

## VI.

Aus der psychiatrischen Universitätsklinik zu Frankfurt a. M.  
(Direktor: Geheimrat Prof. Dr. Sioli).

### **Die Therapie der Paralyse.**

Von

**R. Weichbrodt.**

---

Die Therapie der Paralyse ist bisher ein ungelöstes Problem. Die Krankheit schreitet unaufhaltsam fort und führt mit geringen Ausnahmen in 3—5 Jahren zum Tode. Man müsste sich nach den zahlreichen therapeutischen Misserfolgen mit der Unheilbarkeit der Krankheit abfinden, wenn nicht die Natur uns ab und an zeigte, dass auch ohne jede Beeinflussung Stillstände und Besserungen bei dieser Krankheit auftreten, die mitunter jahrelang anhalten und eine Heilung vortäuschen können; bei dem viel zitierten Fall von Halbins hielt die Remission 14 Jahre an, und der Fall von Alzheimer hatte eine Krankheitsdauer von 32 Jahren. Kurzdauernde Besserungen treten sogar in 10 pCt. der Fälle auf, meist bei Kranken mit akuten Exazerbationen. „Die Remissionen werden am häufigsten beobachtet in der maniakalischen Form der Paralyse“, sagt schon Mendel. Theoretisch liesse sich sehr wohl denken, dass eine solche Besserung dauernd bleiben könnte, und auch vom pathologisch-anatomischen Standpunkt aus ist, wie Spielmeyer im Mai 1912 in Kiel ausgeführt hat, die Heilungsmöglichkeit der Paralyse nicht auszuschliessen. Selbstverständlich könne es sich nur um eine Heilung mit Defekt handeln, jedoch würden gerade die noch in späten Stadien beobachteten guten Remissionen lehren, dass das Zentralorgan auch bei diesem diffusen Prozess über eine weitgehende Kompensationsmöglichkeit verfüge; manche Veränderungen akuter Art dürften wohl auch reparabel sein, wie z. B. gewisse Zellerkrankungen.

Von solchen dauernden Besserungen berichtet auch Nonne. Nach den drei von ihm mitgeteilten Fällen erscheint ihm der Schluss berechtigt, dass die Symptome der Dementia paralytica, soweit sie uns heute in ihren klinischen, serologischen, physikalischen und chemischen Befunden bekannt sind, verschwinden können, dass man somit auch

praktisch die Möglichkeit der Heilung einer Paralyse zugeben müsse. Nonne meint auch, wir hätten erfahren, dass eine Paralyse sehr lange „inzipient“ und sehr lange „imperfekt“ sein könne, sowie dass auch ein Fall, der denkbar „typisch“ und weit vorgeschritten wäre, in ein Remissionsstadium treten könne, das der Heilung nahe komme und das lange Jahre dauern könne und praktisch das Individuum zur Berufsausübung wieder zurückführe.

Es liegt nahe, die Remissionen bei der Paralyse mit den biologischen Eigentümlichkeiten des Syphilerregers in Zusammenhang zu bringen. Nachdem Schaudinn die *Spirochaeta pallida* als Erreger der Syphilis entdeckt, und nachdem Wassermann mit seinen Mitarbeitern die Syphilisreaktion gefunden hatte, mit deren Hilfe der einwandfreie Beweis der Behauptung: „ohne Syphilis keine Paralyse“ gelang, kam die Entdeckung Noguchi's, der in Schnittpräparaten von paralytischen Gehirnen und später mit Hilfe des Dunkelfeldes Spirochäten nachweisen konnte. Ehrlich erklärte sich damals die Remissionen bei Paralyse so, „dass die im Gehirn vorhandenen Spirochäten, wenn sie eine gewisse Wucherungsintensität erreicht haben, schliesslich einen potenten Antikörper auslösen, der mehr oder weniger die im Gehirn vorhandenen Spirochäten abtötet und so eine scheinbare Heilung, die Remission, einleitet. Eine Neuerkrankung folgt dann, wenn die vereinzelt zurückbleibenden Spirochäten sich dem Antikörper angepasst haben und so eine neue Propagation gewinnen. Auf diese Weise kann man sich das Wesen der Remissionen klar machen und wird auch verstehen, warum man in einem grossen Teil der Fälle von Paralyse keine Spirochäten findet, man hat eben dann die Untersuchung in dem spirillolytischen Intervall untersucht.“

Durch Jahnelt's weithin beachtete Arbeiten, dessen Methode im Gegensatz zu der Noguchi's überall Nachprüfungen ermöglicht, wissen wir nun, dass der Sitz der Spirochäten ausschliesslich die Grosshirnrinde und die ihr homologen Zentralganglien sowie die Rinde des Kleinhirns ist, und dass die Verteilung der Spirochäten in der Grosshirnrinde mit der schon früher festgestellten Verbreitung des paralytischen Rindenprozesses im engsten Zusammenhang steht. Nach Jahnelt's Ansicht sind auch die paralytischen Anfälle durch eine schubweise Vermehrung der Spirochäten zu erklären, die nach den Anfällen dann rasch wieder zugrunde gehen. Die Remissionen würden sich wohl so erklären lassen, dass die meisten Spirochäten zugrunde gegangen sind und die wenigen übrig gebliebenen sich in einem Ruhezustande befinden. Dass die Spirochäten an manchen Stellen des Körpers jahrelang ruhen können, diese Annahme kann durch einzelne Tatsachen, z. B. den Befund von Spirochäten in längst vernarbten Primäraffekten gestützt werden. Dieses

lange Bestehenbleiben einzelner Individuen steht in schroffem Gegensatze zu der kurzen Lebensdauer der Hauptmasse der Krankheitserreger. Ob das Ruhen der Spirochäten so zu verstehen wäre, dass diese jahrelang an einem Orte liegen könnten, ohne zugrunde zu gehen, aber auch ohne sich zu vermehren, indem sie eine Art Dauerschlaf halten, oder aber ob an einer Stelle zwischen der Vermehrung der Spirochäten und dem Zugrundegehen derselben eine Art Gleichgewichtszustand bestehe, wüssten wir nicht. Auch Raecke nimmt an, dass die Spirochäten jahrelang untätig liegen können: „man könnte sich vorstellen, dass bereits im Sekundärstadium der Eintritt (der Spirochäten ins Gehirn) auf dem Blutwege erfolgt war, dass aber die Erreger damals keinen geeigneten Nährboden fanden, meist zugrunde gingen und nur an einzelnen Stellen im Gewebe untätig liegen blieben, bis sie nach Jahren infolge einer Umstimmung des Gewebes im Sinne Neisser's ihnen zusagende Bedingungen fanden, sich örtlich zunächst stark vermehrten und dann diffus weiter verbreiteten.“

Dieselbe Ansicht vertritt Hauptmann. „Wir müssen . . . annehmen, dass im Sekundärstadium der Lues das syphilitische Virus eine allgemeine Verbreitung im gesamten Organismus erfährt, und dass auch das Zentralnervensystem keine Ausnahme bildet. Es ist ja unter der Voraussetzung der Verschleppung der Spirochäten vom Primäraffekt aus auf dem Blutweg auch durchaus nicht verständlich, warum nicht auch Gehirn und Rückenmark Lueserreger beherbergen sollten.“ Weiter heisst es in derselben Arbeit: „es gibt aber Spirochäten, die, nachdem nun einmal im Sekundärstadium ihre allgemeine Verbreitung durch den gesamten Organismus stattgefunden hat, aus dem Nervensystem nicht wieder verschwinden.“ Schon vor diesen Autoren, im Jahre 1912, sprechen Swift und Ellis dieselbe Vermutung aus. „Es ist bei menschlicher und experimenteller Syphilis gut bekannt, dass die Spirochäten ruhend in den Geweben liegen können, ohne eine entzündliche Reaktion hervorzurufen. Spirochäten sind in den verschiedenen Geweben des Körpers gefunden worden, welche weder Zeichen von Krankheit noch zur Zeit der Untersuchung Erscheinungen von Gewebsreaktionen aufwiesen. Vielleicht wird während der sekundären Periode die Saat gesät, welche die spätere Entwicklung von Krankheiten des Gehirns und Rückenmarks verursacht.“

Vielleicht gibt es auch Dauerformen der Spirochäten, die uns noch nicht bekannt sind. Jedenfalls werden diese für die Pathologie der Syphilis so hoch bedeutsamen Fragen, wie Jahnelt sehr richtig ausführt, erst durch weitere Studien der Lebensbedingungen der *Spirochaeta pallida* geklärt werden können.

Wir wissen aber schon jetzt, dass wir bei der Paralyse uns nur dann einen therapeutischen Erfolg versprechen können, wenn es uns gelingt, den Spirochäten im Gehirn beizukommen; und nur wenn wir eine Vermehrung der Spirochäten verhindern können, dürfen wir mit einer Remission oder einem Stillstand rechnen. Alle therapeutischen Eingriffe müssen deshalb vorerst von dem Gesichtspunkte aus betrachtet werden, ob durch sie direkt oder indirekt eine Schädigung der Spirochäten möglich ist.

Dass bei der Paralyse wie bei jeder unheilbaren Krankheit alle möglichen und unmöglichen Mittel versucht worden sind, darf uns nicht weiter verwundern; so erwarteten Winn, Robertson u. a. von der Digitalis bei längerer Anwendung spezifische Wirkungen, Voisin nur im Anfangsstadium der Krankheit. Besonders hat Albers der Digitaliswirkung in der Psychiatrie seine Aufmerksamkeit geschenkt, und er kommt 1857 zu dem Urteil, dass die Digitalis nur in den Irreseinsformen anwendbar und von entschiedenem Nutzen sei, denen eine entzündliche Hirnreizung, besonders von den nervösen Häuten aus, zu Grunde liege. Aber schon 1852 wies Ellinger, um nur einen zu nennen, auf die Nutzlosigkeit der Digitalis bei Paralyse hin.

Sehr gelobt wurde eine Zeitlang die Nux vomica, die Girard 1853 sehr empfahl; das Mittel wurde dann vergessen, aber 1864 von O. Müller auf der Naturforscherversammlung in Giessen wieder sehr warm in Erinnerung gebracht. Von Oebicke, Schüle, Krafft-Ebing u. a. wurde Chinin, von Winslow und Flemming Zincum aceticum, von Platonow, Brunst, Meynert Bromsalze, von Foville, Voisin, Girma Ergotin, von anderen Opiumpräparate, Eisen usw. zur therapeutischen Beeinflussung der Paralyse vorgeschlagen. Eine dominierende Stellung in der Therapie nahmen eine Zeitlang der Tartarus stibiatus und das Argentum nitricum ein. Die Brechweinsteinsalbe wurde oft eingerieben bis zu allgemeiner entzündlicher Schwellung der Kopfhaut und gangränöser Zerstörung der Weichteile an der Stelle der Einreibung. Mitunter wurden auch Knochenteile zerstört. Eine sehr gute Schilderung über diese Behandlungsart finden wir bei Pelman „Erinnerungen eines alten Irrenarztes“: „Das Verfahren war folgendes: Zunächst wurde auf der Höhe des Scheitels, und zwar gerade dort, wo sich die Naht des Scheitels mit der Stirnnaht begegnet, ein talergrosses Stück ausrasiert und mehrmals täglich mit einer starken Quecksilber-salbe eingerieben. Dies wurde solange fortgesetzt — etwa 3 bis 5 Tage — bis die Haut des Schädels aufgetrieben, die Augen geschwollen und das Gesicht bis zur Unkenntlichkeit verstrichen war. Dann wurden die Einreibungen eingestellt und die Einreibungsstelle mit feuchtwarmen

Breiumschlägen behandelt. Mittlerweile war das eingeriebene Stück der Kopfhaut schwarz und brandig geworden und fing an, sich unter dem Einflusse der warmen Umschläge loszulösen, bis man es mit der Pinzette fassen und herausnehmen konnte. War die Einreibung gut gemacht, und in jenen Tagen war das durchweg der Fall, dann war das Loch scharfrandig wie mit dem Meissel ausgestemmt und man sah auf dem Grunde den blanken Schädel mit seinen verschiedenen Nähten freiliegen. Die Heilung der Wunde dauerte eine längere Zeit. Zunächst stiess sich die der ernährenden Knochenhaut beraubte äussere Schädelplatte ab, und die Einwirkung der Salbe war so gewaltig, dass ihr nicht selten die innere Schädelplatte folgte. Die harte Hirnhaut lag alsdann frei, ohne jeden weiteren Schutz, und man konnte ihr Pulsieren sehen. Wenn dann ein solcher Kranker in Streit mit seiner Umgebung geriet und es zu Handgreiflichkeiten kam, dann konnte man sich, und zwar mit Recht, der Besorgnis nicht verschliessen, dass ein unglücklicher Schlag das schlecht geschützte Gehirn treffen und dem ganzen Kurverfahren ein vorzeitiges Ende bereiten würde. Es ist mir bis auf den heutigen Tag eigentlich unerklärlich, dass dergleichen nie vorgekommen ist, und ebenso, dass mit dem ganzen, unglaublich rohen und jeder chirurgischen Vorsicht baren Verfahren kein direkter Schaden verbunden war. Wohl befanden sich die Kranken während der Schwellung recht schlecht und waren schwer krank, mit der Abschwellung des gewaltigen Oedems aber kehrte auch ihre Unruhe und ihr Wohlbefinden wieder, und von einer Sepsis, für die bei der absolutesten Vernachlässigung jeder antiseptischen Massregel es an einem hinreichenden Grunde wahrlich nicht gemangelt hätte, haben weder ich noch ein anderer jemals etwas gesehen“. L. Meyer will durch eine derartige Behandlung 8 von 15 Paralytikern geheilt haben. Der Tartarus stibiatus (weinsaures Antimonykalium) gehört zu den löslichen Antimonverbindungen; schon im 15. Jahrhundert wurde er von dem Benediktinermönch Basilius Valentinus als 8. Weltwunder zur Kenntnis gebracht. Das Mittel wurde später derart viel gebraucht, dass die Pariser Akademie 1560 sich dagegen aussprach, aber ohne Erfolg. Unter diesen Umständen ist es nicht verwunderlich, dass das Mittel auch bei den Paralytikern verordnet wurde. Friedrich sagt sogar vom Brechweinstein, er beherrsche als das souveräne Mittel die Geisteskrankheiten. Die damals beobachteten Besserungen werden heute von den Anhängern der Fiebertherapie den durch das Mittel entstandenen Eiterungen zugeschrieben. Wenn man aber bedenkt, dass die Wirkungen der Antimonverbindungen auf den tierischen Organismus der Art nach die gleichen wie des Arsenik sind, nur dem Grade und der Aufeinanderfolge der Ein-

wirkungen nach verschieden (Meyer und Gottlieb), so wird man unter Umständen auch auf das Mittel selbst die eventuellen Besserungen zurückführen können. In neuerer Zeit hat vor allem Uhlenbuth die Wirkungen der Antimonpräparate auf die Spirochäten studiert. In seiner Arbeit, die er mit Hügel zusammen veröffentlicht, heisst es: „unter einer Anzahl organischer Antimonpräparate haben sich also nach unseren bisherigen Versuchen folgende Präparate als wirksam bei Hühnerspirillose erwiesen: das azetyl-p-aminophenylstibinsäure Natrium, das benzolsulfon-p-aminophenylstibinsäure Natrium, das p-urethanophenylstibinsäure Natrium. Die 3 Präparate haben sich auch bei Heilversuchen bei experimenteller Kaninchensyphilis als wirksam erwiesen; Heilversuche, die wir mit dem p-urethanophenylstibinsäuren Natrium bei menschlicher Syphilis anstellten, waren ebenfalls von Erfolg begleitet, jedoch stand die Wirkung dieser Antimonpräparate der Wirkung unserer Quecksilberpräparate nach“. Bei der geringen Wirksamkeit dieser Präparate auf die Tierlues erschienen Versuche bei Paralyse damit wenig versprechend, weshalb wir davon Abstand nahmen.

Auch dem *Argentum nitricum*, das sich noch bis auf unsere Tage in der Tabestherapie gehalten hat, wird man heute nicht von vornherein jede Wirkung in der Paralysetherapie absprechen dürfen, wenn man bedenkt, wie gut nach neueren Erfahrungen Silberpräparate auf Spirochäten wirken. In der Arbeit von Kolle und Ritz heisst es: „Die Wirkung des Silbers auf die Kaninchensyphilome ist geradezu elektiv bzw. spezifisch. Es kann sich daher bei den antisiphilitischen Effekten der Silberverbindungen nicht um Wirkungen handeln, wie sie in physiologischer bzw. toxikologischer Hinsicht fast allen Metallen gemeinsam sind und als Protoplasmareizung in kleinen, als Protoplasmavergiftung in grösseren Dosen bezeichnet werden können. Es sprechen manche experimentellen Beobachtungen, namentlich das langsame Verschwinden der Spirochäten dafür, dass die Wirkung des in Blut und Säften gelösten, lange im Körper vorhandenen Silbers in erster Linie eine entwicklungshemmende ist. Die Silberverbindungen verhindern die Vermehrung der Spirochäten, bei denen man nach den bei Trypanosomen gemachten Beobachtungen annehmen kann, dass sie dem physiologischen Tode verfallen“. Unsere Versuche mit Silberpräparaten sollen erst weiter unten näher angeführt werden.

Nicht unbeachtet sollen auch die Versuche mit Goldpräparaten bleiben. Schon in der Mitte des 19. Jahrhunderts gab Chrestien gegen Lungentuberkulose und Lues 4—6 mg *Aurum cyanatum* mehrmals täglich innerlich. Im Jahre 1892 haben dann Boubila, Hadjes und Cossa *Aur. natr. chlorat.*, das als Antiluetikum bekannt war, bei

Paralytikern in Dosen von 2 mg bis 1 cg versucht. In neuerer Zeit haben dann Bruck und Glück mit Aur. kal. cyanat. bei Tuberkulose und Lues Versuche angestellt, sie gaben bei Erwachsenen jeden 2. bis 3. Tag 2—5 cg., und zwar bis zu 12 mal. Das Präparat wurde gut vertragen, und die Autoren hatten den Eindruck, dass es gut auf Lues wirke. Die Angaben der beiden Autoren hat Grünberg nachgeprüft, und er kommt bei seinen wenigen Versuchen zu dem Schluss, dass das Präparat höchst wahrscheinlich ein sehr brauchbares Mittel gegen Lues sei. Wir kamen bisher noch nicht dazu, die Wirkungen des Präparates bei Paralytikern zu erproben. Kolle und Ritz stellten an Kaninchen-syphilis fest, dass die Heildosis am Kaninchen pro kg 0,02 g für Goldchlorid wäre, die toxische Dosis aber schon bei 0,04 g läge, ähnlich wären die Verhältnisse für kolloidales Gold. Aus diesen Arbeiten geht also hervor, dass Goldpräparate auf die Syphiliserreger wirken.

Dass man auch durch den Aderlass, der ja früher ein Allheilmittel war, einen günstigen Erfolg bei Paralyse gesehen haben wollte, soll nicht unerwähnt bleiben, schon 1826 empfahl Calmeil diese Methode. Auch durch die Anwendung von Eis und kaltem Wasser wollte man Erfolge gesehen haben, Hitzig u. a. bemerkten günstige Einflüsse durch die Galvanisation des Kopfes. Marinesco versuchte die Radiotherapie; von 10 Fällen sollen nur 2 keine Besserung gezeigt haben. Bei einem Kranken schwand sogar die positive Wassermannreaktion im Liquor. Die günstige Wirkung der Therapie führte Marinesco auf eine spezielle Einwirkung der Strahlen auf die Neubildung der Gefäße und der Plasmazellen zurück. Shaw und Tuke wollten durch chirurgische Eingriffe am Schädel Besserungen erzielt haben; kurz es gab kaum etwas, was nicht bei der Paralyse versucht wurde.

Einige, die die Leistungsabnahme mancher Stoffwechselorgane bekämpfen wollten, schlugen eine Organotherapie vor. So gab Spengler neben einer antisiphilitischen Kur Schilddrüsenpräparate, und er will in 2 Fällen Heilung erzielt haben. Peritz, der die Paralyse auf eine Verarmung des Organismus an Lezithin zurückführte, gab den Paralytikern Lezithin und will in 50pCt. deutliche Besserungen gesehen haben. Schukow, der an 40 Fällen Nachprüfungen anstellte, will nur im Initialstadium körperliche, keine psychischen Besserungen beobachtet haben; gar keinen Erfolg sah Subow.

Von dem Grundgedanken ausgehend, dass die Paralyse eine Krankheit infektiös toxischer Natur sei, wollten italienische und später schottische Forscher durch Antitoxine dieser Krankheit beikommen. Bruce war der Ansicht, dass die Paralyse infolge von Vergiftung durch Toxine entstehe, die vom erkrankten Magendarmkanal aus in den

Körper gelangen. Irgend eine Serumbehandlung sei daher die einzig geeignete Therapie. Er injizierte 8 Paralytikern das Serum von in Remissionen befindlichen Paralytikern, 3 von den so behandelten besserten sich so weit, dass sie ihre Beschäftigung wieder aufnehmen konnten. In anderen Fällen gab er den Paralytikern abgetötete Kulturen von *Streptococcus pyogenes* und sah auch dabei einen günstigen Einfluss. Ähnlicher Ansicht war Robertson, der in die Zerebrospinalflüssigkeit der Paralytiker einen *Bacillus paralyticans* entdeckt haben wollte. Er glaubte mit dem von ihm gefundenen Bazillus bei Tieren Antikörper erzeugen zu können, die die Paralyse beeinflussen müssten. O'Brien schloss sich dieser Ansicht an. Im Jahre 1909 schlugen Browning und Mc Kenzie vor, Paralytikern das eigene Serum in den Zerebrospinalraum zu injizieren, durch die Undurchlässigkeit der zerebrospinalen Membranen kämen die immunisierenden Substanzen des Blutes sonst nicht ins Gehirn.

An dieser Stelle sollen noch die Kochsalzinfusionen nach Donath erwähnt werden, der durch diese Behandlungsart die giftigen Stoffwechselprodukte ausschwemmen wollte. Er wurde durch Sahli's Behandlung der Urämie darauf gebracht. Donath gibt in Zwischenräumen von 3—4 Tagen 500—1000 ccm seiner Kochsalzinfusion, wobei Temperatursteigerungen bis zu 40° auftreten können. Obersteiner und Pilcz sahen bei dieser Behandlungsart ebenfalls mitunter Besserungen, da diese Behandlungsart aber auch Fieber bis zu 40° zu erzeugen vermag, soll auf sie noch bei der Abhandlung der Fiebertherapie zurückgekommen werden.

Wenn wir uns nun zu den gebräuchlichen therapeutischen Mitteln wenden, die heute die Paralysetherapie beherrschen, so teilen wir sie am besten in spezifische und nichtspezifische ein. Als spezifische Heilmittel müssen vor allem diejenigen Präparate gelten, die auch in der Luestherapie angewendet werden, also die Salvarsan-, Quecksilber- und Jodpräparate. Nachdem die Lues als Ursache der Paralyse erkannt, nachdem sogar der Lueserreger im Gehirn gefunden worden war, war es nur zu selbstverständlich, dass man mit spezifischen Mitteln, also mit Mitteln, die direkt oder indirekt auf den Krankheitserreger einwirken, vorging.

Schon in früherer Zeit wurden Arsenpräparate gelegentlich bei Paralyse, namentlich wenn es sich um kachektische Individuen handelte, angeordnet, auch ohne zu ahnen, dass die Paralyse mit der Lues zusammenhänge. Bereits im Jahre 1847 gibt Schöller das empyromatische Braunkohlenöl in Pillenform. Er erkennt dabei weitgehende Besserungen, die er dem Arsengehalt des Braunkohlenöls zuschreibt.



Heinrich, Damerow, Foville, Voisin sahen ebenfalls Besserungen nach Arsen, und im Jahre 1879 erklärt sogar Lagardelle die Paralyse durch Liquor natr. arsenicos. mit Kalziumphosphat für heilbar. Nachdem im Jahre 1903 Laveran den Nachweis erbracht hatte, dass arsenige Säure zwar eine ausgesprochene abtötende Wirkung auf Trypanosomen ausübe, dass diese Wirkung aber nicht stark genug sei, um die Tiere zu heilen, gelang es im Jahre 1905 Thomas und Breinl zu beweisen, dass Atoxyl auch im Tierexperiment eine deutliche Wirkung auf Trypanosomen ausübe. Schon im Jahre 1902 hatte Ferdinand Blumenthal das Atoxyl toxikologisch untersucht; und nicht gering sind die Verdienste Uhlenhuth's an dem weiteren Ausbau der organischen Arsentherapie. Aber erst Ehrlich war es, wie Neisser hervorhebt, der die wahre chemische Konstitution des Atoxyls erkannte und der den prinzipiellen Unterschied zwischen den fünfwertigen, gesättigten, daher therapeutisch minderwertigen, und den äusserst wirksamen dreiwertigen ungesättigten Arsenverbindungen entdeckte. Erst Ehrlich stellte fest, welche Bedeutung es hat, einzelne chemische Gruppen dem dreiwertigen Arsen anzugliedern, und so schuf er in ganz zielbewusster Weise auf der Basis ungezählter Beobachtungen an trypanosomen- und spirillenkranken Tieren eine auf bestimmten Gesetzen der synthetischen Chemie aufgebaute Chemotherapie.

Schon im Januar 1903 hatte Ehrlich, wie er selbst schreibt, Atoxyl bei seinen Trypanosomenstudien verwandt, es aber aufgegeben, weil es im Reagensglase keine abtötende Wirkung auf die Parasiten ausübte. Erst die Erkenntnis, dass das Atoxyl nicht ein chemisch indifferentes Anilid, sondern ein Aminoderivat der Phenylarsinsäure sei, öffnete dann der chemischen und biologischen Bearbeitung ein weites Gebiet. Nach langen mühsamen Vorarbeiten kam Ehrlich dann zu dem Präparat „606“, das sich am stärksten parasitrop und fast gar nicht organotrop erwies. Ein Mittel, das sich als sehr brauchbar in der Luestherapie erwies, musste ohne weiteres auch in der Paralyse-therapie verwendet werden.

Schon das Atoxyl, das als sehr brauchbar in der Therapie der Schlafkrankheit befunden wurde, versuchte Spielmeyer bei der Paralyse, da nach seiner Ansicht eine gewisse Verwandtschaft zwischen Paralyse und Schlafkrankheit besteht. Nach mehreren Versuchen an der Freiburger Klinik erschien ihm aber die Behandlung als wenig aussichtsvoll. Er schreibt selbst im Handbuch der Neurologie darüber: „In Anbetracht des günstigen Einflusses des Atoxyls auf die der Paralyse verwandte Schlafkrankheit haben wir dieses Präparat bei Paralytikern in Dosen von 0,36 angewandt. Eine Einwirkung auf den Verlauf

der zentralen Erkrankung sahen wir nicht. Nur insofern scheint das Atoxyl in der symptomatischen Behandlung und Pflege Paralytischer nicht unbrauchbar, als der allgemeine Ernährungszustand bisweilen günstig beeinflusst wird, und vor allem die häufigen Hautaffektionen, hartnäckige Furunkel und Karbunkelbildungen, damit erfolgreich bekämpft werden können. Allerdings wird man, mit Rücksicht auf die inzwischen bekannt gewordenen gefährlichen Folgen so hoher Atoxylgaben, die Dosen auf etwa 0,08—0,1 jeden vierten Tag reduzieren.

Als dann das von Ehrlich angegebene Arsenophenylglyzin für wirksamer als Atoxyl gegen Schlafkrankheit befunden wurde, machte Alt mit diesem Mittel Versuche bei Paralytikern. Bei den 31 von ihm behandelten Fällen mit ausgesprochener positiver Wassermannreaktion im Blute schwand die positive Reaktion bei 7 Fällen vollständig, 6 Fälle zeigten noch nach 2 Jahren negative W.R., bei vielen anderen Fällen war die W.R. viel schwächer geworden.

Plange sah, dass nach Arsenophenylglyzin 20 von 121 Fällen die positive W.R. im Blut verloren.

Fausser konnte bei 27 Fällen nach 9 Wochen durch Arsenophenylglyzin keinen Einfluss auf die W.R. im Blut sehen, aber in mehreren Fällen bedeutende psychische Besserungen.

Als Ehrlich dann zu dem Präparat „606“, dem Salvarsan, kam, war es wieder Alt, der es als erster an Paralytikern erprobte. Alt's Erfahrungen mit diesem Mittel gingen dahin, dass bei fortgeschrittener Paralyse eine Behandlung aussichtslos wäre, nur in den frühesten Anfängen wäre die Möglichkeit eines Stillstandes oder einer weitgehenden Remission durch Salvarsan gegeben. Ehrlich schlug daraufhin vor, Paralyse nur „beim ersten Wetterleuchten“ der Erscheinungen in Behandlung mit „606“ zu nehmen. Fälle, die sich schon in einer Anstalt befänden, würden in den allerseltensten Fällen noch von „606“ beeinflusst werden können. Damit sprach Ehrlich schon am Anfang der Salvarsanära eine Ansicht aus, der man auch heute beipflichten kann.

Alt's Veröffentlichung folgten dann zahlreiche andere. Im Jahre 1913 fasst Raecke seine Erfahrungen mit Salvarsan bei Dementia paralytica in den Sätzen zusammen: „Salvarsan schadet den Paralytikern bei vorsichtiger Anwendung nicht, es scheint im Gegenteil Häufigkeit und Dauer der Remissionen zu fördern und das Leben zu verlängern. Ob die bezeichneten Besserungen alle durch das Salvarsan an sich bedingt sind und ob sie von Bestand sein werden, vermag nur eine jahrelange Beobachtung zu entscheiden“.

Alle Autoren, die über die Wirkung des Salvarsans und der Salvarsanpräparate bei Paralyse sich ausgelassen haben, aufzuzählen, würde

zu weit führen. Ein Teil von ihnen will Besserungen, ein Teil gar keine Wirkungen gesehen haben, einige berichten sogar von Verschlimmerungen.

An unserer Klinik wurden zahlreiche Versuche mit Salvarsanpräparaten angestellt. Irgendwelche Schädigungen konnten wir nie beobachten. Ab und zu sahen wir wohl Besserungen, aber ob diese Besserungen der Therapie zuzuschreiben sind, ist sehr fraglich. Zwei Fälle jedoch, die vor dem Kriege von Raecke mit Salvarsan behandelt worden sind, zeigen jetzt derart gute Remissionen, dass sie hier kurz beschrieben werden sollen.

J. M., 44 Jahre alt, Packer, wurde im Mai 1913 vom hiesigen Städtischen Krankenhause in die Irrenanstalt mit der Diagnose „Dementia paralytica“ verlegt, alle „4“ Reaktionen waren positiv, der Kranke war sehr erregt, hatte blühende Grössenideen, er wäre Vertreter seiner Firma, verkaufe in 2 Tagen 100 Badeeinrichtungen, er werde sich um den Bürgermeisterposten bewerben, er habe Aussicht, Kaiser von Albanien zu werden, vom Christentum halte er nichts, er habe etwas Besseres erfunden, er habe in 10 Tagen 45 Pfund zugenommen, hebe 6—8 Zentner, er habe zwar nur ein eheliches, aber 800 uneheliche Kinder, er schlafe nicht mehr, das habe er auch nicht nötig, er habe früher 36 Stunden den Tag geschlafen, wenn er singen dürfe, würde er den Kaiserpreis erhalten u. dergl. mehr. In der Erregung war er sehr aggressiv. Die Pupillen reagierten gut, Sprachstörung lag nicht vor, die Reflexe waren lebhaft. W.R. im Blut positiv, im Liquor positiv (0,4), Nonne +, Lymphozytenzahl 29/3. Von seiner Frau erfuhren wir, dass er als Kind leicht erregbar war, gut gelernt habe, bis zur Militärzeit als Landwirt tätig war. Nach der Militärzeit war er 7 Jahre auf einer Stelle als Arbeiter. 1½ Jahre vor der Aufnahme war er schon sehr nervös, einige Wochen damals wie verblödet, er konnte seitdem keine rechte Arbeit mehr ausführen.

Er bekam in der Anstalt 4 Salvarsaninjektionen, wurde im September 1913 wenig gebessert von der Frau aus der Anstalt geholt. Die „4“ Reaktionen waren unbeeinflusst geblieben. 2 Monate darauf liess er sich weiter ambulant mit Salvarsan behandeln. Im März dieses Jahres stellte er sich unaufgefordert vor, ob eine neue Salvarsanbehandlung nötig wäre. Er habe vor 20 Jahren Lues gehabt, während der ganzen Kriegszeit habe er als Landwirt gearbeitet, ohne jede Störung. Bei der erneuten Untersuchung bot er körperlich und psychisch nichts Krankhaftes; die Untersuchung der „4“ Reaktionen ergab völlig negative Resultate.

G. R., 41 Jahre alt, Buchhalter, wurde am 30. Dezember 1911 in die hiesige Anstalt mit der Diagnose „Dementia paralytica“ eingewiesen. Seine Frau gab damals an, sie wäre 6 Jahre mit ihm verheiratet, er hätte früher Lues gehabt, in der Ehe wäre er immer sehr nervös gewesen, seit 1½ Jahr spräche er aber wirr, bekäme er Millionen geschenkt. Sein Gedächtnis habe sich verschlechtert, ebenso seine Schrift. In letzter Zeit trinke er auch sehr viel.

Der Kranke gab zu, dass er vor 13 Jahren Lues gehabt habe, vor der Aufnahme hätte er deshalb auch zweimal Salvarsan bekommen. Die Pupillen waren different und reagierten träge, die Patellarreflexe waren erloschen, die Sprache war stolpernd und schmierend. Die W. R. im Blut und Liquor war stark positiv, ebenso bestand Zell- und Eiweissvermehrung. Nach 6 Wochen wurde er gebessert entlassen, kam aber anfangs April 1911 schon wieder, er hatte auf der Strasse einen Anfall. Er bekam jetzt 3 Salvarsaninjektionen und wurde Mitte Juni entlassen. Die „4“ Reaktionen waren unbeeinflusst geblieben. Mitte März 1913 wurde er wieder im Anfall eingeliefert, er bekam jetzt 10 Salvarsaninjektionen mit dem Erfolge, dass die W. R. im Blut negativ, im Liquor schwach positiv war. Am 6. September 1915 wurde er wieder im Anfall eingeliefert, er erholte sich sehr schnell, jetzt waren alle „4“ Reaktionen negativ. Nach 14 Tagen wurde er wieder entlassen; seit dieser Zeit arbeitet er ungestört, ohne Beschwerden in seinem Berufe als Buchhalter, macht grosse Bilanzabschlüsse, sein Gedächtnis ist gut, nur bei Paradigmen zeigt sich noch eine leichte Sprachstörung; die Patellarreflexe sind erloschen, die Pupillen reagieren wie zuvor träge. Die „4“ Reaktionen sind negativ. Er hat im Juni 1918 noch eine Salvarsankur durchgemacht. Seine Frau hat eine Tabes.

In beiden Fällen könnten Zweifel an der Diagnose „Dementia paralytica“ entstehen. Im 1. Falle könnte der Einwand erhoben werden, dass die W. R. im Liquor erst bei 0,4 positiv ist. Es ist aber nicht richtig, dass man die Stärke der W. R. im Liquor ausschlaggebend differentialdiagnostisch verwenden kann. Darüber werden wir uns in einer späteren Arbeit ausführlich aussprechen. Der 2. Fall ist insofern kein typischer Fall, als ein Hauptsymptom der Krankheit epileptische Anfälle waren, die den Kranken meist auf der Strasse überraschten und ihn in die Anstalt brachten. Man könnte hier einwenden, dass es sich auch um eine Epilepsie aufluetischer Basis handeln konnte, aber die körperlichen Symptome und das psychische Verhalten sprechen doch für eine Paralyse.

Wie Räecke in seinem Vortrage im ärztlichen Verein im März 1919, wollen wir es auch dahingestellt sein lassen, ob diese guten Remissionen auf die Salvarsankuren zurückzuführen sind, wir wissen zu gut, dass derartige Remissionen auch bei unbehandelten Fällen beobachtet worden sind.

Da wir mit den gebräuchlichen Salvarsandosens nicht weiter kamen, versuchten wir es mit höheren Dosen. Schon Schreiber gab in ein- bis zweitägigen Intervallen 0,9, dann 1,2, 1,35 und 1,5 g Neosalvarsan, bei kräftigen Männern sogar 4mal 1,5 g innerhalb 7 Tagen. Es traten aber schwere toxische Zustände auf, so dass Schreiber selbst zu kleineren Dosen bei grösseren Intervallen riet. Trotz dieser Erfahrung glaubten wir bei der Paralyse, einer unheilbaren Erkrankung, diese

Versuche wiederholen zu können. Wir tasteten uns langsam herauf und kamen bis zu einer Einzeldosis von 4,0 g Salvarsannatrium, ohne eine Schädigung zu sehen. Nur in einem Fall trat 8 Tage nach der Injektion der Exitus ein, aber auch die Sektion ergab keine Sicherheit dafür, dass der Tod auf das Salvarsanpräparat zurückzuführen wäre, denn die schwere Lungenentzündung, die gefunden wurde, konnte auch die alleinige Ursache sein. In diesem Falle aber fanden wir Spirochäten. Da wir bei den anderen Fällen auch keine Besserungen sahen, gaben wir weitere Versuche mit so hohen Dosen auf, die so nahe der toxischen oder letalen Dosis sind, denn das Risiko eines letalen Ausganges erscheint uns mit Rücksicht auf die bisherige therapeutische Unwirksamkeit zu gross. Auch in dem eben angeführten Falle konnten wir das Salvarsan nicht im Hirngewebe nachweisen, was uns in allen anderen Organen gelang. Schon früher hatten wir durch zahlreiche Versuche an Mäusen mit Salvarsan feststellen können, dass das Salvarsan nicht in das Hirngewebe dringt. Demnach werden wir von Salvarsanpräparaten auch keine direkte Einwirkung auf die Spirochäten im Gehirn erwarten können. Nun besteht die Vorstellung, dass die spezifischen Mittel bei denluetischen Affektionen des Zentralnervensystems keine so prompte und sichere Wirkung entfalten, weil bei den üblichen Applikationsweisen ihre Zufuhr zu den erkrankten Herden auf Schwierigkeiten stösst. Es war so das natürlichste und am nächsten liegende, das wirksamste Mittel, das Salvarsan, direkt in den Lumbalsack einzuspritzen, wodurch es mit dem die erkrankte Nervensubstanz umspülenden und mit ihr in den engsten Stoffwechselbeziehungen befindlichen Liquor vermischt und dem Parenchym des Rückenmarks und Gehirns direkt zugeführt würde.

Schon im Jahre 1910 gab Horsly an, dass er bei zerebrospinaler Syphilis die schnellste Besserung dadurch erreicht hätte, dass er die subdurale Höhle öffnete und mit einer Sublimatlösung 1:1000 ausspülte, und zwar sogar in den Fällen, wo die gewohnheitsmässige Behandlung durch Arzneimittel fehlgeschlagen wäre.

Wie früher erwähnt wurde, hatte auch Browning und Mc Kenzie im Jahre 1909 Paralytikern das eigene Serum intralumbal gegeben, um die Immunkörper ins Gehirn zu bringen.

Unabhängig voneinander und zu gleicher Zeit gaben nun Wechselmann und Marinesco Salvarsanlösungen intraspinal, und zwar gab Wechselmann 1,5–10,5 mg in 1,5prom. Lösung, Marinesco gab 5 mg in 1,25prom. Lösung. Beide sahen aber keine günstigen, zum Teil sogar bedenkliche Resultate.

Swift und Ellis gingen nun von der Flexner'schen Erfahrung aus, dass die verschiedenen Formen der eitrigen Meningitis durch therapeutische Sera direkt in den Subarachnoidealraum am besten beeinflusst werden. Durch Versuche an Affen hatten sie festgestellt, dass Salvarsan intraspinal zu starke Reizungen setze, während das Neosalvarsan gut vertragen werde. Als sie aber an Menschen Versuche machten, wurden zu stürmische Symptome ausgelöst. Nun war durch Versuche von Meirowsky, Hartmann, H. C. Plaut, Gilss u. a. festgestellt, dass das Blutserum von intravenös mit Salsarsan behandelten Patienten einen ausgesprochenen therapeutischen Wert besitze, wenn man es subkutan an kongenitaler oder sekundärer Syphilis leidenden Patienten injiziere. Weitere Untersuchungsergebnisse bildeten die Grundlage für die Ansicht, dass das Serum der mit Salvarsan behandelten Patienten *in vitro* et *in vivo* ganz deutlich spirochätizide Eigenschaften aufweise. Die Sera stellten nach Swift und Ellis' Ansicht geradezu ideale Präparate zur direkten Einführung in den Subarachnoidealraum dar.

Swift und Ellis bedienten sich nun bei ihrer Therapie folgender Technik: Eine Stunde nach Beendigung der intravenösen Salvarsaninjektion werden 40 ccm Blut direkt in den flaschenförmigen Zentrifugengläsern aufgefangen und nach der Gerinnung zentrifugiert. Am nächsten Tage werden 12 ccm des Serums abpipettiert und mit 10 ccm Normalsalzlösung verdünnt. Dieses 40proz. Serum wird dann  $\frac{1}{2}$  Stunde lang auf 56° erwärmt. Nach Ausführung der Lumbalpunktion wird so viel Liquor abgelassen, dass der Druck der Zerebrospinalflüssigkeit auf 30 mm reduziert ist. Eine auf 20 ccm kalibrierte Luerspritze, welche im ganzen eine Kapazität von etwa 30 ccm hat, wird durch einen etwa 40 cm langen Gummischlauch mit der noch im Subarachnoidealraum liegenden Punktionsnadel verbunden. Um sich gegen die Möglichkeit, Luft zu injizieren, vollständig zu sichern, lässt man die Zerebrospinalflüssigkeit in den Schlauch eintreten. Nun giesst man das Serum in die Spritze und lässt es langsam unter dem Einfluss der Schwere in den Subarachnoidealraum übertreten. Zuweilen wird es nötig, den Spritzenstempel zu inserieren, um die letzten 5 ccm der Flüssigkeit unter Anwendung sanften Druckes zu injizieren.

Bei solchen Patienten, die auf die Einspritzung eines 40proz. Serums nicht reagieren, wird die Konzentration des Serums auf 50—60 pCt. zuweilen noch höher gesteigert.

Die Anzahl der Injektionen richtete sich nach dem Liquorbefunde. Je stärker nämlich die W.R. im Liquor vor der Behandlung war, desto länger musste die Behandlung dauern, sie wurde erst abgebrochen, wenn der Liquor sich normal verhielt.

Bei der Behandlungsart von Swift und Ellis ist zu bedenken, dass es keine reine endolumbale Behandlung ist, so dass man nie genau sagen kann, ob die Erfolge nicht schon auf die intravenöse Injektion zurückzuführen sind. Ein anderer Nachteil ist der, dass man nie weiss, wieviel Salvarsan in dem Serum ist, das man intralumbal einführt.

Die Methode von Swift und Ellis ist von verschiedenen Seiten nachgeprüft und anerkannt worden; einen befriedigenden Erfolg geben Bériel, Davis, Nonne, W. H. Hough, Eskuchen, Gradwohl, Gennerich u. a. an. Marinesco sah keinen Einfluss, die Krankheit schritt unaufhaltsam fort. Recht skeptisch betrachtet Meyerson diese Methode. Wenn auch die W.R. und die anderen Reaktionen im Liquor beeinflusst würden, die Paralyse bliebe unbeeinflusst.

Gennerich ging von der Swift-Ellis'schen Methode wieder zu der von Wechselmann und Marinesco angegebenen zurück. Er benutzte zuerst eine Neosalvarsanlösung 0,15:200,0, von dieser Konzentration infundierte er 4—6 ccm intralumbal. Da er bei dieser Konzentration in einem Falle eine Störung sah, nahm er nun 0,15 Neosalvarsan auf 300,0 physiologischer Kochsalzlösung, von dieser Konzentration gab er 4—8 ccm intralumbal, ohne bei über 80 Injektionen wesentliche Störungen beobachtet zu haben. Später verdünnte er noch die Lösung mit der gleichen Menge Liquor, um jede chemische Reizung zu vermeiden. Die Injektionen wurden in Zwischenräumen von 14 bis 21 Tagen vorgenommen, bis man zu normalen Liquorverhältnissen gelangt war.

Von Schubert änderte die Methode von Gennerich in folgender Art ab: „Wir sterilisieren uns 1. eine gewöhnliche Lumbalpunktionskanüle, 2. ein 10 ccm fassendes graduiertes Reagenzglas, 3. eine Tauchpipette, die auf 3 ccm geeicht ist, 4. eine in  $\frac{1}{100}$  ccm geteilte kleine Messpipette, 5. ein Uhrschildchen, 6. einen kleinen Glastrichter von etwa 10 ccm Inhalt, an dem ein 40 cm langer Schlauch mit möglichst engem Lumen und einem in die Punktionskanüle passenden Konus befestigt ist.

Die ausgekochten Instrumente werden getrocknet. Man punktiert in der üblichen Weise in Seitenlage, fängt zunächst 3 ccm für die Lösung des Neosalvarsans auf und dazu eventuell weitere 7,5 ccm für den Fall, dass man die Kontrollen im Liquor vornehmen will. Dann schliesst man sofort den Konus an die Nadel an und lässt den Liquor durch leichtes Senken des Trichters allmählich in diesen eintreten. In der Zwischenzeit werden mit der Tauchpipette 3 ccm abgemessen und in das Uhrschildchen gebracht, wo das trockene Neosalvarsan in einer Menge von 0,045 nunmehr leicht in Lösung geht. Von dieser Lösung saugt man mit der kleinen Pipette 0,1—0,2 ccm, also den 30. bis

15. Teil der ganzen Lösung auf und lässt diese Menge in den Trichter einlaufen, sobald dieser etwa zur Hälfte mit Liquor gefüllt ist. Nun lässt man durch langsames Erheben des Trichters die Flüssigkeit wieder in den Lumbalsack eintreten und entfernt dann die Kanüle.

Die geschilderte doppelte Abmessung ist deshalb erforderlich, weil die grösste nach den bisherigen Erfahrungen erträgliche Medikamentenmenge 3 mg beträgt, die kleinste zuverlässig abwägbare Neosalvarsandosis aber 45 mg ist. Die Höchster Farbwerke stellen Dosen von 45 mg zur Verfügung.

Gennerich erkannte in der von Schubert angegebenen Modifikation eine Verbesserung seiner Methode, und auf dem Mitteldeutschen Psychiartertag am 6. Januar 1917 in Dresden teilte Willige mit, dass auf der Abteilung von Gennerich jetzt 20 ccm und mehr Liquor abgelassen und dass das Neosalvarsan in dem Liquor sofort gelöst und zurückgelassen wird. Auf der 15. Tagung des Norddeutschen Vereins für Psychiatrie in Hamburg am 16. 6. 1917 sprach Gennerich wieder über seine Erfolge mit der endolumbalen Behandlung. Lienan empfahl ebenfalls diese Behandlungsart, auch Trömmner, der mit dieser Methode bei einem Paralytiker erhebliche Besserung bis zur Rückkehr partieller Dienstfähigkeit sah. Objektiv erreichte Trömmner bei seinen Fällen erhebliche Minderung der Pleozytose, vorübergehendes Schwinden von Nonnes- und Pandys-Reaktion, niemals Umkehr der W.R.

Nonne konnte bestätigen, dass die krankhaften Veränderungen des Lumbalpunktats unter der oft wiederholten intralumbalen Salvarsanbehandlung sich in einem hohen Prozentsatz der Fälle zurückbilden, bzw. wesentlich, und zwar weit mehr als unter den üblichen Methoden der antisypilitischen Behandlung.

Kafka konnte bezüglich des praktischen Wertes der endolumbalen Methode, wie sie jetzt Gennerich angibt, nach Untersuchung einer grossen Anzahl von Rückenmarksflüssigkeiten auf diese Weise Behandler anführen, dass er noch bei keiner anderen therapeutischen Methode ein so in die Augen fallendes Zurückgehen der Globulinwerte und der Wassermannreaktion des Liquors gesehen habe.

Kleist dagegen hat auf der 19. Versammlung Mitteldeutscher Psychiater und Neurologen vor der intralumbalen Anwendung der Salvarsanpräparate gewarnt, wohl sinke die Pleozytose, aber sie steige wieder und die Behandlung wäre gefährlich.

Dieser Einwand von Kleist, dass die Reaktionen im Liquor nach einiger Zeit wieder zu ihrer alten Stärke zurückkehren, erscheint mir sehr berechtigt. Aus allen Mitteilungen, die über Erfolge mit der Methode nach Gennerich lauten, ist nicht zu ersehen, wie lange diese



Besserungen anhielten. Bei Gennerich selbst finden wir nur einen einzigen Fall angegeben, wo bis ins vierte Beobachtungsjahr der Liquor normal blieb. Ein einzelner Fall besagt aber nichts, denn wir sehen solche Erfolge mitunter auch ohne jede Behandlung.

Dass durch die endolumbale Behandlungsart die Liquorreaktionen für einige Zeit umgestellt werden können, ist wohl möglich, ist es uns doch sogar gelungen, durch Injektionen mit physiologischer Kochsalzlösung die Stärke der W.R. herabzusetzen. Wenn aber auch die endolumbale Salvarsantherapie für einige Zeit die Liquorreaktion umstimmen kann, so ist es mehr als unwahrscheinlich, dass durch sie der paralytische Krankheitsprozess direkt beeinflusst werden kann. Aus Farbversuchen, auf die wir nachher ausführlicher eingehen werden, ist zu schliessen, dass die Salvarsandosierung, die intralumbal injiziert wird, sehr schnell von der Blutbahn resorbiert wird, und die Farbversuche sprechen auch dafür, dass das Salvarsan nur bis zum 4. Ventrikel im günstigsten Falle gelangen wird, nicht aber in die Hirnrinde, wohin es zur Vernichtung der Spirochäten gelangen müsste. Dass aber auch ausserdem die Umstimmung des Liquors durch Salvarsanpräparate nichts für den Verlauf der Paralyse besagt, werden wir im nächsten Abschnitt ausführlicher dartun. Wir werden dort zeigen, dass es durch neue Salvarsanpräparate auch gelingt, von der Blutbahn aus die Liquorreaktionen bei Paralytikern günstig zu beeinflussen, ohne dadurch den Krankheitsverlauf merkbar zu ändern. Wenn es aber gelingt, von der Blutbahn aus für den Liquor dieselben Resultate zu erzielen wie durch die endolumbale Behandlung, so wird man auf diese gern verzichten, denn bei noch so vorsichtiger Befolgung aller Anordnungen wird man bei der endolumbalen Behandlungsart nie vor unangenehmen Ueberraschungen ganz sicher sein.

Marinesco und Minea, Levaditi, A. Marie und de Martel haben die Salvarsanpräparate direkt unter die Hirnarachnoidea gebracht, diese Methode hat grössere Unannehmlichkeiten als die endolumbale Behandlungsart, die bisherigen Versuche haben noch keine einwandfreie Besserung gebracht, aber uns erscheint diese Methode bei der Paralysetherapie eines weiteren Ausbaues wert zu sein, denn bei dieser Methode wäre es vielleicht doch möglich, die Salvarsanpräparate an die Spirochäten zu bringen.

In letzter Zeit hat nun Kolle 2 neue Salvarsanpräparate angegeben, die zuerst an unserer Klinik bei Paralytikern versucht worden sind, das Silbersalvarsannatrium und das Sulfoxylat. Wie in einer früheren Veröffentlichung schon dargelegt worden ist, haben wir von dem Silbersalvarsannatrium auffallend gute Einwirkungen auf die „4“ Reaktionen bei Paralytikern gesehen. Wir haben das Silbersalvarsannatrium in

Dosen von 0,2 g, und zwar 14 Tage lang täglich gegeben; nach einer 8tägigen Pause haben wir wieder 14 Tage lang in derselben Weise wie vorher die Injektionen gemacht, nach einer erneuten Pause von 8 Tagen gaben wir noch 2—3 Injektionen, als Gesamtdosis also ungefähr 6,0 g. Weit über 6,0 g sind wir nicht gegangen, da in einem Falle bei einer Gesamtdosis über 8,0 g für einige Stunden starke Schmerzen und heftiges Stechen in den Fusssohlen, den Händen und der Zunge bemerkt worden ist. In allen bisher behandelten Fällen haben wir die Wahrnehmung gemacht, dass die W.R. im Blut und Liquor negativ wurde, ebenso sank die Zellzahl auf normale oder annähernd normale Werte. Ein Einfluss auf die Eiweissreaktion konnten wir gleich nach der Kur nicht feststellen, aber nach Monaten schien uns eine Abnahme der Eiweissreaktionen vorzuliegen.

Zu gleicher Zeit versuchten wir an 12 Patienten das Sulfoxylat. Es ist ein in 20proz. Lösung (neuerdings kommt es in 10proz. Lösung in den Handel) hergestelltes haltbares Präparat, das durch das Stehen an der Luft sich nicht gleich verändert und nicht gleich toxischer wird. Es entspricht in seinem Heilwert am Kaninchen ungefähr dem Neosalvarsan. Es hat den grossen Vorzug, dass es in gebrauchsfertiger Lösung ist. Es wird in 2,5—3,0 ccm, also 0,5—0,6 g gut vertragen. Wir haben es 2 mal wöchentlich bis zu einer Gesamtdosis von 7,0 g und darüber hinaus gegeben. Auch bei diesem Mittel sahen wir oft eine Beeinflussung der „4“ Reaktionen, wenn auch nicht in dem Masse, wie bei dem Silbersalvarsannatrium; auch hier wurde gleich nach der Kur kein Einfluss auf die Eiweissreaktion beobachtet, aber einige Monate nach der Kur hatten wir den Eindruck, dass die Eiweissreaktionen schwächer geworden waren.

Die Wassermannreaktionen wurden nicht von uns selbst, sondern im Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt a. M. gemacht, so dass jede subjektive Beeinflussung beim Ablesen der Resultate ausgeschlossen war. Das Institut wusste nicht, ob die Fälle behandelt oder unbehandelt waren, ohne nähere Angaben wurden behandelte und unbehandelte Fälle durcheinander geschickt.

Schon bei unserer ersten Veröffentlichung über diese beiden Präparate wiesen wir darauf hin, dass weitere Beobachtungen darauf zu achten hätten, ob und wann die „4“ Reaktionen zu ihrer alten Stärke wieder zurückkehren würden. Nach ungefähr 4 Monaten war das der Fall, und zwar fanden wir bei Silbersalvarsannatrium und Sulfoxylat ungefähr dieselben Verhältnisse. Während in einigen Fällen die W.R. im Blut noch negativ geblieben war, war die W.R. im Liquor in fast allen Fällen, wenn auch erst bei höherer Auswertung, wieder positiv

geworden. Die Lymphozytenzahl hatte sich noch nicht oder wenig erhöht, sie war ungefähr auf dem Stande nach der Kur geblieben, dagegen hatten wir in vielen Fällen den Eindruck, dass die Eiweissreaktionen an Stärke abgenommen hatten. Wir versuchten in einem Falle, wo es durch Sulfoxylat gelungen war, die W. R. im Liquor negativ zu machen, wo aber die W. R. nach  $4\frac{1}{2}$  Monaten zur alten positiven Stärke zurückgekehrt war, den Liquor von neuem durch Silbersalvarsannatrium zu beeinflussen. Wir erreichten wohl eine schwächere Reaktion, aber den Liquor wieder negativ zu machen, gelang uns nicht. Dieser Versuch soll auch auf die anderen Fälle, deren Reaktion wieder zur alten Stärke zurückgekehrt sind, ausgedehnt werden.

Da es uns auffiel, dass Sulfoxylat im Gegensatz zu den anderen Salvarsanpräparaten keine starken Entzündungserscheinungen machte, wenn bei intravenösen Injektionen aus Versehen etwas von der Lösung in das paravenöse Gewebe kam, versuchten wir das Mittel intramuskulär. Zuerst gaben wir bei 4 Fällen 5 ccm als Einzeldosis; das Gesäss schwellte an, die Kranken hatten wohl etwas Beschwerden, aber nicht zu grosse, nach 8 Tagen war die Entzündung geschwunden. In 2 Fällen wurde schon nach der einen Injektion die W. R. im Blut und Liquor negativ, während wir in den beiden anderen Fällen noch keinen Einfluss bemerken konnten. Es ist ja von dem Altsalvarsan bekannt, dass es intramuskulär auffallende Wirkungen erzeugte, und dass man nur wegen der nachfolgenden Nekrosen von der intramuskulären Behandlung Abstand nehmen musste. Das Sulfoxylat hingegen macht wohl Beschwerden, erträgliche, aber keine Nekrosen. In weiteren Fällen sind wir zu kleineren Dosen übergegangen, und zwar auf 2—3 ccm einer 20proz. Lösung. Bei diesen Dosen traten auch Entzündungen auf, die aber schon nach 1—3 Tagen zurückgegangen waren. Jedenfalls kann man in den Fällen, wo einer intravenösen Behandlung Schwierigkeiten entgegenstehen, ohne weiteres 1,5—2,0 ccm intramuskulär geben; für die intramuskuläre Behandlung scheinen sich nach neuerer Erfahrung die 10proz. Lösungen noch besser zu eignen. Ein sonderbarer Fall soll hier noch angeführt werden. Wir hatten einem Paralytiker 5 ccm, also 1,0 g Sulfoxylat intramuskulär gegeben und stellten nach 10 Tagen fest, dass die W. R. im Blut und Liquor negativ geworden war. 14 Tage darauf gaben wir zum zweiten Male 5 ccm Sulfoxylat intramuskulär und machten nun die erstaunliche Wahrnehmung, dass in diesem Falle die W. R. im Liquor und Blut wieder positiv geworden war. Sollte die zweite Injektion provokatorisch gewirkt haben? Dieser Kranke starb 10 Tage darauf an Krampfanfällen. Wir fanden im Hirn bei Dunkelfelduntersuchung keine Spirochäten, aber sonst zeigte das

Hirn mikroskopisch den typischen Paralysebefund, andererseits keine Salvarsanschädigungen. Auch von den mit Sulfoxylat intravenös behandelten Fällen sind inzwischen 3 Kranke gestorben. In diesen Fällen wurden ebenfalls keine Spirochäten nachgewiesen, aber sonst fand sich mikroskopisch ebenfalls der typisch paralytische Befund. Vielleicht ist die Beeinflussung der „4“ Reaktionen durch diese Salvarsanpräparate nur darauf zurückzuführen, dass die Spirochäten im mesodermalen Gewebe durch sie abgetötet werden. Wenn dem so ist, so wäre es nicht verwunderlich, dass nach einiger Zeit die Reaktionen in alter Stärke wieder auftreten, denn durch Jahnke's eingehende Untersuchungen wissen wir, dass es jedenfalls möglich ist, dass schubweise vom ektodermalen Gewebe (nervösen Parenchym) Spirochäten ins mesodermale Gewebe gelangen können. Wenn aber auch die Spirochäten im mesodermalen Gewebe abgetötet werden sollten, der Krankheitsprozess an sich wird, wie die mikroskopische Untersuchung zeigt, in keiner Weise beeinflusst.

Es fragt sich nun, ob wir auf Grund der bisherigen Erfahrungen eine Salvarsantherapie bei der Paralyse überhaupt noch für aussichtsvoll halten können. Wir haben gesehen, dass das Salvarsan auf intravenösem Wege gar nicht oder höchstens in Spuren, die wir mit den gebräuchlichen Methoden nicht nachweisen können, in die Hirnrinde kommt. Wie müssen wir uns aber die Wirkung der Salvarsanpräparate auf die Spirochäten vorstellen? Neisser war der Ansicht, dass das Salvarsan eine direkte abtötende Wirkung auf die Spirochäten hat. Er schreibt: „Fragen wir uns, wie wir die Wirkung des neuen Mittels zu erklären haben, so besteht meines Erachtens, wie ich ja schon mehrfach angedeutet habe, kein Zweifel darüber, dass wir es mit einer ganz eminenten direkten Einwirkung desselben auf die Spirochäten zu tun haben, und zwar einerseits abtötend, andererseits die Vermehrung hindernd. Daneben scheint eine resorptionsfördernde Einwirkung auf die pathologischen Gewebsmassen selbst zu bestehen. Die direkt parasitizide Wirkung geht hervor:

1. aus den zahlreichen Beobachtungen, dass die vor der Behandlung in reichlichster Weise vorhandenen Spirochäten nach der Behandlung mehr oder weniger schnell aus den Primäraffekten usw. verschwinden, und zwar geht das Verschwinden, was man fast mathematisch an den Kaninchenversuchen erweisen kann, direkt parallel der angewandten Dosis . . .
2. aus den berichteten Beobachtungen über die „örtliche“ und „allgemeine“ Reaktion, die aber nur bei Syphilitikern, nie bei Nichtsyphilitikern eintrat. Freilich ist das nur eine hypothetische, aber, wie ich meine, gut gestützte Erklärung.“

Ebenso war Ehrlich der Ansicht, dass das Salvarsan ein direkt spirillizides Mittel wäre.

Anders erklärt sich Finger die Wirkung: „Der Umstand, dass diese Mittel die Syphilisspirochäten *in vitro* nicht abtöten, Rezidiven der Syphilis nicht vorzubeugen vermögen, die Erfahrung, dass sie in so geringen Dosen in den Organismus eingeführt werden, dass man denselben absolut eine bakterizide Wirkung nicht zuzuschreiben vermag, sowie eine Reihe von Untersuchungen sprechen dafür, dass diesen Mitteln eine direkte parasitizide Wirkung nicht zukommt, dieselben vielmehr in der Art wirken, dass sie die natürlichen Abwehrkräfte des Organismus anregen und steigern, denselben im Kampf mit den Parasiten unterstützen.“ Dieser Ansicht widerspricht jedoch das Tierexperiment, wo schon ganz kurze Zeit nach der Injektion einer genügenden Dosis die Spirochäten unbeweglich werden, das erste Anzeichen, dass sie direkt geschädigt sind. Da aber, wie wir vorher erwähnt haben, die bisherigen Salvarsanpräparate nicht ins Gehirn kommen, so werden wir erst dann eine Beeinflussung der Paralyse erwarten können, wenn es gelingt, ein noch stärkeres ungiftiges Salvarsanpräparat zu finden, das eine Affinität zum Hirngewebe hat; vielleicht ist mit dem Silbersalvarsannatrium der rechte Weg eingeschlagen.

Die Frage, ob eine direkte oder indirekte Wirkung vorliegt, ist für das andere Präparat, das hier besprochen werden soll, das Quecksilber, jedenfalls noch nicht geklärt. In der eben zitierten Stelle von Finger spricht er auch den Quecksilberpräparaten eine indirekte Wirkung zu.

Stern sagt im Jahre 1907, Hg wäre ein symptomatisches, rein empirisches Mittel; nach der Injektion trete eine Leukozytose auf, das wäre für die Beurteilung des Heilerfolges von einiger Bedeutung, denn es wäre als zweifellos anzunehmen, dass der Leukozytose bei der Heilung von Infektionskrankheiten eine besondere Bedeutung zukomme.

Nach Kreibich zeigt das Serum nach Hg-Behandlung zuerst eine Abnahme, nach 10—11 Tagen eine Zunahme der bakteriziden Wirkung. Von vornherein wäre nach seiner Meinung wohl kaum daran zu denken, dass das einverleibte Hg seine Heilwirkung durch Abtötung des Lueserregers ausübe. Sei dies nicht der Fall, so müsse man eine Einwirkung des Giftes auf den Organismus annehmen, welche denselben zu einem vorher nicht im gleichen Grade möglichen Kampfe gegen den Krankheitserreger ev. dessen Produkte befähige.

Neuber äußert sich in ähnlichem Sinne: „A priori erscheint es sehr unwahrscheinlich, dass wir mit Hilfe der usuellen Quecksilberdosen die im Organismus lebenden Spirochäten zu töten imstande wären.

Wenn wir berücksichtigen, dass die *Spirochaeta pallida* aller Wahrscheinlichkeit nach ein Gewebsparasit ist, so kann man sich kaum vorstellen, dass die in den Blutkreislauf gelangte sehr geringe Quecksilbermenge imstande sei, in den Gewebsflüssigkeiten des ganzen Körpers bakterizide und antiparasitäre Wirkungen auszuüben, d. h., dass sie imstande sei, den ganzen Organismus zu desinfizieren“. Neuber fährt dann später fort: „Man kann sich daher vorstellen, dass bei der üblichen Dosierung die überaus stark diluierten Quecksilberverbindungen auf die Syphilisimmunkörper produzierende Zelle einen Reiz ausüben, diese zu erhöhter Lebensfunktion anregen, während andere Medikamente diese Zelle nur in geringem Masse oder überhaupt nicht beeinflussen“.

Perutz ist ähnlicher Ansicht:

1. wirke Hg durch seine Fähigkeit, die Schutzstoffe des Organismus zu einer Produktion und Ueberproduktion anzuregen,
2. wirke es auf das Allgemeinbefinden resorbierend,
3. sei es in letzter Linie imstande, direkt oder indirekt bakterizid zu wirken.

In einer anderen Arbeit sagt er, Hg bessere das Allgemeinbefinden, mit der Besserung erfolge auch die Antikörperproduktion.

Fritz Blumenthal nahm an, dass der Organismus sich mit Hilfe der Leber aus dem dargereichten Quecksilber den Heilstoff bereite. Kollé, Rothermund, Dale sind der Ansicht, dass der Mechanismus der Hg-Wirkung auf die Spirochäten des infizierten Körpers unbekannt ist.

Tomaszewski schreibt dem Hg eine direkte Wirkung zu: „bei dem heutigen Stand unseres Wissens ist jedenfalls die einfachste, natürlichste und naheliegendste Erklärung für die Wirkung des Quecksilbers die Annahme, dass es den Lueserreger direkt schädigt bzw. vernichtet. Für diese Auffassung spricht eine grosse Reihe von Tatsachen und Erwägungen. Die ganze moderne Chemotherapie führt mit zwingender Macht zu der Vorstellung, dass die spezifische Beeinflussung der Krankheitserreger von der speziellen parasitotropen Eigenschaft des spezifischen Heilmittels abhängt. In diese Vorstellung ordnet sich auch die Tatsache am besten ein, dass bei spezifisch wirkenden Körpern die quantitativen Verhältnisse eine so grosse Rolle spielen . . . Speziell für das Quecksilber muss man sich nur von der Vorstellung freimachen, dass es sich dabei etwa um eine direkt desinfizierende Wirkung im Sinne des Sublimats handle. Dazu sind die therapeutisch schon wirkenden Hg-Mengen zu klein, und dann wäre auch gar nicht zu verstehen, warum das Quecksilber andere Krankheitserreger im lebenden Organismus gar nicht beeinflusst. Für einen direkt bakteriziden Ein-

fluss des Quecksilbers spricht ferner die Schnelligkeit seiner Wirkung, im gewissen Sinne auch die sogenannte Herxheimer'sche Reaktion. Bei frischem Luesexanthem sehen wir nämlich schon 8—12 Stunden nach interner wie externer Hg-Medikation und namentlich nach subkutaner Injektion rasch resorbierbarer Hg-Salze fast regelmässig eine Veränderung in dem Sinne auftreten, dass nicht nur neue Effloreszenzen sichtbar, sondern auch die alten deutlicher werden. Diese Erscheinung ist, wie zuerst Thalmann hervorgehoben und wie auch E. Lesser und Welander meinen, am besten durch einen infolge örtlicher Hg-Wirkung gesteigerten Spirochätenzerfall zu erklären, der seinerseits eine — oft von Fiebererscheinungen begleitete — Steigerung der örtlichen Entzündungserscheinungen und damit die Reaktion bedingt . . . Nach alledem ist zum mindesten sehr wahrscheinlich, dass die Wirkung des Quecksilbers im wesentlichen auf einer direkten Beeinflussung des Krankheitserregers beruht.“

Ob die Ansicht von Tomaszewski zutrifft, soll hier nicht weiter erörtert werden, jedenfalls muss man beim Kaninchen an fast toxische Dosen herangehen, um mit Hg einen Heilerfolg zu sehen.

So schreiben auch Kolle und Ritz: „Bei Quecksilberverbindungen wirken fast nur Dosen, die ganz in der Nähe der tödlichen liegen oder die mit der tödlichen zusammenfallen . . . . Während nach Einverleibung der Silberpräparate die Spirochäten am zweiten oder dritten Tage unbeweglich geworden sind und verschwinden, bleiben nach Injektionen von Quecksilberpräparaten die Spirochäten in den Kaninchensyphilomen noch tagelang gut beweglich und erhalten, und erst allmählich, fast parallel mit den Giftwirkungen der Quecksilberpräparate, die bei Kaninchen besonders intensiv sind, tritt ein langsames aber fast nie völliges Verschwinden der Spirochäten ein . . . Es lag nun nahe, die geringe Wirkung des Quecksilbers bei der Kaninchensyphilis zurückzuführen auf eine besonders hohe Empfänglichkeit dieser Tierart für das Hg, verglichen mit den toxischen Wirkungen, die das Quecksilber beim Menschen entfaltet. Tatsächlich ist das Hg eines der stärksten allgemeinen Protoplasmagifte für die meisten Tierarten, bei denen allerdings grosse Unterschiede bezüglich der Toleranz gegen Hg bestehen. Sicher gehört das Kaninchen zu einer der gegen Quecksilber intolerantesten Tierarten. Aber auch der Mensch ist keineswegs unempfindlich gegen dieses Protoplasmagift, dessen Giftwirkung im allgemeinen ebenso unterschätzt wird, wie die therapeutische Wirkung überschätzt wird.“

In der Paralysebehandlung wird das Quecksilber schon seit der Mitte des vorigen Jahrhunderts angewandt, von manchen Seiten wurde es sogar sehr energisch gebraucht. Auch bei diesem Mittel sind die

Ansichten sehr geteilt, die einen wollen sehr gute Erfolge beobachtet haben, sie reden sogar teilweise einer energischen Quecksilberbehandlung das Wort. Die anderen sehen gar keine oder nur ungünstige Wirkungen und halten Hg bei Paralyse sogar für kontraindiziert. Zwischen diesen beiden Gruppen steht die dritte Gruppe, die einen vermittelnden Standpunkt einnimmt und in gewissen Fällen auch Hg für angebracht hält. Von den früheren Anhängern der Quecksilberbehandlung bei Paralyse seien nur kurz einige Namen aufgezählt: Teissier, Nikols, Dietz, Anderson, Ziemssen, Platonow, Meynert, Kowalewsky. Marchand gab 7 Frauen 2,0 mg Sublimat mit 2,0 cg Jodkali intralumbal, 3 Fälle blieben unbeeinflusst, in den 4 anderen Fällen blieben Gedächtnis und Intelligenz unverändert, aber Sprache, Initiative, Bewegung, Unruhe besserten sich.

Zu den früheren Gegnern der Quecksilberkur gehören unter anderen Leidersdorf, Meyer, Levinstein; von Krafft-Ebing war nur für eine Quecksilberbehandlung bei Paralyse, wenn ausgesprochene Zeichen von Hirnlues gleichzeitig vorhanden waren. Fürstner sah bei einer ganzen Reihe von Paralysen durch eine Schmierkur die Ernährung derart leiden, dass ein schnelles Fortschreiten der Paralyse die Folge war; daher sei nicht einmal ein Versuch mit Hg bei Paralyse berechtigt.

Von derzeitigen Autoren meint Wagner von Jauregg, dass bei dementen Formen der Paralyse nach Quecksilberbehandlung derart häufig Besserungen auftreten, dass man an keinen Zufall glauben könne. Pilcz ist ebenfalls der Ansicht, dass eine günstige Quecksilberkur sehr wohl imstande sei, langdauernde Stillstände und weitgehende Remissionen herbeizuführen. Raecke sah bei 28 Fällen 12 mal Besserungen nach Quecksilberkuren eintreten.

Kraepelin sah durch Quecksilber keine Heilerfolge bei Paralyse, auf der anderen Seite habe er in einer ganzen Reihe von Fällen unmittelbar nach einer Schmierkur raschen Verfall der Kräfte und plötzliches Auftreten schwerer Erregungszustände beobachtet, er könne daher nur raten, nur dann, wenn die Möglichkeit bestehe, dass es sich um eine einfacheluetische Hirnerkrankung handeln könne, Quecksilber zu gebrauchen, eine Anschauung, die auch Krafft-Ebing vertrat. Auch Buchholz sah durch Hg in 2 Fällen galoppierende Paralyse entstehen. Ebenso ist Obersteiner der Ansicht, dass Paralytiker durch Quecksilberkuren nicht gebessert, aber oft geschädigt werden; bei sicher gestellter Diagnose: „*Dementia paralytica genuina*“ hält er eine merkurielle Behandlung für kontraindiziert.

Für eine bedingte Quecksilberkur bei Paralyse treten ein Wernicke, Jolly, Mendel, Ziehen, Hudoverning.



Ziehen empfiehlt im Prodromalstadium der Paralyse dringend eine Quecksilberkur. Er ist der Ansicht, dass bei spezifischer, speziell bei merkurieller Behandlung im allgemeinen Remissionen etwas öfter auftreten, etwas erheblicher ausfallen und auch vielleicht etwas länger anhalten als ohne solche. Bei vorgeschrittenen Fällen rät er von einer eingreifenden Quecksilberkur ab, ist aber dafür, dann mehrere Monate lang kleine Mengen, wöchentlich 1—2 g Unguentum cinereum, einzureiben. Ähnliche Forderungen stellt Hudoverning auf.

Wir selbst haben keine Quecksilberkuren in grösserem Stile an unseren Kranken versucht: nur in einigen Fällen haben wir mit einem Quecksilberarsenpräparat der Firma Merck, dem Modenol, Versuche angestellt. Nachdem wir festgestellt hatten, dass das Modenol in Mengen von 2 ccm intravenös vom Kaninchen gut vertragen werde, gaben wir das Mittel Paralytikern in Mengen von 5 ccm und mehr intravenös. In einem Falle gingen wir sogar bis zu 40 ccm intravenös. Der Kranke hatte einige Tage nach der Injektion Eiweiss im Urin, sonst zeigte er keine Störungen, und heute, nach  $1\frac{1}{2}$  Jahren, geht es ihm körperlich ganz gut, der Urin zeigt keine Spuren von Eiweiss. Wir konnten bei unseren Versuchen mit Modenol nicht den geringsten bessernden Einfluss auf die Paralyse feststellen, jedoch auch keinen schädigenden. Wir wandten das Mittel auch intralumbal an, und zwar konnten wir bis 0,5 ccm hinaufgehen, ohne dass irgendeine Störung des Allgemeinbefindens sich zeigte. Durch diese Behandlungsart gelang es uns wohl, die W. R. im Liquor für einige Zeit fast bis zum negativen Ausfall herabzudrücken, aber den Krankheitsverlauf konnten wir auch hierdurch in keiner Weise beeinflussen.

Ueber die Wirkung der Jodpräparate herrscht ziemliche Uebereinstimmung. Man nimmt allgemein an, dass die Wirkung der Jodpräparate indirekt ist. Bei Meyer und Gottlieb heisst es: „Es ist zweifellos, dass unter dem Einfluss des Jods die pathologischen Gewebsbildungen namentlich der sekundären und tertiären Form zur beschleunigten Rückbildung und Einschmelzung gebracht werden; eine endgültige Heilung (Vorbeugung von Rezidiven) wird aber nach Angabe der Syphilidologen durch Jod nicht erreicht, eine spezifisch ätiotrope Wirkung wird ihm deshalb nicht zugesprochen.“

Tomaszewski meint: „Die Raschheit der Jodwirkung namentlich bei den eigentlich gummösen Affektionen spricht nun von vornherein dafür, dass nicht die spärlichen Krankheitserreger getötet, bzw. geschädigt werden, sondern dass die Eigenart der Gewebsreaktion des Tertiärsyphilitischen beeinflusst wird. So würde sich auch am einfachsten erklären, dass gummöse Krankheitserscheinungen zwar unter

Jod allein abheilen, aber rezidivieren und sich dieses Spiel von Heilung und Rückfall noch öfter wiederholen kann, bis ihm eine energische Quecksilberkur ein Ende macht. Und endlich darf man nicht vergessen, dass Jod selbst in hohen Dosen auf diespirochätenreichen sekundär-syphilitischen Affektionen gar keinen oder nur einen geringen Einfluss hat.“

Tomaszewski fasst seine Versuche mit Jod an Kaninchen und Affen dahin zusammen: „Das Jod lässt keine präventive Wirkung erkennen. Affen und Kaninchen erkranken innerhalb der normalen Zeit, auch wenn sie vom Moment der Wirkung an unter einer kontinuierlichen, intensiven Jodwirkung stehen“.

Neisser's Versuche ergaben andere Resultate, im Jahre 1907 schrieb er, dass Jod wahrscheinlich das Zustandekommen der Erkrankung verhindern könne, und im Jahre 1908, dass auch Jodpräparate Heilung herbeiführen können, dass sie aber dem Hg und Arsen gegenüber von geringerer Heilkraft wären.

Uns scheint die Wirkung des Jod am Lueskaninchen noch nicht genügend studiert zu sein.

Ueber die Jodwirkung beim Menschen äussert sich noch Obersteiner, der Wert dieser Behandlungsmethode scheine darauf zu beruhen, dass Jodpräparate den Stoffwechsel anregen, was der Abfuhr von Zerfallsprodukten desselben im Gehirn, sowie der Aufsaugung und Zirkulation in den gesamten Lymphbahnen förderlich sein mag. Auch lasse sich annehmen, dass die Jodbehandlung der Entwicklung von Proliferationsprozessen im Gehirn abträglich wäre.

Wenn auch kaum ein Autor gegen die Jodbehandlung bei Paralyse ist, so sind sich doch heute alle darüber einig, dass durch Jodpräparate bei Paralyse bisher keine Wirkungen erzielt worden sind.

Im Jahre 1911 nun wies F. Klemperer auf die gute Verträglichkeit intravenöser Jodnatriuminjektionen hin. Schon im Jahre 1905 hätte Doevenspeck-Essen bei maligner Lues täglich 2 ccm einer 5proz. Jodkalilösung bis zu 6 Tagen mit eklatantem Erfolge intravenös injiziert, und Spolverini hätte noch früher bei tertiärer Lues viel grössere Dosen Jod intravenös gegeben, bei Kindern 5 ccm, bei Erwachsenen 15—20 ccm der Durante'schen Lösung. Ebenso wäre Mendel-Essen sehr für die intravenöse Darreichung des Jod gewesen, der im Gegensatz zu Doevenspeck festgestellt hätte, dass das intravenös zugeführte Jod langsamer ausgeschieden werde, als das per os zugeführte, eine Feststellung, die F. Klemperer bestätigen konnte. Klemperer gab 5 und 10, selbst 15—20 g Jodnatrium intravenös, bei einigen Paralytikern auch 30, 40 und 50 g Jodnatrium, stets in 10proz. Lösung. Diese Injektionen waren absolut schmerzlos und wurden meist 2—3 mal

wöchentlich, in dringenden Fällen sogar täglich wiederholt Nebenerscheinungen wurden in keinem einzigen Falle beobachtet, bei Dosen von 20—50 g wurde zwar regelmässig eine nicht lang anhaltende Pulsbeschleunigung konstatiert, sonst aber keinerlei Nebenerscheinungen. Wir haben auf die Veröffentlichung von F. Klemperer bei Paralytikern derartige Versuche angewandt, ohne eine Besserung zu erzielen. Ein Patient, der sich im Endzustande befand, starb 10 Tage nach einer intravenösen Injektion von 15 g Jodnatrium. In diesem Falle fanden sich bei Durchsuchung des Hirns im Dunkelfeld zahlreiche Spirochäten.

Da Kollé festgestellt hatte, dass auch Silberpräparate, vor allem Kollargol, sehr gut die Tierlues beeinflussen, lag es nahe, die Einwirkung des Kollargol auf die Paralyse zu erforschen. Es gab bereits eine Literaturangabe, aus der hervorging, dass Kollargol mit gutem Erfolge in der Syphilistherapie angewandt worden war. Stonkus berichtet, dass er am städt. Spital von Kowno 22 Syphilitiker mit Kollargol behandelt hat. Er gab von einer 20 proz. Lösung 10—20 ccm intravenös; etwa 2—3 Stunden nach der Injektion trat Schüttelfrost auf, die Temperaturen stiegen auf 38,5—40°, mitunter auch höher. Diese Injektionen wiederholte er mehrmals, und er will sehr gute Erfolge gesehen haben. Darüber, wie diese Erfolge zu erklären wären, ist er sich nicht klar. Er glaubt aber nicht, dass es sich um eine spezifische Wirkung handelt. Wie aus der Kollargolliteratur weiter zu ersehen ist, wird Kollargol auch rektal mit gutem Erfolge gegeben. Wir entschlossen uns daher, einer Paralytikerin auf diese Weise Kollargol beizubringen.

M. R., 33 Jahre alt, Ehefrau. Die Mutter war gemütskrank und verübte Suizid. Sie selbst bot bis zur Ehe nichts Auffälliges. Vor 8 Jahren heiratete sie,  $\frac{3}{4}$  Jahre darauf bemerkte sie, dass sie von ihrem Mann syphilitisch infiziert war. Seitdem jährlich 2 Salvarsankuren. 1913 und 1915 nicht lebensfähige Frühgeburten. 1915 war die W.R. im Blut nach der Kur negativ. Ende 1917 wurde ihr Mann als vermisst gemeldet. Seit dieser Nachricht war sie ganz verändert, sie kümmerte sich nicht mehr um die Wirtschaft, wurde leichtsinnig. Ende 1918 kam sie ins städt. Krankenhaus, hier bekam sie Jodkali, Schmierkur und 5 Salvarsaninjektionen (Dos. III), sie wurde so unruhig, dass sie Dezember in die hiesige Anstalt verlegt werden musste. Hier war am 16. 12. W.R. im Blut stark positiv, im Liquor bei 0,4 pos., Nonne und Sublimatreaktion +, Lymphozytenzahl 8/3.

Am 7. 1. 1919 war die Sublimatreaktion ++, Lymphozytenzahl 29/3. Die Kranke bekam nun täglich 1,0 g Kollargol rektal, und zwar 20 Tage lang. Sie vertrug die Kur ohne Störungen.

Am 18. 2. war W.R. im Blut und Liquor stark positiv, Nonne +++ Sublimatreaktion ++++, Lymphozytenzahl 51/3. Auch klinisch ist das Fortschreiten der Paralyse bemerkbar.

Wir werden die Beobachtung dieser Kranken fortsetzen. Ein Urteil über den Wert des Kollargols in der Paralysetherapie könnte man zwar erst nach Versuchen an mehreren Fällen abgeben, aber schon der eine Versuch scheint uns zu beweisen, dass das Kollargol nicht berufen sein wird, eine grosse Rolle in der Paralysetherapie zu spielen.

In diesen Tagen haben Kolle und Ritz ihre günstigen Resultate mit Kollargol bei Kaninchensyphilis mitgeteilt: „Die heilende Dosis des Kollargols liegt zwischen 0,02—0,01 pro 1-kg Gewicht des Kaninchens, während die toxische Dosis zwischen 0,06—0,07 liegt. Das Verhältnis der heilenden zur toxischen Dosis  $\frac{C}{T}$  ist also 1:3 bis 1:4. Die Spirochäten verschwinden nach therapeutisch wirksamen Dosen langsam, aber sicher, und parallel damit geht ein Abschwellen der harten Schanker, die bald weich werden und unter Eintrocknung der Resorption verfallen. Es kann demnach keinem Zweifel unterliegen, dass wir im Kollargol, einem auf chemischem Wege hergestellten, also mit einem Schutzkolloid versehenen kolloidalen Silber, ein Antisiphilitikum, ein Mittel mit einem chemotherapeutisch günstigen Index vor uns haben.“

Da das Methylenblau nach Ehrlich's Arbeiten eine Affinität zum Nervengewebe hat und da es auch eine gewisse parasitizide Wirkung besitzt — vermag man doch mit intravenösen Methylenblauinjektionen die Malariaparasiten, vor allem die Tertianaparasiten zu töten —, so gingen wir daran, die Wirkungen des Methylenblaus auf Paralyse zu studieren. Wir gaben das Methylenblau auch kombiniert mit Salvarsanpräparaten, wobei uns die Tatsache leitete, dass die Wirkungen der Salvarsanpräparate durch Farbstoffe verstärkt würden. Es war uns durch Tierversuche wohl bekannt, dass das Methylenblau und auch das Trypanblau, über welches nachher referiert wird, nicht ins Gehirn geht, aber trotzdem erschienen uns die Versuche berechtigt. Wir benutzten Methylenblau medicinale in 1 proz. Lösung und gaben von dieser Lösung jedesmal 20 ccm intravenös; kombinierten wir es mit Salvarsannatrium, so machten wir die Injektionen nacheinander, denn mischt man Salvarsannatriumlösungen mit Methylenblau, so zeigt die Lösung Ausflockungen. Wir konnten bei unseren zahlreichen Versuchen weder mit Methylenblau noch mit Methylenblau und Salvarsannatrium kombiniert irgend eine Einwirkung auf die Paralyse konstatieren. Dieselben Erfahrungen mussten wir auch mit Methylenblausilber machen. Es war nun die Frage, ob sich auf intralumbalem Wege mehr erreichen liesse, ob auf diese Weise vielleicht der Farbstoff in die Hirnrinde gelangen könnte. Um die Frage der Dosierung zu lösen, wurden die Versuche an Paralytikern im Endzustande gemacht. Wir liessen uns in diesem Falle die Einwilligung der Angehörigen schriftlich geben. Wir gaben

zuerst 1 ccm, dann 5 ccm einer 1 prom. Lösung. Es zeigten sich keine Störungen, die Kranken blieben unverändert. Da es nicht unwichtig erschien, wie schnell der Farbstoff in den Blutkreislauf gelange, wurde bei den Behandelten ein Dauerkatheter angelegt. Nach einer halben Stunde schon begann sich der Urin blau zu färben, nach 24 Stunden jedoch war kaum noch eine Verfärbung des Urins festzustellen. Wir gingen dann dazu, 1 ccm einer 1 proz. Lösung zu geben. Einige Stunden darauf wurde aber der Kranke sehr blass, er klagte über Kopfschmerzen, hatte Erbrechen, die Temperatur war im After 35,7. Am nächsten Morgen war er sehr laut, die Temperatur im After war 39,2. Am 3. Tage stellte sich eine Lähmung beider Beine ein. Der Urin war noch am 4. Tage blau. Am 5. Tage war die Morgentemperatur 35,9, die Abendtemperatur 39,2. Die Atmung war sehr gestört. In der Nacht des 6. Tages starb der Kranke. Die Sektion ergab: Tuberculosis pulm. miliaris, Aortitis luetica, Atrophia cerebri. Das Rückenmark und die Häute waren in der ganzen Ausdehnung blau angefärbt, die Basis des Gehirns war in der linken Schädelgrube leicht angefärbt, ebenso der Boden des IV. Ventrikels; sonst war an dem Hirn keine Verfärbung nachzuweisen. Wir konnten aus diesem Fall ersehen, dass auch intralumbale Injektionen den Farbstoff nicht in die Hirnrinde bringen.

Bevor wir nun über die Versuche mit Trypanblau, einem Farbstoff aus der Reihe der Benzinfarbstoffe, berichten, wollen wir einige Stellen aus den Goldmann'schen Berichten über seine Erfahrungen mit den Farbstoffen im Tierkörper anführen.

„Die Untersuchung des Nervensystems zeigt, dass sowohl Gehirn wie Rückenmark sowie auch das periphere Nervensystem schön weiss bleiben. Ich habe besonders auch auf die Hypophyse geachtet, die gleichfalls in ihrer Substanz ungefärbt bleibt.“

„Eine Sonderstellung nimmt die Zerebrospinalflüssigkeit ein. In einer Zeit, da das Serum eine deutliche Färbung hat, kann sie ganz farblos sein. Ich vermag jedoch die Angabe Bouffard's, dass sie stets farblos bleibt, wenigstens für Tiere, bei denen die Färbung hochgetrieben ist, nicht zu bestätigen. Entsprechend der leichteren oder dunkleren Tinktion des Plexus choroideus, welcher übrigens zu den erst spät sich färbenden Organen gehört, kann auch die Zerebrospinalflüssigkeit einen schwächeren Farbenton gewinnen. Am einfachsten gelingt der Nachweis einer solchen Färbung dadurch, dass man die zu untersuchende Flüssigkeit auf weisses Fliesspapier tropfen lässt. Der positive Ausfall der Färbung gibt sich durch einen blauen Ring zu erkennen, der die befeuchtete Stelle im Fliesspapier umgibt.“

Wir wissen, dass Trypanblau bei experimenteller Trypanomiasis zum grossen Teil volle Sterilisation herbeiführt. Wohl war es uns bekannt, dass Trypanblau gar nicht auf die Tierlues wirkt, aber auch hier schien es uns angebracht, die Wirkungen des Mittels auf Paralyse zu studieren. Wir gaben 20—100 ccm einer 1proz. Trypanblaulösung intravenös. Die Injektionen wurden gut vertragen, es gab keine Störungen des Allgemeinbefindens; mitunter wurden sogar sehr unruhige Patienten ruhig. Schon wenige Stunden nach der Injektion verfärbte sich die Haut blau. Die Verfärbung bestand 2—3 Monate und schwand allmählich vollständig. Hautnarben wurden dunkler als die Haut gefärbt. Eine Färbung des Kammerwassers oder des Augenhintergrundes konnte auch von Herrn Professor Gebb nicht festgestellt werden. Auch der Liquor färbte sich nicht. Ein Patient starb 8 Wochen nach der Injektion, die Sektion ergab Pleuritis exsudativa, in diesem Falle war das Exsudat und die Pleura besonders stark blau gefärbt. Bei diesen Kranken hatten wir im Leben durch Hirnpunktion Spirochäten nachweisen können, nach dem Tode fanden wir keine. Wohl ging es einigen Kranken lange Zeit nach der Injektion sehr gut, aber wir sind weit davon entfernt, die Besserungen auf die Injektionen zurückzuführen, dafür haben wir nicht genügend Anhaltspunkte. In allen Fällen schritt aber später die Krankheit fort, und die meisten Kranken sind inzwischen gestorben, meist nicht in unserer Anstalt. Wir haben von dieser Behandlung Abstand genommen, da wir keine einwandfreien Besserungen sahen und die Blaufärbung des Kranken nicht angenehm war, wenn auch Kranke und Angehörige sehr für diese „auffallende“ Behandlungsart waren.

Wenn wir nun alles, was wir bisher gesagt haben, kurz zusammenfassen, so müssen wir zugeben, dass alle hier besprochenen Mittel nicht im Stande sind, die Paralyse dauernd günstig zu beeinflussen.

Es ist daher nur zu begreiflich, dass wir uns auch einer Behandlungsart zuwandten, die noch sehr umstritten ist.

Während nämlich bei den eben erwähnten therapeutischen Eingriffen pharmakologische Mittel angewendet worden sind, kommen wir nun zu einer Einwirkungsart, die ihre Berechtigung aus den Beobachtungen einzelner Autoren herleitet. Schon in der Mitte des vergangenen Jahrhunderts finden wir häufig Mitteilungen darüber, dass nach fieberhaften Erkrankungen Besserungen, sogar Heilungen von Psychosen aufgetreten wären. Wenn auch jene Behauptungen nicht unbestritten bleiben, so sind doch immerhin namhafte Psychiater für die Richtigkeit der Angaben eingetreten, und Rosenblum glaubte sich sogar im Jahre 1875 auf Grund der damaligen Erfahrungen dazu berechtigt, Geisteskranke

mit Rekurrens zu impfen, um die Psychose zu beeinflussen. (Aus historischem Interesse sei erwähnt, dass schon 1786, wie Reil berichtet, Reuss Tobsüchtige durch die Einimpfung von Pocken „heilte“). Rosenblum's Erfolge waren nach Ok's Angabe sehr ermutigend. Von 22 Fällen, die mit Rekurrens geimpft wurden, genasen 11, besserten sich 3, zeigten keine Aenderung ihres Verhaltens nur 8. Alle waren chronische Fälle gewesen, auf welche weder die Zeit noch verschiedene therapeutische Mittel zu wirken vermocht hätten, und in welchen die Genesung und Besserung ausschliesslich der Rekurrens zuzuschreiben gewesen wäre. Rosenblum gibt selbst die Möglichkeit zu, dass in einigen Fällen, deren ferneres Schicksal ihnen unbekannt geblieben wäre, Rezidive aufgetreten sein könnten, auch dass einige Kranke ohne fieberhafte Krankheiten genesen wären, aber auch mit dieser Einschränkung bliebe doch das Faktum des wohltätigen Einflusses der fieberhaften Erkrankungen auf Psychosen unbestritten bewiesen.

Soweit sich erkennen lässt, befinden sich unter Rosenblum's Fällen keine Paralysen, bei unserer Arbeit kann aber nur der Einfluss fieberhafter Erkrankungen auf die progressive Paralyse interessieren. Bei Durchsicht der älteren Literatur, bei Mitteilungen, die vor der Zeit der „4 Reaktionen“ liegen, müssen wir die Diagnose „progressive Paralyse“ sehr kritisch betrachten. Noch im Jahre 1886 sagt Meynert: „Wohl muss man aber heute noch gestehn, dass wir nicht ganz umbin können, neben den in der Ueberszahl exakt zu diagnostizierenden Prozessen diesen Namen (progressive Paralyse) noch für eine Zahl verschwommener Krankheitsbilder zu benutzen, und dass er, wenn auch bei dem kleinen Teil der Krankheitsfälle, noch ein terminus ignorantiae ist“. Auch die späteren Jahre haben in dieser Beziehung nicht viel geändert, erst seitdem wir die „4 Reaktionen“ haben, ist es uns allen möglich, Irrtümer so gut wie ganz auszuschliessen. Immerhin finden wir auch in der früheren Literatur Mitteilungen über einwandfreie Paralysen, die durch fieberhafte Erkrankungen günstig beeinflusst worden sind, und zwar kommen dafür die verschiedensten Infektionskrankheiten in Frage: Erysipel, Typhus, Scharlach, Pneumonie, Phlegmonen u. a. So teilt Nasse im Jahre 1870 mehrere Fälle mit, die Wechselfieber durchgemacht haben. Von allen diesen Fällen interessiert uns nur der Fall 13, bei dem nach der fieberhaften Erkrankung eine Besserung eingetreten ist. Der Kranke wurde nach dem Fieber einsichtig, beurteilte seine Verhältnisse richtig, schrieb einen verständigen Brief, verlangte Beschäftigung und verblieb auch mehrere Monate lang so, obgleich seine allgemeine Schwächung wie die körperlichen Lähmungssymptome keine Aenderung erfuhren. Nasse bemerkt dazu: „Dass

hier ein so entschieden günstiger Einfluss des Fiebers selbst in einem ausgesprochenen Fall von Dementia paralytica vorliegt, glaube ich besonders hervorheben zu müssen und bemerke, dass ich bei dieser Krankheitsform auch nur dieses einzige Mal eine solche Aenderung beobachtet habe, während die weiter unten auch zu erwähnenden Fälle von Fieber unbeeinflusst blieben. Es sind dies die Fälle 33, 34, 35, 36, bei denen es sich auch um eine Paralyse handelte und die gänzlich unbeeinflusst vom Fieber blieben“. Später berichtet dann aber Nasse, dass er auch nach Blattern einen günstigen Einfluss auf die Paralyse gesehen hätte.

Im Jahre 1875 beschreibt Schüle einen Fall (4. Beobachtung), wo nach einem Icterus levis und einer Phlegmone des Fusses mit sehr reichlicher Eiterung eine kurze Remission eintrat; nachdem die Krankheit aber ungefähr 4 Monate fortgeschritten war, bekam derselbe Kranke Fieber mit putridem Auswurf, es wurde Lungengangrän diagnostiziert. Von dieser körperlichen Erkrankung erholte sich der Mann und bekam eine Remission, die bei der Veröffentlichung des Falles schon 8 Jahre bestand. „Er lebte in dieser Zeit als geachteter Bürger in ausgebreiteter Berufstätigkeit.“

Im Jahre 1877 veröffentlicht Flemming einen Fall von progressiver Paralyse, der nach einem Typhus eine Remission von 7 Jahren hatte.

Im Jahre 1879 teilt Gauster einen Fall mit, wo nach einer langdauernden Eiterung des rechten Beines bei einem paralytischen Anwalt eine mehr als einjährige Remission auftrat, die ihn wieder seine Anwaltspraxis aufnehmen liess.

Fiedler hat in Dresden unter 2279 Geisteskranken nur viermal eine entschieden günstige Wendung der Psychose bis zur vollen geistigen Genesung durch fieberhafte Erkrankungen gesehen. Unter diesen 4 Fällen befinden sich 2 Paralysen, bei dem 3. Fall ist Fiedler selbst in der Diagnose Paralyse oder Manie schwankend. Bei dem einen Paralytiker bestand die Krankheit  $1\frac{1}{2}$  Jahre, die Besserung trat nach einem schweren Scharlach auf, das Gedächtnis des Kranken blieb etwas schwach. Bei dem anderen Paralytiker bestand die Krankheit 8 Monate, die Besserung trat nach einem pleuritischen Exsudat ein. Auch bei diesem Kranken blieb das Gedächtnis schwach.

Marchand und Oebecke sahen nach Erysipel in je einem Falle bei Paralyse „Heilung“.

Schäfer berichtet von einem „genesenen“ Paralytiker, der Kranke hätte sich in der Erregung einen komplizierten Unterschenkelbruch zugezogen, es wäre eine Eiterung hinzugekommen, die Amputation des Beines wäre notwendig geworden. Kurz darauf trat eine Remission ein,



die 7 1/2 Jahre gedauert habe, der Kranke wäre arbeitsfähig gewesen, schliesslich an einer Pneumonie gestorben.

Marro und Ruata sind auf Grund ihrer Erfahrungen zu künstlicher Abszessbildung mittels subkutaner Injektion von Ol. terebinth. geschritten.

v. Pastan will nach Typhus „Heilung“ einer Paralyse beobachtet haben; Schlager in 2 Fällen nach Typhus nur einen unvollständigen Einfluss.

v. Halban sah nach einer Phlegmone am Fuss eine weitgehende Remission, die nach weiteren Mitteilungen von Dobrschansky 14 Jahre anhielt.

Gluschkow beobachtete nach Typhus eine Remission, der Kranke war zur Zeit der Veröffentlichung schon 3 1/2 Jahre als Versicherungsagent wieder tätig.

Jurmann sah dreimal weitgehende Besserungen bei Paralytikern nach Eiterungen.

Es geht natürlich nicht an, alle in der Literatur zerstreuten Beobachtungen über Paralytiker, bei denen nach fieberhaften Erkrankungen Besserungen aufgetreten sind, hier aufzuzählen, es sollten nur einige Fälle in Erinnerung gerufen werden. Aber schon aus diesen Mitteilungen scheint uns der Schluss berechtigt, dass nach fieberhaften Erkrankungen Besserungen auftreten können, wenn auch Autoren wie Verga, Gaye, Sponholz sen., Wille, W. H. Becker u. a. bei Epidemien in Irrenanstalten keinen günstigen Einfluss auf Psychosen erkennen konnten. Allerdings darf auch nicht verschwiegen werden, dass nach fieberhaften Erkrankungen auch Paralysen in Erscheinung treten können.

Ein Fall (III. Beobachtung) von Schüle aus dem Jahre 1875 hatte 1 1/2 Jahre vor dem Ausbruch der Paralyse „Blattern im hohen Grade“ durchgemacht.

Mabille beschreibt einen Fall von Paralyse, wo die Krankheit sich an eine Variola anschloss.

Lange sah 2mal Paralyse im Gefolge von Pneumonie auftreten.

König führt einen Fall von Paralyse nach Chorea an.

Foville berichtet über einen Fall von Paralyse nach diphtherischer Lähmung.

Raecke teilt einen Fall mit, der im Jahre 1889 eine schwere Influenza hatte und bei dem im Juni 1890 die Paralyse manifest wurde.

Weber berichtet über einen Fall, wo ungefähr 3 Monate nach einer Phlegmone des linken Zeigefingers, die einen Maschinisten 4 Monate arbeitsunfähig gemacht hatte, eine Paralyse ausbrach.

Auch wir selbst konnten in letzter Zeit einige Fälle beobachten, wo nicht lange vor dem Ausbruch der Paralyse eine Infektionskrankheit bestand.

W. M. erkrankte am 11. 1. 1918 an Erysipel. Nach der Krankengeschichte der hiesigen medizinischen Klinik war das ganze Gesicht und der Hals geschwollen, flammenrot beide Ohren, Oberlippe, Stirn und Kopf dick geschwollen, Hinterkopf und Nacken gerötet. Im Urin war anfangs Albumen. Der Krankheitszustand war sehr ernst, das Erysipel heilte aber ab. Da kam eine derartige Erregung, dass der Kranke am 27. 1. 1918 in die Irrenanstalt verlegt werden musste. Die W. R. im Blut und Liquor war positiv, im Liquor war auch die Nonne'sche und Sublimatreaktion stark positiv, die Lymphozytenzahl betrug 54/3. Die Pupillen reagierten, aber träge. Der Kranke gab zu, vor 10 Jahren Lues gehabt zu haben. Vor dem Ausbruch des Erysipels soll er nicht auffallend gewesen sein.

G. G. hatte ein Jahr vor der Aufnahme Kopfrosete mit hohen Temperaturen, seitdem schlief er sehr schlecht und war oft unruhig. Bei der Aufnahme am 18. 1. 1918 waren die 4 Reaktionen stark positiv. Die Pupillen reagierten, die Patellarreflexe waren nicht auslösbar, die Sprache verwaschen, im Urin Albumen. Am 2. 3. 1918 starb er an Nephritis. Die mikroskopische Untersuchung des Gehirns gab den typisch paralytischen Befund.

D. L. hatte im November 1916 eine schwere Rippenfellentzündung mit hohem Fieber. Bis dahin hatte er nichts Auffälliges geboten. Nach Abheilung der körperlichen Erkrankung konnte er nicht mehr richtig schlafen, stand oft nachts auf, packte sinnlos seine Sachen zusammen. Im März 1917 traten Grössenideen auf, am 12. 4. 1918 wurde er in die Irrenanstalt gebracht. Er gab zu, vor 20 Jahren Lues gehabt zu haben. Die 4 Reaktionen waren positiv. Die Pupillen waren lichtstarr, die Sprache stolpernd. Nach  $\frac{3}{4}$  Jahren wurde er etwas gebessert von seiner Frau nach Hause genommen, wo es einigermaßen mit ihm geht.

A. P. hatte eine langdauernde Eiterung am Daumen, während der Erkrankung traten Erregungszustände auf, die am 5. 11. 1917 seine Aufnahme in die Irrenanstalt notwendig machten. Die 4 Reaktionen waren positiv, die Pupillen waren lichtstarr, es bestand Sprachstörung. Während des hiesigen Aufenthalts — im April 1918 — hatte er einen Abszess am Oberarm, der Temperatur bis 39° machte. In dieser Zeit war er sehr unruhig. Am 2. 6. 1918 starb er an Pneumonie. Die mikroskopische Untersuchung des Gehirns ergab einen typisch paralytischen Befund.

S. M. hatte anfangs 1916 eine schwere Diphtherie. Nachdem er davon hergestellt war, traten starke neurasthenische Beschwerden auf, die am 2. 2. 1917 seine Aufnahme in die Irrenanstalt veranlassten. Die 4 Reaktionen waren positiv, die Pupillen reagierten träge, die Patellarreflexe waren lebhaft. Er konnte nach kurzer Zeit gebessert entlassen werden.

Nun fiel es Mattauschek und Pilcz auf, „dass bei einer grösseren Anzahl — bei 157 — von nicht paralytisch Gewordenen die Anamnese,

bzw. die fortlaufend geführten Krankheitsskizzen Angaben über Malaria, Pneumonie, Erysipel oder dgl. in den ersten Jahren nach derluetischen Infektion enthielten, während dieses bei keinem der später an Paralyse erkrankten aus demselben Material der Fall war“.

Von den 157 Fällen wurden bei keinem Paralyse, aber 5mal Lues cerebros spinalis diagnostiziert.

In einer späteren Veröffentlichung sprachen dann beide die Ansicht aus, dass eine fieberhafte Infektionskrankheit während der ersten Jahre nach derluetischen Ansteckung bis zu einem gewissen Grade die Wahrscheinlichkeit einer späteren Erkrankung an Paralyse zu verringern scheine. Unter 241 Luetikern, die eine fieberhafte Infektionskrankheit in der Anamnese hatten, wäre keiner an Paralyse, dagegen 8 an Lues cerebros spinalis erkrankt. Mattauschek und Pilcz werden uns aber zugeben müssen, dass die Differentialdiagnose zwischen Paralyse und Lues cerebros spinalis oft derart schwer ist, dass man erst post mortem durch die mikroskopische Untersuchung Klarheit bekommt, und dass also auch unter ihren 8 Fällen von Lues cerebros spinalis der eine oder der andere eine Paralyse gewesen sein könnte, zumal sie nicht selbst alle Kranken untersucht hatten, sondern oft auf Berichte anderer angewiesen waren.

Pilcz führt an anderer Stelle noch an, dass von 250 Lueskranken, die Erysipel hatten, keiner Paralyse bekam, während bei 198 Paralysen kein Erysipel in der Anamnese war.

Nun finden wir aber in der sehr schönen Arbeit von Hirschl „Ueber die Aetiologie der progressiven Paralyse“ bei sehr vielen Paralytikern sehr lange vor Ausbruch der Paralyse fieberhafte Infektionskrankheiten in der Anamnese. Die Arbeit ist im Jahre 1894/95 entstanden. Hirschl weist selbst darauf hin, dass um 1890 eine grosse Influenzaepidemie war, von der in Wien fast 50 pCt. befallen wurden. Unter seinen 200 Fällen konnte er 17mal Influenza in der Anamnese feststellen, 1 mal Typhus, 1 mal Pneumonie, 1 mal Malaria. Dass in Wirklichkeit die Zahlen höher sind, wird jeder anerkennen, der weiss, wie schwer es ist, eine gute Anamnese von den Angehörigen zu bekommen. Besonders gross waren in dieser Beziehung die Schwierigkeiten während des Krieges: die Angehörigen hatten fast immer das Bestreben, die Kriegsstrapazen als Ursachen der Erkrankung hinzustellen, und sie verschwiegen daher sehr viel. Nur in einem Falle konnten wir bei einem paralytischen Arzt feststellen, dass er wenige Wochen nach derluetischen Infektion eine schwere Diphtherie mit hohem Fieber durchgemacht hatte. Die Paralyse trat 16 Jahre nach der Infektion auf.

Aus diesen Darlegungen erscheint mir der Schluss berechtigt, dass eine fieberhafte Erkrankung durchaus nicht immer eine Psychose günstig beeinflussen muss. Aber da zweifellos Besserungen und weitgehende Remissionen nach fieberhaften Erkrankungen einwandfrei beobachtet sind, müssen die Wirkungen einer Fiebertherapie bei Paralytikern doch eingehender studiert werden. Wagner von Jauregg gibt selbst an, dass er mit seinen Versuchen an die Einreibungen L. Meyer's mit Authenriet'scher Salbe angeknüpft habe. An der Hand eingehender Literaturstudien, sowie auf Grund eigener Beobachtungen sei er zu dem Schluss gekommen, es bleibe kein Zweifel übrig, dass interkurrente fieberhafte Erkrankungen, seien es nun akute Infektionskrankheiten oder auch langdauernde Eiterungen und phlegmonöse Entzündungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, einen günstigen Einfluss auf bestehende Psychosen auszuüben imstande wären. Auf Grund seiner Untersuchungen neige er zu der Ansicht, dass dem Fieber dabei eine besondere Wirkung zuzuschreiben wäre. Wagner von Jauregg hebt aber noch hervor, dass er nicht geringe Schwierigkeiten habe, sich eine Vorstellung zu machen über die Art und Weise, wie solche Heilungen von Psychosen durch fieberhafte Erkrankungen zustande kommen. Wir hätten es da mit einer Gleichung mit zwei Unbekannten zu tun, es wären uns die den Psychosen zugrunde liegenden Veränderungen ebenso wenig exakt bekannt, wie Art und Weise, in der fieberhafte Erkrankungen auf das Nervensystem einwirken. Nachdem Wagner von Jauregg Pyozyaneuskulturen bei akuten Psychosen angewendet hatte, begann er 1891 mit Versuchen über die Anwendung des Tuberkulinum (Koch) bei Psychosen. Sein Schüler Boeck dehnte dann 1896 die Versuche auf Paralyse aus. Im Jahre 1905 berichtet dann Pilez aus derselben Klinik über seine Heilversuche bei Paralytikern mit Tuberkulin. Er hatte in den Jahren 1900 und 1901 auf Veranlassung Wagner's 69 Fälle mit Tuberkulinum (Koch) behandelt. Er habe das Präparat in steigenden Mengen injiziert, und zwar ausnahmslos mit 0,01 ccm begonnen. Bei fehlender oder nur schwächerer Reaktion im Sinne eines Anstiegs der Körpertemperatur wäre in je 2tägigen Intervallen um 0,02 bis 0,03 ccm gesteigert worden bis zur Maximaldosis von 0,1 ccm; die Maximaldosis von 0,1 ccm wäre aber in keinem Falle überschritten worden. In manchen Fällen hätten sich schon bei geringen Mengen erhebliche Temperatursteigerungen eingestellt, so dass nicht über 0,05 bis 0,07 ccm hinausgegangen werden konnte. Die Fieberreaktionen wären individuell sehr verschieden gewesen. Um einwandfrei die Wirkungen des Mittels beurteilen zu können, hätte er wahllos eine ebenso grosse Anzahl nicht behandelter Paralytiker dieselbe Zeit beobachtet.

Von je 66 Fällen — über 3 Fälle konnte er keine Nachrichten erhalten — lebten nach Jahren von den Behandelten noch 8, von den Nichtbehandelten noch 5.

Im Jahre 1909 empfiehlt dann Pilez auf Grund seiner guten Erfahrungen die Tuberkulinbehandlung der Paralyse auch dem Hausarzt. Er schlägt vor, die Kur mit einer antiluetischen zu verbinden.

Schacherl hat dann an der Wiener Klinik die Tuberkulinbehandlung ambulatorisch durchgeführt, und zwar bei 38 Paralytikern. Schon nach 8 Monaten veröffentlicht er seine Erfolge, er will 13 Besserungen erzielt haben. Da aber alle 38 Fälle auch vor der Behandlung nicht anstandsbedürftig waren, ist mit diesen Angaben nicht viel anzufangen.

Die Angaben der Wiener Klinik sind von vielen Seiten nachgeprüft worden. Hudoverning will mit der Tuberkulinkur gute Erfolge gehabt haben; ebenso Wachsmann, der dabei Quecksilbereinreibungen und Jod verwandte. Joachim will sogar 10 Fälle durch Tuberkulinkur nach 6—8 Monaten wieder arbeitsfähig gemacht haben. Siebert sah bei 126 Fällen 3mal nachhaltige Remissionen durch Tuberkulin.

Sehr warm tritt Friedländer für die Tuberkulintherapie ein, der dabei mitteilt, dass sie von Binswanger seit längerer Zeit angewendet wird. Friedländer meint: „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“.

Gluschkow, Danajew, Heinicke und Künzel konnten nach dieser Behandlungsart teils Besserungen, teils Verschlechterungen feststellen.

Pappenheim und Volk haben den Einfluss der Tuberkulinbehandlung auch auf den Liquor cerebrospinalis bei 77 Fällen untersucht. Der Zellbefund besserte sich in 32 Fällen bedeutend, in 17 Fällen mässig, in 18 Fällen unbedeutend, verschlechterte sich in 2 Fällen mässig, in einem Falle unbedeutend, blieb unbeeinflusst in 7 Fällen.

Der Eiweissbefund besserte sich in 18 Fällen bedeutend (5 Fälle davon waren negativ oder fraglich negativ geworden), in 14 Fällen mässig, in 12 Fällen unbedeutend, verschlechterte sich in einem Falle unbedeutend.

Die Wassermann'sche Reaktion im Liquor besserte sich in 14 Fällen bedeutend, in 10 Fällen mässig, in 6 Fällen unbedeutend, verschlechterte sich in einem Falle mässig, in 3 Fällen unbedeutend.

Die Wassermannreaktion im Blut besserte sich in 5 Fällen bedeutend (4 Fälle waren negativ geworden), in 2 Fällen mässig, in 6 Fällen unbedeutend, verschlechterte sich in einem Falle.

Bei den therapeutischen Versuchen mit Tuberkulin an der hiesigen Klinik waren die Erfahrungen nicht günstig. Wenn man sich aber die Erfahrungen von Pilcz vor Augen hält, so kann man auch nicht allzu Günstiges aus ihnen herauslesen. Von 66 behandelten Patienten leben im 4. Jahre noch 8, von derselben Zahl unbehandelter Patienten 5. Das ist an sich kein so grosser Unterschied, als dass er nicht auch durch Zufälligkeiten zu erklären wäre; zudem sind 66 Fälle für eine beweisende Statistik doch zu wenig. Die Besserungen aber, die Wagner von Jauregg und seine Schüler beobachteten, finden sich nach ihren eigenen Angaben meist nur bei Paralytikern im manischen Stadium, also bei Kranken, die erfahrungsgemäss auch ohne Behandlung oft Besserungen zeigen.

Trotz mancher guter Erfolge war sich die Wiener Klinik mit ihren Anhängern darüber klar, dass das Tuberkulin nicht das Präparat der Wahl wäre. Wie Friedländer sich ausdrückt, könnte die pyrogenetische Behandlung erst eine grosse Bedeutung erhalten, wenn es gelänge, ein Präparat zu finden, welches hohes Fieber erzeuge, genau dosierbar wäre, ausser dem Fieber keine gefährlichen Nebenerscheinungen mache und vor allem derart wirke, dass eine Febris continua mit nicht zu starken Remissionen erzielt werde. Diese Forderung erfülle das Tuberkulin nicht.

Donath und Fischer glaubten nun, unabhängig von einander, in den von Mikulicz angegebenen Nukleinsäureinjektionen ein dem Tuberkulin überlegenes Mittel für die Paralysetherapie zu haben.

Im Jahre 1902 schlug nämlich Mikulicz vor, durch Nukleinsäureinjektionen vor den Operationen Hyperleukozytose zu erregen, um den Körper gegen eine eventuelle septische Erkrankung widerstandsfähiger zu machen. Die Vorversuche wurden von Renner gemacht. Löwy und Richter stellten im Tierexperiment fest, dass Heilungen nur eintreten, wenn die Hyperleukozytose in dem Moment der Bakterien- oder Toxinwirkung schon voll entwickelt wäre. Da die Hyperleukozytose 8—12 Stunden nach der Injektion ihre Höhe erreicht, wurde darauf dem Kranken 8—12 Stunden vor der Operation die Nukleinsäure injiziert. Es stellte sich aber bald heraus, dass die Mortalität der mit Nukleinsäure behandelten nicht geringer war, als die der unbehandelten Patienten.

Fischer und Donath griffen aber diese Idee auf, weil das Mittel Fieber und Hyperleukozytose machte, also nach den Erfahrungen mit Tuberkulin für die Paralysetherapie brauchbar sein müsste.

Donath hatte schon vorher, was bereits angeführt ist, Paralyse durch Kochsalzinfusionen zu beeinflussen gesucht. Auch bei diesen Injektionen trat Fieber auf, so dass die Besserungen, die er gesehen haben will, auch dem Fieber zugeschrieben werden könnten. Er wandte die Kochsalzinfusionen an, um giftige Stoffwechselprodukte aus dem Körper zu schwemmen. Dies glaubte er auch durch gesteigerte Oxydation, und zwar durch Temperatursteigerung und Hyperleukozytose zu erreichen. Dazu schien ihm die Nukleinsäure geeigneter als das Tuberkulin, das nach seiner Ansicht eine schlummernde Tuberkulose in Erscheinung treten lassen konnte. Er wandte

Natrii nucleinic.

Natrii chlorati ana 2,0.

Solve in Aqua dest. steril. 100,0

In 5—7tägigen Intervallen gab er 50—100 ccm dieser Lösung. Die Patienten mussten Bettruhe halten. 4—10 Stunden nach der Injektion trat das Temperaturmaximum auf. Die Durchschnittstemperatur betrug 38,5°, doch kam Temperatursteigerung bis 40,5° vor.

Nach Donath's Ansicht käme es bei dieser Therapie erst zu einer örtlichen, dann zu einer allgemeinen Hyperleukozytose. Die Leukozytenzahl könne bis auf 61000 steigen, die Durchschnittszahl wäre 23000 gewesen.

Donath's erste Versuchsreihe erstreckte sich auf 21 Paralytiker, davon wurden 10 = 47,6 pCt. wesentlich gebessert, d. h. arbeitsfähig, 5 = 23,8 pCt. gebessert, 6 = 28,6 pCt. nicht beeinflusst. Die längste Besserung hielt 3 Jahre an.

Bei der 2. Versuchsreihe wurden von 15 Paralytikern 3 arbeitsfähig, 6 gebessert, 5 nicht beeinflusst, 1 starb an Apoplexie.

Fischer ging von denselben Voraussetzungen wie Donath aus. Er glaubte, dass vornehmlich die Hyperleukozytose die Paralyse günstig beeinflussen müsse. Er machte seine Versuche zuerst an 22 Paralytikern, und zwar gab er in 3—5tägigen Intervallen 0,5 g Nukleinsäure in 10proz. Lösung. Bei 4 Kranken traten Besserungen auf, bei einem Falle dauerte die Besserung 2 Jahre, bei dem anderen 9 Monate, bei dem 3. und 4. Fall nur kurze Zeit.

Später gab Fischer in steigenden Dosen 0,5—3,0 g Nukleinsäure in 10proz. wässriger Lösung subkutan in 3—5tägigen Abständen. Unter 10 Fällen traten 5mal Remissionen auf, und zwar waren die Remissionen in 3 Fällen derart, dass die Kranken wieder arbeitsfähig wurden. Bei allen 10 Fällen gab es aber Rezidive.

Noch am 30. 10. 1912 in einem Vortrag im Verein deutscher Aerzte in Prag (ref. Wiener klin. Wochenschr., 1912) tritt Fischer

für die Nukleinthherapie ein, weil die Leukozytose, nicht das Fieber die Besserung hervorrufe, denn Remissionen träten nach seiner Erfahrung nur bei septischen und eitrigen Prozessen, nie bei Typhus auf.

Die Angaben von Donath und Fischer sind verschiedentlich nachgeprüft worden. Klieneberger konnte nicht den geringsten günstigen Einfluss durch diese Behandlung feststellen, im Gegenteil, er sah sogar vorübergehende Verschlimmerungen. Dieselben Erfahrungen machten Loewenstein und Plange. Plange führt die günstigen Erfahrungen Donath's auf den Arsengehalt seines Nukleinpräparats zurück. Hussels sah von 5 Fällen nur einmal eine Besserung, und zwar in einem Falle, wo die Krankheit noch nicht vorgeschritten war.

Tsiminakis will durch die Nukleinkur Besserungen gesehen haben.

Hauber hat bei einer Anzahl von Paralytikern die Nukleinkur angewendet, aber die durch die Nukleinroborierung ermöglichte, sehr intensive antiluetische Behandlung habe die auf sie gesetzten Hoffnungen nicht erfüllt. Szedlak hat die Nukleinkur bei 25 Paralytikern mit einer Hg-Kur kombiniert durchgeführt. Es wurden durch

Natr. nucleinic.	Natr. nucleinic. mit Hg
0 pCt.	4 pCt. arbeitsfähig,
8 "	36 " gebessert,
24 "	24 " etwas gebessert,
31 "	16 " nicht beeinflusst,
33 "	16 " starben,
4 "	4 " unterbrachen die Kur.

Ueber die Dauer der Remissionen konnte Szedlak wegen der kurzen Beobachtungszeit noch nichts angeben.

Fabinyi und Seelig versuchten bei 21 Paralytikern Hg. natr. nucleinic.; sie fingen mit 1 ccm einer 5proz. Lösung an, stiegen auf 5—8 ccm bei 5—7tägigen Zwischenräumen. Sie sahen keine nennenswerte Veränderung in psychischer Beziehung bei dieser Therapie.

Die Einwände, die bei der Tuberkulinkur erhoben worden sind, müssen auch für die Nukleinkur wiederholt werden, auch hier wurden die Besserungen meist bei Paralytikern in der manischen Erregung erzielt, also bei Kranken, die in den meisten Fällen auch ohne Behandlung sich bessern.

Die Fiebererzeugung bei Paralytikern wurde auch mit Milch und mit Albumosen versucht.

Wagner von Jauregg ging später zu Versuchen mit abgetöteten, polyvalenten Kulturen von Staphylokokken über. Schon im Jahre 1898 hatte Friedländer mit abgetöteten Kulturen von Typhusbazillen Fieber erzeugt, um Psychosen günstig zu beeinflussen. Wagner von Jauregg



gibt an, dass er mit Bakterientoxinen in 26pCt. Besserungen bis zur Dispositionsfähigkeit erreicht habe. Diese Besserungen aber wären nur dadurch zustande gekommen, dass es sich zum allergrössten Teile um die Anfangsstadien der progressiven Paralyse gehandelt hätte, um Fälle, deren Anstaltsbehandlung noch gar nicht dringend notwendig gewesen wäre. Nur bei einem solchen Material könne man solche günstige Erfolge erwarten.

In einer jüngst erschienenen Arbeit unterscheidet nun Wagner von Jauregg bei den nichtspezifischen Behandlungsmethoden drei Gruppen; 1. Stoffe, welche nicht Abkömmlinge von Mikroorganismen sind (Milch, Albumosen, nukleinsaures Natrium), 2. Abkömmlinge von Mikroorganismen (Tuberkulin, verschiedene Vakzine), 3. Infektionskrankheiten. Auf Grund seiner Erfahrungen wäre er geneigt, die Intensivität der Wirkung nichtspezifischer Behandlungsmethoden in der von ihm angegebenen Reihenfolge zu bewerten, er schreibe also der 1. Gruppe die schwächste und der 3. Gruppe, den Infektionskrankheiten, die stärkste Wirkung zu. Diese Ueberzeugung hätte ihn bewogen, einen Versuch, den er schon im Jahre 1888 vorgeschlagen habe, auszuführen, eine Infektionskrankheit nämlich zu erzeugen, die wegen ihrer geringen Gefährlichkeit und weil man sie therapeutisch zu einem günstigen Abschluss mit hinlänglicher Sicherheit bringen könnte, bei einem Leiden, wie die progressive Paralyse, hervorzurufen wohl gewagt werden könnte. Er habe nun von einem an Malaria (Tertiantypus) Erkrankten 3 Paralytiker in der Weise geimpft, dass er das aus einer Armvene im Fieberanfall entnommene Blut den zu impfenden Kranken auf kleine Skarifikationswunden am Arm aufgestrichen habe. In 2 Fällen wäre die Impfung angegangen. Er habe dann aus derselben Quelle 2 weiteren Patienten 1 ccm des im Fieberanfall entnommenen Blutes subkutan injiziert, beide Male mit Erfolg, er habe dann von den infizierten Paralytikern 5 andere Patienten in derselben Weise infiziert, alle Impfungen wären erfolgreich gewesen. Die Inkubationszeit verkürzte sich von 17,5 auf 9,5 Tage. Bemerkenswert war, dass nur in einem Falle der Tertiantypus eingehalten wurde, meist trat bald der Quotidiantypus auf, der gelegentlich durch den Tertiantypus unterbrochen wurde. Nach 7—12 ausgesprochenen Malariaanfällen wurden die Kranken mit Chinin und Neosalvarsan behandelt. Die Kranken kamen während der Fieberanfälle stark herunter, der psychische Zustand besserte sich sehr langsam. Unter 9 Fällen erreichten 4 eine volle bis zur Wiedererlangung der Berufsfähigkeit gehende Remission, in 2 weiteren Fällen ging die Besserung so weit, dass wenigstens wieder eine selbständige Lebensführung ausserhalb einer Anstalt möglich wurde. Wagner von Jauregg

hält weitere Versuche dieser Art für empfehlenwert und erwartet, dass die Erfolge noch vollständiger sein würden, wenn mit der Malaria-therapie eine ausgiebige spezifische Behandlung verbunden würde.

Wir haben die Versuche mit Malaria bisher an 4 Paralytikern nachgemacht. Von einem Patienten mit Malaria (Tertiantypus) überimpften wir 4 Stunden nach einem Fieberanfall auf 2 Paralytiker in der Weise, dass wir jedem  $\frac{1}{2}$  cm Blut subkutan gaben. Wir nahmen zuerst 2 Paralytiker, deren Krankheit noch nicht vorgeschritten war. Beide Kranken bekamen nach 7 Tagen zur selben Stunde ihren ersten Malariaanfall. Während bei dem einen Patienten sich der Tertiantypus entwickelte, zeigte der andere Kranke sofort den Quotidiantypus, bei diesem Kranken stiegen die Temperaturen auch höher an (bis  $41,5^{\circ}$ ), als bei dem Kranken mit dem Tertiantypus, wo die höchste Temperatur  $40,5^{\circ}$  war. Nachdem die Anfälle bei dem Kranken mit dem Quotidiantypus 8 Tage aufgetreten waren, überimpften wir von ihm 2 Stunden nach einem Fieberanfall auf 2 sehr fortgeschrittene Paralytiker, und zwar in der Weise, dass wir dem einen  $\frac{1}{2}$  ccm Blut intravenös injizierten, dem anderen mit einer Nadel, die mit Malariablut benetzt war, die Haut ritzten. Der intravenös geimpfte Kranke bekam schon nach 4 Tagen den ersten Malariaanfall, und zwar traten die weiteren Anfälle in der Form des Tertiantypus auf. Bei dem anderen Paralytiker, der nur mit der blutigen Nadel geritzt war, zeigte sich der erste Malariaanfall nach 13 Tagen, auch hier entwickelte sich nur der Tertiantypus. Bei diesen beiden letzten Fällen war mit einer Besserung der Krankheit nicht mehr zu rechnen, die Krankheit war derart weit vorgeschritten, dass mit einem baldigen Exitus gerechnet werden musste. Durch diese Behandlungsart wurde der Exitus nicht hinausgeschoben. Dass wir in beiden Fällen bei der Durchsuchung des Gehirns keine Spirochäten im Dunkelfeld fanden, kann noch nicht als Beweis irgend einer Einwirkung angesehen werden. Den anderen beiden Fällen, deren Krankheit noch nicht sehr vorgeschritten war, geht es so gut, dass sie zurzeit auch ausserhalb einer Anstalt leben könnten. Sie fühlen sich sehr wohl und geben von selbst an, dass sich ihr Gedächtnis merkbar bessere. Ein Urteil aber heute schon über sie abzugeben, geht nicht an, dazu liegen die Versuche noch zu kurze Zeit zurück, aber doch kann schon jetzt gesagt werden, dass die Malariaversuche weiterer Nachprüfung wert sind.

Da wir der Ansicht sind, dass, wenn Fieber auf die Paralyse überhaupt einwirken sollte, wohl hohe Temperaturen notwendig sind, wollten wir die Versuche Rosenblum's aus dem Jahre 1875 wieder aufnehmen. Nach Naunyn sind bei Febris recurrens hohe Temperaturen geradezu

die Regel. Auch Strümpell gibt an, dass er bei Rekurrens Temperaturen zwischen  $41^{\circ}$  und  $41,5^{\circ}$  beobachtet habe, in einem Falle sogar  $42,2^{\circ}$ . Sowohl Naunyn als Strümpell sehen die Prognose der Rekurrens günstig an. Aus der Literatur ergibt sich, dass die Mortalität der Rekurrens 2—4 pCt. beträgt. Wir wissen ferner, dass uns die Salvarsanpräparate die Möglichkeit geben, mit günstigem Erfolge schnell einzugreifen. Wir liessen uns zu unseren Versuchen aus dem Speyerhaus von Kolle Mäuse geben, die mit russischer und afrikanischer Rekurrens geimpft waren, zwei Stämme, die schon von Ehrlich in Mäusen erhalten und die ungefähr 12 Jahre durch Mäusepassage gehalten wurden. Wir mussten aber feststellen, dass weder die russische noch die afrikanische Rekurrens des Speyerhauses für die Impfung von Menschen brauchbar sind.

Nun hebt Jahnelt sehr richtig hervor, dass wir nach den bei allen anderen Infektionskrankheiten geltenden Grundsätzen nur dann von einer therapeutischen Wirkung eines Mittels reden dürfen, wenn dieses im kranken Körper den Erreger in spezifischer Weise zu beeinflussen imstande ist. Unsere Frage muss also lauten: Vermag das Fieber oder die Hyperleukozytose irgendwie die *Spirochaete pallida* zu beeinflussen?

Schon im Jahre 1907 gibt Stern an, 25 Syphilitiker erfolgreich mit Nukleinsäure behandelt zu haben. Er führt diesen Erfolg auf die Hyperleukozytose zurück. Wir wollen uns an dieser Stelle daran erinnern, dass Loewy und Richter der Hyperleukozytose nur dann einen Einfluss zusprechen können, wenn sie im Moment der Bakterien- oder Toxinwirkung schon entwickelt ist.

Kyrle, der in letzter Zeit die Fieberversuche bei Syphilitikern aufgenommen hat, spricht dem Fieber an sich die heilende Wirkung zu. In der Regel zwar könne ein noch so lang bestehender Fieberzustand allein die Lues nicht dauernd günstig beeinflussen. Ganz andere Beurteilungspunkte bezüglich der Wirksamkeit fieberhafter Temperaturen auf syphilitische Haut- und Schleimhauterscheinungen ergäben sich, wenn man hierzu Fälle heranziehe, bei welchen das Fieber zu einem Zeitpunkte eingetreten wäre, in welchem der Organismus der Luetischen bereits über gewisse Depots von spezifischen Antisyphilitika verfüge, da wäre die Wirksamkeit des Fiebers eine auffallende. Man erziele unter Zuhilfenahme von künstlichem Fieber mit relativ geringen Quecksilbermengen bei sekundärer Syphilis wenigstens für den Augenblick durchaus befriedigende Resultate. Es unterscheiden sich die Erfolge eigentlich in nichts von denen, wie wir sie bei der gewöhnlichen kombinierten Hg-Salvarsankur beobachten.

Dass Infektionskrankheiten günstig auf den Verlauf der Syphilis wirken können, ist bekannt. So schreibt Joseph: „Stellen sich im Verlauf von Syphilis fieberhafte Krankheiten (Typhus, Variola, Pneumonie, Erysipelas) ein, so treten die syphilitischen Exantheme zurück und verschwinden sogar vollständig, Nach Ablauf des fieberhaften Prozesses erscheinen sie wieder, oder sie bleiben bei lange dauernder akuter Erkrankung überhaupt aus. Damit ist aber nicht gesagt, dass später Rezidive ausbleiben. Nur von wenigen Beobachtern, z. B. Petrowsky, wird berichtet, dass Individuen, welche eine Variola vera oder ein Erysipelas faciei durchgemacht haben, von der Syphilis danach verschont bleiben. Andere sahen einen abgekürzten Verlauf der Syphilis nach Typhus. Das scheinen aber Ausnahmen zu sein, gewöhnlich wird der spätere Verlauf der Syphilis durch die Komplikation der fieberhaften Krankheiten gar nicht beeinflusst. Eine Ausnahme scheint die Diphtherie zu machen. Hier ist es nicht unwahrscheinlich, dass die syphilitischen Ulzerationen in der Mundhöhle einen geeigneten Boden zur Fortsetzung, Entwicklung und Einwanderung der diphtherischen Krankheitskeime darbieten.“

Ähnlich äussert sich Strasser: „Bei Variola, Typhus, Pneumonie, bei Scharlach, Masern, Erysipel, akutem Rheumatismus, also bei den verschiedensten Fiebern, treten alsbald nach dem Fiebereintritt die Syphiliserscheinungen, und zwar die Rachenulzerationen ebenso wie die exanthematischen Formen zurück. Ganz ausgeprägte Syphilide schwinden vollständig, wenn die Fiebersymptome einen gewissen Grad erreichen. Wie durch magische Kraft vernarben die Ulzerationen. Oft treten die Exantheme später wieder hervor. Kombiniert sich aber ein papulöses Syphilid mit einem Typhusfall, so schwindet das erstere und erscheint auch nicht mehr nach der Rekonvaleszenz; das Auftreten spätererluetischer Formen ist nicht ausgeschlossen.“

Also auch bei der Syphilis wird von anerkannten Autoren ein heilender Einfluss der fieberhaften Erkrankungen beobachtet, und vor allem scheint der Typhus günstig auf die Lues einzuwirken. Aus dieser Beobachtung möchte ich im Gegensatz zu Fischer die Annahme als sehr wahrscheinlich herleiten, dass durch das Fieber und nicht durch die Hyperleukozytose der günstige Einfluss zu erklären ist, denn bei Typhus besteht ja eine Leukopenie, und dass auch der Typhus auf Paralysen günstig wirken kann, dafür haben wir vorhin aus der Literatur Beispiele angeführt. Dafür aber, dass selbst eine sehr mächtige Leukozytose nicht zur Beeinflussung der Paralyse genügt, scheint mir der von Jähnel aus der hiesigen Klinik veröffentlichte Fall zu sprechen. Im Verlauf einer Paralyse war eine Meningitis aufgetreten. Der Schädel-

höhle entströmte beim Eröffnen ein widerlich fauliger Geruch, und an der Hirnbasis fand sich eine eitrige Hirnhautentzündung. Die mikroskopische Untersuchung bestätigte, dass es sich um eine Kombination von eitriger Meningitis mit Paralyse handelte. An der Hirnbasis war die Pia in ihrem äusseren Blatte von massenhaften Leukozyten durchsetzt. Aus dem Meningealeiter konnte der *Streptococcus longus* gezüchtet werden. Und in diesem Falle wurden im Gehirn ausserordentlich lebhaft bewegliche Spirochäten nachgewiesen. Jahnel zieht aus diesem Befund den Schluss: „Wenn also selbst eine so starke Eiterung im Gehirn wie bei dieser Meningitis keinen Einfluss auf die Spirochäten hat, dann müssen wir wohl jede Hoffnung aufgeben, durch künstliche Erzeugung einer Leukozytose der Paralyse therapeutisch beizukommen.“

Bei dem eben erwähnten Falle war während des Krankheitsverlaufes kein Fieber beobachtet worden. In einem anderen Falle von Paralyse mit Meningitis sahen wir die letzten 5 Tage Fieber, und zwar war die Höchsttemperatur am ersten Fiebertage  $39,6^{\circ}$ , am zweiten Tage  $38,5^{\circ}$ , am dritten Tage  $37,1^{\circ}$ , am vierten Tage  $38,8^{\circ}$ , am fünften Tage, dem Todestage,  $40,1^{\circ}$ . Bei der Sektion fand man eine starke Eiterung der Hirnbasis, auch die Konvexität zeigte eitrige Beläge. Die mikroskopische Untersuchung bestätigte die Diagnose Paralyse mit Meningitis. Auch in diesem Falle wurden im Dunkelfeld vereinzelt lebende Spirochäten gefunden. Auch hier hatte die Eiterung nicht die Spirochäten vernichtet, aber auch die Temperatur bis  $40^{\circ}$  reichte nicht dazu aus.

Dass derartige Temperaturen nicht zu genügen scheinen, können wir auch aus dem von Strassmann mitgeteilten Falle ersehen. Bei dem Kranken, der nach 3 monatiger Beobachtung zum Exitus kam und während dieser ganzen Zeit Temperaturen zwischen  $37,5$ — $38,8^{\circ}$  hatte, wurden bei der Sektion ausserordentlich zahlreiche Spirochäten im Hirn gefunden. Es handelt sich um eine Hirnsyphilis.

Dass Temperaturen unter  $40^{\circ}$  nicht die Spirochäten zu schädigen vermögen, erscheint mir auch daraus ersichtlich zu sein, dass Spirochäten von Menschen, deren Temperatur zwischen  $36$ — $37^{\circ}$  liegt, auf Kaninchen, deren Temperatur um  $39^{\circ}$  liegt, übertragen werden können, und sich dann monatelang im Tier vermehren.

Ist es nun zu erwarten, dass höhere Temperaturen Infektionserreger im Körper abtöten können?

Starkenstein schreibt: „Wie seiner Zeit die Schäden des Fiebers in den Vordergrund geführt wurden, um die Anschauungen Liebermeister's zu begründen, so werden jetzt alle Vorteile angeführt, welche das Fieber mit sich bringt und deshalb gegen seine Bekämpfung sprechen. Als solche werden die alten Beobachtungen angeführt, dass manche

chronischen Ausschläge verschwinden, dass der epileptische Anfall während der Dauer des Fiebers auszusetzen pflegt, dass ferner Infektionskrankheiten, die an sich fieberlos verlaufen, durch interkurrentes Fieber geheilt oder gebessert werden, z. B. Gonorrhoe im Typhus. Sulima hat versucht, den fieberlos verlaufenden Keuchhusten durch Wärmerestauung zu beeinflussen, und hat dabei günstige Erfolge gesehen . . . Auch experimentell konnten Heilwirkungen der erhöhten Temperatur nachgewiesen werden. So scheint die Steigerung der Körpertemperatur durch Ueberhitzen oder Wärmestich im Experiment den Verlauf der experimentellen Infektion günstig zu beeinflussen. Von künstlich erwärmten Tieren, sowie von Tieren mit Gehirnstichhyperthermie werden Infektion mit Pneumokokken, Streptokokken usw. besser vertragen, als von Kontrolltieren. Es dürfte sich hier um eine katalytische Wirkung der Wärme handeln, deren Tätigkeit die biochemische Arbeit der Bildung von Antikörpern fördern muss. Hierbei ist vor allem an die Hyperleukozytose zu denken, ferner an die vermehrte Bildung von Antikörpern, Agglutininen und Bakteriolytinen durch Wärmevermehrung, schliesslich aber auch an Veränderungen des osmotischen Druckes im Blut und in den Geweben, was auf die Empfindlichkeit der Bakterien von grosser Bedeutung sein soll“.

Wassermann und Keysser führen auch an, Walther habe gesehen, dass Kaninchen, die im Brutschrank bei Temperaturen zwischen 41—42° gehalten wurden, später an Pneumokokkeninfektion starben als Kontrolltiere; Rovighi hätte dasselbe für Kaninchen bei den Infektionen mit Sputumseptikämie, Milzbrand und Kaninchenseptikämie konstatieren können. Beim Menschen lägen die Dinge aber anders; da käme das Fieber erst, wenn das Inkubationsstadium vorüber wäre, wenn die Infektion in vollem Gange wäre. Bei den erwähnten Experimenten setze das Fieber aber schon unmittelbar oder kurze Zeit nach der stattgehabten Infektion, also im Stadium der Inkubation ein. Die Versuche Walther's würden das bestätigen, denn, wenn man die Tiere 14 Tage nach der Infektion erwärme, verhielten sie sich ebenso wie die Kontrolltiere.

Auch Lubarsch ist nicht von der Wirkung des hohen Fiebers auf Krankheitserreger überzeugt; selbst jene Beobachtung, dass Rekurrensspirochäten ausserhalb des Körpers im Eisschrank 10—14 Tage, bei 37° ungefähr 2 Tage lebend blieben, während sie bei 41—42° nach wenigen Stunden absterben, erscheint ihm nicht beweiskräftig dafür, denn es ginge nicht an, das Verhalten der Rekurrensspirochäten ausserhalb des Körpers mit dem Verhalten innerhalb des lebenden Organismus zu vergleichen.

Dem gegenüber spricht Strasser den kontinuierlichen Fiebertemperaturen eine heilende Wirkung zu, denn der Rückfalltyphus, dessen Temperaturen mitunter über  $42^{\circ}$  gehen und 5—7 Tage anhalten, hat einen Genesungssatz von 92—98 pCt., während das intermittierende Malariafieber, das meist nur 4 Stunden hohe Temperaturen zeigt, keine spontane Rekonvaleszenz kennt, Strasser erscheint das Fieber bei Intermittens nicht andauernd genug, um salutär zu wirken.

Wenn wir uns nun der Ansicht anschliessen sollten, dass hohe kontinuierliche Temperaturen einen günstigen Einfluss auf die Paralyse ausüben könnten, so werden wir zuerst die Frage beantworten müssen, welche Temperaturen kann der Mensch vertragen? Wie sind derartige Temperaturen zu erzeugen?

Nach Hans H. Meier ist der höchste, noch mit dem Leben verträgliche Wärmegrad etwa  $45^{\circ}$ . Die Erwärmung ist das Ergebnis chemischer, die Wärmeabgabe physikalischer Prozesse.

Wir lesen bei Naunyn, dass bei Febris recurrens Temperatursteigerungen über  $42,5^{\circ}$  ohne tödlichen Ausgang gar nicht so selten sind, ferner, dass Riess in einem Falle von Intermittens vorübergehend  $44,6^{\circ}$  ohne tödlichen Ausgang, Bassanowitz bei Intermittens sogar  $46^{\circ}$  (?) gesehen hätte. Bartels hätte durch Dampfbad die Temperatur von  $38$  auf  $41,6^{\circ}$  gesteigert.

Mit chemischen Mitteln gelingt es uns bisher aber nicht, sehr hohe Temperaturen zu erreichen. Wir müssten demnach entweder wie Wagner von Jauregg die Kranken mit Malaria oder wie Rosenblum mit Rekurrens impfen. Aber hierbei darf nicht unerwähnt bleiben, dass nicht alle Menschen mit sehr hohen Temperaturen in gleicher Weise reagieren, dass die Fieberhöhe vielmehr bei den einzelnen Menschen individuell sehr verschieden ist.

Selbstverständlich haben wir auch zuvor an Lueskaninchen die Wärmewirkung studiert. Wir wissen aus der eben zitierten Arbeit Naunyn's, dass Kaninchen Temperaturen bis  $45^{\circ}$  zu ertragen vermögen, dass sie auf eine Temperatur von  $41$ — $42^{\circ}$  längere Zeit gehalten werden können, nur verlieren sie unter diesen Bedingungen bedeutend an Gewicht. Das darf uns nicht nach Krehl's Erfahrungen verwundern, der darauf hinweist, dass in der Regel, man kann sogar sagen fast immer, sich der Organismus des Fiebernden im Zustande mehr oder weniger starker Unterernährung befindet.

Naunyn brachte die Kaninchen durch Erwärmen auf hohe Temperaturen, Jahnelt und ich haben es zuerst mit chemischen Mitteln versucht, und zwar begannen wir mit dem  $\beta$ -Tetrahydronaphthylamin, von dem es bekannt ist, dass es hohe Temperaturen erzeugen kann.

Das Mittel erwies sich aber für uns als unbrauchbar, denn die Tiere starben fast alle, wenn die Temperaturen über  $41^{\circ}$  stiegen, und zwar schon nach wenigen Stunden, so dass wir den Einfluss der Temperaturen auf die Spirochäten nicht studieren konnten. Mit einer 5–10proz. Kochsalzlösung gelang es uns mitunter, aber nicht immer, die Temperaturen des Kaninchens um ungefähr  $2^{\circ}$  zu erhöhen, die höchste Temperatur, die wir auf diese Weise erreichten, war  $40,5^{\circ}$ , eine Einwirkung auf die Spirochäten sahen wir dabei nicht. Auch mit der Nukleinsäure konnten wir keinen Einfluss auf die Spirochäten konstatieren. Für unsere Zwecke erwies sich noch als am besten brauchbar das Protosan, ein Präparat der Firma Merck, Darmstadt. Dieses Präparat wurde intravenös und subkutan vom Kaninchen gut vertragen und kann mehrmals in Mengen von 2–10 ccm gegeben werden, ohne dass das Tier eingeht. Wir sahen Temperaturanstiege bis  $40,5^{\circ}$ , selten bis  $41^{\circ}$  für 1–2 Stunden. Auch bei diesem Präparat sind die Temperatursteigerungen sehr schwankend. Irgendwelchen Einfluss auf die Spirochäten konnten wir bei Temperaturen bis  $40,5^{\circ}$  nicht feststellen. Ebenso erfolglos waren Milch- und Tuberkulininjektionen. Ruhrgift erwies sich für unsere Versuche als unbrauchbar, denn die Tiere gingen nach kurzer Zeit ein, wenn auch Temperaturanstiege bis  $41^{\circ}$  beobachtet wurden. Wir impften nun ein Lueskaninchen mit Trypanosomen und beobachteten es vom 15. 8. bis 11. 11. 1918. Die Temperaturerhöhungen waren nur gering, die höchste Temperatur in dieser Zeit war  $40,3^{\circ}$ , wir konnten bis zum Tode nicht den geringsten Einfluss auf die Spirochäten und den Schanker feststellen. Weitere Versuche sind im Gange!

Die Versuchsanordnungen zeigten uns, dass, wenn Temperaturen irgendwie auf die Spirochäten wirken sollten, diese Temperaturen wohl über  $41^{\circ}$  hinausgehen müssten. Wohl war uns der Versuch von Metschnikoff und Roux bekannt, denen es nicht gelungen war, den Ausbruch eines Primäraffektes zu verhüten, obwohl sie den Penis eines Affen nach der Inokulation längere Zeit in Wasser von  $48^{\circ}$  brachten. Aber dieser Versuch an sich spricht noch nicht gegen die Heilungsmöglichkeit höherer Temperaturen, denn in diesem Versuche handelte es sich um eine lokale Anwendung der Wärme, während nach unserer Ansicht vor allem der allgemeinen Körpertemperatur eine Wirkung zuzusprechen ist.

Jahnel und ich gingen nun daran, bei Lueskaninchen in der von Naunyn ausgesprochenen Weise hohe Temperaturen zu erzeugen. Wir brachten also Kaninchen in einen Thermostaten von  $40$  bis  $41^{\circ}$ , höhere Temperaturen vermieden wir, um die Möglichkeit einer lokalen Hitzeschädigung des Schankers auszuschliessen. Die Tiere erreichten nach



ungefähr halbstündigem Aufenthalt im Brutschrank rektale Temperaturen von 42 bis 44°, zuweilen auch von 45°. Waren die Tiere aus dem Thermostaten, so sank ihre Temperatur sehr rasch zur Ausgangstemperatur herunter, mitunter sogar noch tiefer. Erwärmt man aber die Tiere bis 45°, einer Temperatur, die man durch längeren Aufenthalt im Thermostaten mit ziemlicher Sicherheit erzielen kann, so muss man damit rechnen, dass sehr viele Tiere dabei eingehen, 45° ist eben die Grenze der erträglichen Temperaturen; dagegen werden Temperaturen von 43° sehr gut von den Tieren vertragen. Um einen Einblick in unsere Versuche zu geben, sollen einige typische Protokolle hier angeführt werden.

Kaninchen A. Schanker beiderseits gut entwickelt, Spirochäten zahlreich und gut beweglich.

9. 12. 1918 nachmittags 1. Versuch. Temperatur 38,8°. Nach halbstündigem Aufenthalt im Thermostaten Temperatur 42,2°, die Spirochäten sind gut beweglich. Nach 10 Minuten kommt das Tier wieder auf 1/2 Stunde in den Thermostaten, darauf misst das Tier 45°, es liegt müde da, die Atmung ist sehr beschleunigt, die Spirochäten sind gut beweglich. 3 Stunden später Temperatur 38,2°, Spirochäten beweglich.

10. 12. vormittags 2. Versuch. Temperatur 38,6°, Spirochäten gut beweglich. Nach halbstündigem Aufenthalt im Thermostaten Temperatur 44°. 1 Stunde später Temperatur 38,4°, Spirochäten gut beweglich.

10. 12. nachmittags 3. Versuch. Temperatur 38,2°. Nach halbstündiger Erwärmung Temperatur 43°. 1 Stunde darauf Temperatur 37°; nur wenige, aber bewegliche Spirochäten.

11. 12. wenige unbewegliche Spirochäten.

12. 12. keine Spirochäten.

31. 12. Schanker abgeheilt. Das Tier war also 3 Mal im Thermostaten, 2 Tage darauf waren keine Spirochäten zu finden, und in 3 Wochen war der Schanker abgeheilt.

Kaninchen B. Gut entwickelter Schanker beiderseits; Spirochäten zahlreich und gut beweglich.

3. 3. 1919 vormittags 1. Versuch. Temperatur vor dem Versuch 39,8°, nach dem Versuch 43,2°. Nachmittags 2. Versuch. Temperatur vor dem Versuch 38,4°, nach dem Versuch 45°. Das Tier ist sehr hinfällig, bewegt sich nicht, sehr starkes Herzklopfen, beschleunigte Atmung. Sehr zahlreiche, grösstenteils unbewegliche Spirochäten. 2 Stunden später ist das Tier wieder ganz munter, Spirochäten teilweise unbeweglich.

4. 3. Sehr wenige Spirochäten, einige noch schwach beweglich.

5. 3. Schanker erscheint weicher, nur wenige unbewegliche Spirochäten.

6. 3. Keine Spirochäten.

7. 3. Rechts wenige, kurze, gequollene, unbewegliche Spirochäten.

12. 3. Schanker beiderseits ödematös.

2. 4. Schanker bedeutend kleiner.

17. 4. Schanker abgeheilt. Das Tier wurde 2 Mal an einem Tage erwärmt, der Schanker brauchte 6 Wochen zur Abheilung.

Kaninchen C. Gut entwickelter Schanker beiderseits, zahlreiche, gut bewegliche Spirochäten.

31. 3. nachmittags 1. Versuch. Temperatur vor dem Versuch 39,4°, nach dem Versuch 43°.

1. 4. vormittags 2. Versuch. Temperatur vor dem Versuch 39,6°, nach dem Versuch 42°. Nachmittags 3. Versuch. Temperatur vor dem Versuch 39,2°, nach dem Versuch 42,6°.

2. 4. vormittags 4. Versuch. Temperatur vor dem Versuch 38,8°, nach dem Versuch 42,2°. Nachmittags 5. Versuch. Temperatur vor dem Versuch 40,2°, nach dem Versuch 41,4°.

3. 4. vormittags 6. Versuch. Temperatur vor dem Versuch 40,3°, nach dem Versuch 42,2°. Nachmittags 7. Versuch. Temperatur vor dem Versuch 39,4°, nach dem Versuch 41,6°.

4. 4. vormittags 8. Versuch. Temperatur vor dem Versuch 39,2°, nach dem Versuch 41,5°. Das Tier wurde innerhalb 5 Tagen 8 Mal je 1/2 Stunde erwärmt, schon am 3. Tage waren keine Spirochäten mehr nachweisbar.

8. 4. Keine Spirochäten, Schanker bedeutend kleiner.

18. 4. Schanker abgeheilt, also nach 19 Tagen.

Kaninchen D. Schanker beiderseits gut entwickelt. Spirochäten zahlreich und gut beweglich.

2. 2. Vor dem Versuch Temperatur 38,6°, nach dem Versuch 43°, Spirochäten gut beweglich.

3. 2. Morgens zahlreiche, grösstenteils unbewegliche Spirochäten. Abends links keine Spirochäten, rechts sehr wenige bewegliche.

4. 2. Links keine Spirochäten, rechts vereinzelte, bewegliche.

5. 2. Wie am 4. 2.

6. 2. Links vereinzelte, bewegliche, rechts zahlreiche, gut bewegliche Spirochäten.

10. 3. Der Schanker hat sich inzwischen sehr vergrössert, beiderseits zahlreiche, gut bewegliche Spirochäten.

4. 4. Gut entwickelter Schanker, zahlreiche, gut bewegliche Spirochäten. Das Tier wurde nur einmal bis auf 43° erwärmt, der Schanker hatte dann seine Härte verloren, und es zeigte sich eine deutliche Einwirkung auf die Spirochäten, aber dann wurde der Schanker wieder härter, und die Spirochäten vermehrten sich wieder. Dieser Versuch lehrt, dass die einmalige Erwärmung nicht genügt hat, alle Spirochäten zu schädigen.

Die beschriebenen und viele andere Versuche haben gezeigt, dass unmittelbar nach der Erwärmung meist keine Schädigung der Spirochäten zu bemerken ist. In den meisten Fällen zeigt sich die Einwirkung der erhöhten Körpertemperatur erst nach 2 Tagen. Das Verschwinden der Spirochäten geht in der Weise vor sich, dass sie zuerst unbeweglich werden, dann an Zahl abnehmen, bis schliesslich keine

Spirochäten mehr auffindbar sind; darauf bildet sich der Schanker zurück, der in 3 bis 5 Wochen gewöhnlich abheilt. Die Abheilung ist aber nur zu erwarten, wenn eine genügende Wärmeeinwirkung auf die Spirochäten stattgefunden hat; ist das nicht der Fall, wie z. B. bei Kaninchen D., dann verschwinden wohl anfangs die meisten Spirochäten, aber die wenigen, die nicht geschädigt wurden, vermehren sich, und der Schanker vergrössert sich von neuem. Da uns bisher nicht genügend Material zur Verfügung stand, konnten wir noch nicht an die Lösung verschiedener Fragen, die sich aus den bisherigen Versuchen einem aufdrängen, herantreten; so können wir noch nicht genau angeben, wie lange die Temperaturerhöhung auf die Spirochäten einwirken muss, um alle zu vernichten, noch nicht, welche Temperaturerhöhungen genügen. Wir sehen z. B., dass eine einmalige Wärmesteigerung bis zu  $45^{\circ}$  nicht mit Sicherheit alle Spirochäten abtötet, dass aber eine dreimalige Wärmesteigerung zwischen  $42$  und  $43^{\circ}$  eine vollständige Abheilung des Schankers erzielen kann. Alle diese Fragen sollen in nächster Zeit mit Hilfe des Speyerhauses einer eingehenden Bearbeitung unterzogen werden, wofür wir Herrn Geheimrat Kolle zu sehr grossem Danke verpflichtet sind. Wir sind uns wohl bewusst, dass die am Kaninchen gewonnenen Versuchsergebnisse nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden können, auch sind die Verhältnisse beim Primäraffekt und bei paralytischen Hirnveränderungen nicht in Parallele zu stellen, wenn sie auch auf denselben Erreger zurückzuführen sind. Ausserdem sind die Temperaturen, die nach den bisherigen Versuchen zur Vernichtung der Spirochäten im Kaninchenschanker nötig sind, nicht ohne weiteres, und namentlich nicht ohne Risiko beim Menschen zu erzeugen. Freilich wissen wir noch nicht, welche Temperaturen im paralytischen Gehirn notwendig sind, die Spirochäten dauernd oder für längere Zeit zum Verschwinden zu bringen. Zur Beantwortung dieser Frage sind noch eingehende Forschungen erforderlich. Jahnel war es aber schon vor langer Zeit aufgefallen, dass bei Paralytikern, die 2—3 Tage vor dem Tode hohes Fieber hatten, fast nie Spirochäten zu finden waren, dass aber bei einigen Fällen, die erst am Todestage oder tags zuvor Fieber hatten, Spirochäten nachzuweisen waren, es handelt sich fast immer um Temperaturen unter  $40^{\circ}$ . Wenn nun die Spirochäten im paralytischen Gehirn in gleicher Weise auf thermische Einflüsse reagieren sollten, wie im Kaninchenschanker, liegt die Annahme nahe, dass die Spirochäten sofort, wenn die sie im Wachstum hemmenden, aber nicht abtötenden Wärmelerhöhungen wegfallen, sich wieder vermehren und in kurzer Zeit in annähernd gleicher Zahl wie zuvor vorhanden sind. Es liegt auf der

Hand, dass das temporäre Verschwinden (richtiger gesagt, die Zahl, in der sie in der Regel mikroskopisch nicht nachweisbar sind) der Spirochäten, das sicherlich auch durch den Einfluss anderer Momente (z. B. Serumeinwirkung) eintritt, namentlich wenn das Verschwinden der Spirochäten nur kurze Zeit anhält, klinisch keinen Einfluss erkennen lassen muss.

Unsere bisherigen Versuchsergebnisse zwingen also dazu, die Fieberwirkungen auf die Paralyse von neuem eingehend zu studieren. Wenn wir aber an diese Untersuchungen herantreten, stehen wir gleich vor einer grossen Schwierigkeit. Wie sind mit Sicherheit derartige Temperaturen zu erzeugen, wie sie vielleicht nötig sind? Die Impfungen mit Malaria und Rekurrens können sehr hohe Temperaturen hervorrufen, aber auch nicht bei allen Menschen, da gibt es individuelle Unterschiede. Nun hat sich mit der Frage, wie hohe Temperaturen beim Menschen zu erzeugen sind, Weiss in letzter Zeit beschäftigt. Er war von der Tatsache ausgegangen, dass Gonokokkenkulturen bei einer Temperatur von  $42^{\circ}$  zu Grunde gingen, und er schloss daraus, dass zunächst kein Grund zu der Annahme vorliege, dass im menschlichen Organismus die Gonokokken sich wesentlich anders gegen Temperaturen verhielten als in den Kulturen. Diese Schlussfolgerung ist „zunächst“ unberechtigt, die Lebensbedingungen der Gonokokken in Kulturen sind doch wohl andere als im Organismus. Um nun hohe Temperaturen bei Menschen zu erreichen, griff Weiss zu heissen Bädern. Er selbst schreibt dazu: „Ich bin so verfahren, dass ich den ganzen Körper des Patienten in ein heisses Bad tauchte, aus dem nur der Kopf herausragte. Auf diese Weise kann man die Körpertemperatur sehr schnell in die Höhe treiben“. Aus der Arbeit ist zu ersehen, dass es Weiss nur in einem Falle gelang, Temperaturen von  $42,6^{\circ}$  zu erreichen, in diesem Fall trieb er die Temperatur in 40 Minuten von  $36,3^{\circ}$  auf  $42,6^{\circ}$ . Auch die Einwirkung der Bäder auf die Körpertemperatur ist individuell verschieden, was auch Scholtz erfahren musste. Er schreibt darüber, dass der Puls regelmässig kontrolliert werden müsse, eine Pulsfrequenz von 130—140 werde fast stets noch gut vertragen, bei einer Frequenz über 140 hätte er aber gewöhnlich den Zufluss von heissem Wasser sistiert oder das ganze Bad unterbrochen. Die Temperatur des Körpers bleibe natürlich stets etwas hinter der Temperatur des Bades zurück, das ja schon durch Schwitzen am Kopf Wärme vom Körper abgegeben werde, doch wäre nach seinen Beobachtungen die Differenz zwischen Körper- und Wassertemperatur in den einzelnen Fällen verschieden, nicht selten hätte die Differenz nur  $0,5^{\circ}$ , oft genug aber  $3^{\circ}$ , selbst etwas mehr betragen. Bei manchen Kranken wäre die Körpertemperatur

rasch und ohne besondere Schwierigkeit auf  $40,5^{\circ}$ , selbst  $41^{\circ}$  gestiegen, bei anderen Kranken wäre die Körpertemperatur kaum auf  $40^{\circ}$  gekommen, auch wenn das Badewasser reichlich  $43^{\circ}$  betragen hätte. Einige Kranke hätten kurze Zeit nach dem Bade noch eine weitere Steigerung der Temperatur gezeigt um einige Zehntelgrade, während in der Regel bald nach dem Bade die Temperatur um  $0,5^{\circ}$  gesunken wäre, um in  $\frac{3}{4}$  bis  $\frac{5}{4}$  Stunden zur Norm zurückzukehren.

Wenn auch Scholtz, Mönch, Schotten keine Schädigungen durch die heissen Bäder saben, so ist doch aus ihren Arbeiten zu ersehen, dass es nur ausnahmsweise gelingt, Temperaturen zu erreichen, die für die Beantwortung unserer Fragen nötig wären. Jedenfalls besteht die Möglichkeit mit heissen Bädern höhere Temperaturen zu erzeugen, und wir werden auch bei Paralytikern zahlreiche Versuche mit heissen Bädern machen, wenn auch die Einschränkung besteht, dass man bei Paralytikern besonders vorsichtig sein muss, denn die Kranken geben unangenehme Empfindungen, die ein Signal ernsthafter Symptome sein können, nicht immer wie Geistesgesunde an; infolge ihrer Stumpfheit äussern sie oft auch keine Schmerzen, und es könnte bei ihnen zu schweren Verbrennungen kommen. Andererseits aber darf bei einer unheilbaren Krankheit wie der progressiven Paralyse nichts unversucht bleiben, was eine Aussicht auf Besserung oder Heilung gibt. Bei der Betrachtung der verschiedenen Möglichkeiten, hohe Temperaturen zu erzeugen, haben wir auch an die Tatsache gedacht, dass bei grossen Hirnschädigungen, namentlich solchen traumatischer Natur, analog dem Verhalten der Tiere beim Wärmestich hohe Temperaturen auftreten können, welche merkwürdigerweise dem Kranken an sich wenig Beschwerden bereiten. (So hat Goldstein unlängst im ärztlichen Verein in Frankfurt a. M. einen derartigen Fall vorgestellt, der sich bei  $42^{\circ}$  sehr wohl fühlte). Leider sind wir über den genauen Sitz derjenigen Oertlichkeit, deren Zerstörung oder Reizung so hohe Temperaturen erzeugen kann, noch recht wenig unterrichtet, so dass wir noch sehr im Dunkeln tappen müssen. Zunächst wäre durch Versuche, vor allem an höheren Affen zu erfahren, ob eine Schädigung der thermoregulatorischen Oertlichkeiten jedesmal sehr hohe Temperaturen hervorruft, und wenn diese Versuche ausserdem ergäben, dass derartige Eingriffe aller Voraussicht nach auch beim Menschen ohne Lebensbedrohung vorgenommen werden können, so könnten die bisher theoretischen Erwägungen doch dazu führen, einen derartigen Eingriff auch bei einem Paralytiker zu wagen.

Sonstige Mittel, die mit Sicherheit Temperaturen über  $40^{\circ}$  beim Menschen hervorrufen, sind bisher nicht bekannt.

Wenn wir noch einmal unsere Ergebnisse kurz zusammenfassen, so müssen wir sagen, alle Versuche mit chemischen, namentlich spirilloziden Mitteln der Paralyse beizukommen, haben bisher versagt, auch die Fiebertherapie hat bisher keine einwandfreien Resultate gezeitigt, ihr hatte auch bisher die wissenschaftliche Grundlage gefehlt. Diese wissenschaftliche Grundlage glauben wir durch unsere Feststellungen gegeben zu haben, dass Temperaturen zwischen 42 und 43° wohl imstande sind, einen Kaninchenschanker zur Abheilung zu bringen. Ob aber diese Ergebnisse uns in der Paralysetherapie weiterführen werden, müssen erst eingehende weitere Untersuchungen klären.

### Literaturverzeichnis.

- 1) Alt, Behandlungsversuche mit Arsenophenylglyzin bei Paralytikern. Münchener med. Wochenschr. 1909; Das neueste Ehrlich-Hatapräparat gegen Syphilis. Ebenda. 1910; Die Wiener Heilversuche an Paralytikern. Psych.-neurolog. Wochenschr. 1905. — 2) Anton, Ueber progressive Paralyse. Deutsche med. Wochenschr. 1910. — 3) Assmann, Erfahrungen über Salvarsanbehandlungluetischer und metaluetischer Erkrankungen des Nervensystems unter Kontrolle durch die Lumbalpunktion. Deutsche med. Wochenschr. 1911. — 4) Auberg, La paralysie générale, affection syphilitique. Traitement par les injections de calomel. Thèse de Lyon 1902. — 5) Becker, Wern. H., Ueber den Einfluss des Abdominaltyphus auf bestehende geistige Erkrankung. Allg. Zeitschr. f. Psych. 69. Bd. — 6) Bériel u. Durand, Ein serotherapeutischer Versuch bei Tabes und Paral. progr.: arachnoideale Injektionen mit Serum von Syphilitikern. Neurol. Zentralbl. 1914. — 7) Bobuila, Hadjés et Cossa, Du chlorure d'or et du sodium dans la paralysie générale progr. Annal. méd.-psych. 1892. — 8) Bodoni, Dell'azione sedativa del bleu di metilene in varie forme di psicosi. Neurol. Zentralbl. 1899. — 9) Boeck, Versuche über die Einwirkung künstlich erzeugten Fiebers bei Psychosen. Jahrb. f. Psych. 14. Bd. — 10) Bonhoeffer, Bemerkungen zur Behandlung und Diagnose der progressiven Analyse. Berliner klin. Wochenschr. 1910. — 11) Bouchut, Du nitrate d'argent dans la paralysie gén. progr. avec ou sans aliénation. Bull. de Théor. 1865. — 12) Bresler, Salvarsan, das Ehrlich-Hatasche Heilmittel bei syphilitischen Nervenerkrankungen. Halle 1911. — 13) Browning and Mc. Kenzie, On the Wassermann reaction and especially its significance in relation to the general paralysis. Journ. of ment. Science. 1909. — 14) Bruce, Clinical and experimental observations upon general paralysis. Brit. med. Journ. 1901. — 15) Bruck u. Glück, Ueber die Wirkung von intravenösen Infusionen mit Aurum-Kalium cyanatum (Merck) bei äusserer Tuberkulose u. Lues. Münchener med. Wochenschr. 1913. — 16) Brunet, Traitement et curabilité de la péricérébrite. Annal. méd.-psych. 1882. — 17) Calmeil, De la paralysie chez les aliénés. Paris 1826. — 18) Cuthing u. Mack, The Intraspinal Injection of Salvarsanized Serum in Paresis. The

Journ. of the Americ. Med. Assoc. 1914. — 19) Danajew, Einige Worte über die Behandlung von Paralyse mit Tuberkulin. Psych. d. Gegenw. Bd. 1. — 20) Davis, Behandlung der Syph. cerebrospinalis. The urologic an cut. Rad. 1914. — 21) Devau, De remissions thérapeutiques de la paralysie générale. Lyon médical. 7. — 22) Dobrschansky, Progressive Paralyse mit 14jähr. Remission. Jahresber. f. Psych. Bd. 28. — 23) Donath, Die Behandlung der progressiven Paralyse, sowie toxischer und infektiöser Psychosen mit Salzinfusionen. Allg. Zeitschr. f. Psych. Bd. 60; Die Behandlung der progressiven Paralyse mittels Nukleininjektionen. Wiener klin. Wochenschr. 1909; Weitere Ergebnisse der Behandlung der progressiven Paralyse usf. Berliner klin. Wochenschr. 1910; Die Behandlung der progressiven Paralyse mittels Nukleininjektionen Allg. Zeitschr. f. Psych. Bd. 67; Salvarsan in der Behandlung der syphilitischen und metasyphilitischen Erkrankungen des Nervensystems und dessen kombinierte Anwendung. Münchener med. Wochenschr. 1912; wie sind Tabes und Paralyse in ihrem Beginn zu behandeln? Oesterr. Aerzteztg. 1915. — 24) Dreyfus, Erfahrungen mit Salvarsan. Münchener med. Wochenschrift. 1914; Drei Jahre Salvarsan bei Lues des Zentralnervensystems und bei Tabes. Ebenda. — 25) Ueber einige neuere Gesichtspunkte zur Pathogenese, Diagnostik und Therapie der progressiven Paralyse. Ebenda. 1913. — 26) Ehrlich, Die Salvarsantherapie. Ebenda. 1911; Biologische Betrachtungen über das Wesen der Paralyse. Allg. Zeitschr. f. Psych. Bd. 71. — 27) Ehrlich u. Hata, Experimentelle Grundlage der Chemotherapie der Spirillosen. Berlin 1910. — 28) Ellinger, Behandlung der Geisteskrankheit. Allg. Zeitschr. f. Psych. Bd. 9. — 29) Enge, Die Behandlung der progressiven Paralyse. Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. (Referat.) Bd. 4; Salvarsanbehandlung der progressiven Paralyse. Ther. Monatsschr. 1916. — 30) Eskuchen, Die Behandlung der Syphilis des Zentralnervensystems nach Swift und Ellis. Münchener med. Wochenschr. 1914. — 31) Fabinyi u. Selig, Versuche zur Behandlung der progressiven Paralyse. Orvosi Hetilap. 1916. — 32) Fauser, Ueber die gegenwärtigen Bestrebungen behufs einer spezifischen Therapie der Psychosen. Zeitschr. f. ges. Neur. u. Psych. 1910; Einige Mitteilungen über das Resultat von 118 Einspritzungen mit dem Ehrlich'schen Eisenpräparat. Deutsche med. Wochenschr. 1911. — 33) Fiedler, Ueber den Einfluss fieberhafter Krankheiten auf Psychosen. Deutsches Archiv für klin. Med. 1880. Bd. 26. — 34) Finger, Gedanken über die Wirkung unserer Antisyphilitika. Archiv f. Derm. u. Syph. Bd. 113. — 35) Fischer, Ueber die Wirkung des Nukleins auf den Verlauf der progressiven Paralyse. Prager med. Wochenschr. 1909. Nr. 23; Zentralbl. f. Nervenheilk. u. Psych. 1909; Ueber die Aussichten einer therapeut. Beeinflussung der progressiven Paralyse. Zeitschr. f. ges. Neur. u. Psych. 1911. H. 4; Das Problem der Paralyse-therapie. Prager med. Wochenschr. 1913. Nr. 2 u. 3. — 36) Flemming, Pathologie und Therapie der Psychosen. 1859; Ueber die Wirkung des Brechweinsteins in seiner Anwendung gegen die Psychopathien. Allg. Zeitschr. f. Psych. Bd. 5. — 37) Forel, Internat. medicin. Kongress in Budapest. 1909. Neur. Zentralbl. Bd. 28. — 38) Foville, Paralysie générale. In Nouv. dict.

de méd. et de chir. 1823. — 39) Friedländer, Ueber die Anwendung pyrogenetischer Mittel in der Psychiatrie. Arch. f. Psych. Bd. 52. — 40) Friese et Régis, Soc. de méd. et de chir. de Bordeaux. 1883. — 41) Fürstner, Zur Pathologie und pathologischen Anatomie der progressiven Paralyse. Archiv f. Psych. 1892. Bd. 24. — 42) Gauster, Die Heilung allgemeiner progressiver Paralyse. Jahrb. f. Psych. 1. Jahrg. — 43) Gaye, Schilderung eines in der Irrenanstalt bei Schleswig in den Jahren 1846 und 1847 epidemisch aufgetretenen typhösen Fiebers. Allg. Zeitschr. f. Psych. 1852. Bd. 2. — 44) Gennerich, Die bisherigen Erfolge der Salvarsanbehandlung im Marinelazarett zu Wiki. Münchener med. Wochenschr. 1914; Zur Technik der endolumbalen Salvarsanbehandlung. Ebenda. — 45) Girma, Des effets de l'ergotine dans les troubles congestifs de la paralysie générale. (L'Encéphale 1884.) Neur. Zentralbl. 1884. — 46) Goericke, Ueber allgemeine Lähmungen bei Geisteskranken. Allg. Zeitschr. f. Psych. 1852. Bd. 9. — 47) Goldmann, Edwin E. Die äussere und innere Sekretion des gesunden Organismus im Lichte der „vitalen Färbung.“ Tübingen 1909. — 48) Gradwohl, Behandlung der zerebrospinalen Syphilis mit Salvarsanserum. Sem. méd. 1914. — 49) Grafe, Ueber den heutigen Stand der physiologischen und chemischen Antipyrese. Therap. Monatsschr. 1916. — 50) Guislain, Neue Lehre von den Geistesstörungen. Nach dem Französ. bearbeitet von Dr. Kanstädt. 1838. — 51) Gurari, Eine neue Methode der Behandlung der Syphilis des Nervensystems. Wiener klin. Wochenschr. 1914. — 52) v. Halban, Zur Prognose der progressiven Paralyse. Jahrb. f. Psych. und Neurol. 1902. Bd. 22. — 53) Haslam, Observations on madness and melancholy. T. 259. — 54) Hauber, Therapeutische Versuche mit Nukleinsäureinjektionen bei Psychosen. Zeitschr. f. ges. Neur. u. Psych. (Orig.) Bd. 24. — 55) Hauptmann, Zur Frage der Nervenlues, spez. über den Einfluss exogener Momente auf die Paralyse. Monatsschr. f. Psych. u. Neur. Bd. 42. — 56) Heinicke u. Künzel, Zur kombinierten Tuberkulin-Quecksilberbehandlung bei progressiver Paralyse. Arch. f. Psych. Bd. 55. — 57) Henk u. Jaffé, Weitere Mitteilungen über Ehrlich'sches Dioxydiamidoarsenobenzol. Deutsche med. Wochenschr. 1911. — 58) Hitzig, Progressive Paralyse in Ziemssen's Handbuch. — 59) Hough, W. H., Intraspinalen Injektionen von salvarsanisiertem Serum bei Behandlung der Syphilis des Nervensystems, einschliesslich der Tabes und Paralyse. Journ. amer. med. assoc. Chicago 1914. — 60) Houghbergh, Beitrag zur Kenntnis der Aetiologie der progressiven Paralyse, mit besonderer Berücksichtigung der Syphilis. Allg. Zeitschr. f. Psych. 1894. Bd. 50. — 61) Hudoverning, Therapeutische Versuche mit Enesol bei Tabes und Paralyse. Zentralb. f. Nervenheilk. u. Psych. 1909; Ueber die Indikationen einer antiluëtischen Behandlung der Tabes und der progressiven Paralyse. Oesterr. med. chir. Presse. 30. Jahresber. f. d. ges. Neur. u. Psych. 1906. — 62) Hüfler, Die Beeinflussung der Paralyse durch Salvarsan. Zeitschr. f. ges. Neur. u. Psych. Bd. 4. (Referat.) — 63) Hügel u. Ruete, Erfahrungen mit den Ehrlich-Hata'schen Präparaten. Münchner med. Wochenschr. 1910. Nr. 39. — 64) Hussels, Ueber die Behandlung der progressiven Paralyse mit Natrium nucleinic. Archiv f. Psych. Bd. 48. —



- 65) Jacobi, Neue Beobachtung über die Anwendung der Einreibungen des Unguentum stibiatum in die Scheitelgegend. Allg. Zeitschr. f. Psych. 1854. Bd. 11. — 66) Jadassohn, Unsere Erfahrungen mit Salvarsan. Deutsche med. Wochenschr. 1910. — 67) Jähnel, Studien über die progressive Paralyse. Archiv f. Psych. Bd. 56. S. 3, Bd. 57. S. 2 u. 3; Ueber die Lokalisation der Spirochäten im Gehirn bei der progressiven Paralyse. Neurol. Zentralbl. 1917; Ueber einige Beziehungen der Spirochäten zu dem paralytischen Krankheitsvorgang. Zeitschr. f. ges. Neur. u. Psych. (Orig.) Bd. 42; Paralyse und Tabes im Lichte der modernen Syphilisforschung. Zeitschr. f. ärztl. Fortbildg. 14. Jahrg. — 68) Jolly, Syphilis und Geisteskrankheiten. Berliner klin. Wochenschr. 1901. — 69) Jolowicz, Ueber Behandlungsversuche mit Natr. nuclein. und Salvarsan bei progressiver Paralyse, unter besonderer Berücksichtigung der Veränderung des Liquor cerebrosus. Neur. Zentralbl. Bd. 22. — 70) Joseph, Geschlechtskrankheiten. 7. Aufl. — 71) Joachim, Ueber zehn Fälle von geheilter Paralysis progr. nach Behandlung mit Tuberkulin. Wiener klin. Wochenschr. 1914. — 72) Jurmann, Zur Frage von dem Einfluss der Eiterungen (Referat). Zeitschr. f. ges. Neur. u. Psych. (Referat). Bd. 1. — 73) Ivanyi, Meine Erfahrungen mit Ehrlich „606“. Wiener med. Wochenschr. 1910. Nr. 30. — 74) Iversen, Zwei Jahre Salvarsantherapie. Leipzig 1912. — 75) Iwaschenzoff, Salvarsantherapie und Lues des Zentralnervensystems. Münchner med. Wochenschr. 1914. Nr. 10. — 76) Karrer, Ueber Typhus bei Geisteskranken. Allg. Zeitschr. f. Psych. 1888. Bd. 44. — 77) Kaufmann, Beiträge zur Pathologie des Stoffwechsels bei Psychosen. 1. Teil: Progressive Paralyse. — 78) Kayser, Die Behandlung der Paralyse mit Mergal. Psych.-neur. Wochenschr. 1907/8. — 79) Kiernan, Alinist and Neurologist. 1883. Zit. nach Ziehen. — 80) Klempner, F., Ueber intravenöse Jodtherapie. Ther. d. Gegenwart. 1915. — 81) Klieneberger, Behandlung der progressiven Paralyse mit Natrium nucleinic. Berliner klin. Wochenschr. 1911. Nr. 48. — Erfahrung über Salvarsanbehandlung syphilitischer und metasymphilitischer Erkrankungen des Nervensystems. Berliner klinische Wochenschr. 1912. Nr. 10. — 82) Kolle, Rothermund, Dale, Experimentelle Untersuchungen über die therapeutische Wirkung verschiedener Quecksilberpräparate bei der Spirochätenkrankheit der Hühner. Med. Klinik. 1912. — 83) Kolle u. Ritz, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Silbers und seiner Verbindungen auf die Kaninchensyphilis, mit besonderer Berücksichtigung des Silbersalvarsans. Deutsche med. Wochenschr. 1919. — 84) Kowalewsky, Geistesstörung bei Syphilis. Allg. Zeitschr. f. Psych. Bd. 50. — 85) v. Krafft-Ebing, Die progressive allgemeine Paralyse. Nothnagel's spezielle Pathologie und Therapie. 1894; Dementia paralytica. Wiener med. Presse. 1889. — 86) Krehl, Versuche über die Erzeugung von Fieber bei Tieren. Archiv f. exp. Ther. Bd. 35; Pathologische Physiologie. 9. Aufl. — 87) Kreibisch, Zur Wirkung des Quecksilbers. Archiv f. Derm. Bd. 86. — 88) Kuhár-Darlen, Uebereinige mit „606“ behandelte Fälle. (Bogyaszet 1910, Nr. 39) Ref. Neur. Zentralbl. Bd. 30. — 89) Kure u. Miake, Die Erfahrungen mit Ehrlich-Hata-Behandlung bei Dementia paralytica. Ref. Zeitschr. f. ges.

Neur. u. Psych. Ref. Bd. 5. — 90) Kyrle, Fieber, ein wesentlicher Heilfaktor in der Syphilitistherapie. Wiener klin. Wochenschr. 1917. — 91) Lagardelle, Traitement de la Paralyse générale progressive. Draguinan. 1878. Jahresbericht über die Leistungen und Fortschritte der ges. Medizin. 1879. 92) Lassar, Atoxyl bei Syphilis. Berliner klin. Wochenschr. 1907. Nr. 22. — 93) Laurent, Des bains généraux sinapisés dans le traitement de la Folie. Ann. med. psych. 1868. Ref. Allg. Zeitschr. f. Psych. 1867. Bd. 24. — 94) Lehmann, Zur Frage über den Einfluss akuter Krankheiten auf den Verlauf von Geistesstörung. Allg. Zeitschr. f. Psych. 1887. Bd. 95. — 95) Leidesdorf, Diagnose und Behandlung der paralytischen Geisteskrankheit. Wiener med. Wochenschr. 1869. Schmidt's Jahrb. Bd. 148. — 96) Lejeune, Du traitement de la paralysie générale et du tabès par les injections de benzoate de mercure. Jahresb. f. ges. Neur. u. Psych. 1902. — 97) Lemoine, De résultats du traitement mercuriel intensif appliqué à la paralysie générale et au tabès. Revue neurol. No. 14. Jahresb. f. ges. Neur. u. Psych. 1902; Traitement de la paralysie générale et de l'ataxie locomotrice par les injections de benzoate de mercure. Ebenda. — 98) Leredde, La nature syphilitique et la curabilité du tabès et de la paral. gén. Paris 1903. Neur. Zentralbl. 1903; Technik der Sterilisation der Syphilis durch das Salvarsan. Münchener med. Wochenschr. 1914. Bd. 10; Traitement de la paralysie générale par le Salvarsan. Soc. franc. de Dermat. et de Syphiligr. Siance du 4. Juli 1913. — 99) Levaditi, Marie u. de Martel, Paralyse und Salvarsanserum. Derm. Wochenschr. 1914; Injektion von Salvarsanserum unter die Dura mater cerebri. Bull. méd. 1914; Technik der intrakraniellen Behandlung d. progr. Paralyse. Compt. rend. Soc. biol. 31. Jan. 1914. — 100) Lesser, Epileptiforme Anfälle bei Salvarsan. Berliner klin. Wochenschr. 1912. Nr. 13. — 101) Levinstein, Beitrag zur Aetiologie und Therapie der Dementia paral. Inaug.-Diss. Berlin 1887. — 102) Löwenstein, Zur Behandlung der progressiven Paralyse mit Nukleinsäureinjektionen. Berliner klin. Wochenschr. 1911. Nr. 16. — 103) Lüdke, Ueber die Bedeutung der Temperatursteigerung für die Antikörperproduktion. — 104) Lyass, Salvarsan bei syphilitischen und metasymphilitischen Erkrankungen des Nervensystems. Neur. Zentralbl. Bd. 32. — 105) Mabilie, Ann. méd. psych. 1886. Ref. Allg. Zeitschr. f. Psych. 1886. Bd. 42. — 106) Manteufel, Weitere Untersuchungen über Rückfallfieber. Arb. a. d. Gesundheitsamt. Bd. 29. — 108) Marchand, Soc. méd. psych. 27. Okt. 1902. Psych. neur. Wochenschr. 1903. — 108) Marie, Die neueren Forschungen der Schottischen Schule betr. die progressive Paralyse. Psyche 1906. Nr. 2. Neur. Zentralbl. 1906. — 109) Marinesco, Die Radiotherapie der progressiven Paralyse. Wiener klin.-ther. Wochenschr. 1910. Nr. 22; Behandlung syphilitischer Erkrankungen des Nervensystems mittels intra-arachnoidaler Injektion von Neosalvarsan. Zeitschr. f. phys.-diät. Ther. 1913. — 110) Markus, Salvarsanbehandlung bei syphilitischen Erkrankungen des Nervensystems. Münchener med. Wochenschr. 1911. — 111) Marro, Anhalt. reichl. Eiterung bei progressiver Paralyse. Annal. d'hyg. 1895. Allg. Zeitschr. f. Psych. 1895. — 112) v. Marschalko, Ueber die Wirkung

der neutral. Suspension von Salvarsan bei Syphilis. Deutsche med. Wochenschr. 1911. Nr. 5. — 113) Mattauschek, Die Erfolge der Salvarsanbehandlung bei Nervenkrankheiten. Zeitschr. f. ges. Neur. Bd. 4. — 114) Mattauschek u. Pilcz, Beitrag zur Lues-Paralyse-Frage. Zeitschr. f. ges. Neur. u. Psych. Orig., Bd. 8; Zwei Mitteilungen über 4234 katamnestic verfolgte Fälle vonluetischer Infektion. Ebenda. Bd. 15. — 115) Matzenauer, Wiener klin. Wochenschr. 1910. S. 1735. — 116) Mendel, Die progressive Paralyse der Irren. 1880; Leitfaden der Psychiatrie. 1902. — 117) Meschede, Therapeutische Mitteilungen. Neur. Zentralbl. 1887. Bd. 17. Allg. Zeitschr. f. Psych. 1888. Bd. 44. S. 543. — 118) Meyer, Die Behandlung der Paralyse. Archiv f. Psych. Bd. 50; Salvarsan und Paralyse. Deutsche med. Wochenschr. 1912. — 119) L. Meyer, Die Behandlung der allgemeinen progressiven Paralyse. Berliner klin. Wochenschr. 1878. Nr. 21. — 120) Meyerson, Results of the Swift-Ellis intradural method of treatment in general paresis. Boston Med. and Surg. Journ. Vol. 170. — 121) Meynert, Klinische Vorlesungen über Psychiatrie. 1890; Allgemeine Paralyse der Irren. Jahrb. f. Psych. 1890. Bd. 6. — 122) Michaelis, Die Ehrlich-Hatabehandlung in der inneren Medizin. Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 49. — 123) Mickle, General paralysis of the insane. 1880. — 124) Mourail-Kroher, Behandlung der Syphilis des Nervensystems nach Swift und Ellis. Norsk Magazin for Lægevidenskaben. 1914. — 125) Müller, Ueber die Anwendung der Nux vomica bei Geistesstörungen. Allg. Zeitschr. f. Psych. Bd. 21. — 126) Naegeli, Die endolumbale Salvarsantherapie bei syphilitischen Erkrankungen des Nervensystems. Thor. Monatsschr. 1915. — 127) Nasse, Neue Beobachtungen über den Einfluss des Wechselfiebers auf das Irresein. Zeitschr. f. Psych. 1864. Bd. 29; Ueber die Beziehungen zwischen Typhus und Irresein. Allg. Zeitschr. f. Psych. 1871. Bd. 27. — 128) Naunyn, Kritisches und Experimentelles zur Lehre vom Fieber und von der Kaltwasserbehandlung. Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 18. — 129) Neuber, Beeinflusst die Quecksilberbehandlung die Schutzstoffe des Organismus? Arch. für Derm. Bd. 105. — 130) Newth, Journ. of mental Science. 1873. — 131) Nonne, Syphilis und Nervensystem. 1915. Bd. 3. — 132) Obersteiner, Die progressive Paralyse. 1908. — 133) Oebecke, Schädeleinreibungen bei allgemein fortschreitender Paralyse. Allg. Zeitschr. f. Psych. 1882. Bd. 38; Klinische Beiträge. Ebenda. Bd. 36. — 134) Oppenheim, Meine Erfahrungen mit Ehrlich-Hatabehandlung bei syphilitogenen Nervenkrankheiten. — 135) Pappenheim u. Volk, Untersuchungen des Liquor cerebrospinalis bei der von Wagner'schen Tuberkulinbehandlung der progressiven Paralyse. Jahrb. f. Psych. Bd. 36. — 136) Péritz, Lues, Tabes und Paralyse in ihren ätiologischen und therapeutischen Beziehungen zum Lezithin. Berliner klin. Wochenschr. 1908. Nr. 2; Ueber das Verhältnis von Lues, Tabes, Paralyse zum Lezithin. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Ther. 1909. Bd. 5. — 137) Perutz, Zur Theorie der Quecksilberwirkung bei Syphilis. Derm. Wochenschr. 1917. — 138) Pilcz, Ueber Heilversuche an Paralytikern. Jahrb. f. Psych. Bd. 25; Zur Tuberkulintherapie bei der progressiven Paralyse. Wiener med. Wochen-

schrift. 1907; Ueber die Behandlung der progressiven Paralyse durch den Haussarzt. Ebenda. 1909; Lehrbuch der speziellen Psychiatrie. Wien 1909; Zur Prognose und Behandlung der progressiven Paralyse. Zeitschr. f. ges. Neur. u. Psych. 1911. H. 4; Ueber die Behandlung der progressiven Paralyse. Neur. Zentralbl. Bd. 32; Bedingungen für die Entstehung der progressiven Paralyse. Med. Klinik. 1912. — 139) Pfunder, Zur Anwendung des Salvarsans in der Psychiatrie. Allg. Zeitschr. f. Psych. Bd. 69. H. 1. — 140) Plange, Heilversuche bei Paralytikern. Allg. Zeitschr. f. Psych. 1911. Bd. 68. H. 2. — 141) Platonow, Zur Frage der Paralysis progr. und deren Behandlung bei Syphilitikern. Russisches Archiv f. Psych. 1891. Schmidt's Jahrb. Bd. 234. — 142) Pritchard, Davies, Counter irritation in gen. paral. Journ. of ment. 1896. (Ref.) Allg. Zeitschr. f. Psych. 1886. Bd. 42. — 143) Ræcke, Zur Salvarsanbehandlung der progressiven Paralyse. Deutsche med. Wochenschr. 1913. Nr. 28; Die Lehre von der progressiven Paralyse im Lichte neuerer Forschungsergebnisse. Archiv f. Psych. Bd. 56; Die Bedeutung der Spirochätenbefunde im Gehirn von Paralytikern. Archiv f. Psych. Bd. 57; Die Aussichten der Salvarsanbehandlung bei der progressiven Paralyse. Mon. f. Psych. u. Neur. Bd. 43; Nochmals die Bedeutung der Spirochätenbefunde im Gehirn von Paralytikern. Ebenda. Bd. 44. — 144) Ravaut, Neosalvarsaninjektion in den Rückenmarkskanal bei Syphilis des Zentralnervensystems. Ref. Münchener med. Wochenschr. 1914. — 145) Raymond, Les dangers de la médication mercurielle intensive dans la paralysie générale. Jahresber. f. ges. Neur. u. Psych. 1906. — 146) Régis, Manuel pratique de méd. ment. Paris. 1892. — 147) Reiss u. Krystalowicz, Zur therapeut. Bedeutung des Arsenobenzols. Wiener klin. Wochenschr. 1911. Nr. 7. — 148) Rienecker, Fieber u. Psychosen. Allg. Zeitschr. f. Psych. 1873. Bd. 29. — 149) Robertson, Observations bearing upon the question of the pathogenesis of general paralysis of the insane. Brit. med. Journ. 1901. Neur. Zentralbl. 1901; The pathology of gen. paral. of the insane. The Edinburgh med. Journ. 1905. Ebenda 1905; The experimental production of general paral. Journ. of mental Science 1909. Allg. Zeitschr. f. Psych. 1909; Anwendung der Digitalis bei Seelenstörung. Brit. med. Journ. 1863. Ref. Allg. Zeitschr. f. Psych. 1863. — 150) Robertson and M'Rae, Observations on the treatment of general paralysis and tabes dorsalis by vacciens and antisera. Review of neurology and psychiatry 1907. Jahresber. f. ges. Neur. u. Psych. 1907. — 151) Roger, Mignot et Bouchad, Ebenda. — 152) Rohmell, Die Rolle der Syphilis bei der allgemeinen Paralyse. Intern. med. Kongress zu Kopenhagen. 1884. Zit. n. Ziehen (17). — 153) Rolly u. Meltzer, Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung der Hyperthermie. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 94. — 154) Rosenblum, mitget. von Oks, Ueber die Wirkung fieberhafter Krankheiten auf Heilung von Psychosen. Archiv f. Psych. 1880 geschr. 1878. Bd. 10. S. 249. — 156) Rumpel, Unsere bisherigen Erfahrungen mit dem Ehrlich'schen Präparat „606“. Deutsche med. Wochenschr. 1910. — 156) Runge, Salvarsanbehandlung der progr. Paralyse. Ebenda. 1914. — 157) Sadger, Hydratik der Psychosen. Zentralbl.

f. Nervenheilk. u. Psych. 1905. — 158) Sandras, Ueber Paralysis gen. progr. Bull. de théér. Schmidt's Jahrb. 1848. — 159) Savage, Journ. of ment. Science 1887. Allg. Zeitschr. f. Psych. 1878. Klinisches Lehrbuch der Geisteskranken. Uebers. von Knecht; Leipzig 1896. — 160) Schacherl, Zur ambulatorischen Tuberkulinbehandlung der syphilitischen Nervenkrankheiten. Jahrb. f. Psych. Bd. 35. — 161) Schmitt, Erfahrungen über die Anwendung und Wirkung von Salvarsan. Münchener med. Wochenschr. 1911. — 162) Schoeller u. Schrauth, Neuere Anschauungen über den Chemismus der Gift- und Heilwirkung organischer Quecksilberverbindungen. Med. Klinik. 1912. — 163) Scholtz, Ueber die Fieberbehandlung der Gonorrhoe nach O. Weiss. Münchener med. Wochenschr. 1916. — 164) Schreiber, Ueber die Wirkungsweise des Salvarsans und Quecksilbers bei der Syphilis. Münchener med. Wochenschr. 1914. Bd. 10. — 165) Schröder, Ueber Remissionen bei progr. Paralyse. Monatsschr. f. Psych. u. Neur. Bd. 32. — 166) v. Schubert, Ueber die Technik u. Erfolge der Neosalvarsanbehandlung bei syphilitischen Nerven- u. Geisteskrankheit. Allg. Zeitschr. f. Psych. Bd. 71. H. 6; Zur Technik der endolumbalen Neosalvarsantherapie. Münchener med. Wochenschr. 1914/15. — 167) Schüle, Klinische Psychiatrie; im Handbuch der spez. Pathologie und Therapie von Ziemssen. 1886; Beiträge zur Kenntnis der Paralyse. Zeitschr. f. Psych. Bd. 32. — 168) Seeligmann, Zur Aetiologie und Therapie der progr. Paralyse. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 13. — 169) Semelaigne, Sur la chirurgie cérébrale dans les aliénations ment. Ann. méd.-psych. Paris, 1895. Neur. Zentralbl. 1895. — 170) Shav, Surgical teatment of general paralysis of the insane. Brit. med. Journ. 1889. Allg. Zeitschr. f. Psych. 1889. Bd. 56. — 171) Shukow, Lezithin bei progressiver Paralyse. (Russisch.) Ref. Neur. Zentralbl. 1911. Nr. 1. — 172) Siebert, Ueber die Tuberkulinbehandlung der Paralyse. Mon. f. Psych. Bd. 40. — 173) Sioli F., Ueber die Spirochäta pallida bei Paralyse. Archiv f. Psych. Bd. 59; Die Spirochäta pallida bei Paralyse. Ebenda. — 174) Smith, The chirurgical treatment of general paralysis. Brit. med. Journ. 1890. — 175) Smith, Louis D., A comparison of the Swift-Ellis and Modified Ravant Intraspinal Injektions for Syphilis of Nervous System. The Journ. of the americ. Med. Assoc. Bd. 64; The Intraspinal Therapy of Syphilis of the Nervous System. The Urol. and ent. Rad. 1904. — 176) Sprengler, Zur Frühdiagnose und Therapie der progr. Paralyse. Neur. Zentralbl. 1901. — 177) Spielmeier, Atoxyl bei Paralyse. Berliner klin. Wochenschr. 1907. Nr. 20. — 178) Sponholz, Ueber den Einfluss somatischer Affektionen auf den Verlauf der Psychosen. Allg. Zeitschr. f. Psych. 1874. Bd. 30. — 179) Starkenstein, Fieber und Fiebermittel. Therap. Mon. 1917. — 180) Stern, Meine Erfahrung mit Ehrlich-Hata „606“. Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 49; Beeinflussung syphilitischer Erscheinungen durch Nukleinsäurehyperleukozytose. Med. Klinik. 1907. — 181) Stöyerthal, Die Therapie der progressiven Paralyse. Ebenda. 1910. Nr. 6. — 182) Stone, Fall von geheilter allgemeiner Paralyse. Schmidt's Jahrb. Bd. 135. — 183) Strasmann, Zwei Fälle von Syphilis des Zentralnervensystems mit Fieber, der zweite mit positivem Spirochätenbefund in Ge-

hirn und Rückenmark. Deutsche Zeitschr. f. Nervenhe. Bd. 40 — 184) Subow, *Lezithinbehandlung in Fällen von progressiver Paralyse.* (Russisch.) Jahresb. f. ges. Neur. u. Psych. 1909. — 185) Suchanow, *Ueber Anwendung des Salvarsans bei Geisteskranken.* Neur. Zentralbl. Bd. 31. — 186) Swift, *Intraspinal Therapy in Syphilis of the Central Nervous System.* The Journ. of the americ. Med. Assoc. Bd. 65. — 187) Swift u. Ellis, *The Treatement of syphil. affection of the central nerv. system with special reference to the use of intraspinal injections.* Archiv of intern. Med. 1913. Nr. 3. (Ref.) Neur. Zentralbl. 32. Münchener med. Wochenschr. 1913. — 188) Teissier, *Du ramollissement cérébral à forme lente et son traitement par la médication tonique;* Gaz. méd. de Lyon. Jahresber. über die Fortschritte in der Heilkunde. 1859. — 189) Thomsen, *Ueber die praktische Bedeutung der Syphilis: Paralysefrage.* Allg. Zeitschr. f. Psych. 1890. Bd. 49. — 190) Tomaszewski, *Zusamment. Uebersicht der Salvarsanbehandlung der Syphilis.* Med. Klinik. 1911. Beih. 1; *Zwei Jahre Salvarsantherapie.* Leipzig 1912. *Untersuchungen über die Wirkung des Quecksilbers und Jods bei exper. Syphilis.* Deutsche med. Wochenschr. 1910. — 191) v. Torday, *Die mit Salvarsan erreichten Resultate.* Berliner klin. Wochenschr. 1911. — 192) Treupel, *Erfahrungen und Erwägungen mit dem neuen Ehrlich-Hata'schen Mittel bei syphilitischen Erkrankungen.* Deutsche med. Wochenschr. 1910; *Weitere Erfahrungen usw.* Ebenda; *Ehrlich-Hata, insbes. bei der Lues des Zentralnervensystems, bei Tabes und Paralyse.* Münchener med. Wochenschr. 1910. Nr. 46. — 193) Tschisch, *Zur Aetiologie und Therapie der progressiven Paralyse.* Zentralbl. f. Nervenhe. u. Psych. 1895. — 194) Tsiminakis, *Nukleinsäurebehandlung der progressiven Paralyse.* Wiener klin. Wochenschr. 1912. — 195) Tuke, Batty, *The chirurgical treatment of general paralysis of the insane.* Brit. med. Journ. 1890. — 196) Turner, *Vertebral puncture in gen. paral. of the insane.* Brit. med. Journ. 1896. — 197) Uhlenhuth, *Die experimentellen Grundlagen chemotherap. Versuche mit neueren Arsenpräp. bei Spirochätenkrankheiten.* Berliner klin. Wochenschr. 1910. Nr. 47. — 198) Uhlenhuth u. Hügel, *Weitere Mitteilungen über die chemotherap. Wirkung neuer Antimonpräp. bei Spirochäten- und Trypanosomenkrankheiten.* Deutsche med. Wochenschr. 1913. Bd. 50. — 199) Verdeaux, *Du traitement mercuriel intensif dans la paralysie générale.* Paris 1905. — 200) Verga, *Prime linee di una statistica delle frenopatie in Italia,* p. 116. Aus: Allg. Zeitschrift f. Psych. 1880. Bd. 36. — 201) Voisin, *Traité de la paralysie générale.* Paris 1879. — 202) Wachsmann, *Erfolge der Tuberkulinkur bei progr. Paralyse.* Orvosi Hetilap Bd. 57. — 203) Wagner, *Ein Fall von Trepanation bei Dement. paral.* Amer. Journ. of insan. July 1890. — 204) v. Wagner, *Ueber die Einwirkung fieberhafter Erkrankung auf Psychosen.* Jahrb. f. Psych. 1887. Bd. 7. und Schmidt's Jahrb. 1887; *Ueber die Behandlung der progr. Paralyse.* Wiener med. Wochenschr. 1909; *Psychiatrische Heilbestrebungen* Ebenda. 1895. Nr. 9; *Ueber Behandlung der progressiven Paralyse mit Bakterientoxinen.* Wiener klin. Wochenschr. 1912; *Ueber die Einwirkung der Malaria auf die progressive Paralyse.* Psych.-neur. Wochenschr. 1918.

Nr. 21, 22, 39 u. 40; Ueber die Behandlung der progressiven Paralyse mit Staphylokokkenvakzine. Wiener med. Wochenschr. 1913. — 205) Wallace and Macpherson, The surgical treatment of gen. paral. of the insane. Brit. med. Journ. 1892. — 206) Wassermann u. Kaysser, Wesen der Infektion. Handb. der pathogenen Mikroorganismen. Bd. 1. 2. Aufl. — 207) Wechselmann, Ueber die Behandlung der Syphilis mit Dioxydiamidoarsenobenzol. Berliner klin. Wochenschr. 1910. Nr. 27; Beobachtungen an 503 mit Dioxydiamidoarsenobenzol behandelten Krankheitsfällen. Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 32. Ueber intralumbale Injektionen von Neosalvarsan. Ebenda. 1912. — 208) Weichbrodt, Silbersalvarsannatrium mit Sulfoxylatpräparat in der Paralysetherapie. Deutsche med. Wochenschr. 1918; Weitere therapeutische Versuche bei Paralyse. Ebenda. 1919; Weichbrodt u. Jahnel, Einfluss hoher Körpertemperaturen auf die Spirochäten und Krankheitserscheinungen der Syphilis im Tierexperiment. Ebenda. — 209) Weintraud, Erfahrungen mit „606“. Med. Klinik. 1910. Nr. 43. — 210) Weiss, Die Fiebertherapie der Gonorrhoe. Münchener med. Wochenschr. 1915. — 211) Wernicke, Grundriss der Psychiatrie in klinischen Vorlesungen. — 212) Westphal, Ueber die Behandlung der progressiven Paralyse. Berliner klin. Wochenschr. 1913. Nr. 15. — 213) Weygandt, Klinische und experimentelle Erfahrungen bei Salvarsan-Injektionen in das Zentralnervensystem. Allg. Zeitschr. f. Psych. Bd. 71. H. 6. — 214) Weygandt, Jacobs, Kafka, Klinische und experimentelle Erfahrungen bei Salvarsaninjektionen in das Zentralnervensystem. Münchener med. Wochenschr. 1914. — 215) Wile, The Technic of the Intradural Injections of Neosalvarsan in Syphilis of the Nervous System. The Journ. of the americ. Med. Assoc. 1914. — 216) Wille, Der Typhus bei Geisteskranken: a) Epidemie in der Irrenanstalt Göppingen. b) desgl. in Münsterlingen. Allg. Zeitschr. f. Psych. 1865. Bd. 22 u. 27. — 217) Willige, Ueber Erfahrung mit Ehrlich-Hata. Münchener med. Wochenschr. 1910. — 218) Winn, A critical treatise on the gen. paral. of the insane. London 1848. Jahresber. über die Fortschritte in der Heilkunde. 1849. — 219) Winslow, Journ. psych. med. 1854. Ref. Allg. Zeitschr. f. Psych. 1854. Bd. 11. — 220) Winter, K., Ueber die Beziehungen des Typhus abdominalis zu Geisteskrankheiten. Friedreich's Bl. f. ges. Med. 1879. Bd. 30. — 221) v. Zeissl, Ueber die bisherigen Erfolge der Syphilisbehandlung mit Salvarsan. Berliner klin. Wochenschr. 1911. Nr. 12; Bericht über die Behandlung der ersten Fälle mit Ehrlich „606“. Wiener med. Wochenschr. 1910. Bd. 38. Nr. 34. — 222) Ziehen, Die Behandlung der Dementia paralytica in Penzoldt-Stintzing. Handb. d. ges. Therapie 1910; Psychiatrie. 1902. — 223) Ziemssen, Die Syphilis des Nervensystems. Münchener med. Wochenschr. 1888. — 224) Zweig, Versuche mit Tiodin u. Atoxyl bei metasyphilitischen Erkrankungen des Zentralnervensystems. Zentralbl. für Nerven- u. Psych. 1909.