

## XIX.

# Ueber die Anwendung pyrogenetischer Mittel in der Psychiatrie.

Von

Prof. Dr. A. Friedländer,

Leitender Arzt der Privatklinik Hohe Mark bei Frankfurt a. M.

---

Die Bestrebungen, durch ein auf künstlichem Wege erzeugtes Fieber psychische Erkrankungen zu beeinflussen, sind aus dem Stadium des Versuchs längst herausgetreten. Die erzielten Erfolge haben, nachdem der sehr begreifliche Skeptizismus überwunden war, zu ausgedehnter Anwendung ermuntert und hierin liegt wohl das eine Moment, welches eine kurze Zusammenfassung der Forschungen berechtigt erscheinen lässt. Das zweite Moment kann darin erblickt werden, dass, ganz abgesehen von der Frage der therapeutischen Möglichkeiten, die wissenschaftlich-theoretischen Ueberlegungen Interesse verdienen. Die letzteren fassen auf zahlreichen Beobachtungen, die zum Teil viele Jahrzehnte zurückliegen, ja andeutungsweise bereits bei Hippokrates zu finden sind (siehe Friedländer „Ueber den Einfluss des Typhus abdominalis auf das Nervensystem“, Verlag Karger, 1901, S. 80). Es war unmöglich, die Tatsache zu übersehen, dass schwere und als unheilbar angesehene Psychosen durch fieberhafte Prozesse, unter denen das Typhus- und Eiterungs-Fieber in erster Linie in Betracht kommen, zur Heilung gelangten. Ich beabsichtige an dieser Stelle keine ausführlichen Literatur-Angaben zu machen, auch nicht in eine Untersuchung der Frage einzutreten, ob es die Pyrexie allein oder vorzugsweise ist, welcher wir die Heilwirkung zuzuschreiben haben. Immerhin beweist der Umstand, dass bei Heilungen bestehender Geisteskrankheiten (wenn jene überhaupt zur Beobachtung kamen), welche sich ebenso an Typhus wie an Erysipel wie an Pneumonie usw. anschlossen, es doch vorzugsweise das Fieber, das pyrogenetische Moment, sein muss, welches das therapeutische Agens darstellt. Diese Ueberlegung war es, welche verschiedene Forscher veranlasste, nach fiebererzeugenden Mitteln zu suchen, um Natur und Zufall

nachzuahmen. Zunächst waren es deutsche und französische Forscher, welche durch eine künstlich erzeugte länger dauernde Eiterung Psychosen zu beeinflussen versuchten. An die Stelle des Eiterungsprozesses setzten andere später die Vaccination, wieder andere suchten das nach Transfusion von Blut auftretende Fieber in der gedachten Weise zu benutzen.

Der Erste, der den direkten Weg einschlug, Infektionskeime zur Erzeugung von Fieber bei Geisteskranken zu verwenden, war Rosenblum in Odessa, dessen angeblich sehr günstigen Erfolge Oks mitteilte. Rosenblum erzeugte Febris recurrens und es sollen von 22 Fällen 8 vollständige Heilung, 8 eine wesentliche Besserung gezeigt haben.

Wagner v. Jauregg sprach sich 1887 über „die Zulässigkeit und Möglichkeit der therapeutischen Impfung“ aus; 1895 begann er mit Versuchen mit Tuberkulin Koch. Sein Assistent Boeck berichtete über die Ergebnisse der Anwendung von Tuberkulin und von Bacillus pyocyaneus. Gegen die volle Beweiskraft einzelner von Boeck als geheilt bezeichneter Fälle wandte ich schon früher (1897) ein, dass jene Krankheitsformen, welche Boeck als Amentia bezeichnet hatte, deshalb weniger geeignet erschienen, die therapeutische Wirksamkeit der Hyperpyrese zu erhärten, weil gerade diese akuten Geistesstörungen eine im allgemeinen gute Prognose bieten. Bei der Unklarheit, welche in der psychiatrischen Nomenklatur herrscht, musste man sich allerdings zuerst darüber einigen, ob eine Amentia von allen Autoren anerkannt wird und ob wir bei der Diagnose einer solchen stehen bleiben dürfen, wenn sie jahrelang dauert und deutliche Zeichen geistiger Schwächezustände, also die einer sekundären Demenz darbietet. Diesen Einwänden suchte Binswanger (Jena) zu begegnen, indem er vorzugsweise solche Kranken wählte, bei denen die Dauer und die Entwicklung ihres Leidens einen günstigen Ausgang nicht oder kaum annehmen liess. Binswanger und sein Assistent Berger wandten zunächst Deutero-Albuminosen an. Eine Reihe auffallender Heilungen schwerer chronischer Psychosen im Anschluss an eine in seiner Klinik aufgetretene Typhus-Epidemie brachte ihn dann zu der Idee, Reinkulturen von Bacterium coli zu verwenden (wegen seiner Verwandtschaft mit dem Bacterium typhi).

Ueberlegungen, welche ich auf Grund eingehender Studien des Typhus abdominalis anstellte, veranlassten mich, mit Zustimmung Binswanger's, abgetötete Kulturen von Typhus-Bakterien zur Erzeugung von Fieber zu verwenden. Das damals verwandte Präparat, welches zuerst bei Tieren (Kaninchen und Meerschweinchen) erprobt und selbst in enormen Dosen sehr gut vertragen wurde, wurde in folgender Weise hergestellt:

Von einer nicht zu frischen Typhus-Stichkultur wurde in ein Bouillon-Röhrchen überimpft. Das Röhrchen blieb 24 Stunden im Brutofen. Dann wurde in eine beliebige Anzahl Eprouvetten, die bis zum  $\frac{1}{3}$  bis  $\frac{1}{4}$  Teil mit Bouillon gefüllt waren, je eine Platinöse voll übertragen. Diese Röhrchen kamen wieder 24 Stunden in den Brutschrank. Hierauf wurde in jedes mittels sterilisierter Pipette 2 Tropfen Formalin gegeben, wodurch die Kulturen abgetötet wurden. Nunmehr wurden die Röhrchen gut umgeschüttelt und auf 12 bis 24 Stunden in die Dunkelkammer gebracht. Am Boden der Eprouvette lagen in Gestalt einer gelbweissen Wolke die toten Bazillenleiber, darüber schichtete sich die Bouillon, die, wenn kein Weiterwachsen stattfand, also alle Bazillen abgetötet waren, keine Trübung zeigen durfte.

Dieses von Gärtner (Jena) hergestellte Präparat war ausserordentlich wirksam. Es gelang damit Temperaturen bis 40,5 zu erzeugen. Die geringe Zahl der von mir beobachteten Fälle erlaubte keine weitgehenden Schlüsse auf die Wirksamkeit dieser Behandlungsmethode zu ziehen. Immerhin bot sie sehr interessante Resultate und veranlasste mich, die Versuche später in ausgedehnterem Masse wieder aufzunehmen, wobei es sich jedoch herausstellte, dass es nicht mehr gelang, mit abgetöteten Typhus-Kulturen, die ich aus einem anderen Institut bezog, Fieber zu erzeugen. Zu gleicher Zeit und nachher wurden die von Wagner begonnenen Untersuchungen von ihm und von Pilcz fortgeführt, wobei stets Tuberkulin Koch zur Anwendung kam. Andere wandten das nukleinsaure Natron (Donath, Fischer, Kraepelin) an und zwar vorzugsweise bei der progressiven Paralyse. — Mangels eines wirksamen Typhus-Kulturen-Präparats ging ich auch zur Anwendung des Tuberkulins über. Die Erfolge, welche ich mit dem Jenenser Präparat erzielte, habe ich, soweit Höhe, Dauer und Verlauf des Fiebers in Betracht kommt, bisher nicht wieder erreichen können. Besonders fiel mir auf, dass, wie auch Pilcz berichtet hat, Fälle von Katatonie und Demantia praecox gar nicht oder nur schwach auf das Tuberkulin-Präparat reagierten. (Donath teilte jüngst bezüglich seiner Methode hiervon abweichende Resultate mit.) Ohne mich in Hypothesen ergehen zu wollen, kann man hieraus vielleicht schliessen, dass bei diesen Kranken eine Stoffwechselstörung vorhanden ist, die das Auftreten einer Pyrexie verhindert oder dass in dem Blute dieser Kranken vorhandene Toxine auf das Wärmecentrum hemmend einwirken.

Während ich mich noch im Jahre 1897 anlässlich der Mitteilung der an der Binswanger'schen Klinik gewonnenen Erfahrungen gegen völlig ab sprechende Kritik zu wenden hatte und Unterstützung ausser bei meinem damaligen Chef nur bei Hitzig und Pick fand, sehen wir heute die

Berechtigung, mit den Bestrebungen fortzufahren, anerkannt. Im Jahre 1912 konnte ich in Kiel auf therapeutische Erfahrungen hinweisen, welche ein Fortschreiten auf diesem Wege aus praktischen wie wissenschaftlichen Gründen empfehlen. Der uns durch den Tod leider so früh entrissene Cramer hatte sich auf meinen Rat entschlossen, die Tuberkulin-Therapie bei Paralytikern in seiner Klinik zu erproben. In Jena wird sie seit längerer Zeit geübt, wie ich einer freundlichen Mitteilung Binswanger's entnehme.

Die Methodik, wie ich sie seit vielen Jahren erprobte und an anderer Stelle ausführlich mitteilte, möchte ich hier mit Rücksicht auf den mir zur Verfügung stehenden Raum nicht wiederholen. Ich verweise auf meine Mitteilungen in der Münchener Medizinischen Wochenschrift 1912 Nr. 38 und möchte nur neuerdings davor warnen, mit einer höheren Dosis als mit 0,0005 zu beginnen, um festzustellen, dass keine latente Tuberkulose vorhanden ist. Tritt auf diese Probeinjektion kein Fieber auf, so verabfolge ich nach 24 Stunden 0,001. Sehr häufig beobachtet man, dass auf die weiteren Injektionen in der Dosis von 0,005, 0,01 bis 0,04 Fieber bis 39° auftritt, während die späteren viel höheren Dosen von 0,1 bis 0,6 und mehr wirkungslos bleiben.

Bei einer Wiederholung der pyrogenetischen Behandlung muss abermals mit den kleinen Dosen begonnen werden unter Berücksichtigung einer etwa vorhandenen Anaphylaxie.

Ueerblicke ich die von anderen Autoren und mir gesammelten Erfahrungen, so möchte ich das bisherige Ergebnis folgendermassen zusammenfassen.

Die pyrogenetische Behandlung ist wissenschaftlich begründet durch die allgemein bekannte Tatsache, dass Psychosen durch interkurrente fieberhafte Erkrankungen wiederholt in auffallend günstiger Weise beeinflusst wurden und werden. Sie ist praktisch begründet durch die Erfolge, welche von verschiedenen Autoren mehr oder minder unabhängig von einander berichtet wurden und durch die Ergebnisse, wie ich sie oben flüchtig dargestellt habe. Die Zahl dieser ist noch keine grosse, weil absichtlich nur sehr schwere, und in der Hauptsache nur Fälle von progressiver Paralyse für die Behandlung gewählt wurden. Ausserdem ist sie bisher nur von wenigen zur Anwendung gebracht worden, obwohl die Erzeugung einer Pyrexie mit Alt-Tuberkulin nach den übereinstimmenden Berichten unter Anwendung entsprechender Kautelen unbedenklich erscheint. Zu letzteren gehört vorzugsweise Anwendung strenger Asepsis und Ausschluss jener Kranken, welche an erheblichen Nieren- oder Herzstörungen leiden. Ich stehe jedenfalls auf dem Standpunkt, dass die pyrogenetische Behandlung eine grosse Be-

deutung erlangen kann, wenn es erst gelingt, uns ein Präparat zu verschaffen, welches hohes Fieber erzeugt, genau dosierbar ist, ausser dem Fieber keine gefährlichen Nebenerscheinungen macht und vor allem, wenn es derart wirkt, dass eine febris continua mit nicht zu starken Remissionen erzielt wird. Letztere Forderung erfüllt das Tuberkulin nicht.

Rienecker sprach sich dahin aus, dass der Grad der günstigen Veränderung im geraden Verhältnis zur Intensität des Fiebers zu stehen scheint. Das Fieber bewirkt selbst bei langdauernden chronischen Fällen psychische Klärung, aber mit Aufhören desselben tritt der alte Zustand ganz oder teilweise wieder ein. Auch ich beobachtete bei einer chronischen Paranoia, welche an schwersten, schreckhaften Halluzinationen litt, wodurch sie in dauernder tobsüchtiger Erregung gehalten wurde, dass sie nach Eintritt des auf die Infektion folgenden Fiebers während der Dauer desselben vollständig klar und geordnet wurde. — Rienecker stellte mit Zuhilfenahme des Prinzips der mechanischen Wärme-Theorie und des Gesetzes von der Erhaltung der Kraft folgende Hypothese auf:

„Die Ursache der im Fieber auftretenden geistigen Klärung soll vornehmlich die gesteigerte Körperwärme sei. Sind die primären Psychosen fast ausnahmslos und die sekundären zum grossen Teil in gestörten Leitungsverhältnissen begründet und stellt man sich diese Leitungs-Anomalien als krankhaft vermehrte Widerstände und Hemmungen vor, die wie eine Belastung wirken können, so liegt die Annahme ziemlich nahe, dass eine gänzliche oder teilweise Transformation der hier wirk-samen Kräfte in eine andere Tätigkeitsform, d. h. in Wärme, entlastend und befreiend, die Leitungswiderstände beseitigend, wirken könne, worauf die nur latent gewesenen normalen Seelentätigkeiten wieder zur Aeusserung gelangen können.“ — Fiedler zitiert eine Arbeit von Daquin, worin es heisst: Psychosen werden geheilt „par une fièvre continue“. Aehnlich drückte sich Pinel aus, indem er sagte: Psychische Störungen wurden beseitigt „par un long accès de fièvre“. — Fiedler hält die Tatsache für erwiesen, dass Psychosen durch interkurrente fieber-hafte Krankheiten oft geheilt, bezüglicherweise dauernd gebessert werden, und zwar um so eher und um so häufiger, je intensiver das somatische Leiden und je günstiger die Prognose der Psychose an und für sich ist. Es ist schwer zu sagen, wie wir uns den Vorgang der Heilung zu denken haben. Das Hauptmoment liege wohl in der veränderten Ernährung des Gehirns, indem entweder dem blutarmen Gehirn durch das Fieber mehr Blut zugeführt oder dieses in einen Zustand der Anämie versetzt werde. Letzteres scheint besonders oft bei schweren Typhen der Fall zu sein. Wir könnten uns vorstellen, dass die Ernährung wieder reguliert,

die Resorptionsfähigkeit der Blut- und Lymphgefäße wieder hergestellt wird, dass seröse oder sulzige Massen aufgesaugt, dass die Druckverhältnisse in den Gefässen andere werden. Auch die andere Möglichkeit wäre in Betracht zu ziehen, dass obsoletе Blutbahnen wieder durchgängig werden, dass sich neue Gefässschlingen bilden und in weniger versorgte Gebiete die Ernährung übermitteln. Vielleicht spielen auch, besonders bei Typhus, die ausgewanderten weissen Blutkörperchen bei der Regeneration untergegangener Hirnelemente eine gewisse Rolle, vielleicht auch geht im Gehirn ein der „Mauserung“ ähnlicher Prozess während und nach schweren Krankheiten vor sich und bewirkt auf diese Weise eine Besserung. (Hirsch-Hirschfeld.) —

Seit der Zeit, da diese Autoren lebten und wirkten haben sich unsere Anschauungen über Entstehung und Verlauf der Psychosen zum Teil sehr geändert. Die Ergebnisse der neueren Forschungen über innere Sekretion, über Fermente und Hormone usw. beginnen auch für die Psychiatrie Bedeutung zu gewinnen. Die Beobachtungen und die hieraus gezogenen Schlüsse, wie ich sie oben von Rienecker, Pinel u. A. angab, sind aber dadurch nicht hinfällig geworden. Sie erhalten vielmehr durch einzelne Ergebnisse der pyrogenetischen Behandlung eine neue Stütze. (Hyperleukozytose, Donath u. A.)

Ich habe oben erwähnt, dass in der Hauptsache progressive Paralyse und andere paraluetische Erkrankungen schwerer Art der Fieberbehandlung unterzogen worden sind. Da ist es notwendig, die Frage aufzuwerfen, ob es sich empfiehlt, die antiluetiche Behandlung mit der pyrogenetischen zu kombinieren. Eine grosse Zahl von Forschern hat die Einwirkung des Salvarsans auf paraluetiche Erkrankungen des Zentralnervensystems studiert. In jüngster Zeit hat Raecke seine Erfahrungen mitgeteilt, die sehr beachtenswert erscheinen. Ich glaube, dass die Kombination der Salvarsan-Quecksilber-Jod- und der pyrogenetischen Behandlung zu empfehlen ist. Ich gehe in folgender Weise vor:

Begonnen wird mit der Salvarsan-Behandlung und zwar mit der Dosis von 0,1 Alt-Salvarsan intravenös; wird dieselbe gut vertragen, so folgt nach 4—5 Tagen eine zweite mit 0,2; nach entsprechender Pause wird diese Dosis wiederholt oder zu 0,3 aufgestiegen, hierauf folgt 0,4, bis 3 oder 4 g Salvarsan verabfolgt worden sind. Danach beginnt die oben beschriebene pyrogenetische Behandlung, welche 4 bis 8 Wochen dauert.

Acht Tage nach der letzten Einspritzung und wenn die Temperatur unter 37° geblieben war, wird eine zweite Salvarsan-Serie verordnet. Die in den nächsten Monaten bzw. Jahren vorzunehmende Weiterbehand-

lung gehört nicht in den Rahmen dieser Arbeit; ist ausserdem durch die zahlreichen Arbeiten über die Behandlung paraluetischer Prozesse mit Salvarsan und Quecksilber bekannt. In jenen Fällen, in denen Salvarsan nicht vertragen wird (ich habe in der letzten Zeit 2 solche Fälle beobachtet) oder kontraindiziert ist, beginne ich gleich mit der pyrogenetischen Behandlung und lasse auf dieselbe eine Behandlung mit Quecksilber folgen; niemals wende ich beide Methoden gleichzeitig an.

Von manchen Seiten wurde und wird über die Hoffnungslosigkeit der Therapie in der Psychiatrie geklagt. Sicherlich sind wir von einer kausalen Therapie noch weit entfernt; und wer seit langer Zeit an einer Methode arbeitet, auf die er seine Hoffnungen setzt und die ihm dadurch lieb geworden ist, ist nicht der objektivste Kritiker. Immerhin glaube ich nicht nur deshalb an spätere und bedeutsamere Erfolge der pyrogenetischen Behandlung, weil ich an sie glauben will, sondern weil mir die bisher erzielten Erfolge weiterer Arbeit wert erscheinen.

---