachgemäß durchgeführten Malariainfektionsbehandlung in einer großen Reihe von Fällen zustandezukommen pflegen, sind ja erst im Laufe des letzten Jahrzehnts 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 seltenen Weise, wie 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

<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.



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 bzw. 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 sehr weitgehende quantitative und qualitative Unterschiede bestehen. Worin beruhen diese Unterschiede?

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 Krankheitsperioden gebunden. Es können hier (bei nicht sehr vorgeschrittenem Stadium) die verschiedenen Formen der Erkrankung günstig beeinflusst werden. Es pflegen selbst weitestgehende Remissionen mit völliger

---

<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 5 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. — KRAFFT-EBING 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.

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 malariabehandelten Paralytiker-material anderer Kliniken und Anstalten.<sup>1</sup> 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 auch den mit Rekurrens 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 Verlaufsarten 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 Berufsfähigkeit. 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 eine Anzahl vorgeschrittener Paralysen. Es erscheint daher — wie WEYGANDT beizustimmen ist — nicht notwendig, die Quote von 11,74% Spontanremissionen als „Auswahlkorrektur“ von der Quote der therapeutisch eingetretenen Remissionen abzuziehen, um so weniger,

---

<sup>1</sup> Erwähnenswert ist hier eine Angabe von SALINGER aus der Irrenanstalt Herzberge (bei Berlin). Unter 20 Remissionen einer Serie von 60 mit Malaria behandelten Paralytikern rekrutierten sich 14 aus Fällen, die vor der Kur eine demente Form der Krankheit zeigten. Auch bei einer zweiten Behandlungsserie von 109 malariageimpften Paralysefällen (mit 52 Remissionen) fanden sich — wie SALINGER berichtet — die besten Resultate bei den dementen Formen und denen mit expansiven Größenideen.

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 Paralysen. 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 Malariatherapie 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 Malaria-behandlung gekommen sind.

WIESEL hat aus der psychiatrischen Klinik Lund und Upsala mitgeteilt, daß er unter 590 Paralysefällen aus der Zeit vor Einführung der Malariatherapie 17,5% Spontanremissionen ermitteln konnte; davon konnten nur 6,2% der Fälle ihren alten Beruf wieder aufnehmen. Hingegen ergaben sich bei den mit Malaria behandelten Paralytikern 56% Remissionen; davon trat bei 50% der Fälle Wiederkehr der Berufsfähigkeit ein.

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 Paralysen aus der Staatsirrenanstalt St. Jürgenasyll in Bremen in 57 Fällen, d. s. 19,7%, Spontanremissionen gefunden und unter Zugrundelegung der von mir bei malariabehandelten Paralysen 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 seinerzeit von mir angegebenen 36,2% vollen und von KIRSCHBAUM berichteten 52,5% guten Remissionen mit wiedererlangter Berufsfähigkeit nach Malariabehandlung, sind die großen Zahlenunterschiede 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 während des ersten Jahres rezidierten, wobei innerhalb dieses Zeitraumes die kürzeren Remissionen bei weitem überwogen. 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 oft schon nach einigen Wochen oder Monaten von einem Rückfall gefolgt werden, sind die nach der Malariaimpfbehandlung sich einstellenden Remissionen, namentlich 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 anhaltend zu sein. Freilich kommen Rezidive der paralytischen Erkrankung auch bei der Malariabehandlung vor. Abgesehen davon, daß sie unvergleichlich seltener sind als bei den Spontanremissionen und auch viel seltener als bei irgend einer anderen Behandlungsmethode, sind sie — wie sich aus einer betreffenden Zusammenstellung ergibt — auch absolut genommen sehr gering an Zahl, und zwar um so geringer, je vollkommener die eingetretene Remission ist und insbesondere je länger sie bereits ange dauert hat. Bei der Natur des paralytischen Krankheitsvorganges waren sie 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 vielen 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.

Wir haben die Erfahrung gemacht, daß nach einer zwei- bis dreijährigen vollen Remission die Gefahr des Eintretens einer Rezidive außerordentlich reduziert ist. Wie groß aber die Zahl der Fälle mit einer weit höheren, jenes zeitliche Ausmaß um das Doppelte und Dreifache übertreffenden Remissionsdauer bei der Malariatherapie sein kann, ist ja aus der von mir an früherer Stelle wiedergegebenen Zusammenstellung unserer Behandlungsergebnisse zu erkennen. Von den 9 Fällen unserer ersten Behandlungsversuche des Jahres 1917 befinden sich 3 Fälle bis auf den heutigen Tag, d. i. seit  $9\frac{1}{2}$  bis  $10\frac{1}{2}$  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 und 1921/22 steht heute eine beträchtliche Anzahl bereits fünf bis acht Jahre nach wie vor in ununterbrochen anhaltender voller Remission im Berufs- und Erwerbsleben.<sup>1</sup> Auch WEYGANDT und KIRSCHBAUM berichteten über eine größere Anzahl von vor einer Reihe von Jahren behandelten Fällen, die heute in andauernder guter Remission verschiedenen Berufs- und Erwerbszweigen nachgehen.<sup>2</sup> Ähnliche Mitteilungen wurden auch von anderen Autoren gemacht, die auf eine längere Beobachtungszeit in ihrem Behandlungsmaterial zurückblicken können.

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 sich darstellt; es kann sogar in vereinzelt Fällen anscheinend spontan eine andauernde volle Remission eintreten. Es gilt jedoch dieses tatsächliche Vorkommnis<sup>3</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 sagen dürfen — zur ausgesprochenen Häufigkeit.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Vgl. Kapitel 13 (S. 106, 109 und 116).

<sup>2</sup> Vgl. Kapitel 14.

<sup>3</sup> Manche Autoren hegen übrigens noch immer Zweifel über das Tatsächliche dieses Vorkommnisses.

<sup>4</sup> Die Richtigkeit dieses Ausspruches würde sich mit ganz besonderer Deutlichkeit ergeben, wenn man einmal eine Serie von aus einer Anzahl

Wie vorher angeführt wurde, haben schon ältere hervorragende Beobachter sich in dem Sinne geäußert, daß die Remissionen bei der Paralyse (es handelt sich in Wirklichkeit um die Spontanremissionen) durchaus nicht einen Rückgang des pathologischen Prozesses selbst, sondern bloß einen Ausgangszustand akuter paralytischer Krankheitsbilder, einen Nachlaß von stürmischen Erscheinungen bedeuten. SCHROEDER ist in weiterer Ausführung dieser Auffassung zu dem Schluß gekommen, daß es bei den paralytischen 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 derselben erreichten Krankheitskurve, bzw. um eine Rückbildung des organischen 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 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

unbehandelter Paralytiker ermittelten Spontanremissionen und eine gleich große Serie durch Malariabehandlung erzielter Remissionen hinsichtlich ihrer Schicksale etwa zwei bis drei Jahre hindurch oder besser noch länger vergleichend verfolgen würde. Während die therapeutischen Remissionen — insbesondere die gut ausgebildeten — unseres in einem früheren Kapitel hinsichtlich der Behandlungsergebnisse betrachteten Beobachtungsmaterials aus der Zeit 1917 bzw. 1919 bis Ende 1922 in der weit überwiegenden Mehrzahl sich stabilisierten und zur Zeit in einem Ausmaß von 44,8% der damaligen Gesamtbehandeltenzahl bereits eine Dauer von 5 bis über 10 Jahren erreicht haben, werden die Fälle mit Spontanremissionen größtenteils vor Ablauf des ersten Jahres (und oft genug schon nach einigen Wochen oder Monaten) rückfällig und es ist eine extreme Seltenheit, daß sie das zweite oder gar das dritte Jahr überdauern.

Es sei in dieser Hinsicht beispielsweise auf die eine besonders günstige Statistik spontaner Remissionen darstellende Mitteilung von TOPHOFF hingewiesen, 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. Es erscheint mir durchaus nicht unmöglich, daß diese 10% sich mehr oder minder etwa aus jenen 12% in zeitlichem Zusammenhang mit einer vorausgegangenen fieberhaften Erkrankung eingetretenen, also im eigentlichen Sinne nicht spontanen Remissionen rekrutieren.

seien gewöhnlich diejenigen, die auf derart frühzeitige Exazerbationen folgen.

Wenn diese Kennzeichnung der spontanen Remissionen bei der Paralyse richtig ist, so liegen die Verhältnisse wohl grundsätzlich anders 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 zuvor erörterten Sinne sich darstellen, erscheinen die mittels Malariatherapie — oder 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 gröberen 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 großen Anzahl von malariabehandelten Fällen, daß angesichts derartiger Beobachtungen der herkömmliche Begriff der Demenz als eines Zustandes endgültigen und unwiederbringlichen Defektes seelischer bzw. intellektueller Leistungen vom klinischen und psychologischen Gesichtspunkte aus sich entschieden revisionsbedürftig erwiesen hat. STEINER äußert sich auf Grund seiner Erfahrungen mit der Rekurrens therapie in gleichem Sinne.

SCHROEDER u. a. erblicken 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 Malariabehandlung (sowie auch mit der Rekurrens), in welchem hohem Maße auch die neurologischen Symptome der Paralyse unter Einfluß der Infektionstherapie einer Ausgleichbarkeit zugänglich sind. So sind in fast allen remittierten Fällen unseres Beobachtungsmaterials 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

<sup>1</sup> Diese Beobachtung wurde von sämtlichen Autoren bestätigt, die über die Malariatherapie eine größere Erfahrung besitzen. NONNE sieht die oft erstaunliche Ausgleichbarkeit der Sprachstörungen nach Malariabehandlung als „richtige Heilungen“ an.

wiederholt Besserungen auf. Unter den remittierten Fällen stellen die Anfallspalysen ein recht erhebliches Kontingent dar. In dem Maße als die Remissionen sich stabilisierten, besserten sich, nachdem die entzündlichen Liquorveränderungen schon sehr bald nach der Kur sich zurückgebildet hatten, nach und nach auch die weiteren pathologischen Serum- und Liquorreaktionen und gingen — allerdings im Laufe von Jahren — in einer sehr großen Reihe von Fällen schließlich völlig oder fast völlig zur Norm zurück. Wir sehen also, daß in den hier in Rede stehenden therapeutischen Remissionen der psychischen Besserung auch eine Besserung charakteristischer somatischer Krankheitszeichen sehr 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 — im entsprechenden Stadium der Krankheit — bei einfach dementen Formen nicht minder zu gewärtigen als bei den manisch-agitierten und expansiven Erscheinungsformen. Sie stellen sich in einem Prozentsatz ein, der die bei den Spontanremissionen angegebenen Zahlenwerte um ein Mehrfaches übersteigt. Sie weisen ferner in einer großen Reihe von Fällen — nicht allein in psychischer, sondern auch in neurologischer und serologischer Hinsicht — eine Vollkommenheit und Tiefe auf, wie sie in dieser Gestaltung bei den Spontanremissionen, selbst solchen relativ früher Krankheitsstadien, in der Regel vermißt werden und, wenn überhaupt, nur ganz vereinzelt in Erscheinung treten. Schließlich zeigen die therapeutisch erzielten Remissionen gegenüber den sonst temporären Spontanremissionen in sehr ausgesprochener Weise eine Neigung zur Stabilität und sind auch tatsächlich zumeist von dauerhaftem, konstantem Verhalten; in den ältesten drei Fällen unseres Behandlungsmaterials haben die seinerzeit eingetretenen Vollremissionen mit Berufsfähigkeit gegenwärtig bereits eine Dauer von 10 Jahren und darüber erreicht.

Während nach der übereinstimmenden Ansicht der meisten Autoren bei den Spontanremissionen — mit ganz vereinzelt Ausnahmen — ein Rückgang der Paralyse selbst sich gewöhnlich 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 meist sehr weitgehenden klinischen sowie serologischen Rückbildungsvorgängen aus eine entsprechende Schlußfolgerung auf eine begleitende morphologische Restituierung des Krankheitsprozesses durchaus gerechtfertigt. Es zeigen dies deutlich



die in dem einschlägigen Kapitel früher erörterten histologischen Befunde an Gehirnen von nach der Malariatherapie remittierten, interkurrent verstorbenen Fällen. Denn es hat sich ergeben, daß die nach Malariaimpfbehandlung sich geltend machende Heilwirkung auf die paralytischen Krankheitsäußerungen mit einer günstigen Beeinflussung des anatomischen Prozesses und der parasitologischen Erscheinungen korrelativ einhergeht, bzw. daß der klinischen Remission auch eine solche des histopathologischen Vorganges im Sinne einer Regression oder eines Stillstandes desselben und eines fehlenden Spirochätennachweises in den betreffenden Gehirnen 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 nicht allzu langer Zeit praktisch am meisten vernachlässigten Fragen der neurologisch-psychiatrischen Disziplin. Dank der unspezifischen Therapie im allgemeinen und der Malariabehandlung im besonderen sind wir der Lösung dieses Problems wesentlich näher gekommen. Die bisherigen Ergebnisse lassen wohl den bestimmten Schluß zu, daß durch die Therapie mittels künstlicher Erzeugung einer akuten Infektionskrankheit bei der Paralyse vollständige und dauerhafte Remissionen zu erreichen sind, die in ihrer Erscheinungsweise einer Heilung gleichkommen können. Es muß allerdings eine Infektionskrankheit sein, die mit einfachen verlässlichen Maßnahmen jederzeit zu einem prompten Abschluß zu bringen ist. Diese Forderung ist bei der Impfmalaria tertiana völlig erfüllt.

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 früher 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. Es hängt nur der Grad der Beeinflussbarkeit durch die Therapie vom Stadium der Krankheit ab. Es handelt sich also vornehmlich darum, frühzeitig genug die Behandlung einzuleiten. Und es besteht ferner die begründete Hoffnung, daß es gelingen wird, durch die in zunehmender Anwendung befindliche Malariabehandlung der Syphilis<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Vgl. Kapitel 19.

und namentlich der Luetiker der Spätlatenz mit hartnäckig pathologischem Liquor, die wohl als Anwärter für die Metalues gelten können, eine wirksame Prophylaxe gegen die Entwicklung der Paralyse zu erzielen.

Man kann auf Grund der bereits sehr ausgedehnten Untersuchungen sagen: Die Erfahrungen mit der Malariaimpfbehandlung der progressiven Paralyse haben uns den Weg geebnet, der sich von allen bisherigen therapeutischen Methoden als der einzig gangbare und geeignete erweist, um uns dem lange erstrebten Ziele einer Heilung dieser unheilvollsten aller Krankheiten des Nervensystems sowie einer Vorbeugung derselben entgegenzubringen. Unser Streben muß nun dahin gehen, die grundsätzlichen Wirkungsmöglichkeiten, die in diesem Behandlungsverfahren enthalten sind, in vollem Ausmaß zu verwerten.

## Literaturverzeichnis<sup>1</sup>

ACKER: Zur Kasuistik der progressiven Paralyse der Irren. Allg. Zeitschr. f. Psych. u. psych.-gerichtl. Medizin, B. 44, S. 78. 1888. — AGUGLIA, E. e D'ABUNDO, Em.: Tentativi di terapia con innesti di malaria terzana nella paralisi progressiva, nelle sindromi parkinsoniane, nella epilessia e nella demenza precoce. Rev. ital. di neuropatol. psichiatr. ed elettroterap., Bd. 16, H. 6, S. 173. 1923. — ALBRECHT, P.: Paralysefragen. Allg. Zeitschr. f. Psych. u. psych.-gerichtl. Med., Bd. 83, H. 3/4, S. 141. 1926. — ALISTER, Mc W. M.: The treatment of general paralysis by infection with Malaria. Brit. med. Journ. Nr. 3277, S. 696. 1923. — DERSELBE: The role of infection in the treatment of general paralysis. Journ. of ment. science, Bd. 70, S. 76. 1924. — DERSELBE: The results of the treatment of general paralysis by malaria. Journ. of mental science, Bd. 71, Nr. 293, S. 236. 1925. — ALZHEIMER: Histologische Studien zur Differentialdiagnose der progressiven Paralyse. Histol. u. histopatholog. Arbeiten ü. d. Großhirnrinde, herausg. v. NISSL I. 1904. — DERSELBE: Ergebnisse auf dem Gebiete der pathologischen Histologie (Paralyse). Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Refer., Bd. 5, H. 8. 1912. — ARTWINSKI, E.: Behandlung der Paralyse mit Rekurrens. Polska gazeta lekarska, Jg. 2, Nr. 15. 1923. — DERSELBE: Über die Behandlung der progressiven Paralyse mit Malaria. Polska gazeta, Jg. 3, Nr. 51, S. 800. 1924. — DERSELBE u. M. OSTROWSKI: Über die Malariabehandlung der progressiven Paralyse und anderer Formen der Syphilis des Nervensystems. Polska gazeta lekarska. Jg. 4, Nr. 48, S. 1007. 1925. — ARZT, L. u. FUHS, H.: Zur Malariabehandlung der Syphilis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Bd. 153, H. 2, S. 464. 1927. — ASCHER: Beitrag zur Kenntnis des Verlaufes und der Ätiologie der allgemeinen 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. — DERSELBE:

<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 Lues und Metalues des Zentralnervensystems, insbesondere der progressiven 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. Aufl. Berlin: S. Karger. 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.

Malariabehandlung der progressiven Paralyse. Ugeskrift f. laeger, Jg. 89, Nr. 12, S. 231. 1927.

BAENDER, E.: Untersuchungen über Remissionen bei progressiver Paralyse im besonderen nach Malariabehandlung. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie, Bd. 100, H. 2/3, S. 375. 1926. — BAHN, M. A.: Malaria therapy of paresis. Journ. of the Indiana state med. assoc., Bd. 19, Nr. 12, S. 481. 1926. — BALABAN, N.: Progressive Paralyse, syphilitische Psychosen und die Malariatherapie. Sovremennaja psichonevrologija, Bd. 2, Nr. 2, S. 190. 1926. — DERSELBE: Gummöse Erscheinungen bei malariabehandelte Paralyse. Žurnal nevropatologii i psichiatrii, Jg. 20, Nr. 2, S. 149. 1927. — BÁLINT, A.: Malariabehandlung der progressiven Paralyse. Časopis lékařu českých, Jg. 64 u. 65, Nr. 3 u. 52, S. 89 u. 1869. 1925. — BALOGH, G.: Die Aussichten der Therapie bei Dementia paralytica progressiva. Gyógyászat, Jg. 65, H. 2, S. 33. 1925. — BANSE u. RODERBURG: Bemerkungen über die progressive Paralyse mit besonderer Berücksichtigung der Halluzinationen. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie, Orig. 25. 1914. — BARNHOORN, J. A. J.: Eine sehr günstig abgelaufene Malariabehandlung bei Dementia paralytica. Nederlandsch. tijdschr. v. geneesk., Jg. 70, 1. Hälfte, Nr. 16, S. 1615. 1926. — BARZILAI-VIVALDI, G. u. KAUDERS, O.: Die Impf-Malaria experimentell durch Anophelen nicht übertragbar. Wien. klin. Wochenschr. Nr. 41, S. 1055. 1924. — DIESELBEN: Unübertragbarkeit alter Impfmalariasträmme durch Anophelen. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh., Bd. 103, H. 4, S. 744. 1924. — BASS u. JOHNS: Journ. of exper. med., Bd. 16. 1912. — BATTISTESSA: Sulla cura della paralisi progressiva con la tubercolina. Riv. ital. die neuropathol. psichiatr. ed elettroterap. 1912. — BAYLY, H. W.: The malarial treatment of general paralysis. Med. journ. a. record, Bd. 126, Nr. 5, S. 269. 1927. — BECCADELLI, G.: La Malaria-Terapia nella paralisi progressiva. Riv. San. Siciliana Nr. 4. 1926. — BEHDJET, H. und CHAKIR, N.: Einige Betrachtungen über Syphilis und Malaria. Dermat. Wochenschr., Bd. 85, S. 1351. 1927. — BEHR: Beobachtungen über die progressive Paralyse während der letzten vier Jahrzehnte. Allg. Zeitschr. f. Psychiatrie u. psych.-gerichtl. Med., Bd. 57, S. 719. 1900. — BEJARANO, J.: Einfluß der Malaria auf die Entwicklung der Lues. Actas dermo-sifiligr., Jg. 19, Nr. 1. 1926. — BENEDEK, L.: Der heutige Stand der Behandlung der progressiven Paralyse. Berlin: S. Karger. 1926. — DERSELBE u. KULCSAR, F.: Beiträge zur Rekurrensbehandlung der progressiven Paralyse. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk., Bd. 98, S. 57. 1927. — DIESELBEN: Blut- und Liquorreaktionen bei der Rekurrensbehandlung der Neurolyues. Gyógyászat, Nr. 10 u. 11. 1927. — DERSELBE u. KISS, J.: Über die Wirkung der Rekurrens-therapie auf den pathohistologischen Prozeß der progressiven Paralyse. Psychiatr.-neurol. Wochenschr., Jg. 29, S. 23. 1927. — BERCOWITZ: Neurosyphilis and Malaria in Hainan (China). Journ. of A. M. Ass., Bd. 82, S. 1713. Mai 1924. — BERDE, KARL v.: Therapeutische Versuche mit Impfmalaria bei Syphilis. Dermatol. Wochenschr., Bd. 83, Nr. 39, S. 1442. 1926. — BERGER, W. u. UNTERSTEINER, R.: Die Beeinflussung der Serumeiweißkörper durch Inkubation, Fieber und Rekonnvaleszenz akuter Infekte. Untersuchungen bei Malariatherapie der Paralyse. Wien. Arch. f. klin. Med. 1924. — BERING, Fr.: Unsere Erfahrungen bei der Malariabehandlung des Zentralnervensystems. Diskussionsmitteilung in der gemeinsamen Sitzung der Neurologen und Syphilidologen auf der Naturforscherversammlung in Innsbruck, September 1924. Refer. im Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 39, H. 9/10. 1925. — DERSELBE: Die Malariabehandlung im Frühstadium der Syphilis des Zentralnervensystems. Münch.

med. Wochenschr., Nr. 18, S. 719. 1925. — DERSELBE: Bisherige Erfahrungen über die Malariabehandlung der Frühstadien der Lues. Vortrag gehalten in der 89. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte, Düsseldorf, Sitz. v. 24. IX. 1926. Zentralblatt f. Haut- u. Geschlechtskrankh., Bd. 21, S. 688. 1926. — DERSELBE: Die Behandlung der Tabes mit Malaria. Dtsch. med. Wochenschr., Jg. 52, Nr. 38, S. 1611. 1926. — DERSELBE: Fortschritte in der Behandlung der Syphilis (Liquordiagnose und Impfmalaria). Therapie d. Gegenw., Jg. 68, H. 5, S. 209. 1927. — BERSCH, E.: Zur Frage der syphilitischen Aortitis bei Paralyse und ihre Beeinflussung durch Malariaimpfung. Dtsch. med. Wochenschr., Nr. 41, S. 1704. 1925. — BERSOT, H.: Quelques expériences faites avec la thérapie de la p. g. par la Malaria au Burg-hölzli. Vers. d. Schweiz. Ver. f. Psychiatr., Nov. 1924, in Zürich. Sitz.-Ber. im Schweiz. Arch. f. Neurol. u. Psychiatr., Bd. 16, H. 2, S. 333. 1925. — BERTHIER: Gaz. méd. de Lyon. 1860. — BIACH, 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 nucléinate de Sode en médecine mentale. Journ. de Neurol. 1913. — BLUM, E.: Über die Ergebnisse der Malariabehandlung der progressiven Paralyse und Tabes (50 Fälle) an der rheinischen Provinzial-Heil- und Pflegeanstalt Johannistal bei Süchteln. Psychiatr.-neurol. Wochenschr., Jg. 29, Nr. 13, S. 161, Nr. 14, S. 171 u. Nr. 15, S. 183. 1927. — BOECK: Versuche über die Einwirkung künstlich erzeugten Fiebers bei Psychosen. Jahrb. f. Psychiatr., Bd. 14. 1896. — BOENING, H.: Zur Rekurrentherapie der Paralyse. Psychiatr.-neurol. Wochenschr., Nr. 31/32. 1924. — BOGAERT, L. VAN: A propos d'un cas de paralysie générale traité par l'inoculation malarique. Reflexions sur la pathogenie toxique de certains troubles démentiels et sur le mécanisme thérap. de l'infection. Journ. de Neurol. et de Psychiatr., Jg. 25, Nr. 3. 1925. — BONDY, H.: Behandlung der progressiven Paralyse mit Malaria. Časopis lékaŕu českých, Nr. 46 u. 47. 1924. — DERSELBE: Kombinierte Malaria-, Neo-, Treparsenan- und Sulfo-Treparsenanbehandlung der Metalues. Časopis lékaŕu českých, Jg. 65, Nr. 45, S. 1709. 1926. — BORREMANN, P.: Traitement de la paralysie générale par l'inoculation de malaria. Journ. de Neurol. et de Psychiatr., Jg. 25, Nr. 4. 1925. — BOSCH, G. u. MÓ, A.: Die Malariatherapie der Paralyse. Rev. de la soc. argentina de neurol. y psiquiatr., Bd. 1, Nr. 6, S. 185. 1925. — DIESELBEN: Ein Fall von Liquorveränderung bei Paralyse infolge Malariatherapie. Rev. de especialidades, Bd. 1, Nr. 2, S. 426. 1926. — DIESELBEN: Die Malariatherapie der Paralyse. Semána méd., Jg. 33, Nr. 1, S. 25. 1926. — BOSTROEM, A.: Über praktische Gesichtspunkte bei der Beurteilung der Remissionen. Vers. d. Ver. bayer. Psychiater, Juli 1925. Allg. Zeitschr. f. Psychiatr. u. psychiatr.-gerichtl. Med., Bd. 85, H. 1/2, S. 75. 1926. — DERSELBE: Paralyse. Arch. f. Psychiatr. u. Nervenkrankh., Bd. 80, H. 1/2, S. 172. 1927. — BOUMAN, K. H.: De Behandeling der Dementia paralytica met Malaria-Besmetting. Nederl. Tijdschr. voor Geneeskunde, 28. Jg., Nr. 13, 1924. — DERSELBE: De Koorts-behandeling bij Dementia paralytica. Psychiatr. en neurol. bladen, Nr. 5. 1924. — BRANDENBURG, K.: Beobachtungen über die Malariabehandlung der Paralyse. Med. Klin., Jg. 23, Nr. 10, S. 353. 1927. — BRATZ: Behandlung der progressiven Paralyse durch Malariaimpfung. Zeitschr. f. ärztl. Fortbild., Jg. 20, Nr. 6, S. 164. 1923. — DERSELBE: Sitz.-Ber. d. Berl. Gesellsch. f. Psychiatr. u. Neurol. vom 12. November 1923. Refer. i. d.

Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. 1924. — BRAVETTA, E.: Due anni di terapia malarica della paralisi progressiva. Boll. d. soc. med.-chir. Pavia, Jg. 1, H. 5, S. 1073. 1926. — DERSELBE: Reperti emoparassitarii e malarilogici nella cura della paralisi generale progressiva con la malaria. Note e riv. di psichiatr., Bd. 14, Nr. 1, S. 1. 1926. — BRÜTSCHE, W. L.: Ein Beitrag zur Wirkungsweise der Impfmalaria auf den histopathologischen Prozeß bei progressiver Paralyse. Ztschr. f. d. ges. Neur. u. Psych., Bd. 110, S. 713. 1927. — BÜCHLER, P.: Serologische Beiträge zur Malariabehandlung der Paralyse. Arch. f. Psychiatr. u. Nervenkrankh., Bd. 80, H. 3, S. 334. 1927. — BUNKER, H. A. u. KIRBY, G. H.: Treatment of general paralysis by inoculation with malaria. A first Report. Journ. of the Americ. Med. Assoc., Vol. 84, Nr. 8, S. 363. 1925. — DIESELBEN: The height and duration of fever in relation to the clinical outcome in the treatment of general paresis with malaria. Med. Journ. and Record, Bd. 141, Nr. 7. April 1925. — BUNKER jr., H. A.: The significance of gain in weight in the malaria treatment of general paralysis. Arch. of neurol. a. psychiatry, Bd. 16, Nr. 3, S. 329. 1926. — DERSELBE: Types of neurosyphilis in relation to treatment. Journ. of the Americ. Med. Assoc., Bd. 86, Nr. 24, S. 1815. 1926. — DERSELBE: Incipient general paralysis. A study of the earliest symptoms presented by seventy-four cases. Americ. Journ. of the med. sciences, Bd. 171, Nr. 3, S. 386. 1926. — DERSELBE: Die Bedeutung der Gewichtszunahme in der Malariabehandlung der progressiven Paralyse. Klin. Wochenschr., Jg. 5, Nr. 29, S. 1319. 1926. — DERSELBE u. KIRBY, G. H.: The treatment of general paralysis by inoculation with malaria. A second report. Arch. of neurol. a. psychiatry, Bd. 16, Nr. 2, S. 182. 1926. — DERSELBE u. MEYERS, S.: Blood groups in general paralysis. A study of the agglutinin-agglutinogen formula in ninety-one cases. Journ. of laborat. a. clin. med., Bd. 12, Nr. 5, S. 415. 1927. — BUSCHKE u. KROÓ: Experimentelle Untersuchungen über die Immunität bei Rekurrens und ihre Beeinflussung durch Salvarsan. Klin. Wochenschr., Nr. 47. 1922. — DIESELBEN: Histologischer Nachweis von Spirochäten im Gehirnparenchym bei experimenteller Rekurrens. Klin. Wochenschr., Nr. 50. 1922. — DIESELBEN: Experimentelle Analogieversuche zwischen Rekurrens und Syphilis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Bd. 145, S. 236. 1924. — BUSSON, B.: Studien über den Mechanismus der Malaria- und Chinintherapie. Wien. klin. Wochenschr., Jg. 40, Nr. 18, S. 577. 1927.

CARDILLO, F.: La terapia infettiva malarica della neurosyfilide. Biol. méd., Bd. 17, Nr. 1 u. 2. 1927. — CHARITONOFF-POPOFF, G.: Über die Behandlung von Paralytikern durch Malaria. 1. Russ. Kongr. f. Psychoneurol. Moskau, Jänner 1923. Referiert im Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr., Bd. 34. 1924. — CHATELAIN: Annal. médico-psychol. 1872. — CLARK, R. M.: Treatment of general paralysis by Malaria. The Brit. med. Journ., Nr. 3352. März 1925. — CLAUDE, H. u. TARGOWLA, R.: Sur le traitement actuel de la paralysie générale. Méthodes et résultats. Communication au 29<sup>o</sup>. Congrès de Médecins aliénistes et neurologistes de France et des Pays de langue française. Paris, 28. III. 1925. Le Monde Médical, Nr. 672, S. 633. 1925. — DIESELBEN: Le traitement de la paralysie générale. Méthodes et résultats. Encéphale, Jg. 20, Nr. 7, S. 465. 1925. — DIESELBEN: Sur le traitement de la paralysie générale par le paludisme expérimental et les antisiphilitiques associés. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris, Jg. 41, Nr. 19, S. 795. 1925. — DIESELBEN u. CENAC, M.: Le traitement de la paralysie générale par le paludisme expérimental. Ann. de méd., Bd. 21, Nr. 3, S. 169. 1927. — DIESELBEN u. ROBIN, G.: Résultats de la malarithérapie dans trois cas de paralysie

générale. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris, Jg. 43, Nr. 13, S. 510. 1927. — COENEN, PH.: Progressive Paralyse und Mesaortitis syphilitica. Klin. Wochenschr., Jg. 5, Nr. 1, S. 22. 1926. — COLLIER, W. A.: Über Pathogenität und Virulenzänderungen verschiedener Rekurrensstämme für den Menschen. Dtsch. med. Wochenschr., Jg. 51, Nr. 4, S. 137. 1925. — CORTESI, T.: Alcuni casi di paralisi progressiva curati con la inoculazione della malaria. Policlinico sez. prat., Jg. 32, H. 49, S. 1708. 1925. — DERSELBE: Alcuni casi di paralisi progressiva curati con la inoculazione della malaria. Riv. sperim. di freniatr., arch. ital. per le malatt. nerv. e ment., Bd. 50, H. 3/4, S. 554. 1927. — CRÉTEUR, H. M.: A propos du traitement de la paralysie générale par la malaria, suivi de cure aux arsénobenzols ou aux sels de bismuth. Arch. méd. belges, Jg. 78, Nr. 9/10, S. 293. 1925. — CROUZON, O., VOGT, CL. et DELAFONTAINE, P.: Résultats de la malariathérapie dans la paralysie générale. Rev. neurol., Jg. 34, Bd. 1, Nr. 1, S. 93. 1927. — CUBONI, E.: Gametenfreie Plasmodium-vivax-Stämme. Wien. klin. Wochenschrift, Nr. 51. 1926. — DERSELBE: La cura della paralisi generale progressiva con la malaria e la febbre ricorrente africana. Verlag L. Cappelli, Bologna. 1928.

DANTE, F.: Come dobbiamo valutare nella pratica corrente la terapia della paralisi progressiva, con la malaria inoculata. Ann. di med. nav. e colon., Bd. 2, H. 3/4, S. 149. 1926. — DATTNER, B. u. KAUDERS, O.: Klinische und experimentelle Studien zur therapeutischen Impfmalaria. Jahrb. f. Psych. u. Neurol., Bd. 43, H. 1. 1924. Nachher erschienen als kurzer Leitfaden der Malariatherapie. Verl. Fr. Deuticke. 1927. — DATTNER, B.: Probleme und Ergebnisse der Paralysebehandlung. Klin. Wochenschr., Nr. 5, S. 177. 1924. — DERSELBE: Über die Bedeutung des Salvarsans als Abschluß der Malariabehandlung der progressiven Paralyse. Klin. Wochenschr., Jg. 4, Nr. 37, S. 1771. 1925. — DERSELBE: Epikrisen malariabehandelter Paralytiker. Klin. Wochenschr., Jg. 7. 1928 (im Erscheinen). — DERSELBE: Betracht. d. Neurol. zur Behandlung der Syphilis. Wien. klin. Wochenschr. 1928 (im Erscheinen). — DAVIDSON, T. W.: Treatment of general paralysis by malaria. The Brit. med. journ., Nr. 3349. März 1925. — DELGADO, H. F. (Peru): Treatment of paresis by inoculation with malaria. Journ. of nervous and mental diseases, Nr. 5, S. 376. 1922. — DERSELBE: Tratamiento de la Paralisis general por el metodo de Wagner-Jauregg. Revista de Criminologia y Medicina Legal. ann. 8, Nr. 47. 1921. — DERCUM: The function of the cerebrospinal fluid (with a special consideration of Spinal Drainage...). Arch. of Neurol. and Psych., März 1920. — DERSELBE: The cerebrospinal fluid — Spinal Drainage etc. The therapeutic gaz. Jänner 1922. — DOBR-SCHANSKY: 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 progressiven Paralyse. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh., Bd. 92, H. 2, S. 279. 1921. — DONATH: Die Behandlung der progressiven Paralyse sowie toxischer und infektiöser Psychosen mit Salzinfusionen. Zeitschr. f. Psych. 1903. — DERSELBE: Die Behandlung der progressiven Paralyse mittels Nukleininjektionen. Wien. klin. Wochenschr. Nr. 38. 1909. — DERSELBE: Weitere Ergebnisse der Behandlung der progressiven Paralyse mit Natrium nucleinicum. Berl. klin. Wochenschr. 1910. — DERSELBE: Die neue Behandlungsweise der Tabes und der progressiven Paralyse. Therapie der Gegenwart. 1913. — DERSELBE u. HEILIG, R.: Zur Wirkungsweise der Impfmalaria. Wien. klin. Wochenschr., Jg. 39, Nr. 13, S. 353. 1926. —

DONNER, S.: Die Behandlung der progressiven Paralyse durch Malariaimpfung. Finska läkareällskapets handlingar, Bd. 67, Nr. 1, S. 8. 1925. — DOUTREBEUTE: Des différentes espèces des rémissions qui surviennent dans le cours de la paralysie générale progr. Ann. méd. psych. S. XIX. 1878. — DREYFUS, G. L. u. HANAU, R.: Fiebertherapie der Tabes (Malaria, Rekurrens, Saproviton). Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk., Bd. 94, H. 1/6, S. 218. 1926. — DIESELBEN: Über Fieberbehandlung, insbesondere Malariabehandlung der multiplen Sklerose. Dtsch. med. Wochenschr., Nr. 10, S. 391. 1926. — DIESELBEN: Malariabehandlung der Lues cerebrospin. und Tabes. Klin. Wochenschr., Jg. 6, Nr. 13, S. 590. 1927. — DRIVER, J. R., GAMMEL, JOHN A. und KARNOSH, L. J.: Malaria treatment of central nervous system syphilis. Preliminary observations. Journ. of the Americ. med. assoc., Bd. 87, Nr. 22, S. 1821. 1926. — DÜBEL: Zu den Änderungen im Auftreten und im Verlauf der allgemeinen progressiven Paralyse während der letzten Jahrzehnte. Allg. Zeitschr. f. Psych., Bd. 72, H. 5/6. 1916. — v. DÜRING: Erfahrungen in Kleinasien über endemische Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1918. — DUNNE, J.: The malarial treatment of general paralysis. Journ. of ment. science, Bd. 72, Nr. 298, S. 343. 1926.

EBERS: 41. Versammlung südwestdtsch. Irrenärzte in Karlsruhe vom 25. bis 26. November 1911. Refer. i. d. Allg. Zeitschr. f. Psych. 1912. — EBERT, B. u. HESSE, E.: Zur Klinik und Bakteriologie des japanischen Rattenbissfiebers (Sodoku). Arch. f. klin. Chir., Bd. 136, H. 1, S. 69. 1925. — ECONOMO, C. v.: Über einige neuere Gesichtspunkte zur Pathogenese, Diagnostik und Therapie der progressiven Paralyse. Wien. med. Wochenschr., Nr. 34. 1913. — ELDRIGE, W. W.: Treatment of paresis. Results of inoculation with the organism of benign tertian malaria. Journ. of the Americ. med. assoc., Bd. 84, Nr. 15, S. 1097. 1925. — ELSCHNIG, A.: Therapie der tabischen Sehnervenatrophie. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk., Bd. 75, S. 773. 1925. — ENGE: Salvarsanbehandlung der progressiven Paralyse. Therapeutische Monatsschr. 1916. — DERSELBE: Die nichtspezifischen Behandlungsmethoden der progressiven Paralyse. Fortschr. d. Med. 1916/17. — ENGEL, R. v.: Die Übertragbarkeit der Impfmalaria durch Anophelen. Dtsch. med. Wochenschr., Nr. 42, S. 1738. 1925. — DERSELBE: Die Möglichkeit der Malariainfektion bei der Malariabehandlung der Paralyse. Orvosi Hetilap, Jg. 69, Nr. 28. 1925.

FELDMANN, A. u. PERKEL, J.: Unspezifische Therapie der Syphilis des Zentralnervensystems. Russkij vestnik dermatologii, Bd. 4, Nr. 1, S. 29 u. Nr. 2, S. 127. 1926. — FERRARO, A. und FONG, T. C. C.: The serology of general paresis in the malaria treated cases. Med. journ. a. record, Bd. 124, Nr. 9, S. 562, Nr. 10, S. 607 u. Nr. 11, S. 682. 1926. — DIESELBEN: The malaria treatment of general paresis. Journ. of nerv. a. ment. dis., Bd. 65, Nr. 3, S. 225. 1927. — FIGUEROA, P. P.: Tratamiento de la parálisis general progresiva por el método de Wagner von Jauregg. Anales de la Facultad de Medicina de Lima, 1927. — FINGER, E.: Unspezifische Therapie der sekundären und tertiären Syphilis. Wien. med. Wochenschr., Jg. 76, Nr. 1, S. 6. 1926. — DERSELBE: Prinzipielles zur Syphilisbehandlung. Wien. klin. Wochenschr., Jg. 39, Nr. 38, S. 1059. 1926. — FISCHER, O.: Über die Wirkung des Nukleins auf den Verlauf der progressiven Paralyse. Prag. med. Wochenschrift Nr. 29. 1909. — DERSELBE: Über die Aussichten einer therapeutischen Beeinflussung der progressiven Paralyse. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Orig., Bd. 4. 1911. — DERSELBE: Das Problem der Paralysetherapie. Prag. med. Wochenschr. Nr. 2. 1913. — DERSELBE: Über die unspezifische



Therapie und Prophylaxe der progressiven Paralyse. Med. Klinik Nr. 50, S. 1513. 1921. — DERSELBE: Bemerkungen zu phlogetischen (Leukozytose) Therapie und über ein neues Mittel für die Therapie der Metalues. Med. Klin. Nr. 19. 1922. — DERSELBE: Über die bisherigen Erfolge der Phlogetantherapie bei der progressiven Paralyse. Med. Klin. Nr. 45, S. 1485. 1923. — DERSELBE: Zur Malariabehandlung der Syphilis. Dermatol. Wochenschr., Bd. 84, Nr. 19, S. 648. 1927. — FIEDLER: Über den Einfluß akuter fieberhafter Krankheiten auf Psychosen. Dtsch. med. Wochenschr., S. 98. 1880. — FLECK, U.: Über die Malaria- und Rekurrensbehandlung der Paralyse. Vortrag auf d. Jahresvers. d. Ver. bayr. Psychiater zu München, August 1925. Arch. f. Psych. u. Nervenkrankh., Bd. 75, H. 4 u. 5. 1925. — DERSELBE: Über Malariatherapie der Paralyse. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 96, H. 1/3, S. 312. 1925. — FLEMMING: Zur Prognose der Dem. paral. Irrenfreund, Nr. 1 u. 2. 1877. — FORSTER, E.: Spirochätenbefunde bei mit Malaria behandelten Paralytikern. Münch. med. Wochenschr., Jg. 72, Nr. 51, S. 2197. 1925. — FRANCONI, G.: Paralisi progressiva. Cura malaria. Reperti anatomici. Note e riv. di psichiatr., Bd. 14, Nr. 2, S. 247. 1926. — FREEMANN, W.: Malaria treatment of gener. paralysis. Histopathologic observations in 15 cases. Journ. of the Americ. med. assoc., Bd. 88, Nr. 14, S. 1064. 1927. — FRETZ, G. P.: Die anatomischen Veränderungen in den Gehirnen verstorbener Dementia-paralytica-Patienten, die mit Malaria (resp. Rekurrens) behandelt wurden. Nederlandsch. tijdschr. v. geneesk., Jg. 70, Nr. 20, S. 1988. 1926. — FRIEDLÄNDER: Über die Anwendung pyrogenetischer Mittel in der Psychiatrie. Arch. f. Psych., Bd. 52. 1913. — FRISCH, F.: Nervenlues und Aortitis luetica. Klin. Wochenschr. Nr. 30. 1923. — FRITSCH: Jahrb. f. Psych., Bd. 3. 1883. — FUCHS, L.: Über die prognostische Bedeutung positiven Liquors bei spätlatenter Syphilis ohne neurologischen Befund. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk., Bd. 75, S. 70. 1922.

GALEWSKY: Die moderne Syphilisbehandlung und ihre Bedeutung für die Heilung der Syphilis. Zeitschr. f. ärztl. Fortbild., Jg. 23, Nr. 16, S. 519. 1926. — GANS, A.: De Behandeling der Dementia paralytica met Malaria-enting volgens Wagner-Jauregg. Neederl. Tijdschr. voor Geneeskunde, H. 1, Nr. 17. 1922. — DERSELBE: Treatment of general paralysis with malaria-inoculation after Wagner-Jauregg. Neurotherapie. Psychiatrische en Neurologische bladen, Nr. 3/4, S. 53. 1923. — DERSELBE: Die Resultate der Malariaimpfung der Dementia paralytica im Provinciaal Ziekenhuis nabij Sandpoort. Neurotherapie. Bijblad d. psychiatr. en neurol. bladen, Nr. 3/4, S. 29. 1927. — GARKAVI, CH.: Behandlung der Paralyse mit Malaria. Medezinskaja Myssl., Nr. 8/10, S. 374. 1924. — GAUPP: Die Prognose der progressiven Paralyse. Neurol. Zentralbl., Bd. 22, S. 645. 1903. — GAUSTER: Zur Kasuistik der Heilungen der progressiven Paralyse. Psych. Zentralbl., H. 8/9. 1876. — DERSELBE: Die Heilung allgemeiner progressiver Paralyse. Jahrb. f. Psych., Jg. 1, S. 13. Wien 1879. — GAYE: Schilderung eines in der Irrenanstalt Schlesing in den Jahren 1846 und 1847 epidemisch aufgetretenen typhösen Fiebers. Allg. 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. — GERATOVITSCH: Über Malariatherapie bei Paralyse. Arch. f. Psych. u. Nervenkrankh., Bd. 78, H. 1/2, S. 64. 1926. — GERSTMANN, J.: Über die Einwirkung der Malaria tertiana auf die progressive Paralyse. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. und Psych., Bd. 60, S. 328. 1920. — DERSELBE: 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. — DERSELBE: 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. — DERSELBE: Über den jetzigen Stand der Malariatherapie der progressiven Paralyse, mit besonderer Berücksichtigung neuerer Erfahrungen. Vortrag gehalten in der Naturforscher- und Ärzttagung in Leipzig 1922. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 81, H. 3/4. 1923. — DERSELBE: Die Therapie der progressiven Paralyse. Vortrag gehalten im Rahmen der Internationalen Fortbildungskurse der Wien. med. Fakultät, September 1923. Wien. med. Wochenschr. 1924. — DERSELBE: Über die Malariainpfbehandlung der progressiven Paralyse. Seuchenbekämpfung, H. 1/2. 1924. — DERSELBE: 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. — DERSELBE: Spirochätenbefunde bei mit Malaria behandelten Paralytikern. Münch. med. Wochenschr., Nr. 11, S. 436. 1926. — DERSELBE: Über die grundsätzliche Wirkungsmöglichkeit bei der progressiven Paralyse. Wien. klin. Wochenschr., Nr. 13. 1927. — DERSELBE: Untersuchungen über die Wirkungsweise der Malariabehandlung im Frühstadium der progressiven Paralyse. Jahresvers. d. Dtsch. Ver. f. Psych., Sitz.-Ber. v. 13. u. 14. IX. 1927. Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 48, H. 7/8, S. 488. 1927. — GLOUSCHKOFF: Wagnersche Therapie bei der progressiven Paralyse. Revue neurol., S. 389. 1912. — GOLDSMITH, H. u. ROCKWOOD, R.: The treatment of neurosyphilis and paresis with malaria. Americ. journ. of syphilis, Bd. 11, Nr. 2, S. 165. 1927. — GOODMAN, H.: General Paresis and its treatment with Malaria. Med. journ. and record, Vol. 121, Nr. 7, S. 417. 1925. — DERSELBE: Generalized cutaneous syphilis. Clinical differentiation. III. Frambesia tropica and syphilis. A comparison with especial reference to the treatment of paresis with malaria. Americ. journ. of syphilis, Bd. 10, Nr. 1, S. 64. 1926. — GRAF, ILSE: Beiträge zur Malariabehandlung der progressiven Paralyse. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 91, H. 1/2. 1924. — GRAHAM, N. R.: The malarial treatment of general paralysis. Journ. of mental science, Bd. 71, Nr. 294, S. 424. 1925. — GRANT, A. R.: The treatment of general Paralysis by Malaria. Brit. med. journ., Nr. 3277, S. 698. 1923. — DERSELBE u. SILVERSTON, J. D.: Malaria therapy in general paralysis of the insane. The Lancet, Nr. 5246, S. 940. 1924. — DIESELBEN: Malaria therapy in general paralysis: being observations on fifty cases treated at the county mental hospital, Whittingham. Journ. of ment. science, Bd. 70, Nr. 288, S. 81. 1924. — DIESELBEN: The Whittingham strain of artificially induced malaria. Observations made during the treatment of general paralysis and tabes dorsalis. Journ. of trop. med. a. hyg., Bd. 29, Nr. 8, S. 117. 1926. — DIESELBEN: General paralysis and the treatment by malaria fever. Journ. of mental science, Bd. 72, Nr. 297, S. 192. 1926. — GRATH, Mc W. M.: Malarial therapy in general paralysis of the insane. The Lancet, Bd. 207, Nr. 19, S. 960. 1924. — GROBER: Hygienische und ärztliche Beobachtungen im Belad el Djerid (Südtunesien). Münch. med. Wochenschr. 1915. — GROSS, K.: Malaria-behandlung der multiplen Sklerose. Jahrb. f. Psych. u. Neurol., Bd. 43. 1924. — DERSELBE u. STRAUSSLER, E.: Zur Frage der forensischen Bedeutung der Wagner-Jauregg'schen Paralysebehandlung. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 111, H. 3, S. 485. 1927. — GROSSMANN, S.: Wagner-Jauregg's

treatment of dementia paralytica. The Lancet, Bd. 209, Nr. 1, S. 16. 1925. — GUREWITSCH, M.: Zur pathologischen Anatomie der malariebehandelten progressiven Paralyse. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 105. 1926. — DERSELBE: Zur pathologischen Anatomie der progressiven Paralyse mit katatonischen Symptomen. Trudy psichiatricheskoj kliniki, H. 2, S. 225. 1927.

HACKEBUSCH, W.: Neues in der Therapie der progressiven Paralyse. Sovremennaja psichonevrologija, Jg. 1, Nr. 1, S. 45. 1925. — v. HALBAN: Zur Prognose der progressiven Paralyse. Jahrb. f. Psych. u. Neurol., Bd. 22, S. 358. 1902. — HALLERMANN: Erfahrungen mit Malaria bei progressiver Paralyse. Inaug. Dissert. Rostock, 1923. — HANSCHALL, H. M.: Notes on malaria in the treatment of general paralysis of the insane. Brit. Journ. of venereal dis., Bd. 2, Nr. 7, S. 235. 1926. — HANSTEEN, H.: Progressive Paralyse mit Malaria behandelt. Norsk magaz. f. laegevidenskaben, Jg. 85, Nr. 12, S. 1061. 1924. — HAUBER: Therapeutische Versuche mit Nukleinsäureinjektionen bei Psychosen. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 24. 1914. — HAUER, AUG.: Die Verbreitung der Geschlechtskrankheiten unter den Eingeborenen im ehemaligen Deutsch-Ostafrika. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene, Bd. 31, H. 6, S. 258. 1927. — HAUPTMANN, A.: Klinik und Pathogenese der Paralyse im Lichte der Spirochätenforschung. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 20, S. 254. 1921. — DERSELBE: Biologische Probleme auf dem Gebiete der Nervensyphilis. Klin. Wochenschr. Okt. 1922. — DERSELBE: Wie können wir der Paralyse und Tabes vorbeugen? Klin. Wochenschr., Jg. 5, Nr. 16, S. 695. 1926. — DERSELBE: Der „Weg über den Liquor“. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 102, H. 3/4, S. 325. 1926. — HÄRLE: Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene, Bd. 24. 1920. — HECHT, S.: Statistische und vergleichende Untersuchungen über die klinischen Formen der progressiven Paralyse und ihre prognostische Bedeutung vor und nach Einführung der Malariatherapie. Arch. f. Psych. u. Nervenkrankh., Bd. 81, H. 1, S. 133. 1927. — HEIMANN: Die Todesursachen der Geisteskranken. Allg. Zeitschr. f. Psych., Bd. 57, S. 529. 1900. — HEINEMANN, H.: Untersuchungen über den Liquor cerebrospinalis. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene. 1924. Bd. 28. I. Mitteil. Der Liquor cerebrospinalis Malariakranker, H. 1, S. 26. II. Mitteil., H. 5, S. 187. — HENSZELMANN, A.: Tabes- und Paralysetherapie mit Typhus vaccine. Gyógyászat, Jg. 66, Nr. 46, S. 1040. 1926. HERRMANN, G.: Die Behandlung der progressiven Paralyse mit Malaria. Ärztliche Nachrichten, Jg. 1, Nr. 8. 1923. — DERSELBE: Jahresbericht über die Malariabehandlung der progressiven Paralyse an der Deutschen psychiatrischen Klinik in Prag im Jahre 1923. Med. Klin., Nr. 14, S. 445. 1924. — DERSELBE: Über die Malariabehandlung der juvenilen Paralyse. Med. Klin., Nr. 22. 1924. — DERSELBE: Jahresbericht über die Malariabehandlung der progressiven Paralyse an der Deutschen psychiatrischen Klinik in Prag im Jahre 1924. Med. Klin., Nr. 11. 1925. — DERSELBE u. MÜNZER, FR. TH.: Über den Verlauf der Änderungen im Liquorbefund während und nach der Wagner-Jauregg'schen Behandlung der progressiven Paralyse mit Malaria. Med. Klin., Nr. 47, S. 1545. 1923. — DERSELBE u. HERRNHEISER, G.: Schläfelappenatrophie bei halluzinierenden Paralytikern. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 96, H. 4/5, S. 730. 1925. — 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. — HESSBERG: Augenärztliche Beobachtungen bei der Malariabehandlung der Neurolues. Zeitschr. f. Augen-

- heilk., Bd. 55, H. 4, S. 261. 1925. — HESSE, E.: Die Behandlung der Tabes mit Impfmalaria. *Med. Klin.*, Jg. 22, Nr. 24, S. 920. 1926. — 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. MARBURG, O.: Syphilis des Nervensystems. Wien: Hölder. 1914. — HITZENBERGER, K.: Herz und Malariatherapie bei der progressiven Paralyse. *Verhandl. des 38. Kongresses d. Deutschen Gesellsch. f. inn. Med.* Wiesbaden 1926. — HOCHÉ, A.: Dementia paralytica. *Handb. f. Psych. Spez. Teil*, 5. Abt. Wien: Deuticke. 1912. — DERSELBE: Die Heilbarkeit der progressiven Paralyse. *Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych.*, Bd. 16. 1918. — DERSELBE: Die Entstehung der Symptome bei der progressiven Paralyse. *Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk.*, Bd. 68/69, S. 99. 1921. — DERSELBE: Die Therapie der progressiven Paralyse. Vortrag, gehalten in der 67. Vers. d. Schweiz. Ver. f. Psych., Nov. 1924 in Zürich. *Sitz.-Ber. im Schweiz. Arch. f. Neurol. u. Psych.*, Bd. 16, H. 2, S. 332. 1925. *Schweiz. med. Wochenschr.*, Nr. 7. 1925. — DERSELBE: Die moderne Therapie der progressiven Paralyse. *Rev. méd.* Jg. 6, Nr. 3, S. 65. 1925. — DERSELBE: Die Behandlung der progressiven Paralyse. *Schweiz. med. Wochenschr.*, Jg. 55, Nr. 7, S. 133. 1925. — HOFF, HANS: Experimentelle Untersuchungen über das Eindringen des Salvarsans in das Zentralnervensystem. *Jahrb. f. Psych. u. Neurol.*, Bd. 42, H. 2/3. 1923. — DERSELBE u. HORN, L.: Serologische Beiträge zur Rekurrentherapie der progressiven Paralyse. *Münch. med. Wochenschr.*, Jg. 73, Nr. 18, S. 731. 1926. — DERSELBE u. KAUDERS, O.: Über die Malariabehandlung der Tabes dorsalis. *Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych.*, Bd. 104, H. 1/2, S. 306. 1926. — DERSELBE u. SILBERSTEIN, F.: Experimentelle Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus der Malariatherapie. *Zeitschr. f. d. ges. exper. Med.*, Bd. 48, H. 1/2, S. 6. 1925. — DIESELBEN: Experimentelle Untersuchung über den Wirkungsmechanismus der Rekurrenzfiebertherapie bei der progressiven Paralyse. *Zeitschr. f. d. ges. exper. Med.*, Bd. 49, H. 1/3, S. 294. 1926. — 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. *Allg. Zeitschr. f. Psych. u. psych.-gerichtl. Med.*, Bd. 58, S. 1079. 1901. — HORN, L.: Serologische Beiträge zur Malariabehandlung der Paralyse. *Jahrb. f. Psych. u. Neurol.*, Bd. 43. 1924. — DERSELBE: Liquorbefunde bei der Malariabehandlung der Paralyse (mit besonderer Berücksichtigung der Hämolyse-reaktion). *Jahrb. f. Psych. u. Neurol.*, Bd. 44, H. 1, S. 83. 1924. — DERSELBE: Zur Metallobehandlung mit besonderer Berücksichtigung der Malaria- und Rekurrenztherapie. *Münch. med. Wochenschr.*, Jg. 73, Nr. 47, S. 1975. 1926. — DERSELBE u. KAUDERS, O.: Neuere Erfahrungen zur Frage der Malariablutkonservierung. *Wien. klin. Wochenschr.*, Nr. 47. 1924. — DIESELBEN: Zur Biologie der Malariaparasiten vom Standpunkte der Blutkonservierung. (Vorl. Mitteil.) *Sitz.-Ber. d. Gesellsch. d. Ärzte in Wien v. 3. VI.* 1927. *Wien. klin. Wochenschr.*, Bd. 40, Nr. 23, S. 766. 1927. — DIESELBEN: Eine neue Methode der abgeschwächten Malariabehandlung. *Wien. klin. Wochenschr.*, Jg. 41. 1928. — HOYT, RANDAL: Special therapeutic considerations in syphilis of the nervous system. *Med. clin. of North America*, Bd. 10, Nr. 4, S. 981. 1927. — HUDOVERNIG: Über Ergebnisse von Tuberkulinkuren bei Paralytikern. *Sitz.-Ber. d. ung. Ärzte-Vereines.* 1912. *Neurol. Zentralbl.*, Nr. 32. 1913. — 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. — DERSELBE: Beitrag zur Kultivierung der Rückfallfieberspirochäten (Spirochäten Duttoni). Dtsch. med. Wochenschr., Nr. 49, S. 2033. 1925. — INTYRE, Mc H. D. u. Mc INTYRE, AURELIA P.: Malaria inoculation in the treatment of general paralysis. Results in forty two cases. Arch. of neurol. a. psych., Bd. 16, Nr. 2, S. 205. 1926. — IRONSIDE, R. N.: On the treatment of general paresis by malaria inoculation. Brit. journ. of vener. diseases, Bd. 1, Nr. 1, S. 58. 1925.

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. — JACOBI: Neue Beobachtungen über die Anwendung von Einreibungen mit Unguentum stibiatum in die Scheitelgegend. Allg. Zeitschr. f. Psych. 1854. — JACOBOWSKY, B.: Die Wirkung der Impfmalaria auf die Zusammensetzung der Zerebrospinalflüssigkeit der Paralytiker. Upsala Läkareförenings förhandlingar, Bd. 33, S. 393. 1927. — DERSELBE: Die Wirkung der Impfmalaria auf die Liquorkonzentration der Paralytiker. Upsala Läkare förenings förhandlingar, Bd. 32, H. 1/2, S. 163. 1927. — JACOBSEN, Th.: Behandlung der Dementia paralytica mit Malaria. Verhandl. d. jüt. med. Ges. 1925. Hospitalstidende, Jg. 69, Nr. 39/40. 1926. — JAGIČ, N. u. SPENGLER, G.: Mesaortitis luetica und Malariakur. Wien. klin. Wochenschr., Jg. 38, Nr. 31, S. 859. 1925. — JAHNEL: Über die Lokalisation der Spirochäte im Gehirn bei der progressiven Paralyse. Neurol. Zentralbl. 1917. — DERSELBE: Über einige Beziehungen der Spirochäten zu dem paralytischen Krankheitsvorgang. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 42, S. 21. 1918. — DERSELBE: Studien über die progressive Paralyse. Arch. f. Psych., Bd. 57, H. 3. — DERSELBE: Über die Möglichkeiten einer therapeutischen Beeinflussbarkeit der Paralyse und Tabes. (30jähr. Jubiläumsversammlung südwestdeutscher Dermatologen in Frankfurt.) Sitz.-Ber. v. 7. III. 1925, im Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh., Bd. 17. 1925. — DERSELBE: Über das Vorkommen der Spirochäten Duttoni im Hirngewebe des Paralytikers während der Rekurrensinfektion. Münch. med. Wochenschr., Jg. 73, Nr. 48, S. 2015. 1926. — DERSELBE: Die Schwester der Syphilis (die tropische Framboesie) und ihre Beziehungen zur Lues-Paralysefrage. Naturwissenschaften, Jg. 14, H. 50, S. 1194. 1926. — DERSELBE: Rekurrensspirochäten und Nervensystem. Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 46, H. 1/2, S. 142. 1927. — DERSELBE u. LANGE, J.: Ein Beitrag zu den Beziehungen zwischen Framboesie und Syphilis: Die Framboesie-Immunität von Paralytikern. Münch. med. Wochenschr., Jg. 72, Nr. 35, S. 1452. 1925. — DIESELBEN: Framboesie, Syphilis, Paralyse. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 106, H. 3, S. 416. 1926. — DIESELBEN: Zur Kenntnis der Framboesie-Immunität der Paralytiker. Klin. Wochenschr., Jg. 5, Nr. 45, S. 2218. 1926. — JAHRMÄRKER: Beitrag zur Dementia paralytica beim weiblichen Geschlecht. Allg. Zeitschr. f. Psych. u. psych.-gerichtl. Med., Bd. 58. 1901. — JAKOB, A.: Über Entzündungsherde und miliare Gummen im Großhirn bei Paralyse (mit besonderer Berücksichtigung der Entzündungserscheinungen bei den Anfallsparalysen). Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 52, H. 1/3. 1919. — DERSELBE: Zur Klinik und pathologischen Anatomie der stationären Paralyse. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 54, S. 117. 1920. — DERSELBE: Über die Endarteriitis syphilitica der kleinen Hirnrindengefäße. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych.,

- Bd. 54, S. 39. 1920. — DERSELBE: Zur Klinik und pathologischen Histologie der Tabespsychosen. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 101, S. 227. 1926. — DERSELBE: Über den Befund von miliaren Gummen bei der Paralyse. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 102, H. 1/2. 1926. — JAKOBSON, H.: Über die Blutgruppenzugehörigkeit der Paralyse. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 105. 1926. — JAKUBOVSKAJA, J.: Kasuistik der Behandlung der Paralyse mit Malariaimpfung. Žurnal nevropatologie i psichatrii, Jg. 19, Nr. 4/5, S. 33. 1926. — JAMES, S. P., gemeinsam mit SHUTE, P. G.: Rapport sur les premiers résultats fournis par les travaux de laboratoire sur le paludisme en Angleterre. Publications de la Société des Nations III. Hygiène 6. III. 1926. — JAMIN: Antisiphilitische Reinigungsverfahren in Tunis. Betrachtungen über die Eingeborensyphilis. Ann. des malad. vénér. 1920. — JANCsó, M.: Über Impfungs-Wechselfieber. Orvosképzés, Jg. 16, H. 5/6, S. 507. 1926. — JANZEN, E. und HUTTER, A.: Resultaten verkregen bij de Malariabehandeling van Dementia Paralytica. Neurotherapie, Nr. 3/4. 1924. — DERSELBE: Erfahrungen zur Malariatherapie der Dementia paralytica. Neurotherapie, Bijblad d. psychiatr. en neurol. bladen, Nr. 3/4, S. 35. 1927. — JENNINGS, W. B.: Foreign protein intravenously in general paralysis. Med. journ. a. record, Bd. 125, Nr. 12, S. 799. 1927. — JOACHIM: Statistik und klinische Beobachtungen über das Vorkommen und den Verlauf der progressiven Paralyse. Allg. Zeitschr. f. Psych., Bd. 69, H. 4. 1912. — DERSELBE: 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. STEENAERTS, P.: Über Malariabehandlung der progressiven Paralyse. Vortrag, gehalten in der Berliner Gesellsch. f. Psych. u. Nervenkrankh. in der Sitzung v. 12. Sept. 1923, Refer. im Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 35. 1924. — DIESELBEN: Über Malariabehandlung der progressiven Paralyse. Mon. f. Psych. u. Neurol., Bd. 56, S. 241. 1924. — JOSSMANN: Über Modifikationen im psychischen Zustandsbilde durch Malariabehandlung. Gesellsch. f. Psych. u. Nervenkrankh. in Berlin, Sitz.-Ber. v. 8. II. 1926. Refer. im Zentralbl. f. d. ges. Psych. u. Neurol., Bd. 43, S. 736. 1926. — JUNIUS, P. u. ARNDT, M.: Beiträge zur Statistik, Ätiologie, Symptomatologie und pathologischen Anatomie der progressiven Paralyse. Arch. f. Psych., Bd. 44, S. 249. 1908. — 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. — DERSELBE: Die Behandlung der progressiven Paralyse mit Natrium nucleinicum. Irrenärzte-kongreß. Moskau. 1911. Refer. im Neurol. Zentralbl. 1912.
- KAFKA, FRANT.: Veränderungen der Paralyse nach Malariabehandlung. Časopis lékařů českých, Jg. 65, Nr. 3, S. 89. 1925. — KAFKA, V.: Das humoral-pathologische Bild der malariabehandelten Paralyse. Jahresvers. d. Deutsch. Ver. f. Psych., Sitz.-Ber. v. 13. u. 14. IX. 1927. Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 48, H. 7/8, S. 486. 1927. — KALISCHER, S.: Zur Behandlung und Verhütung der Metalues (Spätsyphilis). Fortschr. d. Med., Jg. 43, Nr. 13, S. 181. 1925. — KALTENBACH, H.: Die Normomastixreaktion in der Paralysetherapie. Verh. d. norddtsch. Psych. u. Nervenärzte u. Ges. d. Neurol. u. Psych. Groß-Hamburgs. Sitz.-Ber. v. 9. Juni 1923. — DERSELBE: Über einige prognostische Schlüsse aus den Liquoranalysen bei malariabehandelten Paralytikern. Arch. f. Psych. u. Nervenkrankh., Bd. 71, H. 34, S. 384. 1924.

- KAPOSI: Pathologie und Therapie der Syphilis. Stuttgart 1891. — KASPEREK, G. K.: Ergebnis der Malariabehandlung in der städt. Heilanstalt für Nerven- und Gemütskranke zu Breslau. Arch. f. Psych. u. Nervenkrankh., Bd. 77, H. 4, S. 664. 1926. — DERSELBE: Ein Beitrag zur Behandlung der progressiven Paralyse mit Malaria. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 106, H. 4/5, S. 586. 1926. — KAUDERS, O.: Über die Wirkung kleiner Chinindosen auf die therapeutische Impfmalaria. Zeitschr. f. d. ges. exper. Med., Bd. 44, H. 1. 1924. — DERSELBE: Zur Technik der Wagner-Jauregg'schen Malariatherapie in der Praxis. Über Malariakonservierung. Seuchenbekämpfung, Jg. 3, H. 1, S. 18. 1926. — DERSELBE: Malariabehandlung bei nervöser Frühluës. Wien. klin. Wochenschr., Jg. 40, Nr. 3, S. 85. 1927. — DERSELBE: Neue Studien über Biologie und Immunitätsverhältnisse bei Impfmalaria. Jahresvers. d. Dtsch. Ver. f. Psych. Sitz.-Ber. v. 13. u. 14. IX. 1927. Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 48, H. 7/8, S. 489. 1927. — KAUFMANN: Günstige Beeinflussung einer bestehenden Infektionskrankheit durch eine hinzutretende zweite. Dissert. med. Kiel. 1901. — KERIM, F.: Die Paralyse und die prophylaktische Rolle der Malaria bei syphilitischen Erkrankungen des Nervensystems in der Türkei. Wien. klin. Wochenschr., Jg. 39, Nr. 30, S. 915. 1926. — KERL, W.: Die Syphilisbehandlung im Wandel der Zeiten. Wien. klin. Wochenschr., Jg. 40, Nr. 1, S. 1 u. Nr. 2, S. 47. 1927. — 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. — DERSELBE: Weitere Erfahrungen mit der Infektionsbehandlung der progressiven Paralyse. Arch. f. Psych. u. Nervenkrankh., Bd. 75, H. 4/5, S. 562. 1925. — DERSELBE: Die Behandlung der quartären Syphilis mit akuten Infektionen. München: J. F. Bergmann. 1927. — KIRBY, H. G.: Treatment of General Paralysis. The Americ. Journ. of psychiatry, Vol. 81, S. 143. 1924. — DERSELBE u. BUNKER jr. H. A.: Types of therapeutic response observed in the malaria treatment of general paralysis. Americ. Journ. of psychiatry, Bd. 6, Nr. 2, S. 205. 1926. — KIRSCHBAUM, W.: Über Malaria- und Rekurrenzfieberbehandlung bei progressiver Paralyse. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 75, S. 635. 1922. — DERSELBE: Entgegnung auf die Ausführungen von Plaut und Steiner usw. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 76, H. 3. — DERSELBE: Methoden und Kautelen einer Malariablutkonservierung und -Versendung zur Behandlung der progressiven Paralyse. Klin. Wochenschr., Nr. 30. 1923. — DERSELBE: Weitere parasitologisch-klinische und histopathologische Untersuchungen bei malariabehandelten Paralytikern. Vortrag, gehalten in der gemeinsamen Sitzung der psych.-neurol. und syphilidolog. Sektion der Naturforscherversammlung in Innsbruck, September 1924. Refer. im Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 39. 1925. — DERSELBE: Zur Histopathologie der mit Malaria behandelten progressiven Paralyse. Arch. f. Psych. u. Nervenkrankh., Bd. 73, H. 2/4, S. 526. 1925. — DERSELBE: Tertiär-luetische Erscheinungen bei progressiver Paralyse, besonders nach Malariabehandlung. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk., Bd. 96, H. 1/3, S. 61. 1927. — DERSELBE: Weitere Beobachtungen zur Klinik und Parasitologie künstlicher Malariainfektion. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene, Bd. 31, S. 349. 1927. — DERSELBE: Über Malaria-quartana-Therapie bei Metalues. Gesellsch. d. Neurol. u. Psychiater Groß-Hamburgs, Sitz.-Ber. v. 26. XI. 1927. Refer. im Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 48, Nr. 13/14, S. 854. 1928. — DERSELBE u. KALTENBACH, H.: Weitere Ergebnisse bei der Malariabehandlung der progressiven Paralyse. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych.,

Bd. 84. 1923. — KIRSCHNER, L.: Zur Infektionstherapie der Dementia paralytica. Neurotherapie, Nr. 6. 1921. — DERSELBE: Inoculation of Malaria in cases of General Paralysis and frequency of the latter disease in the Dutch East Indias. The Reports of the Dutch-Indian Medical Civil Service. II. S. 192. 1923. — DERSELBE u. VAN LOON, H. F.: Zur Malariabehandlung der progressiven Paralyse in den Tropen. Klin. Wochenschr., Nr. 44, S. 2001. 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., Nr. 48. 1911. — KLING, C.: Le traitement par le paludisme de certaines affections du système nerveux constitue-t-il un danger de la propagation du contagé? Semaine med., Jg. 33, Nr. 22, S. 1217. 1926. — KOGGERER, H.: Über die Probe mit Natrium nucleicum bei der Malariabehandlung der Paralytiker. Wien. klin. Wochenschr., Nr. 15. 1922. — KOHEN, A. MARIE u. KOHEN, V.: Traitement de la paralysie générale et du tabès par le bismuth associé à la leucopyréthérapie. Arch. internat. de neurol., Bd. 2, Nr. 5, S. 204. 1924. — KOLB: Eine vergleichende internationale Paralysestatistik. 2. Vorläufige Schlüsse aus der provisorischen Paralysestatistik. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 96. 1925. — KOLLE, W. u. HETSCH, H.: Die experimentelle Bakteriologie und die Infektionskrankheiten. II. Bd. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg. 1917. — KONRAD: Zur kombin. Neosalvarsan-Malariabeh. d. Syphilis. Dermat. Wochenschr., Bd. 85, Nr. 44. 1927. — KÖNIG: Zur Rekurrensbehandlung der Paralyse. 99. Vers. d. psych. Ver. d. Rheinprov. Bonn. Sitz.-Ber. v. 26. Juli 1924. Refer. in dem Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 39, H. 3/4. 1924. — KORTEWEG, P. C.: De Aanvangskoorts de Malaria tertiani. Nederl. Tijdschr. v. Geneeskunde, Bd. 1, Nr. 15. 1924. — KOSTER: Quomodo in insaniam valeat febris intermittens. Dissert. inaug. Bonn. 1848. — KÖSTL: Korrespondenzbl. d. dtsh. Gesellsch. f. Psych. 1856. — KOSTRZEWSKY: Rekurrensbehandlung der Paralyse. Polska gazeta lekarska, Nr. 15. 1923. — 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, Jg. 20, Nr. 1, S. 7. 1924. — KRASSNUSCHKIN, E.: Die moderne Therapie der progressiven Paralyse. Moskau 1925. — KRITSCHESKI, J. L. u. BRUSSIN, A. M.: Das provozierte Rezidiv, die Superinfektion und die Reinfektion beim Rekurrens. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exper. Therapie, Bd. 49, H. 1/2, S. 180. 1926. — KROÓ, H.: Beitrag zur Biologie der Rekurrens-spirochäten. Klin. Wochenschr., Jg. 4, Nr. 28, S. 1355. 1925. — DERSELBE: Zur Frage der Spirochäten bei experimenteller Rekurrens. Dtsch. med. Wochenschr., Jg. 52, Nr. 33, S. 1375. 1926. — KÜLZ: Über Volkskrankheiten im Stromgebiet des Wuri und Mungo in Kamerun. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene, Nr. 12. 1908. — KUTZINSKI, A.: Beitrag zur Paralysebehandlung. Med. Klinik, Jg. 21, Nr. 2, S. 46. 1925. — KYRLE, J.: Fieber, ein wesentlicher Heilfaktor in der Syphilistherapie. Wien. klin. Wochenschr., Nr. 22. 1917. — DERSELBE: Malariabehandlung frischer Syphilis. Verhandlg. d. dtsh. dermatolog. Gesellsch. XIII. Kongreß zu München, Mai 1923. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Bd. 145, S. 359. 1924. — DERSELBE: Die Malariabehandlung der Syphilis. Referat, erstattet in der gemeinsamen Sitzung der Neurologen und Syphilidologen auf der deutschen Naturforscher- und Ärzttagung zu Innsbruck, September 1924. Wien. klin. Wochenschr., Nr. 43, S. 1106. 1924.



LACAPÈRE: La syphilis chez les indigènes etc. *Ann. des mal. vénér.*, Nr. 5. 1922. — LAFORA, G. R.: Malariabehandlung der Paralyse. *Anales de la acad. méd.-quirurg. española*, Bd. 12, S. 363. 1925. — DERSELBE: Über die Behandlung der Paralyse durch Malaria und Rekurrens. *Arch. de neurobiol.*, Bd. 5, Nr. 3, S. 101. 1925. *Progr. de la clin.*, Bd. 31, Nr. 6, S. 721. 1925. — LAKE, B. G.: The treatment of Paresis by malarial inoculation. *Med. journ. a. record*, Bd. 121, Nr. 7, S. 415. 1925. — LEIDESDORF: *Psych. Korrespondenzbl.* 1853. Diagnose und Behandlung der paralytischen Geisteskrankheiten. *Wien. med. Wochenschr.* 1869. — LEISERMANN, L. J. u. RUBASCHKIN, G. W.: Verlauf der künstlich hervorgerufenen Malaria beim Menschen. *Zeitschr. f. klin. Med.*, Bd. 103, H. 3/4, S. 530. 1926. — LENARTOWICZ, J.: Über die Syphilisbehandlung mit Malaria. *Polska gazeta lekarska*, Jg. 5, Nr. 41, S. 760 u. Nr. 42, S. 780. 1926. — LÉPINE, J.: *Lyon médicale*. Nov. 1907 (Zit. nach PILCZ). — DERSELBE: A propos des traitements modernes de la paralysie générale. *Journ. de méd. de Lyon*, Jg. 6, Nr. 131, S. 335. 1925. — LEWIS, N. D., HUBBARD, L. D. and DYAR, E. G.: The malarial treatment of parietic Neurosyphilis. *Americ. journ. of psychiatry*, Oktoberheft, Vol. IV, Nr. 2, S. 161. 1924. — LEWIS, N.: The present status of the malarial inoculation treatment for General Paresis. *Journ. of nerv. a. mental diseases*, Bd. 61, Nr. 4, S. 344. 1925. — LEY, A. M.: Traitement de la paralysie générale par l'inoculation de la malaria tierce. *Arch. intern. de neurologie*, Oktoberheft, S. 121. 1924. — LLOYD, R. B. and BAHADUR, G. C. M.: The Wassermann reaction in malaria. *Indian journ. of med. research*, Bd. 14, Nr. 1, S. 135. 1926. — LOBERG, K.: Über Fieberbehandlung der progressiven Paralyse. *Svenska läkartidningen*, Jg. 22, Nr. 13, S. 391. 1925. — DERSELBE: Etwa zweijährige Erfahrungen mit Malariabehandlung nebst Versuchen zur Erklärung einiger wesentlicher Probleme. *Svenska läkartidningen*, Jg. 23, Nr. 41, S. 1137 u. Nr. 42, S. 1177. 1926. — LOMHOLT, S. u. NORVIG, J.: Behandlung von drei Fällen beginnender Syphilis des Zentralnervensystems mit Malariaüberimpfung. *Ugeskrift f. Laeger*, Jg. 87, Nr. 21, S. 504. 1925. — DIESELBEN: Behandlung beginnender Lues des Zentralnervensystems mit Malariaüberimpfungen. *Ugeskrift f. Laeger*, Jg. 87, Nr. 28, S. 616. 1925. — LORENTE Y PATRON: Tratamiento de la parálisis general, etc. *Rivista de Psichiatria*, Vol. IV, Nr. 3. 1922. — DERSELBE: Tratamiento de la parálisis general por el metodo de Rosenblum. *Quaderni di Psichiatria*, Vol. XII, Nr. 5/6. Mai-Juni 1925. — LÖWENBERG: Über die Syphilis des Zentralnervensystems und der Aorta. *Klin. Wochenschr.*, Nr. 13, S. 531. 1924. — LÖWENSTEIN: Zur Behandlung der progressiven Paralyse mit Natr. nuclein. *Berl. klin. Wochenschr.*, Nr. 16. 1911. — LUTHLEN: Zur Kenntnis der Einwirkung fieberhafter Temperaturen auf den Verlauf der Syphilis. *Wien. klin. Wochenschr.*, Nr. 52. 1915.

MACBRIDE, H. und TEMPLETON: *Proc. of the roy. soc. of med.*, Bd. 17, Nr. 8. Sect. of psychiatr., S. 15. 1924. — DIESELBEN: 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. — MAGAUDDA, P.: Casi di paralisi progressiva curati con la malariaterapia. *Comunicazione alla R. Accademia Peloritana di Messina*, 15. VI. 1925. — MARIE, A.: La malariathérapie en psychiatrie. *Rev. de méd.*, Jg. 42, Nr. 10, S. 997. 1925. — DERSELBE: Traitement de la paralysie générale par la paludisme. *Bull. et mém. de la soc. méd. des hôpitaux de Paris*, Jg. 41, S. 898. 1925. — DERSELBE: Rapport sur la Malariathérapie en Psychiatrie. *Congrès de Malariologie de Rome* (Okt. 1925).

Arch. intern. de Neurologie, T. II, Bd. 1, Jg. 44, Nr. 4. 1925. — DERSELBE: Paralytiques généraux traités par le sang malarique et en état de remission. Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphiligr., Jg. 33, Nr. 3, S. 160. 1926. — DERSELBE u. CHEVALLIER, P.: Essai de traitement préventif de la paralysie générale par l'inoculation de paludisme. Nécessité de la ponction lombaire précoce chez les syphilitiques. Arch. intern. de neurol., Jg. 45, Bd. 1, Nr. 1, S. 14. 1926. — DIESELBEN: Un traitement préventif de la paralysie générale. Nécessité de la ponction lombaire précoce chez les syphilitiques. Clinique, Jg. 21, Nr. 61, S. 87. 1926. — DERSELBE u. KOHEN, V.: La leucopyrétothérapie dans la paralysie générale. Bull. de l'acad. de méd., Bd. 93, Nr. 23, S. 664. 1925. — DERSELBE u. LÉPINE: Traité international de psychiatrie. T. II, S. 195 (zitiert nach A. PILCZ). — MARIENFELD-HUGUES, A.-M.: Über die Ergebnisse der Malariabehandlung bei progressiver Paralyse an der psych.-neurol. Klinik Rostock-Gehlsheim. Psych.-neurol. Wochenschrift, Jg. 28, Nr. 39, 40 u. 41. 1926. — MARINESCO, G.: Le traitement de la paralysie générale par la malaria. Bull. de l'acad. de méd., Bd. 93, Nr. 13, S. 358. 1925. — DERSELBE u. DRAGANESCO, S.: Influence nocive du néosalvarsan sur les sujets atteints, de syphilis et de malaria. Contribution à l'étude des lésions histologiques des centres nerveux dans la malaria comateuse. Comptes r. des séances de la Soc. de Biol. de Paris, Vol. 90, Nr. 10. 1924. — MARKUSZEWICZ, R.: Ein Fall von progressiver Paralyse mit einer ungewöhnlichen Reaktion nach Malariabehandlung. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 99, S. 218. 1925. — MARTINI, E.: Zur Frage der therapeutischen Malaria. Münch. med. Wochenschr., Jg. 74, Nr. 23, S. 980. 1927. — DERSELBE: Zur Malariabehandlung der Frühsyphilis. Dermatol. Wochenschr., Bd. 84, Nr. 19. 1927. — MARZINOWSKY, E. J.: Malaria und psychische Erkrankungen. Russische Zeitschr. f. tropische Med., H. 1. 1924. Refer. in der psych.-neurol. Wochenschr., Nr. 29/30, S. 159. 1924. — MASSAZZA, A.: Il comportamento dei liquor in casi di demenza paralitica trattati con la malarizzazione terapeutica. Studium, Jg. 15, Nr. 6. 1925. — MATTAUSCHEX: Moderne Behandlung der Tabes und progressiven Paralyse. Wien. klin. Wochenschr., Nr. 31. 1922. — DERSELBE u. PILCZ: Beitrag zur Luesparalysefrage. (Erste Mitteilung über 4134 katamnestic verfolgte Fälle vonluetischer Infektion.) Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 8. 1912. — DIESELBEN: Zweite Mitteilung über 4134 katamnestic verfolgte Fälle vonluetischer Infektion. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 15. 1913. — MATUSCHKA, J. u. ROSNER, R.: Die Malariatherapie der Syphilis. (Mit einem Vorwort von E. FINGER.) Wien: J. Springer. 1927. — MAYER, C.: Über die Behandlung der progressiven Paralyse (Vortrag). Etschländer Ärztbl., Nr. 8/9. 1924. — MEGGENDORFER, FR.: Über den Ablauf der Paralyse. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 63, S. 9. 1921. — MEISSNER, K.: Die Wirkung der Impfmalaria auf den Liquor cerebrospinalis der Lueskranken. Dermatol. Zeitschr., Bd. 46, H. 1, S. 8. 1925. — MENDEL: Die progressive Paralyse der Irren. Berlin 1880. — MENDELSON: Journ. of Americ. med. assoc., Bd. 72, S. 1199. 1919. — MERZBACHER, L.: Günstige Erfolge der Malariainokulation bei Paralyse und Tabes. La Semana méd., Jg. 31, Nr. 34, S. 433. 1924. — METZGER, E.: Studien über den Verlauf zweier gleichzeitig gesetzter Infektionen (Malaria und Rekurrens). Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exper. Therapie, Bd. 47, H. 6, S. 545. 1926. — MEYER, E.: Die Behandlung der progressiven Paralyse. Arch. f. Psych., Bd. 5, H. 1. 1912. — DERSELBE: Zur Malariabehandlung der progressiven Paralyse. Dtsch. med. Wochenschr., Jg. 52, Nr. 8, S. 313. 1926. — MEYER, L.: Die Behandlung der allgemeinen

progressiven Paralyse. Berl. klin. Wochenschr., Nr. 21, S. 289. 1878. S. 211. 1880. — MINAMI, S. u. EHARA, J.: Über den Liquorbefund nach anti-luetischer Therapie im Vergleich mit Malariatherapie. Japan. Journ. of dermatol. a. urol., Bd. 27, Nr. 7, S. 571. 1927. — MINGAZZINI, G.: Diskussionsmitteilung zur Malariabehandlung der Paralyse in der gemeinsamen Sitzung der neurol.-psych. und syphil. Sektion der Naturforscher- u. Ärzttagung in Innsbruck, Sept. 1924. Refer. im Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 39. 1925. — DERSELBE: La cura della dementia paralitica con le iniezioni di sangue malarico. La Difesa Sociale, Jg. 3, Nr. 3. 1924. — DERSELBE: Effetti della malaria inoculata sui dementi paralitici ex-malarici. Schweiz. Arch. f. Neurol. u. Psych., Bd. 20, H. 2, S. 262. 1927. — DERSELBE: La Terapia Malarica della paralisi progressiva. Rivista medica, Bd. 11, Nr. 1. 1927. — DERSELBE: Terapia malarica della paralisi progressiva. Bull. e atti d. reale accad. med. di Roma, Jg. 53, H. 2, S. 60. 1927. — MIYAKE: Klinische Erfahrungen über Tuberkulinkur an Paralytikern. Neurologia, IV. Tokio. 1913. — MÓ, A.: Tratamiento de la Parálisis General Progressiva por el método de Wagner-Jauregg. Revista médica de Cuyo. 1924. — DERSELBE: Der Wert der Malariabehandlung bei der progressiven Paralyse. Prensa med. argentina, Jg. 12, Nr. 33, S. 1117. 1926. — MODÉNA, G. u. DE PAOLI, N.: Tentativi di cura della paralisi generale progressiva con innesto di malaria terzana. Policlinico (Sezione Pratica). 1924. — MOLDOVAN: Zeitschr. f. Immunitätsforschung, Bd. 21, S. 418. 1919. — MOLL, J. M.: Malaria treatment of general paresis. South African Med. Rec., Cape Town, Vol. 22. 1924. — MOORE, J. E.: The treatment of central nervous system syphilis. Journ. of the Americ. med. assoc., Bd. 89, Nr. 8, S. 588. 1927. — MÖRCH, J. R.: Das Verhältnis einiger Seroreaktionen während der Behandlung von Paralyse mit Malaria tertiana. Dtsch. med. Wochenschr., Jg. 52, Nr. 18, S. 740. 1926. — MOREIRA. Contribution à l'étude de la démence paralytique au Brésil. Arch. de Neurol. 1913. — MOSGOWAI, P. u. SZOHOLEWSKAJA, R.: Versuche der Behandlung der progressiven Paralyse mit Malariainpfungen. Vračebnoe delo, Jg. 8, Nr. 19/20, S. 1453. 1925. — MOTSCHUTKOFFSKY (Odessa): Experimentelle Studien über die Impfbarkeit typhöser Fieber. Centralbl. f. d. med. Wissensch., Nr. 11, S. 193. 1876. — MOUCHET: Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene, Bd. 17. 1913. — MRAS, F.: Über den Verlauf der Impfmalaria. Wien. klin. Wochenschr., Jg. 39, Nr. 4, S. 101. 1926. — DERSELBE: Liquordiagnostik bei Syphilis. Mitteil. d. Volksgesundheitsamts Wien, N. 8, S. 211, 1926. — MUCHA, V.: Zur Malariabehandlung der Syphilis. Wien. med. Wochenschr., Jg. 76, Nr. 30, S. 909. 1926. — MÜHLENS u. KIRSCHBAUM: Parasitologische und klinische Beobachtungen bei künstlichen Malaria- und Rekurrenzübertragungen. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh., Bd. 94, H. 1. 1921. — DIESELBEN: Über die Fieberbehandlung der progressiven Paralyse. Neurotherapie, Nr. 1 u. 2. Januar/April. 1923. — DIESELBEN: Über die Gefahren bei der Fieberbehandlung der Paralyse. Klin. Wochenschr., Nr. 52, S. 2340. 1923. — DIESELBEN: Weitere parasitologische Beobachtungen bei künstlichen Malariainfektionen von Paralytikern. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene, Bd. 28, S. 131/144. 1924. — MÜLLER, R.: Über den Wirkungsmechanismus der parenteralen Proteinkörpertherapie bei lokalen Entzündungsherden mit besonderer Berücksichtigung der v. Wagnerschen Paralysebehandlung. Sitz.-Ber. d. Wien. Ver. f. Psych. u. Neurol. v. April 1916. Jahrb. f. Psych., Bd. 37. 1917. — MÜNZER, FR. J. u. SINGER, E.: Über den Einfluß der Malariabehandlung auf den Hämolysintiter im Serum und Liquor cerebrospinalis von Paralytikern. Med. Klinik, Jg. 21, Nr. 7, S. 247.

1925. — MULZER, P.: Zur Malariabehandlung der Syphilis. *Klin. Wochenschr.*, Jg. 5, Nr. 50, S. 2347. 1926. — DERSELBE: Die kombinierte Malariabehandlung der therapieresistenten Syphilis. *Dtsch. Zeitschr. f. Chirurgie*, Bd. 203 u. 204, H. 1/6. 1927.

NAKAMURA, YO: Über Veränderungen in der Gehirnrinde malaria-behandelter Paralytiker und Luetiker. *Arb. a. d. neurol. Inst. d. Wien. Univ.*, Bd. 28, S. 197. 1926. — NASSE: Neue Beobachtungen über den Einfluß des Wechselfiebers auf das Irresein. *Zeitschr. f. Psych.*, Bd. 29. 1864. — DERSELBE: Zur Diagnose und Prognose der allg. fortschreitenden Paralyse der Irren. *Der Irrenfreund*, S. 7. 1870. — DERSELBE: Über die Beziehungen zwischen Typhus und Irresein. *Allg. Zeitschr. f. Psych.*, Bd. 27. 1871. — NERANCY, J. T.: Drugs and malaria in the treatment of neuro-syphilis. *Illinois med. journ.*, Bd. 50, Nr. 4, S. 330. 1926. — DERSELBE: Diagnosis and treatment of neuro-syphilis with reference to inoculation with malaria. *Illinois med. journ.*, Bd. 49, Nr. 6, S. 499. 1926. — 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. — NEUSTADT, R.: Ergebnisse der Malariabehandlung der progressiven Paralyse. *Psych.-neurol. Wochenschr.*, Jg. 28, Nr. 38. 1926. — NICHOLS, H. J.: Experimental immunity in syphilis and yaws. *Americ. journ. of trop. med.*, Bd. 5, Nr. 6, S. 429. 1925. — NICOL, W. D.: The care and management of induced malaria. *Journ. of ment. science*, Bd. 73, Nr. 307, S. 209. 1927. — NICOLAU, S.: Syphilis et fièvre récurrente. *Comptes rend. des séances de la soc. de biol.*, Bd. 96, Nr. 1, S. 36. 1927. — NICOLE, J. E. u. STEEL, J. P.: Acquired immunity to malarial inoculation. *Journ. of trop. med. a. hyg.*, Bd. 28, Nr. 23, S. 428. 1925. *Journ. of ment. science*, Bd. 72, S. 66. 1926. — DIESELBEN: Le traitement de la paralysie générale pas la malaria. *Encéphale*, Jg. 21, Nr. 2, S. 116. 1926. — DIESELBEN: Some results of a second induction of malaria in general paralysis of the insane. *Journ. of neurol. a. psychopathol.*, Bd. 7, Nr. 27, S. 208. 1927. — NOGUCHI, H.: Studien über den Nachweis der Spirochaeta im Zentralnervensystem bei der progressiven Paralyse und Tabes dors. *Münch. med. Wochenschr.* S. 737. 1913. — NONNE, M.: Über die Frage der Heilbarkeit der progressiven Paralyse. *Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk.*, Bd. 58, S. 33. 1918. — DERSELBE: Syphilis und Nervensystem, 5. Aufl. Berlin: S. Karger. 1923. — DERSELBE: Diskussionsbemerkung. *Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psych.*, Bd. 33, S. 449. 1923. — DERSELBE: Behandlung der Spät- und Metalues des Nervensystems. Referat, abgehalten in der gemeinsamen Sitzung der Neurologen und Syphilidologen auf der Naturforscher- und Ärztetagung in Innsbruck, Sept. 1924. Refer. im *Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psych.*, Bd. 39, H. 9/10, S. 464. 1925. — DERSELBE: Bemerkungen zur Infektionstherapie der progressiven Paralyse. *Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych.*, Bd. 94, H. 4. 1925. — DERSELBE: Meine Erfahrungen über Malariabehandlung der Paralyse. Vortrag auf der Jahresvers. d. nordwestdtsh. Psychiater u. Neurol. in Rostock am 24. X. 1925. *Med. Klinik*, Nr. 49, S. 1825. 1925. — DERSELBE: Die Behandlung der Neurolues. *Zeitschr. f. ärztl. Fortbild.*, Jg. 23, Nr. 16, S. 513. 1926. — NOVY und MAC NEAL: *Journ. of the Americ. med. assoc.* 1904. — NYRÖ, G. u. STIEF, S.: Die Malaria-tertiana-Behandlung der progressiven Paralyse. *Orvosi Hetilap*, Jg. 68, Nr. 44, S. 757. 1924. — DERSELBE u. PETROVICH, F.: Die reaktive Änderung der seelischen Symptome bei der Dementia paralytica nach der Malariatherapie. *Gyógyászat*, Jg. 67, Nr. 34, S. 778. 1927. —

NYSSSEN, M.: Sur l'inoculation intraveineuse de la malaria bénigne dans le traitement de la paralysie générale. *Rev. Neurol.*, Jg. 32, S. 320. Aug. 1925. — NYSSSEN, R.: A propos de l'inoculation de la malaria par voie endoveineux. *Journ. de neurol. et de psych.*, Jg. 25, Nr. 9, S. 569. 1925.

OBERSTEINER: Die progressive allgemeine Paralyse, 2. Aufl. Wien u. Leipzig: A. Hölder. 1908. — OEBECKE: Schädeleinreibungen bei allgemeiner fortschreitender Paralyse. *Allg. Zeitschr. f. Psych.* 1882. — DERSELBE: Klinische Beiträge. *Allg. Zeitschr. f. Psych.*, Bd. 36, S. 706. — OKS, B.: Über die Wirkung fieberhafter Krankheiten auf Heilung von Psychosen. *Arch. f. Psych. u. Nervenkrankh.*, Bd. 10, S. 249. 1880. — O'LEARY, P. A.: Malaria as an adjunct in the treatment of neurosyphilis. *Intern. clin.*, Bd. 3, S. 103. 1925. — DERSELBE: Treatment of neurosyphilis by malaria. Report on the three year's observation of the first one hundred patients treated. *Journ. of the Americ. med. assoc.*, Bd. 89, Nr. 2, S. 95. 1927. — DERSELBE, GOECKERMAN, W. H. u. PARKER, S. T.: Treatment of neurosyphilis by malaria. A preliminary report. *Arch. of dermatol. a. syphil.*, Bd. 13, Nr. 3, S. 301. 1926. DIESELBEN: Treatment of neurosyphilis by malaria. Further observations. *Arch. of dermatol. a. syphil.*, Bd. 14, Nr. 5, S. 550. 1926. — OSTMANN: Ergebnisse der Herzsektion bei 350 Paralytikern und 15 Tabikern. *Dtsch. med. Wochenschr.*, Jg. 52, Nr. 37, S. 1554. 1926. — ÖTTINGER, J.: Zur Pathogenese des Rückfallfiebers und zum Wirkungsmechanismus des Salvarsans. *Zeitschr. f. klin. Med.*, Bd. 103, H. 3/4, S. 546. 1926.

PAGNIEZ, P.: Du traitement de la paralysie générale par l'inoculation de certaines maladies fébriles. *Presse Médicale*, Paris, Nr. 28, S. 7. 1924. — DERSELBE: Le traitement de la paralysie générale par l'inoculation du Paludisme. *Presse Médicale*, Nr. 43, S. 717. 1925. — PAOLI, N. DE: Terapia della paralisi progressiva. *Riv. sperim. di freniatr., arch. ital. per le malatt. nerv. e ment.*, Bd. 50, H. 3/4, S. 502. 1927 (17. Kongr. d. ital. Gesellsch. f. Psych. im Sept. 1925 in Triest). — PAPPENHEIM u. VOLK: Untersuchungen des Liquor cerebrospinalis bei der v. Wagnerschen Tuberkulinbehandlung der progressiven Paralyse. 85. Vers. deutscher Naturforscher und Ärzte, Wien 1913. *Jahrb. f. Psych.*, Bd. 36. 1914. — PASTROVICH: La malaria-terapia della paralisi progressiva. *Gazz. d. osp. e d. clin.*, Jg. 46, Nr. 43, S. 1009. 1925. — PETERS, L.: Zur Rekurrensbehandlung der Paralyse. *Arch. f. Psych. u. Nervenkrankh.*, Bd. 73, H. 5. 1925. — PETRANICH, C.: Terapia malarica della sifilide. *Giorn. ital. di dermatol. e sifilol.*, Bd. 68, H. 2, S. 826. 1927. — PEWNY: Über Malariakulturen. *Wien. klin. Wochenschr.*, Nr. 43. 1927. — PFEIFFER, H.: Gummata nach Infektionsbehandlung der Paralyse. *Psych.-neurol. Wochenschr.*, Jg. 28, Nr. 29, S. 313. 1926. — DERSELBE, STANDENATT, F. u. WEEBER, R.: Über den Peptidasenhaushalt bei der Impfmalaria und bei anderen Infekten des Paralytikers. *Vorl. Mitteil. Klin. Wochenschr.*, Nr. 40, S. 1916. 1925. *Ausführl. Mitteil. Zeitschr. f. d. ges. exper. Med.*, Bd. 47, H. 3/4, S. 385. 1925. — DIESELBEN: Über Liquoruntersuchungen bei der Impfmalaria des Paralytikers. *Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych.*, Bd. 105. 1926. — PFISTER, O.: Über Malariabehandlung der progressiven Paralyse. *Schweiz. med. Wochenschr.*, Jg. 56, Nr. 17, S. 391. 1926. — PIJPER, A. u. RUSSEL, E. D.: Malaria treatment of general paralysis. A report on 44 cases. *South African med. record*, Bd. 24, Nr. 13, S. 292. 1926. — PILCZ, A.: Über Heilversuche an Paralytikern. *Jahrb. f. Psych. u. Neurol.*, Bd. 25. 1905. — DERSELBE: Zur Tuberkulintherapie der progressiven Paralyse. *Wien. med. Wochenschr.* 1907. — DERSELBE: Zur Behandlung der progressiven Paralyse durch den Hausarzt. *Wien. med. Wochenschr.* 1909.

— DERSELBE: Zur Tuberkulinbehandlung der Paralytiker. Psych.-neurol. Wochenschr., Nr. 49, S. 431. 1909/10. — DERSELBE: Zur Prognose und Therapie der Paralysis progressiva. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 4, S. 4. 1911. — DERSELBE: Weiterer Bericht über die Tuberkulinbehandlung der progressiven Paralyse. Wien. med. Wochenschr. 1912. — DERSELBE: Über die Behandlung der Paralysis progressiva. Congrès International de Neurologie et de Psychiatrie Gent. 20—26 aout 1913. — DERSELBE: Quecksilber-Tuberkulinbehandlung bei der progressiven Paralyse. Med. Klinik. 1914. — DERSELBE: Die Paralysefrequenz der letzten 20 Jahre usw. Wien. klin. Wochenschr., S. 542. 1922. — DERSELBE: Die Therapie der Metalues. Wien. med. Wochenschr., Jg. 73, Nr. 8. 1923. — DERSELBE: v. Wagner's new treatment of General Paralysis. Lancet, Vol. 204, S. 19. 1923. — DERSELBE: Sul trattamento della paralisi progressiva con la malaria secondo v. Wagner. Rinascenza Medica, Nr. 4. 1924. — DERSELBE: Tabes- und Paralysefrage. Wien. med. Wochenschr., Jg. 75, Nr. 48, S. 2632, Nr. 50, S. 2753 u. Nr. 51, S. 2814. 1925. — DERSELBE: Zur Frage der Blutgruppen und Impfmalaria. Wien. klin. Wochenschr., Jg. 40, Nr. 20, S. 653. 1927. — DERSELBE: Untersuchungen über die Blutgruppenangehörigkeit bei Geisteskranken. Jahrb. f. Psych. u. Neurol., Bd. 45, S. 120. 1927. — PISANI, D.: Syndrome umorale nei paralitici progressivi curati con la malaria. 17. Kongr. d. ital. Psychiatergesellsch. in Triest im Sept. 1925. Riv. sperim. di freniatr., arch. ital. per le malatt. nerv. e ment., Bd. 50, H. 3/4, S. 518. 1927. — PLANGE: Heilversuche bei Paralytikern. Allg. Zeitschr. f. Psych. u. psych. u. gerichtl. Med., Bd. 68, S. 223. 1911. — PLANNER, H.: Welche Indikationen bestehen für die Malaria-therapie der Lues? Wie soll die Behandlung durchgeführt werden? Wien. klin. Wochenschr., Jg. 39, Nr. 49, S. 1439. 1926. — PLAUT, E.: Über Halluzinosen der Syphilitiker. (Monogr. a. d. Gesamtg. d. Neurol. u. Psych.) Berlin: J. Springer. 1913. — DERSELBE: 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. — DERSELBE: Über Rekurrenzimpfung. Dtsch. med. Wochenschr., Jg. 51, Nr. 10, S. 387. 1925. — DERSELBE: The treatment of metasymphilitic disorders of the nervous system with infectious diseases, in particular with relapsing fever. Intern. clin., Bd. 1, S. 36, S. 63. 1926. — DERSELBE: Untersuchungen über Trypanocidie, Phagozytose und aktive Immunisierung bei Paralyse nebst einigen Erwägungen. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 101, S. 512. 1926. — DERSELBE: Über die Immunität bei Rückfallfieber. Jahresvers. d. Dtsch. Ver. f. Psych., Sitz.-Ber. v. 13. u. 14. IX. 1927. Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 48, H. 7/8, S. 491. 1927. — DERSELBE: Zur Infektionsbehandlung der Metasyphilis. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk., Bd. 78, S. 75. 1927. — DERSELBE u. SPIELMEYER: Zur Heilbarkeit der Paralyse. Wissenschaftl. Sitzung der dtsh. Forschungsanstalt für Psychiatrie in München. Bericht im Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 31. 1923. — DERSELBE u. STEINER: Rekurrenzinfektion bei Paralytikern. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 53, H. 1/2. 1919. — DIESELBEN: Rekurrenzimpfungen bei Paralytikern (Wandervers. d. südwestdtsh. Neurologen und Irrenärzte 1919). Arch. f. Psych. u. Nervenkrankh. 1919. — DIESELBEN: Weitere Erfahrungen bei Rekurrenzinfektion. Dtsch. med. Wochenschr., Nr. 40, 1920. — DIESELBEN: Über das Auftreten von Spirosomen und entzündlichen Veränderungen im Liquor bei Rekurrenzkrankheiten. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene, Bd. 24. 1920. — DIESELBEN: Zur Geschichte und Begründung der Rekurrenz-

therapie bei Paralyse. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 75, H. 3/5, 1922. — DIESELBEN: Die Rekurrentherapie der syphilitischen Nervenkrankheiten. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. und Psych., Bd. 94, H. 1. 1924. — PLEHN, A.: Diskussionsbemerkung zur Malariatherapie der Paralyse. Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 35. 1924. — DERSELBE: Die Malariabehandlung der progressiven Paralyse. Dtsch. med. Wochenschr., Jg. 50, Nr. 5, S. 136. 1924. — DERSELBE: Die Malariabehandlung der progressiven Paralyse. Dtsch. med. Wochenschr., Jg. 50, Nr. 52, S. 1827. 1924. — DERSELBE: Beobachtungen bei Paralytikermalaria. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene, Bd. 29, Nr. 2, S. 56. 1925. — DERSELBE: Die Malariabehandlung der progressiven Paralyse und der Tabes. III. Mitteil. Dtsch. med. Wochenschr., Jg. 53, Nr. 1, S. 7. 1927. — DERSELBE: Die Behandlung der progressiven Paralyse mit Malaria tropica. Med. Klinik, Jg. 23, Nr. 28, S. 1061. 1927. — PÖTZL, O.: Über die Bedeutung der Liquorveränderungen im Verlauf der Wagner-Jauregg'schen Behandlung der progressiven Paralyse mit Malariaimpfungen. Med. Klinik, Nr. 46. 1923. — PRIGGE, R.: Experimentelle Studien mit Syphilis- und Rekurrensspirochäten. II. Die Sterilisierung mit Salvarsan und die Beziehungen der Immunität zur Persistenz der Spirochäten bei experimenteller Rekurrensinfektion der Mäuse. Dtsch. med. Wochenschr., Jg. 52, Nr. 9, S. 356. 1926. — PUCA, A.: La malaria-terapia nella paralisi progressiva. Cervello, Jg. 6, Nr. 1, S. 32. 1927. — PURVES-STEWART, J.: The treatment of general paralysis. Brit. med. journ. Nr. 3299, S. 508. 1924.

RASCH: Virchows Archiv. 1895. — v. RAVEN: Der heutige Stand der Infektionstherapie der progressiven Paralyse, insbesondere der Malaria-Impfbehandlung und ihre praktischen Ergebnisse. Veröff. a. d. Geb. d. Medizinalverw., Bd. 21, H. 1, S. 17. 1926. — REDD, CH. F., NERANCY, JOHN und TUCKER, H.: Malaria treatment of „institution“ paresis. Report of 59 cases. Illinois med. journ., Bd. 51, Nr. 1, S. 54. 1927. — 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. — DERSELBE: Die Behandlung der progressiven Paralyse und Tabes. Wien. med. Wochenschr., Jg. 76, Nr. 22, 33 u. 34. 1926. — REESE, H. u. PETER, K.: Die Einwirkung der Malaria tertiana auf die progressive Paralyse. Med. Klinik, Nr. 12/13. 1924. — RÉVÉSZ, B.: Die rassenpsychiatrischen Erfahrungen und ihre Lehren. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene, Bd. 15, Beiheft 5. 1911. — RITTER, H. und VÖLKER: Zur kombinierten Malariabehandlung der Frühluës. Dermatol. Wochenschr. Bd. 85, S. 1488, 1927. — ROGER, H. und REBOUL-LACHAUX: A propos de la cure malarique de la paralysie générale. Marseille-médical, Jg. 62, Nr. 12. April 1925. — ROY: Diseases . . . among the negroes. Arch. of ophthalm. I. 1921. — RUBITSCHUNG, O.: Die Wiederholung des Kurventyps der Leukozyten für akute Infektionen bei jedem Anfall von Malaria tertiana. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene, Bd. 29, H. 5, S. 217. 1925. — RÜDIN: Zur Paralysefrage in Algier. Allg. Zeitschr. f. Psych., Bd. 67. 1910. — RUDNER, G. u. BESOVZEWA, K.: Parasitologische und hämatologische Beobachtungen künstlich infizierter Paralysis-progressiva-Kranker. Russkaja klinika, Bd. 3, Nr. 14, S. 866. 1925. — RUDOLF, G. DE M.: The malarial treatment of general paresis. Brit. med. journ., Nr. 3349. 1925. — DERSELBE: The malarial treatment of general paralysis, some psychological and physical observations. Journ. of mental science, S. 30. 1925. — DERSELBE: Haemoglobinuria following malarial treatment of quaternary syphilis. Brit. med. journ., Nr. 3360,

S. 964. 1925. — DERSELBE: The incubation period of benign tertian malaria. Journ. of mental science, Bd. 72, Nr. 296, S. 69. 1926. — DERSELBE: Spontaneous splenic rupture in malarial treatment. The Lancet, S. 1057. 1924. — DERSELBE: Some Aspects of therapeutic malaria. Proceedings of the Royal Society of Medicine, Bd. 19, S. 27. 1926. — DERSELBE u. MARSH, R. G. B.: Some observations upon carbohydrate metabolism in malaria. With special reference to the effect of insulin and glucose upon benign tertian malaria. Journ. of Tropic Med. and Hygien. March 1, 1927. — DERSELBE u. RAMSAY, J. C.: Erythrocytosis in artificially-inoculated malaria. Ann. of trop. med. a. parasitol., Bd. 19, Nr. 4, S. 419. 1925. — DIESELBEN: Emuneration of parasites in therapeutic malaria. Journ. of trop. med. a. hyg. Jan. 1927. — RUGE, H.: Die Behandlung der Syphilis mit Malaria. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh., Bd. 24, H. 1/2. 1927. — DERSELBE: Der Einfluß hochfieberhafter Infektionskrankheiten auf den Verlauf der Lues. Münch. med. Woch., N. 20, S. 838, 1927. — RUNGE: Milch-Salvarsanbehandlung der progressiven Paralyse. Vortrag, gehalten in der Naturforscherversammlung in Innsbruck, September 1924. Arch. f. Psych. u. Nervenkrankh., Bd. 73, H. 2/4, S. 442. 1925.

SABATZKY, K.: Gibt es Unterschiede in der Wirkungsweise der Malaria-therapie der progressiven Paralyse bei Männern und Frauen? Psych.-neurolog. Wochenschr., Jg. 28, Nr. 45, S. 497 u. Nr. 46, S. 509. 1926. — SACHAROW, Zentralbl. f. Bakteriologie. XV. 1894. — SAGEL, W.: 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. — DERSELBE: Zur Behandlung der Dementia paralytica mit Rekurrens Duttoni. Münch. med. Wochenschr., Nr. 12. 1924. — DERSELBE: Die biologische Leukozytenkurve der Impfrekurrens der Paralytiker. II. Mitteil. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 101, H. 5, S. 499. 1925. — DERSELBE: Beitrag zur Kenntnis des weißen Blutbildes bei der zu Heilzwecken bei Dementia paralytica vorgehen. künstlichen Infektion mit Spirochaeta Duttoni und Versuch, bestimmte Querschnitte dieser Blutbildkurve als Indikator für eine individualisierende Weiterbehandlung der mit Rekurrens behandelten Paralytiker zugrunde zu legen. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 101, H. 3/4, S. 390. 1925. — DERSELBE: Versuch, diejenigen Fälle von Dementia paralytica, die durch Rekurrensimpfung und andere Maßnahmen unbeeinflusst blieben, mit lebenden Stämmen von Spirochaeta pallida zu behandeln. Dtsch. med. Wochenschr., Nr. 19, S. 778. 1926. — SALAZAR, M.: Malariabehandlung der Paralyse. Siglo med., Bd. 73, Nr. 3678, S. 561 u. 562. 1924. — SALINGER, F.: Die Ergebnisse der Malariabehandlung der progressiven Paralyse. Psych.-neurolog. Wochenschr., Jg. 29, Nr. 27, S. 319. 1927. — SALOMON, H.: Die Ursachen der größeren Häufigkeit der Tabes und Paralyse bei den Kulturvölkern. Dtsch. med. Wochenschr., Nr. 46, S. 1897. 1925. — SALOMONOWICZ, J.: Le traitement de la paralysie générale par l'inoculation de la malaria. Bull. de la soc. roumaine de neurol., psychiatrie, psychol. et endocrinol., Jg. 2, Nr. 3, S. 259. 1925. — SANTANGELO, G.: La Terapia febrile et infettiva della demenza paralitica e di altre malattie da spirocheti. Policlinico, Jg. 30, H. 3, S. 143. 1923. — DERSELBE: Per la malariaterapia della demenza paralitica e la sua applicazione in pratica. Note e riv. di psichiatri., Bd. 14, Nr. 1, S. 63. 1926. — DERSELBE: Le ragioni che ostacolano il progresso delle ricerche sulla malarioterapia della demenza paralitica e le direttive future di questi studi. Riv. di patol. nerv. e ment., Bd. 31, H. 3, S. 273. 1926. — ŠARAVSKIJ, S.: Über die Behandlung der Nervensyphilis mit Malaria-



impfungen. *Sovremennaja psichonevrologija*, Jg. 1, Nr. 3/4, S. 98. 1925. — SCARPINI, V. u. BEFANI, G. C.: La cura della paralisi progressiva con l'inoculazione della malaria. *Rass. di studi psichiatri.*, Bd. 14, H. 5, S. 531. 1925. — SCHACHERL, M.: Zum gegenwärtigen Stande der Therapie der nervösen Spätluës. *Jahrb. f. Psych.*, Bd. 38, S. 43. 1918. — DERSELBE: Therapie der organischen Nervenkrankheiten. Wien: J. Springer. 1927. — SCHARNKE: Über die Notwendigkeit der ätiologischen Gestaltung der Paralysetherapie. *Zeitschr. f. d. ges. Psych. u. Neurol.*, Bd. 69. 1921. — DERSELBE: Spirochäten und Paralyse. *Sitz.-Ber. d. Gesellsch. d. ges. Naturwissensch. zu Marburg*, Nr. 5, S. 51. 1923. — DERSELBE: Zur Behandlung der Paralyse. *Jahresvers. d. südwestdtsh. Psychiater. Sitz.-Ber. v. 25. u. 26. X. 1924.* Refer. im *Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psych.*, Bd. 40, H. 11/12. 1925. — SCHERBER, G.: Wien. med. Wochenschr. 1917. — DERSELBE: Die Malariatherapie der Syphilis. *Wien. med. Wochenschr.*, Jg. 75, Nr. 48, S. 2641 u. Nr. 49, S. 2705. 1925. — DERSELBE: Die Wirkung der spezifischen Therapie und der Malaria an sich und der Kombination beider auf die Syphilis, die Beziehungen zwischen der Syphilis und den anderen fieberhaften Erkrankungen wie die Wertung der bei der Malariatherapie zu beobachtenden Rezidiven. *Wien. klin. Wochenschr.*, Jg. 39, Nr. 46, S. 1325. 1926. — DERSELBE u. ALBRECHT, O.: 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. — SCHILDER, P.: Zur Psychologie und Klinik malariabehandelter Paralytiker. *Wien. klin. Wochenschr.*, Nr. 20. 1924. — SCHILLING, C.: Malariabehandlung der Paralyse. *Deutscher Kolonialkongreß, Sitz.-Ber. v. 18. IX. 1924.* Refer. im *Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psych.*, H. 15/16. 1925. — SCHILLING, V.: Diskussionsmitteilung zur Malariabehandlung der Paralyse. *Sitz.-Ber. d. Berl. Gesellsch. f. Psych. u. Nervenkrankh. v. 12. XI. 1923.* *Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psych.*, Nr. 35, S. 444. 1924. — DERSELBE u. JOSSMANN: Ein Fall von Schwarzwasserfieber nach Impftertiania bei Paralyse. *Klin. Wochenschr.*, Jg. 3, Nr. 33, S. 1498. 1924. — DIESELBEN, HOFFMANN, K., RUBITSCHUNG u. VAN DER SPEK: Biologisch-klinische Blutstudien über allgemeine Infektionsfragen an der Impfmalaria der Paralytiker, besonders über ihre unspezifische Wirksamkeit. *Zeitschr. f. klin. Med.*, Bd. 100, H. 6, S. 742. 1924. — SCHJOTT, A.: Malariabehandlung einer zerebralen Luës bei einem kongenital-syphilitischen Kinde. *Med. rev.*, Jg. 44, Nr. 7, S. 292. 1927. — SCHLAGER: *Österr. Zeitschr. f. prakt. Heilkunde*. 1857. — SCHLESINGER, H.: Arthro-Lues tardiva mit Malariainpfungen behandelt. *Hochgradige Kniegelenkankylose*. *Wien. med. Wochenschr.*, Jg. 76, Nr. 1, S. 18. 1926. — SCHLOMER: Diskussionsmitteilung zur Malariatherapie der Paralyse. *Ber. d. Berl. Gesellsch. f. Psych. u. Nervenkrankh. Sitz.-Ber. v. 12. XI. 1923.* Refer. im *Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psych.*, Bd. 35. 1924. — SCHMIDT, R.: Über die prognostische Bedeutung primärnegativen Liquors bei Syphilis. *Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk.*, Bd. 91, H. 1—3, S. 128. 1926. — SCHMITZ, H.: Malariabehandlung der Paralyse. *Psych.-neurol. Wochenschrift*, Jg. 26, Nr. 7/8. 1924. — SCHNEIDER, C.: Die forensische Bedeutung der neuzeitlichen Paralysebehandlung. *Dtsch. Zeitschr. f. d. ges. gerichtl. Med.*, Bd. 7, H. 4, S. 333. 1926. — SCHOTTMÜLLER, H.: Welche Gefahren bringt die Malariabehandlung der Syphilis? *Münch. med. Wochenschr.*, Jg. 74, Nr. 16, S. 675. 1927. — SCHRÖDER, P.: Über Remissionen bei progressiver Paralyse. *Monatsschr. f. Psych. u. Neurol.*, Bd. 32. 1912. —

- SCHRÖDER VAN DER KOLK: Handb. v. d. Pathologie en Therapie d. Krankzinnigheid. 1863. — SCHRÖTER, R.: Beitrag zur Behandlung der Dementia paralytica mit Rekurrens. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 103, H. 1/2, S. 133. 1926. — SCHUHMACHER, J.: Über unspezifische Reiztherapie, zur Wassermannreaktion und zur Therapie der Lues mit lebenden (Malaria) und toten Lipoideiweißverbindungen. Dermatol. Zeitschr., Bd. 47, H. 5/6, S. 266. 1926. — SCHÜLE: Beiträge zur Kenntnis d. Paralyse. Zeitschr. f. Psych., Bd. 32, S. 581. 1875. — SCHULZE, F. O.: Diskussionsmitteilung zur Malariabehandlung der Paralyse. Ber. d. Berl. Gesellsch. f. Psych. u. Neurol. Sitz.-Ber. v. 12. XI. 1923. Refer. im Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 35. 1924. — DERSELBE: Malariabehandlung der Paralyse. Deutscher Kolonialkongreß. Sitz.-Ber. v. 18. IX. 1924. Refer. im Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psych., H. 15/16, S. 927. 1925. — DERSELBE: Die Malariabehandlung der Paralyse. Dtsch. med. Wochenschr., Nr. 45, S. 1. 1925. — DERSELBE: Die wirtschaftliche Auswirkung der Malariatherapie bei der progressiven Paralyse. Psych.-neurol. Wochenschr., Jg. 28, Nr. 30, S. 325. 1926. — DERSELBE: Fünf Jahre Malariatherapie der Metalues. Sitzung d. Hufelandischen Gesellsch. in Berlin. Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung, Nr. 24, S. 791. 1927. — SCHULTZE, Fr.: Zur Frage von der Heilbarkeit der Dementia paralytica. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk., Bd. 48. 1913. — SCRIPTURE, E. W.: The treatment of general paralysis by malaria. The use of speech inscriptions for early diagnosis. Journ. of Mental Science, Bd. 69, S. 284. 1923. — SENISE, TOMMASO: La cura della paralisi progressiva con la malaria inoculata. Il Cervello, Jg. 4, Nr. 4, S. 263. 1925. — SEYFARTH, C.: Pathologisch-anatomische Befunde nach Malariainfektionen bei Paralytikern. Chemische Untersuchungen des Malariapigmentes. Verhandl. d. Dtsch. Path. Gesellsch. 18. Tag. S. 203. 1921. — SÉZARY, A. u. BARBÉ, A.: Paralysie générale et paludisme. Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphiligr., Jg. 34, Nr. 5, S. 316. 1927. — SIEBERT: Über die Tuberkulinbehandlung der Paralyse. Monatsschr. f. Psych. u. Neurol. 1916. — SIERRA, A. M.: La Malariaterapia en Psiquiatria. La Semana Medica, Jg. 31. Okt. 1924. — DERSELBE: Zur Behandlung der Paralyse. Semana Med., Jg. 32, Nr. 1. 1925. — 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. — SIOLL, F.: Prüfung des Plasmo-chins bei der Impfmalaria der Paralytiker. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene, Bd. 30, S. 319. 1926. — SKALWEIT, W.: Hämogram und Luetinreaktion bei Impfmalaria. Hamburger Inaug. Dissert. 1925. Münch. med. Wochenschr., Jg. 72, Nr. 19, S. 762. 1925. — DERSELBE: Vergleichende hämatologische und parasitologisch-klinische Untersuchungen über Impfmalaria bei Lues cerebri und Paralyse. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 102, H. 2/3, S. 258. 1925. — SOLOMON, H. C., BERK, A., THEILER, M. u. CLAY, C. L.: The use of sodoku in the treatment of general paralysis. A prelim. report. Arch. of intern. med., Bd. 38, Nr. 3, S. 391. 1926. — SOMOGYI, J.: Über den therapeutischen Wert der Malariaimpfung, Milchinjektion und der spezifischen Behandlung bei progressiver Paralyse. Arch. f. Psych. u. Nervenkrankh., Bd. 80, H. 3. 1927. — SPAAR, R.: Die Behandlung der progressiven Paralyse mit Malaria. Fortschr. d. Med., Jg. 44, Nr. 21, S. 869. 1926. — SPIELMEYER, W.: Über Versuche der anatomischen Paralyseforschung zur Lösung klinischer und grundsätzlicher Fragen. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 97, H. 1/2, S. 287. 1925. — DERSELBE: Über die pathologische Anatomie der progressiven Paralyse. Referat, gehalten auf der Tagung d. Schweiz. Ver. f. Psych. in

Zürich am 15. XI. 1924. Schweiz. med. Wochenschr., Nr. 15. 1925. — DERSELBE: Versuche der theoretischen Neurolouesforschung zur Lösung therapeutischer Fragen. Verhandl. d. 38. Kongr. d. Dtsch. Gesellsch. f. innere Med. in Wiesbaden, S. 15. 1926. — DERSELBE: Zur Frage der Häufigkeit und Bedeutung miliarer Gummien bei Paralyse. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 102, H. 1, S. 320. 1926. — SPIETHOFF, B.: Die Coupierung der Impfmalaria durch Salvarsan und Spirocid. Münch. med. Wochenschr., Jg. 73, Nr. 53, S. 2246. 1926. — SPONHOLZ: Allg. Zeitschr. f. Psych., Bd. 30. 1874. — STANOJEVIČ, L.: Die Wirkung des therapeutischen Fiebers auf die Assoziationen der Paralytiker. Arch. f. Psych. u. Nervenkrankh., Bd. 72, H. 5, S. 667. 1925. — STEEL, J. P. u. NICOLE, J. E.: Malarial therapy in general paralysis of the insane. A review of three years work. Lancet, Bd. 212, Nr. 10, S. 484. 1927. — STEINER, G.: Experimentelle Syphilis. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Referatenteil, Bd. 20. 1920. — DERSELBE: Über die Infektionsbehandlung der Metasyphilis des Nervensystems und ihre theoretischen Grundlagen. Jahreskurse für ärztliche Fortbildung 1924 (15. Jahrg.), Maiheft. — DERSELBE: Zur Pathogenese der progressiven Paralyse. Arch. f. Psych. u. Nervenkrankh., Bd. 74, H. 2/4, S. 457. 1925. — DERSELBE: Zur Pathogenese der progressiven Paralyse. Versuche am Rekurrensmodell. 52. Vers. d. südwestdtsh. Neurol. u. Psych., Baden-Baden. Sitz.-Ber. v. 11. u. 12. VI. 1927. Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 48, H. 3/4, S. 243. 1927. — DERSELBE u. SCHAUDER, H.: Experimentelle Untersuchung zur Pathologie und Therapie usw. II. Zur Frage der Spirochätenpersistenz im Zentralnervensystem bei experimenteller Rekurrens. Klin. Wochenschr., Nr. 48, S. 2288. 1925. — DERSELBE u. STEINFELD, J.: Experimentelle Untersuchungen zur Pathogenese und Therapie der Spirochätenkrankheiten. I. Die Immunitätsverhältnisse des Gehirns und des Serums in ihren Beziehungen zueinander bei experimenteller Rekurrens. Klin. Wochenschr., Nr. 42, S. 1995. 1925. — DIESELBEN: Experimentelle Untersuchungen zur Pathologie und Therapie der Spirochätenkrankheiten. III. Zweitimpfung und Immunität bei experimenteller Rekurrens. Klin. Wochenschr., Jg. 5, Nr. 12, S. 499. 1926. — STEINFELD, J.: Über Tabesbehandlung mit Rekurrensimpfung. Verhandl. d. Dtsch. Gesellsch. f. innere Med., S. 236. 1925. — STERN: Beeinflussung syphilitischer Erscheinungen durch Nucleinhyperleukozytose. Med. Klinik. 1907. — STONE, CH. W.: Clinical results procured in the malarial treatment of general paresis. Ann. of clin. med., Bd. 5, Nr. 12, S. 1119. 1927. — STRANSKY, E.: Fortschritte in der Malariabehandlung der progressiven Paralyse. Jahreskurse f. ärztl. Fortbildung. Maiheft 1925. — STRÄUSSLER, E.: „Spezifische“ Lues und progressive Paralyse. Monatsschr. f. Psych. u. Neurol., Bd. 64, S. 117. 1927. — DERSELBE u. KOSKINAS, G.: Über den Einfluß der Malariabehandlung der progressiven Paralyse auf den histologischen Prozeß. Wien. med. Wochenschr., Nr. 17. 1923. — DIESELBEN: Weitere Untersuchungen über den Einfluß der Malariabehandlung der progressiven Paralyse auf den histopathologischen Prozeß. Vortrag gehalten in der gemeinsamen Sitzung der neurol.-psychiatrischen und syphilitologischen Sektion der Naturforscher- und Ärztetagung in Innsbruck am 27. September 1924. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 97, H. 1/2, S. 176. 1925. — STÜCKGOLD: Über den Einfluß von interkurrenten fieberhaften Krankheiten auf den Verlauf der Syphilis. Inaug. Dissert. Berlin. 1919. — STUMPFL, F.: Über Unterschiede im Fieverlauf der therapeutischen Impfmalaria (Plasmodium vivax) bei Syphilitikern der Frühstadien, Paralytikern, Tabeskranken und

Patienten mit multipler Sklerose, Parkinsonismus und Lues cerebri. Wien. klin. Wochenschr., Nr. 46. 1927. — SWIFT u. 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. — TEN RAA, M. J.: Malariaübertragung bei Dementia paralytica. Nederl. tijdschr. v. geneesk., Jg. 69, 2. Hälfte, Nr. 4, S. 465. 1925. — THOMA, E.: Beitrag zur Behandlung der progressiven Paralyse. Allg. Zeitschr. f. Psych. u. psych.-gerichtl. Med., Bd. 85, H. 3/4, S. 262. 1926. — THOMSON, J. G. und ANNEKE, S.: Observations on the pathology of the central nervous system in malignant tertian malaria, with remarks on certain clinical phenomena. Journ. of trop. med. a. hyg., Bd. 29, Nr. 20, S. 343. 1926. — THRASH, E. C.: Report of a case of cerebrospinal syphilis treated by inoculation with malarial parasites. Americ. journ. of syphilis, Bd. 10, Nr. 1, S. 94. 1926. — THURZO, J. u. NAGY, M.: Über die Wirkungsweise der infektiösen Therapie auf die Sanierung des Liquors bei nervenluischen Kranken. Gyógyászat, Jg. 66, Nr. 49 u. 50. 1926. — TOMIOKA, Y.: Über die Malariatherapie der Syphilis. Japan. journ. of dermatol. a. urol., Bd. 26, Nr. 4, S. 360. 1926. — 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. Geneestijdsch. v. Nederl.-Indie. 1920. — TRÉTIAKOFF, C.: Über eine eigentümliche Veränderung der Zerebellarrinde bei progressiver Paralyse nach Malariabehandlung. Arb. a. d. neurol. Inst. a. d. Wien. Univ., Bd. 29, H. 1/2, S. 1. 1927. — TRÖMMER, E.: Milzruptur bei Impfmalaria. Ärztl. Ver. Hamburg, Sitz.-Ber. v. 19. V. 1925. — DERSELBE u. BALTZER, H.: Spontanruptur der Milz bei Impfmalaria. Klin. Wochenschr., Nr. 45, S. 2159. 1925. — TROSSARELLI, A.: Considerazioni ed indagini sulla piroterapia della paralisi generale progressiva. Policlinico, sez. prat., Jg. 34, Nr. 43, S. 1549. 1927. — TSIMINAKIS: Nukleinsäurebehandlung der progressiven Paralyse. Wien. klin. Wochenschr., Nr. 29. 1912.

UNGER, R.: Erfolgreiche Behandlung einer an schwerer progressiver Paralyse erkrankten Schwangeren mit Impfmalaria. Med. Klinik, Jg. 21, Nr. 40. 1925. — UNGERMANN, E.: Züchtung der Weilschen Spirochäte, der Rekurrens- und Hühnerspirochäte, sowie Kulturversuche mit der Spirochaeta pallida und Trypanosomen. Arb. a. d. kaiserl. Gesundheitsamte, Bd. 51, H. 1. 1918. — UNTERSTEINER, R.: Erfahrungen über die Malaria-behandlung der progressiven Paralyse. Wien. klin. Wochenschr., Nr. 20, S. 499. 1924. — DERSELBE: Serologische Beiträge zur Malariabehandlung der Dementia paralytica. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk., Bd. 85, H. 5/6. 1925. — 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. — VALLEJO, N.: Malariatherapie und Prognose der Paralyse. Siglo méd., Bd. 78, Nr. 3802, 3803 u. 3804. 1926. — DERSELBE: Die Bewertung der therapeutischen Remissionen der Paralyse. Med. iberica, Bd. 21, S. 185. 1927. — VERGA: Arch. ital. di freniatr. 1878. Refer. allg. Zeitschr. f. Psych., Bd. 36. 1880. — VÉRTES: Die Sinnestäuschungen der Paralytiker. Gyógyászat, Bd. 53. 1913. — VOITEL, K. H.: Über die Wirkung des Eosins bei der Abstellung der

therapeutischen Impfmalaria. *Klin. Wochenschr.*, Jg. 5, Nr. 45, S. 2117. 1926. — VONKENNEL, J.: Wismutbehandlung zwischen den Fieberattacken der Impfmalaria auf Grund quantitativer Bi-Bestimmungen im Liquor. *Münch. med. Wochenschr.*, Jg. 74, Nr. 2, S. 64. 1927. — DERSELBE: Die Malariabehandlung der Frühluës. Mit einem Vorwort von W. HENCK. Berlin: S. Karger. 1927.

WAGNER-JAUREGG, J.: Über die Einwirkung fieberhafter Erkrankungen auf Psychosen. *Jahrb. f. Psych. u. Neurol.*, Bd. 7. 1887. — DERSELBE: Psychiatrische Heilbestrebungen. *Wien. klin. Wochenschr.*, Nr. 9. 1895. — DERSELBE: Behandlung der progressiven Paralyse mit Tuberkulininjektionen. *Ber. d. XVI. mediz. Kongr. in Budapest 1909.* *Wien. med. Wochenschr.*, Nr. 37. 1909. — DERSELBE: Über Behandlung der progressiven Paralyse mit Bakterientoxinen. *Wien. klin. Wochenschr.* 1912. — DERSELBE: Behandlung der progressiven Paralyse mit Staphylokokkenvakzine. *Wien. med. Wochenschrift* 1913. — DERSELBE: Die Tuberkulin-Quecksilberbehandlung der progressiven Paralyse. *Therapeut. Monatsschr.*, Bd. 28. 1914. — DERSELBE: Die Einwirkung der Malaria auf die progressive Paralyse. *Psych.-neurol. Wochenschr.*, Bd. 20, S. 132 u. 251. 1918/19. — DERSELBE: Tagung des deutschen Vereines der Psychiater in Hamburg. 1920. *Refer. Münch. med. Wochenschr.* 1920. — DERSELBE: The treatment of General Paresis by Inoculation of Malaria. *Journ. of nerv. a. ment. disease*, Vol. 55, S. 369. 1922. — DERSELBE: Die Behandlung der progressiven Paralyse und Tabes (Fortbildungsvortrag). *Wien. med. Wochenschr.*, Nr. 25 u. 27. 1921. — DERSELBE: Vakzinetherapie bei Nervenkrankheiten (Fortbildungsvortrag). *Wien. med. Wochenschr.*, Nr. 1 u. 3. 1922. — DERSELBE: Unübertragbarkeit der Impfmalaria durch Anophelen im experimentellen Versuch. *Mitteil. in d. gemeins. Sitz. d. neurol.-psych. u. syphilidol. Sektion d. Naturforschervers. in Innsbruck* am 27. Sept. 1924. *Refer. im Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psych.*, Bd. 39, S. 468. 1925. — DERSELBE: Über die lanzinierenden Schmerzen der Tabetiker. *Wien. klin. Wochenschr.*, Jg. 37, Nr. 40, S. 1046. 1924. — DERSELBE: Malaria- und Rekurrensbehandlung der progressiven Paralyse. *Vers. bayr. Psych. in München*, Aug. 1925. *Psych.-neurol. Wochenschr.*, Nr. 44, S. 448. 1925. — DERSELBE: Die moderne Therapie der Neuroluës. *Referat, gehalten auf den 38. Kongr. d. dtsh. Gesellsch. f. innere Med.* April 1926, in Wiesbaden. *Verhandl. d. Gesellsch.*, S. 34. 1926. — DERSELBE: Über gastrische Krisen der Tabetiker und ihre Behandlung. *Wien. klin. Wochenschr.*, Jg. 39, Nr. 38, S. 1093. 1926. — DERSELBE: Über tabische Optikusatrophie und deren Behandlung. *Zeitschr. f. Augenheilk.*, Bd. 61, H. 3, S. 127. 1927. — DERSELBE: Fortschritte in der Paralyselehre. *Wien. med. Wochenschr.*, Jg. 77, Nr. 8, S. 243. 1927. — DERSELBE: Einiges über die Behandlung der progressiven Paralyse durch Impfmalaria. *Vortrag, gehalten auf der Jahresversammlung der Niederländischen Psychiater und Neurologen in Amsterdam*, am 13. X. 1926. *Neurotherapie*, Nr. 3 u. 4. 1927. — DERSELBE: Einige Bemerkungen über Impfmalaria. I. Über den Typus der Fieberanfälle. *Wien. klin. Wochenschr.*, Jg. 40, Nr. 1, S. 26. 1927. — DERSELBE: Die Impfmalaria an der Wiener psychiatrischen Klinik. *Wien. klin. Wochenschr.*, Jg. 40, Nr. 36. 1927. — DERSELBE: Über Impfmalaria. *Wien. med. Wochenschr.*, Nr. 23. 1927. — DERSELBE: Die Malariabehandlung der Paralyse. *Vortrag, gehalten in der deutschen Bahnärztetagung* am 1. Sept. 1927. *Wien. med. Wochenschr.*, Nr. 1. 1928. — DERSELBE: Vorstellung von drei mit Malaria behandelten Fällen von progressiver Paralyse. *Jahresvers. d. Dtsch. Ver. f. Psych. in Wien, Sitz.-Ber.* v. 13. u. 14. IX.

1927. Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 48, H. 7/8, S. 485. 1927. — DERSELBE: Die Behandlung der progressiven Paralyse mit Malaria. NOBEL-Vortrag, gehalten in Stockholm am 12. Sept. 1927. Les Prix NOBEL, Verlag P. A. Norstedt u. Söner, Stockholm 1928. — WAINSTEIN, A. u. GOLOSOSVKER, S.: Die Infektions- und Fieberbehandlung der Fröh-syphilis. Venerologija i dermatologija, Jg. 1926, Nr. 6, S. 873. 1926. — WALČEW, N.: Die Malariabehandlung der Lues. Letopissi na lekar. sajus, Jg. 19, H. 1, S. 63. 1926. — WALTHER, F. u. ABELIN, S.: Über Blut- und Liquorbefunde bei unbehandelter und behandelter progressiver Paralyse und über Befunde bei größeren Liquorentnahmen. Arch. f. Psych. u. Nervenkrankh., Bd. 78, H. 3, S. 281. 1926. — WARSTADT, A.: Die Malaria-behandlung der progressiven Paralyse. Psych.-neurol. Wochenschr., Nr. 39—44, S. 383. 1925. — DERSELBE: Die Malariabehandlung der progressiven Paralyse. Verlag C. Marhold, 1926. — WEEBER, R.: Bemerkungen zur Therapie der progressiven Paralyse. Med. Klinik, Nr. 24, S. 818. 1924. — DERSELBE: Beitrag zur Frage der Malariablutkonservierung. Wien. klin. Wochenschr., Nr. 52. 1924. — DERSELBE: Kurzer Bericht über drei Jahre Malariabehandlung der Paralyse (1922—1925). Psych.-neurol. Wochenschr., Jg. 27, Nr. 32, S. 309. 1925. — WEICHBRODT, R.: Weitere therapeutische Versuche usw. Dtsch. med. Wochenschr., S. 357. 1919. — DERSELBE: Rekurrensinfektion bei Psychosen und experimentelle Untersuchungen über Rekurrensspirochäten. Dtsch. med. Wochenschr., Bd. 25. 1920. — DERSELBE: Weitere therapeutische Versuche bei Paralyse. Dtsch. med. Wochenschrift, Bd. 25. 1920. — DERSELBE: Die Therapie der Paralyse. Arch. f. Psych. u. Nervenkrankh., Bd. 61, H. 1. 1920. — DERSELBE: Studien bei der Rekurrensinfektion zwecks Beeinflussung von Psychosen. Zeitschr. f. Immunitätsforschung, Bd. 33, H. 3. 1921. — DERSELBE: Beeinflussung der Inkubationszeit bei Infektionskrankheiten. Dtsch. med. Wochenschr., Jg. 51, Nr. 47, S. 1949. 1925. — DERSELBE: Die progressive Paralyse und ihre Therapie. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 105. 1926. — DERSELBE u. JAHNEL: Einfluß hoher Körpertemperaturen auf die Spirochäten und Krankheitserscheinungen der Syphilis im Tierexperiment. Dtsch. med. Wochenschr., Nr. 18. 1919. — WEIL: Über die Bedeutung der „meningealen Permeabilität“ für die progressive Paralyse. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 24, S. 501. — WEISS, E.: Unübertragbarkeit der Impfmalaria durch Anophelen. Wien. klin. Wochenschr., Nr. 52. 1926. — WENDLBERGER J.: Blutgruppen und Impfmalaria. Wien. klin. Wochenschr., Jg. 40, Nr. 11, S. 345. 1927. — WERNER, J.: Beiträge zur Rekurrens-therapie der Metalues. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 88, H. 1/3, S. 176. 1924. — DERSELBE: Einige parasitologische Beobachtungen bei artefizieller Rekurrensinfektion. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh., Bd. 103, H. 1. 1924. — WERNICKE: Grundriß der Psychiatrie. III. Teil, S. 484. Leipzig 1900. — WETHMAR: Blutgruppen und Impfmalaria. Klin. Wochenschr., Nr. 41, S. 1947. 1927. — WEYGANDT, W., MÜHLENS u. KIRSCHBAUM: Die Behandlung der Paralyse mit Malaria und Rekurrensfieber. Münch. med. Wochenschr., Nr. 29, S. 831. 1920. — WEYGANDT, W.: Über aktive Paralysetherapie. Münch. med. Wochenschr., Nr. 8. 1922. — DERSELBE: Über Malariaimpfbehandlung der Paralyse. Klin. Wochenschr., Nr. 47, S. 2164. 1923. — DERSELBE: Der heutige Stand der Paralysebehandlung. Therapie der Gegenwart, Heft Jänner-Februar. 1924. — DERSELBE: Behandlung der Spät- und Metalues. Referat, abgehalten in der gemeinsamen Sitzung der neurolog.-psychiatrischen und syphilidologischen Sektion der Naturforscherversammlung in Innsbruck

im September 1924. Refer. im Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 39, H. 9/10, S. 466. 1925. — DERSELBE: Der heutige Stand der Behandlung der Metalues. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 96, H. 1/3, S. 7. 1925. — DERSELBE: Der Kampf gegen die Paralyse. Ver. südwestdtsh. Neurol. u. Irrenärzte in Baden-Baden, Sitz.-Ber. v. 6. u. 7. VI. 1925. Refer. im Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 41, H. 14/15, S. 836. 1925. — DERSELBE: Gefahren der Malariabehandlung. Allg. Zeitschr. f. Psych. u. psych.-gerichtl. Med., Bd. 84, S. 442. 1926. — DERSELBE: Erfolge und Bedenken bei der Malariabehandlung der progressiven Paralyse. Therapie d. Gegenwart, Jg. 28, S. 63. 1926. — WIESEL, F.: Über Remissionen bei Dementia paralytica vor der modernen Infektionsbehandlung. Hygiea, Bd. 88, H. 21, S. 861. 1926. — WILLE: Allg. Zeitschr. f. Psych., Bd. 22 u. 27. 1865. — WILLMANS, K.: Lues, Tabes, Paralyse. Klin. Wochenschr., Jg. 4, Nr. 23 u. 24, S. 1097 u. 1145. 1925. — DERSELBE: Die Wandlung der Syphilis. Referat, gehalten in der Vers. südwestdtsh. Dermatologen in Frankfurt a. M., am 13. XI. 1926. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh., Bd. 22, H. 1/2, S. 1. 1927. — DERSELBE u. RANKE: Fall Dahl. Nißls Beiträge zur Frage nach der Beziehung zwischen klinischem Verlauf und anatomischen Befund bei Nerven- und Geisteskrankheiten. Bd. 1, H. 3. Verlag: J. Springer. 1915. — DERSELBE u. STEINER, G.: Syphilis und Metasyphilis. Experimentelle Ergebnisse bei Rekurrens und ihre Bedeutung für die Syphilis- und Metasyphilislehre. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 101, S. 894. 1926. — WILSON, G.: Cerebral syphilis occurring seven month after initial lesion; therapeutic result after inoculation with malaria. Arch. of neurol. a. psych., Bd. 16, Nr. 4, S. 532. 1926. — WILSON, R.: Über den histologischen Befund der malariabehandelten Paralyse. Jahresvers. d. Dtsch. Ver. f. Psych., Sitz.-Ber. v. 13. u. 14. IX. 1927. Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 48, H. 7/8, S. 494. 1927. — WIZEL, A. u. PRUSSAK, L.: Über die Behandlung der progressiven Paralyse durch Malariainpfung auf Grund eigener Erfahrungen. Warszawskie Czasopismo lekarskie, Nr. 3. 1924. — DIESELBEN: Le traitement de la paralysie générale par l'inoculation du paludisme. L'Encéphale, Jg. 20, Nr. 2. 1925. — WORSTER-DROUGHT, CECIL and BECCLE, H. C.: The treatment of general paralysis of the insane by Malaria Infection. (Prelim. Note.) Brit. med. Journ., Nr. 3287, S. 1256. 1923. — WÜRZ, P.: Über die Malariabehandlung der progressiven Paralyse nebst einigen parasitologischen Bemerkungen. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 108, H. 4, S. 594. 1927. — DERSELBE: Über die Fieberbehandlung der progressiven Paralyse. Schweiz. med. Wochenschr., Jg. 57, Nr. 10, S. 217. 1927.

YOHAN, J. H. ST.: Observations on the use of plasmodium vivax in the treatment of cerebrospinal syphilis. Americ. journ. of syphilis, Bd. 11, Nr. 1, S. 14. 1927. — YONGH, J. DE: Malariabehandlung bei Dementia paralytica. Nederl. tijdschr. v. geneesk., Jg. 70, Nr. 21. S. 2083. 1926. — YORKE, WARRINGTON: Observations on malaria during treatment of general paralysis. Brit. med. Journ., Nr. 3367, S. 62. 1925. — DERSELBE: Further observations on malaria made during treatment of General Paralysis. Transactions of the Royal Society of Tropical Med. a. Hygiene, Bd. 19, Nr. 3, S. 108. 1925. — DERSELBE: An adress on the malaria treatment of general paralysis of the insane. Lancet, Bd. 210, Nr. 9, S. 427. 1926. — DERSELBE u. MACFIE, I. W. S.: Observations on Malaria made during treatment of General Paralysis. Lancet, Bd. 206, Nr. 5255, S. 1017. 1924. — DERSELBE u. MACFIE, J. W. S.: Observations on Malaria made during treatment of General Paralysis. Transactions of the Royal Society of Tropical Med. a.

Hygiene, Bd. 18, S. 13. 1924. — DERSELBE u. WRIGHT, W. R.: The mosquito infectivity of *Plasmodium vivax* after prolonged sojourn in the human host. *Ann. of trop. med. a. parasitol.*, Bd. 20, Nr. 3, S. 327. 1926.

ZALLA, M.: La cura malarica della paralisi progressiva. (Esperienze e considerazioni.) *Rinascenza med.*, Jg. 1, Nr. 16, S. 374. 1924. — ZELLER: Zur Frage der Beeinflussung der metaluetischen Erkrankungen durch fieberhafte Prozesse. Inaug. Dissert. Leipzig 1913. — ZIEMANN, H.: Die Malaria. *Menses Handb. d. Tropenkrankh.*, Bd. 3. 1906. — DERSELBE: Über das Fehlen bzw. die Seltenheit von progressiver Paralyse und Tabes dors. bei unkultivierten farbigen Rassen. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1907. — ZURHELLE, E. u. KRECHEL, J.: Liquorkontrolle maximaler Frühbehandlung mit Vergleichsuntersuchungen bei unbehandelter oder ungenügend behandelter Syphilis; Liquorbeeinflussung durch Malariabehandlung. *Dermatol. Zeitschr.*, Bd. 49, H. 5, S. 305. 1927.



## Sachverzeichnis

- Abnahme der expansiven und agitierten Formen der Paralyse, Zur Frage der 154
- Abwehrkräfte, Aktivierung derselben bei der Impfmalaria mit Übertritt von bakteriziden Stoffen in den Liquor 206
- Aminosäuregehalt, Steigerung im Liquor bei malariabehandelten Paralysen 210
- Anophelesmalaria, Behandlung mit 38, 95
- Bedenken gegen die 38, 39
- Aorta, Häufigkeit und Art der Mitbeteiligung derselben bei der Paralyse 27
- Aortenerkrankungen bei der Indikationsstellung zur Malariabehandlung 28
- Atypische psychotische Erscheinungsformen im Gefolge der Malariabehandlung 183
- Autenriethsche Brechweinsteinsalbe, Therapie der Paralyse mittels Anwendung derselben 7
- Behandlung der Paralyse mit unspezifischen Mitteln,
- mit Injektionen von Kochschem Tuberkulin 11, 12, 13, 14
- von polyvalenter Typhusvakzine 15, 16
- von polyvalenter Staphylokokkenvakzine 17
- von Natrium nucleicum 17
- von Phlogetan 18
- von Milch 19
- Behandlungsmaterial, Einteilung desselben in Jahrgänge 103
- Behandlungsversuche mit Malaria tertiana, die ersten Ergebnisse derselben 21, 22, 23
- Behandlungsversuche mit Rekurrens 237, 258
- Berufsfähigkeit und tätigkeit als Maßstab für die Bewertung eines Behandlungserfolges 98
- Blutagarmethode der Malariablutkonservierung 73
- Blutgruppenzugehörigkeit von Impfling und Blutspender bei Malariabehandlung, Einfluß auf den Fieberverlauf 54
- auf die Inkubationszeit 55
- Blut-Liquorschranke, Steigerung der Permeabilität bei der Paralyse 213
- Einwirkung der Malariatherapie auf dieselbe 214
- Blutuntersuchungen bei malariabehandelten Paralytikern 209
- bei Paralytikern und Lues cerebri-Kranken vor und nach der Malariakur 219
- Chimindarreicherung bei der Impfmalaria 62
- Chininempfindlichkeit der Impfmalaria 32, 38, 62, 66, 83, 85
- Eisenreaktion (Spatzsche) im paralytischen Gehirn nach Malariabehandlung 136, 215
- Eiterungsprozesse, Einwirkung derselben auf die progressive Paralyse 17
- Enderarteritis syphilitica der kleinen Hirnrindengefäße, halluzinatorische und paranoide Erscheinungen bei der 203

- Entzündungserscheinungen im paralytischen Gehirn, reaktive Steigerung derselben während der Malariafieberperiode 175, 176, 177, 212
- Erysipelimpfung, Behandlungsversuche bei Psychosen mit 9
- Fieber, Einwirkung hoher Temperaturen auf die Spirochäten im Experiment 56, 207
- Fieberanfälle, Dosierung und Zahl der 56, 59
- Überwachung der Herztätigkeit während derselben 57
- Fieberhafte Erkrankungen, Einfluß auf Psychosen 5, 6, 7, 8
- Fiebertypus, Zur Frage des 52, 53, 54
- Framboesie, Behandlungsversuche bei der progressiven Paralyse mit 260
- Frühluës, Malariabehandlung der 226, 227
- Gametenarmut und Gametenfreiheit bei der Impfmalaria, Zur Frage der 80, 81
- Gametische Formen im konservierten Malariablut 76, 77
- Gehörshalluzinationen und paranoide Wahnideen, außerordentliche Seltenheit derselben bei gewöhnlicher fortschreitender Paralyse 197, 198
- Vorkommen derselben im Gefolge der Malariatherapie 184, 189
- und bei der sogenannten stationären Paralyse 199
- gelegentliches Auftreten derselben bei der Behandlung mit Tuberkulin oder Typhusvakzine 199
- Gelatinierungsmethode der Malariablutkonservierung 73
- Globulinreaktion im Liquor, Verhalten derselben bei der Malariatherapie 158
- Goldsolreaktion im Liquor, Verwandlung der paralytischen Kurvenform in eine Lues cerebri-Zacke 158, 203, 217
- Gummenartige Herdbildungen (miliare Gummen) im Gehirn von mit Malaria vorbehandelten Paralysen 176, 177, 179, 217
- Halluzinosen der Luetiker, Ähnlichkeit der halluzinatorisch-paranoiden Umwandlungen nach Malariabehandlung der Paralyse mit den 186, 202
- Hämolysinreaktion im Liquor bei malariabehandelter Paralyse 214
- Herdreaktion, Auftreten derselben im Paralysegehirn bei der Malariatherapie 210, 211, 212
- Histologische Hirnbefunde, Abänderung derselben bei Malariabehandlung der Paralyse,
- in remittierten, interkurrent verstorbenen Fällen 165, 167, 168, 173, 174, 179
- in während oder zu Ende der Fieberperiode ad exitum gelangten Fällen 175, 176
- längere Persistenz der histologischen Veränderungen in der Schläfelappenrinde 168, 200, 201
- Impfmalariafieber, Prodrome derselben 48
- Ausbruch desselben 48
- Verlauf desselben 49, 51, 53, 78
- Höhe desselben 55
- Impfmaterial, Vorsichtsmaßregeln bei der Wahl desselben 35, 38
- Impfmalaria, nosologische Sonderstellung derselben 77
- epidemiologische Sonderstellung derselben 86
- parasitologisches Verhalten bei der 79, 80
- Seltenheit oder Fehlen von Milztumoren bei der 78
- Rascher Übergang in Genesung nach Unterbrechung der 58, 216
- Chimindosierung bei der 62, 63, 64, 84
- Dämpfung der Fieberanfälle durch kleine Chiningaben bei der 59, 60
- Rezidivfreiheit der 85
- Zur Frage der Immunität und Reinfektion bei der 92, 93, 94, 95
- Unübertragbarkeit derselben durch Anophelen im experimentellen Versuch, Zur Frage der 87, 88, 89, 91

- Individualität des Impflings, Einfluß derselben auf die Dauer der Inkubationsperiode 47  
 — Bedeutung derselben für den Impferfolg 45
- Indikationen für eine vorzeitige Unterbrechung der Impfmalaria 29, 58, 61
- Indikationsstellung zur Impfbehandlung mit Malaria tertiana 26  
 — vom somatischen Gesichtspunkt 27, 28, 29, 30  
 — vom klinisch-psychiatrischen Gesichtspunkt 31
- Initialfieber bei erster Malariainfektion 48
- Inkubationsdauer nach Malariainpfung  
 — bei subkutaner Impfinjektion 45, 46  
 — bei intravenöser Impfinjektion 46  
 — bei intrakutaner Impfinjektion 45
- Interkurrente Infektionskrankheiten, Einwirkung derselben auf den Verlauf der progressiven Paralyse 5, 6, 7  
 — auf die Manifestationen der einfachen Syphilis 223
- Konservierungsmethoden des Impfmalariablutes 72, 73, 74
- Krankheitsbild, episodische Lebhafteigkeit und Steigerung desselben während der Fieberperiode 147, 181, 252
- Krankheitsdauer in den Fällen des gemischten Behandlungsmaterials 118
- Kultivierung der Malariaparasiten, Versuche der 72, 76
- Liquorergebnisse nach Malariabehandlung der Paralyse, prognostische Bedeutung der 162, 163
- Liquorreaktionen bei Malariabehandlung  
 — Verhalten derselben in der ersten Zeitperiode nach der Kur 156, 157  
 — Verhalten derselben in der späteren Zeitperiode nach der Behandlung 157, 158, 160
- Malariabehandlung der einfachen Syphilis, verschiedene Wirkung auf die kutane und meningeale Lokalisation 213, 227
- Malariainpfung, Technik der  
 — Subkutane Methode 38, 40, 41  
 — Intravenöse Methode 42  
 — Intrakutane Methode 43  
 — Skarifikations-Methode 39
- Malariainfektion, Ausmaß und Dosierung ihrer Wirkung 56, 57
- Malariakur, Zweiteilung der 29, 61  
 — Wiederholung der 93, 117, 162
- Malaria quartana, Behandlung mit 96
- Nachwirkung der Impfmalaria-therapie 120, 215, 216
- Natriumzitratmethode der Malariablutkonservierung 72
- Neopanchinal 64
- Normomastixreaktion, Verschiebung der paralytischen Kurve in der Richtung einer Lues cerebri-Zacke 158, 203
- Paralyseprophylaxe, Zur Frage der Möglichkeit derselben durch Malariatherapie der Syphilis 223, 233, 235, 237
- Paranoide Form der Hirnsyphilis 202
- Passagenstämme, Begründung derselben durch Übertragung, bzw. Fortzüchtung des Malariablutes von Fall zu Fall 36
- Peptidasenhaushalt, Verhalten bei malariabehandelten Paralytikern im Blut und Liquor 211
- Pilokarpin als Mittel zur Verstärkung der Fieberreaktion bei Typhusvakzinebehandlung 16
- Plasmazellen, Austreten derselben in das Hirngewebe 176
- Plasmochin 65
- Rattenbißfieber, Behandlungsversuche bei der Paralyse mit 258, 259
- Reaktionsfähigkeit des paralytischen Organismus, Umstellung derselben unter Einfluß der Malariakur im Sinne einer einfach syphilitischen Reaktionsform 203, 216, 219, 220

- Reinfektionen bei mit Malaria behandelten Syphilitikern 221, 227
- Rekurrenzbehandlung der progressiven Paralyse
- Impfung mit dem Erreger des afrikanischen Rückfallfiebers 240
  - Technik der Impfung 241
  - Konservierung und Versand des Impfblutes 242
  - Inkubationszeit 243
  - Art und Verlauf der Fieberanfalle 243, 244
  - Einwanderung der Rekurrenzspirochäten in den Liquor und in das Zentralnervensystem 242, 246, 247
  - Unbeeinflussbarkeit der Impfrekurrenz im Menschen durch Salvarsan 240, 245
  - Immunität bei künstlicher Rekurrenzinfektion 248
  - Salvarsannachbehandlung bei der Rekurrenz 246
  - Nachbehandlung mit einer Aufschwemmung abgetöteter X 19-Bazillen 246
  - Die klinischen Behandlungsergebnisse nach Rekurrenztherapie 248, 249, 250, 251
  - Ergebnisse einer vergleichenden Untersuchung einer Serie rekurrenz- und malariageimpfter Paralytischen 255, 256
  - Unterdrückung der Rekurrenz durch die Malaria bei gleichzeitiger Impfung mit beiden Infektionsarten 257
- Remissionen bei der Malariabehandlung
- allgemeine Einteilung derselben 100
  - Aussichten derselben 121, 122, 123
  - Dauerhaftigkeit derselben 103, 106, 109, 116, 117, 269
  - Statistische Zusammenstellung derselben 103, 116, 117, 126
  - Prozentwerte derselben in einem ausgewählten Material 126
  - Verhalten der somatischen Begleitsymptome 118, 271
  - Zeitpunkt des Einsetzens derselben 120, 121, 215
- Salvarsannachbehandlung bei der Malariatherapie der Paralyse
- Anwendungsart derselben 67
  - Zur Frage ihrer Notwendigkeit 67, 68
  - vergleichende Serienuntersuchungen 69, 70
  - Verbindung derselben mit Liquordrainage, vergleichender Versuch 71
- Saprovitan, Behandlungsversuche bei der Paralyse mit 261
- Schwarzwasserfieber 65
- Spätlatenz der Lues mit positivem und negativem Liquor, Untersuchung der weiteren Schicksale bei 231
- der Syphilis mit positivem Liquor, Malariabehandlung der 225, 227, 229, 233.
- Spezifische Behandlungsversuche und -methoden, Verhalten der Paralyse gegenüber alleiniger Anwendung derselben 2, 3, 4
- Spirochätenbefunde im Gehirn bei malariabehandelten Paralytikern 182, 183
- Spirochäten, Behandlungsversuche der Paralyse mit lebenden 260
- Spontanremissionen bei der Paralyse, Häufigkeit der 262, 266, 267
- Wesen und Begriffsbestimmung der 264
- Tabespsychosen 202
- Tertianinfektion, Unveränderlichkeit des Charakters sowie der therapeutischen Wirksamkeit derselben trotz zahlreicher Passagen des Plasmodienstammes 36, 37
- Tertiärluetische Erscheinungen bei Paralytikern nach der Malariabehandlung 217, 218
- Tropen und Subtropen, Seltenheit oder Fehlen der progressiven Paralyse in den 235, 236
- Tropikainfektion, Chininresistenz derselben 25, 33, 34
- Schwerer Verlauf der 25, 33, 34
  - Mischinfektion von Tertiana mit 34

- Tuberkulinbehandlung der Paralyse — Ältere Literaturdaten zur histo-  
 — Die Technik der 11, 12 rischen Entwicklung derselben 6,  
 — Die Dosierung des Mittels im Laufe 7, 8  
 einer Kur 12 — Einteilung derselben nach Wir-  
 — Ergebnisse der 14 kungsgrad 19  
 Tuberkulose, Verhalten derselben bei Unterschiede zwischen den Spontan-  
 der Paralyse 13 und den therapeutischen Remis-  
 Typhusvakzinebehandlung der Para- sionen bei der Paralyse 265  
 lyse, Dosierung und Technik der — hinsichtlich Form und Verlaufsart  
 15, 16 der Krankheit 266.  
 — Die Fieberreaktionen bei der 16 — hinsichtlich Zahlen- und Prozent-  
 verhältnisse 267  
 Überlagerung der Immunität 205, 239 — hinsichtlich Remissionsdauer 268  
 Umwandlung des klinischen Bildes — und Remissionstiefe 271  
 der Paralyse bei Malariatherapie  
 — in delirante und amentielle Bilder Wassermannsche Reaktion im Liquor  
 184 und im Serum, Verhalten derselben  
 — in halluzinatorische und para- bei der Malariabehandlung 159,  
 noide Erscheinungsformen 185, 186 161, 213, 227  
 — in schizophreneartige Zustands- Wirkungsmechanismus der Impf-  
 bilder 188 malaria, Zur Frage nach dem 206,  
 216  
 Unitarische Theorie oder Malaria, 216  
 Widerlegung derselben 37  
 Unspezifische Behandlungsmethoden, Zweiteilung der Malariakur 61  
 empirischer Ausgangspunkt 5 Zweitimpfung mit Malaria 93

**Klinische und Liquordiagnostik der Rückenmarkstumoren.** Von Dr. **Karl Grosz**, Assistent der Universitätsklinik für Psychiatrie und Nervenkrankheiten in Wien. 126 Seiten. 1925. (Abhandlungen aus dem Gesamtgebiet der Medizin.) RM 6,90

---

**Die Lumbalpunktion.** Anatomie, Physiologie, Technik, Untersuchungsmethoden, diagnostische und therapeutische Verwertung. Von Dr. **Martin Pappenheim**, Privatdozent an der Universität und Vorstand der neurologischen Abteilung am städtischen Siechenhaus in Wien. Mit 9 Textabbildungen. 184 Seiten. 1922. RM 3,60

---

**Die Lagereflexe des Menschen.** Klinische Untersuchungen über Haltungs- und Stellreflexe und verwandte Phänomene. Von Dr. med. **Hans Hoff**, Sekundararzt der Psychiatrisch-Neurologischen Klinik der Universität Wien, und Prof. Dr. med. et phil. **Paul Schilder**, Assistent der Psychiatrisch-Neurologischen Klinik der Universität Wien. Mit 20 Abbildungen im Text. 186 Seiten. 1927. RM 12,—

---

**Das Schmerzproblem und seine forensische Bedeutung.** Von Dr. jur. et med. **Rudolf Michel**, Privatdozent für gerichtliche Medizin an der Universität Graz. 148 Seiten. 1926. (Kriminologische Abhandlungen, Heft 2). RM 6,90

---

**Jahrbücher für Psychiatrie und Neurologie.** Organ des Vereines für Psychiatrie und Neurologie in Wien. Herausgegeben von F. Hartmann-Graz, C. Mayer-Innsbruck, O. Pötzl-Prag, J. Wagner-Jauregg-Wien. Redigiert von E. Pollak-Wien und E. Raimann-Wien.

*Die „Jahrbücher für Psychiatrie und Neurologie“ erscheinen in einem Gesamtumfang von jährlich etwa 20 Bogen, in drei, erforderlichenfalls vier einzeln berechneten Heften. Zuletzt erschien Band 45, Heft 3.*

---

**Arbeiten aus dem Neurologischen Institute an der Wiener Universität.** (Österr. Interakademisches Zentralinstitut für Hirnforschung.) Begründet von Hofrat Professor Dr. **Heinrich Obersteiner**, fortgeführt von Professor Dr. **Otto Marburg**.

*Die „Arbeiten aus dem Neurologischen Institute“ erscheinen in zwanglosen, einzeln berechneten Heften, die zu Bänden im Gesamtumfang von etwa 25 Bogen vereinigt werden. Zuletzt erschien Band 30, Heft 1/2.*

---

**Psychogenese und Psychotherapie körperlicher Symptome.** Von R. Allers-Wien, J. Bauer-Wien, L. Braun-Wien, R. Heyer-München, Th. Hoepfner-Cassel, A. Mayer-Tübingen, C. Pototzky-Berlin, P. Schilder-Wien, O. Schwarz-Wien, J. Strandberg-Stockholm. Herausgegeben von **Oswald Schwarz**, Privatdozent an der Universität Wien. Mit 10 Abbildungen im Text. 499 Seiten. 1925.

RM 27,—, gebunden RM 28,50

**Die Malariatherapie der Syphilis.** Von Dr. Josef Matuschka und Dr. Rudolf Rosner. Mit einem Vorwort von Professor Dr. Ernest Finger. 88 Seiten. 1927. RM 4,80

---

**Fortschritte und Probleme in der Therapie innerer Krankheiten.** Von Privatdozent Dr. Paul Saxl, Assistent der I. Medizinischen Universitätsklinik in Wien. 137 Seiten. 1926. RM 6,60

---

*Abgeschlossen liegt vor:*

**Syphilis und innere Medizin.** Von Hofrat Professor Dr. Hermann Schlesinger, Vorstand der III. Medizinischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses in Wien.

I. Teil: **Die Arthro-Lues tarda und ihre Therapie.** Mit 8 Abbildungen im Text. 165 Seiten. 1925. RM 9,90

II. Teil: **Die Syphilis der Baueingeweide.** Mit 17 Abbildungen im Text. 289 Seiten. 1926. RM 19,50

III. Teil: **Die Syphilis des Zirkulations- und Respirationstraktes und der innersekretorischen Drüsen. Syphilis und Blutkrankheiten.** Mit 12 Abbildungen im Text. 240 Seiten. 1928. RM 18,—

---

**Grundriß der klinischen Stuhluntersuchung.** Zusammenfassende Darstellung der wichtigsten makroskopischen, mikroskopischen und chemischen Untersuchungsmethoden und ihrer diagnostischen Bedeutung. Von Alfred Luger, Privatdozent für innere Medizin, ord. Assistent der II. Medizinischen Universitätsklinik in Wien (Vorstand: Professor N. Ortner). Unter Mitarbeit von Nikolaus Kovács, Assistent am Serotherapeutischen Institut in Wien (Vorstand: Professor R. Kraus), Ernst Lauda, Assistent der II. Medizinischen Universitätsklinik in Wien (Vorstand: Professor N. Ortner), und Ernst Preisseecker, Assistent der II. Universitäts-Frauenklinik in Wien (Vorstand: Professor F. Kermauner). Mit 41 Abbildungen im Text und 144 teils farbigen Abbildungen auf 24 Tafeln. X, 341 Seiten. 1928. RM 36,—; in Ganzleinen gebunden RM 39,—

---

**Handbuch der Lichttherapie.** Unter Mitarbeit von O. Bernhard-St. Moritz, O. Chievitz-Kopenhagen, F. M. Exner-Wien, F. Hauer-Wien, W. Hausmann-Wien, K. Huldshinsky-Berlin, E. Lang-Erlangen, A. Laqueur-Berlin, G. Politzer-Wien, L. Schönbauer-Wien, J. Sörgo-Wien, O. Strandberg-Kopenhagen, J. Urbanek-Wien, R. Volk-Wien, C. H. Würtzen-Kopenhagen. Herausgegeben von W. Hausmann und R. Volk. Mit 106 Abbildungen und 36 Tabellen im Text. 448 Seiten. 1927. RM 36,—, in Ganzleinen gebunden RM 38,—