

Die Wirkung des therapeutischen Fiebers auf die Assoziationen der Paralytiker*).

(Experimentelle pharmako-psycho-pathologische Studie.)

Von

Prof. Dr. L. Stanojevič in Belgrad (S. H. S.).

(Eingegangen am 15. Oktober 1924.)

Seitdem *Wagner-Jauregg* und seine Schule die Behandlung paralytischer Hirnerkrankungen mittels künstlichen Fiebers durch Proteinkörper, wie Tuberkulin, Typhusvaccinen, Malaria tertiana, Febris recurrens usw. inaugurierte, änderte sich gar manche Auffassung, die bis dahin in der Medizin vorherrschte. Es entstand eine ganz neue und viel Hoffnungen versprechende Ära hinsichtlich der Möglichkeiten einer günstigen Beeinflussung dieser schweren deletären Hirnerkrankung.

Forscher wie *Weygandt*, *Pötzl*, *O. Fischer*, *Plaut* und *Steiner*, ferner *Kirschbaum* und *Gerstmann*, *Reese* und *Peter*, wie auch nicht minder *Sagel*, kamen nach langjährigen Erfahrungen zu dem Schluß, daß die progressive Paralyse in einzelnen Fällen günstig beeinflußt werden kann, für eine gewisse Übergangszeit sogar auch bis zu den Grenzen der Heilung. Man konnte jedoch andererseits auch Fälle feststellen, in denen sich die progressive Paralyse unter der Spezialbehandlung rapid verschlechterte und zu einem beschleunigten letalen Ausgang führte.

Mit vollem Recht betont *Sagel*, daß wir bei der Fiebertherapie gar keinen Maßstab besitzen, nach dem wir uns bei der Anwendung dieser Therapie richten könnten. *P. Mühlens* macht auf einzelne interkurrente Gefahren aufmerksam, die bei der Impfung mit Malaria usw. erwachsen können.

Eben aus dem genannten Grunde, wie auch darum, weil wir bisher keine Anhaltspunkte haben, die uns als feststehendes Prinzip bei der Heilung dieser, bisher als todbringend betrachteten Gehirnerkrankung dienen könnten, beschloß ich, alle Paralytiker vor Inanspruchnahme dieser Therapie auf assoziative Reaktionen zu prüfen, diese Prüfung während der Dauer der Behandlung und nach beendeter Therapie zu wiederholen.

*) Vortrag, gehalten auf der 88. Jahresversammlung Deutscher Naturforscher und Ärzte am 26. September 1924 in Innsbruck.

Zwecks Kontrolle der Reaktionszeit benützte ich die auf $\frac{1}{5}$ Sek. eingestellte Sportsuhr und zwar um so eher, als dieses Instrument sich viel leichter handhaben läßt als der Apparat von *Hipp*, der an und für sich und insbesondere bei Versuchen an Geisteskranken zu kompliziert ist.

Es ist uns bekannt, daß durch jeden äußeren Anreiz, wie z. B. durch die Stimme, infolge der Reizwirkung Empfindungen ausgelöst werden, an welche sich unter normalen Bedingungen eine ganze Serie von Vorstellungen anschließt, die teilweise mit den Eigenschaften des betreffenden äußeren Anreizes in Verbindung stehen, sich aber teilweise auch auf andere latente Erinnerungsbilder ausdehnen, die wieder in irgendeiner Beziehung zu dem betreffenden Anreize stehen. Auf diese Weise entsteht eine ganze Reihe von Vorstellungen, die zahlreiche, über die ganze Hirnrinde zerstreute Einzelteile so in ihren Kreis einbeziehen, daß dieser gesamte Vorstellungskomplex faktisch eine Ideenassoziation bildet. Gerade weil die Ideenassoziation bei Erkrankungen der Großhirnrinde im Falle von progressiver Paralyse schwer in den frühesten Krankheitsstadien tangiert ist, beim Fortschreiten der Krankheit auch parallele Störungen aufweist, ist es evident, daß die Ideenassoziiierung sich mehr oder weniger alteriiert zeigen muß, wie z. B. das Barometer bei Wetterwechsel, und zwar so, daß bei positivem, d. h. Besserungsstadium, sich eine günstigere Gestaltung, im Verschlechterungsfall aber eine Verschlimmerung der Assoziationen nach den inneren Gesetzen zeigen muß. Dies gilt natürlich auch für den Einfluß des künstlichen Fiebers auf den Zustand der Assoziationen bei Paralytikern, der bei künstlich erzeugter Fiebertherapie entweder unbeeinflusst bleibt oder die eben erwähnte Flut und Ebbe aufweisen muß.

Bevor nun auf die experimentelle Untersuchung eingegangen werden soll, darf nicht unerwähnt gelassen werden, daß die Assoziationen der Paralytiker unter gewöhnlichen Umständen ein ganz bestimmtes Gepräge tragen: die Paralytiker sind gewöhnlich an Assoziationen arm, weisen erschwerte Verbindungen auf usw. Der letzte Umstand ist für den Untersucher um so wichtiger, da er in diesen Fällen schon mit krankhaften Assoziationen zu tun hat.

Bei Durchführung des in Rede stehenden psychopathologischen Experimentes muß in Betracht gezogen werden, daß es sich hierbei um geistig erkrankte Individuen handelt, bei denen die Assoziationswege gestört sind und mehr oder weniger auch die Kritik fehlt, die ansonsten beim geistig normalen Menschen alles in Ordnung hält, hier aber die Assoziationen ins Gewirr bringen kann. Nachdem außerdem auch die Befähigung zur Verbindung der verschiedenen Erinnerungsbilder mangelt, kreuzen sich ganz verschiedene Vorstellungen, vermischen sich untereinander, und es erfolgt ein Überspringen von latent gebliebenen Vorstellungen oder ihr Ausfallen.

In den nachstehend dargestellten Experimenten werde ich auf den Zeitraum der Reaktion, auf das äußere Bild und auf den Inhalt der Assoziationen daher das größte Gewicht legen. Gleichzeitig werde ich zu ergründen trachten, wovon die Veränderungen im Assoziationsvermögen unter dem Einfluß der Paralysebehandlung abhängen und die Umstände festzustellen trachten, unter denen sich die Assoziierung im Verlaufe der Fiebertherapie verschlechtert. Ich werde hierbei auch die eventuellen übrigen prämonitorischen, psychischen, neurologischen und somatischen Erscheinungen erwähnen, wie auch den eventuellen plötzlichen tödlichen Ausgang kurz nach der therapeutischen Prozedur.

Um ein einheitliches Kriterium im Interesse der Lösung der oben erwähnten Fragen zu erlangen, wurden von uns alle unseren Experimenten unterworfenen Fälle entsprechend dem klinischen Bilde der paralytischen Geistesstörung aneinander gereiht und wurden die assoziativen Verbindungen sowohl vor Aufnahme der Behandlung, wie auch die im Verlaufe der Therapie auftretenden Assoziationsänderungen geschildert. Insgesamt wurden 20 Fälle darauf geprüft, von denen 13 der „dementen Form“, 3 der „expansiven“ und 4 der „katatonen Form der progressiven Paralyse“ angehören.

Demente Form der progressiven Paralyse.

Wenn wir die im experimentellen Wege beim Patienten hervorgerufenen Assoziationen vor Beginn der unspezifischen Therapie betrachten, kommen wir zu dem Schluß, daß die Assoziationen der Patienten Nr. 5 und 8 aus Wiederholung der Worte als Reaktion bestehen, wobei der Gedankenhorizont bedeutend verengt ist. Hie und da wird Gleichgültigkeit und Egozentrität neben verlängerter Reaktionsdauer wahrgenommen. Wahrscheinlich ist die Verlängerung der Reaktion auf die Depression zurückzuführen, von welcher beide Patienten zu dieser Zeit beherrscht waren. Im Laufe der Behandlung sieht man jedoch deutlich, daß nicht nur die Depression nachläßt, insbesondere im Falle 8 und 7, sondern wird auch die Reaktionsdauer kürzer, wie im Falle 10.

Im Falle 1 sieht man vor Behandlung und im Verlaufe der Behandlung eine auffallende Autophilie und Neigung zu Erläuterungen und Definitionen. Im Falle 2 und 6 ist es charakteristisch, daß beide Patienten sowohl vor Beginn der Therapie als auch im Verlaufe der Behandlung zu Definitionen neigen und die Reizworte durch andere Ausdrücke zu ersetzen trachten. In diesen beiden Fällen waren die Patienten noch im Anfangsstadium der paralytischen Erkrankung, in welchem der geistige Defekt nur mit Hilfe der Anamnese und Spezialuntersuchung festgestellt werden konnte. In diesen zwei Fällen war die Fiebertherapie um so wichtiger, als die Reaktionszeit sich im Laufe der Behandlung verkürzte, was ein günstiges Anzeichen ist.

Der Fall 3, der hinsichtlich des Krankheitsstadiums schon bedeutend vorgeschritten war, zeigte schon vor der Therapie Erinnerungsdefekte und Gedankenverarmung, ferner Betonung der Reizworte mit stereotypen Reaktionssätzen und schließlich Ver längerung der Reaktionszeit. Der Patient, der infolge der Therapie nicht nur geistig, sondern auch körperlich zu verfallen begann, unterlag seinem Leiden unter Symptomen einer schweren Kachexie.

Der Fall 4 repräsentiert eine eigene Kategorie. Der Patient war vor der Behandlung im maniakalen Stadium, sprach und schwätzte viel, hatte verworrene Gedanken und übertrieb. Der Patient neigte vor und während der Behandlung zu langwierigen und verworrenen Definitionen, verbunden mit Schaffung von neuen und undeutlichen Ausdrücken, wobei er nach Art der Epileptiker ausweicht. Im Verlaufe der Therapie bemerkt man außer Verschlechterung des geistigen Defektes auch Ver längerung der Reaktionszeiten als Zeichen der ungünstigen Wirkung der Therapie: den progressiven marantischen Zustand. Ebenso wird der geistige und körperliche Verfall auch im Fall 7 wahrgenommen, weswegen die Malariatherapie unterbrochen werden mußte. Die Patientin, die vor Inokulation mit Malaria ganz gleichgültig und gefühllos reagierte, verfällt während der Spezialbehandlung in Apathie, was wahrscheinlich mit der Kräfteabnahme der Organe im Zusammenhang steht und auch auf die Reaktionszeiten Einfluß übt.

Die Patientin Nr. 9 weist außer einem schwereren Erinnerungsdefekt auch oberflächliche und mangelhafte assoziative Reaktionen auf und neigte im Verlaufe der Fiebertherapie zu ernsteren Erregungszuständen.

Expansive Form der progressiven Paralyse.

Wenn wir den ersten Fall genauer analysieren, sehen wir, daß die assoziativen Reaktionen noch vor Beginn der Fiebertherapie dadurch charakterisiert sind, daß die Patientin außer primitiver Satzbildung als Reaktion der Assoziation der Gesamtheit eine perseveratorische Form gibt und daß ihre assoziative Form während und nach der Behandlung die gleiche Autophilie zeigt, welche sie auch vor der Fiebertherapie äußerte. Das einzige Auffallende sind die kürzeren Reaktionstermine während und nach der Behandlung.

Bei den Fällen 2 und 3 fällt auf, daß die Kranken, von der Behandlung abgesehen, im ersterwähnten Falle von der Neigung zur Autophilie ausgesprochene Perseveration der Reizworte zeigen und während resp. nach der Behandlung ausgeprägtes Schwinden der perseveratorischen Tendenz und Autophilie nebst verkürzter Reaktionszeit. Ebenso sieht man auch ein Schwinden der im Anfang der Behandlung hie und da auftauchenden Identitäten und Flexionen während und nach beendeter Therapie (3).

Katatone Form der progressiven Paralyse.

Wie aus den Experimenten ersichtlich ist, handelt es sich im ersten und dritten Falle um einen Patienten und eine Patientin, die bereits vor Behandlung starr und negativistisch sind, so daß in den meisten Fällen auf das Anreizwort überhaupt gar nicht oder bloß mit vollständig entfernten Vorstellungen oder Fragmenten solcher reagiert wird. Die gleiche intellektuelle Apathie ohne jegliche Assoziationsalteration nimmt man beim ersten Patienten während der ganzen Behandlungszeit und auch nachher wahr. Beim zweiten und vierten Patienten bleiben die Assoziationen von schizophrenem Gepräge während der Behandlung und auch nachher ohne jede Veränderung.

Wenn wir die Resultate unserer Forschungen über die Wirkungen des therapeutischen Fiebers auf die Assoziationen bei Paralytikern überprüfen, gelangen wir zu dem Schlusse, daß das therapeutische Fieber (durch Typhusvaccinen und Malaria)

a) im Anfangsstadium der dementen Abart der paralytischen Geistesstörung die Zeitspannen zwischen Anreiz und assoziativer Reaktion abkürzt;

b) daß die Fiebertherapie die Paralysefälle mit manischen Zügen in dem Sinne günstig beeinflusst, daß die Egozentrität und der perseveratorische Charakter der Assoziationen nebst Beschleunigung der Reaktionszeit schwinden; nicht weniger schwinden auch die Identitäten und die Flexionen;

c) daß das therapeutische Fieber in progressiven oder Terminalfällen oder bei der dementen katatonen Form der progressiven Paralyse ohne günstigen Einfluß auf die Assoziation bleibt.

Die Beschleunigung der Assoziationen erfolgt nach den assoziativen Gesetzen unter Einwirkung des künstlichen Fiebers in den Anfangsstadien der *Dementia paralytica* und steht wahrscheinlich mit der Besserung des Stoffwechsels des gesamten Organismus in innigstem Zusammenhange. Hingegen sehen wir in einzelnen Fällen des paralytischen Blödsinns im fortgeschrittenen Stadium nicht nur eine Verschlechterung im körperlichen und vegetativen Zustande des Patienten unter dem Einfluß der Einspritzung von Proteinkörpern sogar bis zum letalen Ausgang, sondern wir können auch schwere Störungen der Assoziationen sowohl hinsichtlich Verlängerung der Reaktionsdauer als auch hinsichtlich offensichtlicher Verarmung der Assoziationen wahrnehmen.

Um die Ursachen dieser letzterwähnten Verschlechterung der Assoziationen unter dem Einflusse der künstlichen Fiebertherapie zu ergründen, was auch für die therapeutischen Indikationen von größter Wichtigkeit wäre, versuchte ich Forschungen auf dem Gebiet dieser Frage im experimentellen Wege an Kaninchen.

Ich habe bei Kaninchen durch eine Gehirnerschütterung und mittels Einspritzung von Typhusvaccinen intravenös einen ähnlichen Zustand hervorzurufen versucht, wie bei unseren Patienten, um zu sehen, ob die Proteinkörper auch bei Tieren im Falle einer leichten Läsion des Hirns einen ähnlichen marantischen Zustand hervorrufen können, wie dies bei einzelnen progredienten Fällen von Paralyse im Laufe der Behandlung mit künstlichem Fieber der Fall zu sein pflegt.

Meine an die Kaninchenexperimente geknüpften Hoffnungen erfüllten sich überhaupt nicht, weil die Kaninchen nach artefizieller Hirnkommotion und Einspritzung der Typhusbacillen sich durchaus konform jenem Zustande benahmen, in dem sie sich nach der künstlichen Kommotion befanden ohne Inokulation und Fieber.

Nach diesen negativen Experimenten tauchte die Frage auf, ob nicht die von Proteinkörpern erzeugte Temperatur oder sogar diese Körperchen selbst im geschwächten Organismus des Paralytikers als Toxine destruktiv wirken. Wenn wir die in früheren Zeiten bei Behandlung der progressiven Paralyse z. B. durch Natrium nucleinicum beobachteten Facta in Betracht ziehen, müssen wir wirklich zu dem Schlusse kommen, daß hier nicht die hohe Temperatur das destruktiv Wirkende ist, so wie auch in den Fällen der Behandlung mit Natrium nucleinicum, sondern etwas anderes. In den zahlreichen Fällen, wo ich progressive Paralyse mit Natrium nucleinicum behandelte, ja selbst in Fällen eines vorgeschrittenen Stadiums, konstatierte ich keinen marantischen Zustand. Das bestätigt auch *J. Donath* auf Grund seiner langjährigen Erfahrungen.

Angesichts dieses Standes der Dinge bleibt uns nicht anderes übrig, als daß wir den rapiden kachektischen Zustand gewisser Paralytiker mit der toxischen Einwirkung der eingespritzten Körperchen in Verbindung bringen. Eine Analogie hierfür finden wir auch in der internen Medizin bei gewissen Medikamenten wie Hyoscin oder Morphinum. Es ist uns genau bekannt, daß Morphinum und zahlreiche andere Medikamente bei der gleichen therapeutischen Dosis in normalem Körperzustand ohne jeglichen objektiven schädlichen Einfluß bleiben kann, während es bei Erkrankungen auf eine ganz andere, uns genau bekannte Weise zu wirken pflegt. Das Morphinum kann bei gewissen Marantikern z. B. in Fällen von Herzleiden infolge Retardation des Stoffwechsels sich in gewissen Fällen im Organismus akkumulieren und Kachexie verursachen.

Nach neuester Auffassung ist es das wahrscheinlichste, daß der in einzelnen progredienten Fällen der progressiven Paralyse eintretende Marasmus in innigstem Zusammenhange mit der Verschlechterung des bereits gestörten Stoffwechsels unter Einwirkung des Toxins der eingimpften Vaccinen oder der Malaria steht. Diese vermutete Stoffwechselstörung hängt wieder höchstwahrscheinlich von der geschädig-

ten Funktion der endokrinen Drüsen ab, ebenso wie in Fällen der Besserung der Paralysefälle unter dem Einfluß der unspezifischen Therapie. Die letzte Vermutung scheint auch durch die *Meggendorferschen* Versuchsergebnisse bestätigt zu sein, denn das Wesen der Wirkung der unspezifischen Eiweißkörperchen liegt in der Protoplasmaaktivierung der Zellen in den Drüsen mit innerer Sekretion.

Wir können schließlich aus diesen psychopathologischen Experimenten den Schluß ziehen, daß die therapeutische Beeinflussbarkeit der progressiven Paralyse durch das künstliche Fieber in einer Reihe von Fällen günstig wirkt, aber auch den, daß wir in der experimentellen Prüfung der Assoziation ein Mittel haben, welches uns als ein Zeiger bei der Behandlung der progressiven Paralyse dienen kann, und zwar hinsichtlich der Indikationen oder Kontraindikationen dieser wichtigen Behandlungsmethoden.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ *Bratz u. Schulz*: Ref., Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 7. — ²⁾ *Cassirer*: Ref. a. d. 10. Versammlung der Gesellschaft Deutscher Nervenärzte 1920. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **70**. 1921. — ³⁾ *Dathner, Bernhard* und *Otto Kauders*: Klinische und experimentelle Studien zur therapeutischen Impf-Malaria. Leipzig und Wien: Franz Deuticke 1924. — ⁴⁾ *Fickler*: Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **29**. 1905. — ⁵⁾ *Gaus, A.*: Treatment of general paralysis with malaria-inoculation after *Wagner-Jauregg*. Neurotherapie Jg. 1923, Nr. 3/4, S. 53. — ⁶⁾ *Gerstmann, Josef*: a) Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **60**; b) ebenda **74**; c) ebenda **81**. — ⁷⁾ *Graf, Ilse*: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. **91**, H. 1/2, S. 131. — ⁸⁾ *Groß, Karl*: Jahrb. d. Psychiatrie u. Neurol. **43**, 198. 1924. — ⁹⁾ *Jakob, A.*: a) Niss'-Alzheimers Arb. **5**. 1912; b) Münch. med. Wochenschr. 1918. — ¹⁰⁾ *Joannovics, G.*: Wiener klin. Wochenschr. 1920. — ¹¹⁾ *Kirschbaum, Walter*: a) Methoden und Kautelen einer Malaria-Blut-Konservierung und Versendung zur Behandlung der progressiven Paralyse. Klin. Wochenschr. Jg. 2, Nr. 30, S. 1404, 1923; b) Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **75**. 1922. — ¹²⁾ *Kogerer*: Wiener klin. Wochenschr. 1922, Nr. 15. — ¹³⁾ *Kyrle*: a) Wien. klin. Wochenschr. **30**, Nr. 23; b) Dermatol. Zeitschr. **35**. — ¹⁴⁾ *Marburg*: Ref. a. d. 10. Versammlung Deutscher Nervenärzte 1920. — ¹⁵⁾ *Meggendorfer*: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **63**. — ¹⁶⁾ *Pilcz, Alexander*: Wien. med. Wochenschr. 1923, Nr. 8. — ¹⁷⁾ *Redlich, Emil*: Jahrb. d. Psychiatrie u. Neurol. **38**. 1917. — ¹⁸⁾ *Ricker*: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. — ¹⁹⁾ *Wagner-Jauregg*: a) Jahrb. d. Psychiatrie u. Neurol. **7**. 1887; b) Wien. med. Wochenschr. 1895, Nr. 9; c) Tagung der Psych. in Hamburg 1920. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1920; d) Wien. klin. Wochenschr.