

(Aus der Klinik für Nervenkrankheiten der 2. Moskauer Staatsuniversität  
[Direktor: Professor *E. K. Sepp*.])

## Leberfunktion- und Stoffwechselstörungen bei den chronischen Formen der epidemischen Encephalitis.

I. Mitteilung\*).

Von

**L. J. Schagorodsky und M. S. Scheimann.**

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 19. April 1927.)

### I.

Unter den Arbeiten, die der epidemischen Encephalitis gewidmet sind, gibt es einen Teil solcher, die zum Studium dieser Erkrankung von einem eigentümlichen Gesichtspunkt ausgehen. Die Verfasser versuchen aufzuklären, ob die Leberfunktion bei der epidemischen Encephalitis gestört ist [die Arbeiten von *Meyer-Bisch* und *Stern*<sup>1</sup>), *Runge* und *Hagemann*<sup>2</sup>), teils von *Leyser*<sup>3</sup>) und *Buchler*<sup>4</sup>] auf dem klinischen Materiale; *Rizzo*<sup>5</sup>), *Balo*<sup>6</sup>) u. a. auf dem pathologisch-anatomischen Materiale; die experimentellen Arbeiten von *Fuchs*<sup>7</sup>) und *Pollak*<sup>8</sup>) u.a.]. Zwei Ursachen bedingten diese etwas sonderbare Fragewendung. Erstens stellte die Encephalitis selbst eine Reihe verwirrter und unklarer pathogenetischer Momente dar, und zwar das sonderbare, oft nur nach Monaten und Jahren nach dem akuten Stadium erscheinende Progressieren dieser Erkrankung; eine „reine“ selektive Affektion des myostatischen Apparates in den chronischen Fällen (Pallidum, Striatum, Subst. nigra, Corp. Luysii), d. h. die Läsion derjenigen Apparate, die im akuten Stadium gar keinen oder fast gar keinen Anteil nehmen, ebenso die histologischen Veränderungen im Gehirn, wo die rein „entzündlichen“ Erscheinungen vom akuten Stadium tief in den Hintergrund treten — alles das brachte auf den Gedanken, ob diese Erscheinungen nicht durch das lokal wirkende Virus allein, sondern durch eine gleichzeitige allgemeine Störung im ganzen Organismus, dessen Stoffwechselstörung bedingt sein könnten.

Handelt es sich aber tatsächlich um eine Stoffwechselstörung, so hat man zuerst die Funktion des „Hauptchemikers“ unseres Organismus, die Leberfunktion, zu prüfen. Das war sozusagen die Hauptursache,

\*) Vortrag, gehalten auf der Ärztlichen Konferenz der Nervenklinik der 2. Moskauer Staatsuniversität am 13. Januar 1927 und in der Sitzung der Moskauer Neuropathologen- und Psychiater-Gesellschaft am 15. April 1927.

die die Notwendigkeit hervorrief, das Studium der epidemischen Encephalitis in dieser Richtung zu führen, da die positiven Resultate in vielen Punkten die Pathogenese einzelner Erscheinungen erklären könnten. Die zweite Ursache hatte einen mehr allgemeinen Charakter. Die Prüfung der Leberfunktion bei der epidemischen Encephalitis wurde durch die Gemeinschaft ihrer klinischen Symptome mit denen der Wilsonschen und Westphal-Strümpellschen Krankheiten, die beständig von Leberaffektion begleitet sind, hervorgerufen.

Hätte sich auch bei der epidemischen Encephalitis eine Leberfunktionsstörung geäußert, so wäre es ein neuer Beweis für einen gesetzmäßigen, engen, bisher noch unbekannten Zusammenhang zwischen den Erkrankungen des Gehirns und der Leber, vielmehr zwischen den Erkrankungen der subcorticalen Ganglien und der Leber. Dann hätten wir aber von neuem eine mehr allgemeine Frage über die Rolle der Leber bei den Nerven- und Geisteskrankheiten hervorgerückt.

Dieses Thema (die Rolle der Leber bei den Nerven- und Geisteskrankheiten) wird in der letzten Zeit besonders lebhaft in der Neurologie und Psychiatrie diskutiert [*Leyser, Buchler, Kirschbaum*<sup>9</sup>), *Bostroem*<sup>10</sup>), *Bonheim*<sup>11</sup>) u. v. a.], und neben einer Reihe von Anhängern einer besonderen Rolle der Leber gibt es auch Autoren, die eine entgegengesetzte Meinung haben.

Der Gedanke, daß die durch die Autointoxikation veränderte Leberfunktion zu einer Störung der Nerventätigkeit führen kann, wurde schon längst ausgesprochen. Zur Zeit der humoralen Richtung in der Pathologie wurde mit der Leberfunktionsstörung der Zustand der Melancholie, vielleicht auch teils der Hypochondrie, verbunden. Zur Zeit der cellularen Richtung wurden diese Anschauungen bedeutsam verändert, nicht aber völlig verlassen.

In den 80—90er Jahren des vorigen Jahrhunderts wurde eine Reihe von Fällen beschrieben, wo gleichzeitig mit den organischen Lebererkrankungen auch symptomatische Psychosen beobachtet wurden. So wurde im Jahre 1880 von *Hammord* ein Fall von Leberabsceß beschrieben, bei dem sich eine Melancholie mit hypochondrischen Ideen entwickelte. *Charrin* hatte später einen gleichen Zustand als Folge einer Lebergeschwulst und Cirrhose beschrieben. Nach der Mitteilung von *Charrin* erschien eine große Anzahl von Arbeiten, die den Zusammenhang zwischen den Leberaffektionen und den Geisteskrankheiten, besonders den Delirien und der akuten halluzinatorischen Verwirrtheit, festzustellen suchten. *Klippel*<sup>12</sup>) und *Lévi*<sup>13</sup>) beschreiben in einer Reihe von Arbeiten Fälle mit verschiedenen Leberfunktionsstörungen, bei denen klinische und pathologisch-anatomische Veränderungen im Zentralnervensystem beobachtet wurden, die sie als Ausfall oder Abnahme der antitoxischen Leberfunktion erklärten. Dabei wies *Lewy* besonders auf die Tatsache

hin, daß die Leberfunktionsstörungen psychische ebenso wie somatische Symptome bedingen können. Ähnliche Fälle wurden auch von den deutschen Autoren beschrieben. In einigen Fällen war der Zusammenhang zwischen der primären Lebererkrankung und der veränderten Hirntätigkeit so klar, daß *Klippel* und seine Schüler (in Frankreich), *Mongeri* und seine Nachfolger (in Italien) von der „folie hépatique“, „délire hépatique“ resp. von der „psychose épatique“ zu sprechen begannen.

Eine besondere Stelle nimmt in der Hepatologie die Lehre von *Glenard* über den sog. „Hepatismus“<sup>14)</sup> ein; der Verfasser versteht darunter besondere pathologische oder halb pathologische Zustände der Leber, die sich langsam entwickeln und sich durch einzelne Anfälle mit latenten Perioden dazwischen ausdrücken.

Diese Hepatismuserscheinungen scheinen einen passenden Boden für das Entstehen der Stoffwechselerkrankungen (Diabetes, Gicht, Rheumatismus, Dermatosen), für die Magen-Darmerkrankungen (Gastralgien, Dyspepsien, Enteriten), Neuropathien (Neurasthenie, einige Neuralgien) und endlich für die eigentlichen Lebererkrankungen (Cirrhosen, Ikterus usw.) zu schaffen. Alle diese Erkrankungen sind nach *Glenard* nichts naderes als nur verschiedene spezielle Phasen der Grundaffektion der Leber. Bei den „geringen Hepatismuserscheinungen“ nimmt auch das Nervensystem teil — in Form der sog. Hypochondrie mit schweren Gedanken, Arbeitsträgheit, Unfähigkeit die Aufmerksamkeit zu konzentrieren, die Gedächtnisabnahme und so bis zum völligen Neurastheniebilde („neurasthenia biliaire“) mit Kopfschmerzen, Nervosität und Reizbarkeit. Als ätiologisches Moment des Hepatismus betrachtet *Glenard* die inneren und äußeren toxischen Ursachen (Alkohol, endokrine Reaktionen, Schwangerschaft u. a.) ebenso wie die infektiösen (Typhus abdominalis, Malaria, Dysenteria, Lues, Tuberkulose u. a.) und endlich die emotiven und traumatischen Momente.

Mit der Forschung der Wilsonschen Krankheit und der Pseudosklerose trat die Frage über den engen Zusammenhang der Leber- und Hirnerkrankungen in eine neue Phase ein. Handelte es sich früher um einzelne, abgesonderte Fälle, in denen die primäre Leberaffektion Veränderungen in der Hirntätigkeit hervorrufen konnten, so trafen wir bei der Wilsonschen und Westphal-Strümpellschen Krankheit zum erstenmal die Erscheinung, daß gewisse Formen organischer Erkrankungen des Zentralnervensystems beständig von der Lebercirrhose begleitet wurden.

Dieser gesetzmäßige Zusammenhang zwischen den Erkrankungen des zentralen Nervensystems und der Leberaffektion rief eine lebhafte Diskussion hervor, die noch bis jetzt dauert.

Die Frage wurde so gestellt:

1. Ist die Leberaffektion eine primäre oder sekundäre Erscheinung und 2. wie ist eine solche selektive Affinität zwischen der Leberaffektion und der Erkrankung der subcorticalen Ganglien zu erklären?

*Wilson* selbst gab eine folgende Erklärung dieser Tatsache: In der primär erkrankten Leber bildet sich ein Toxin, das eine spezifische Wirkung auf den N. lenticularis ausübt. Dieser Grundsatz rief eine Reihe Widersprüche hervor. Die einen führen die Leberaffektion auf Momente der angeborenen Insuffizienz zurück (*Meyer, Rumpel*), die anderen auf die infektiös-toxischen Momente und in erster Reihe auf die Lues. *Westphal* verneinte diese letztere Möglichkeit, und die weiteren Forschungen gaben tatsächlich keine Beweise für die syphilitische Genesis der Lebercirrhose. So weist *Schminke*<sup>15)</sup> ganz bestimmt darauf hin, daß die histopathologischen Untersuchungen der Leber mit eigentümlichen Erscheinungen der Parenchymaffektion, mit einer lymphocytären Infiltration im Bindegewebe und isolierten Regenerationsprozessen ein typisches Bild der Lebercirrhose darstellen, und es ist unmöglich weder auf die mangelhaften Entwicklungsprozesse noch auf die Syphilis zurückzuführen.

*Kolisko*<sup>16)</sup> und in der letzten Zeit *Pollak* versuchten die Ursache einer selektiven und vorzüglichen Affektion der subcorticalen Ganglien durch eine eigentümliche Vascularisation dieser Bezirke zu erklären: die Endarterien dieser Bezirke gehen rechtwinklig von der Art. cerebri media ab und bilden besonders günstige Bedingungen für die Wirkung giftiger Substanzen, die das Blut sättigen, darum bezeichneten sie das Striatum des Menschen als Locus minoris resistantiae. *Kirschbaum*, von seinen experimentellen Arbeiten an Hunden ausgehend, konnte eine solche selektive und vorzügliche Affektion der subcorticalen Ganglien bei der primären Leberaffektion nicht bestätigen. Auf diese Weise bleibt die Frage von dem Zusammenhang zwischen den Leber- und Hirnerkrankungen, ungeachtet einer großen Zahl der Wilsonschen Krankheit und der Pseudosklerosis gewidmeter Arbeiten fast ebenso unklar, wie zur Zeit von *Wilson*, und das alte „ignoramus“ bleibt in voller Kraft.

Diese Arbeiten dienten aber als Impuls für eine Reihe von Arbeiten in derselben Richtung. Viele Forscher versuchten eine beständige Leberfunktionsstörung auch bei anderen Erkrankungen des zentralen Nervensystems festzustellen. So spricht *Bostroem* von der Leberaffektion bei Delirium tremens, *Leyser* beweist seine Meinung über die gleichzeitige Leber- und Hirnaffektion bei der Eklampsie. Außerdem sind in der letzten Zeit einige Formen von Lebererkrankungen kennen gelernt worden, die auf gewisser Höhe ihrer Entwicklung von psychischen und nervösen Erscheinungen begleitet werden. Das ist die akute gelbe Leberatrophie, in deren letztem Stadium klinisch und

pathologo-anatomisch Veränderungen im Zentralnervensystem konstatiert sind; außerdem besondere Formen von periodischem Ikterus (mit latenten Perioden), die beständig von psychischen Erscheinungen (die Fälle von *Leyser*, *Büchler* u. a.) begleitet werden; *Leyser* macht einen Vorschlag, sie in eine besondere Gruppe der Lebererkrankungen auszuscheiden. Auf diese Weise bezeichnet sich eine gewisse Gruppe von Krankheiten des Zentralnervensystems (außer der Wilsonschen und Westphal-Strümpellschen Krankheit), die beständig von den Leberfunktionsstörungen begleitet zu werden scheinen; andererseits gibt es einige Formen von Leberaffektionen, die zu bestimmten Momenten ihrer Entwicklung Veränderungen in der Tätigkeit des Zentralnervensystems hervorrufen.

Gleichzeitig bezeichnete sich eine etwas andere Richtung im Studium dieser Frage — die Leberfunktion bei verschiedenen Nerven- und Geisteskrankheiten zu offenbaren. Die einen unternahmen klinische [*Butenko*<sup>18</sup>], *Leyser*, *Büchler* u. a.], die anderen experimentelle Untersuchungen [*Kirschbaum*, *Lewy*<sup>19</sup>] u. a.]. In ihrem Bestreben, die Erkrankungen des Zentralnervensystems mit Leberfunktionsstörungen zu offenbaren, prüften sie ihre Funktion bei verschiedenen Nerven- und Geisteskrankheiten. Die Schlüsse, zu denen sie kamen (den Wertbetrag ihrer Methodik und ihrer Resultate siehe weiter), sind bestimmt negativ; es gibt keine Erkrankung, bei der die Leberfunktion beständig gestört wäre, andererseits ist die Leberfunktionsstörung fast bei allen Nerven- und Geisteskrankheiten möglich. Völlige Ungezetzmäßigkeit. Das ist der Standpunkt von *Leyser*, dem sich in den Grundpunkten auch *Büchler* anschließt.

Viel bestimmter sind die Resultate der experimentellen Arbeiten. Die meist interessanten, vollendeten und sorgfältig ausgeführten Arbeiten sind die Arbeiten von *Kirschbaum*.

Der Verfasser stellt sich die Aufgabe, folgendes zu erläutern:

- a) ob die Leberstörungen zu Veränderungen im Zentralnervensystem führen,
- b) den Charakter dieser Veränderungen und
- c) ihre Lokalisation.

Zu diesem Zwecke beschädigte er die Leber der experimentellen Tiere auf verschiedene Weise: durch Leberarterienunterbindung, Auflegung der Eckschen Fistel, Guanidin- und Phosphorvergiftung. In der Zusammenfassung bestimmt *Kirschbaum* die Resultate seiner Experimente auf folgende Weise: „Die tierexperimentellen Untersuchungen zeigen, daß es möglich ist, im Gefolge schwerer Leberschädigungen histo-pathologische Befunde auch im Gehirn hervorzurufen. Unsere Gehirnveränderungen sind für diesen Zusammenhang dort besonders beweisend, wo es sich um operativ gesetzte „reine“ Leberschädigungen,

durch Leberarterienunterbindung und um Leberumschaltung durch Ecksche Fistel gehandelt hat.“ Über den Beschädigungscharakter: „Die nach einiger Zeit zur Ausbildung gekommenen Gehirnparenchymveränderungen sind allemal als vorwiegend degenerativer Prozeß bezeichnet worden. Was diesen hervorgerufen hat, ist eine im Anschlusse an die operative primäre Leberstörung entstandene Intoxikation des ganzen Organismus, auf die das Zentralnervensystem besonders empfindlich reagiert hat.“ Über die Lokalisation: „Die Gehirnerkrankung ist auf die verschiedensten Gehirngebiete meist diffus verteilt und oft so, daß die höheren Gehirnzentren, gewöhnlich die Rinde, die schwersten Veränderungen aufweisen. Das gilt auch für die Stammganglien. Im allgemeinen waren die Ganglienzellerkrankungen im Striatum nicht so intensiv wie in der Rinde. Vom Pallidum läßt sich mit aller Sicherheit sagen, daß die dort vorliegenden Veränderungen in keiner Weise über die Schädigung anderer tieferer Gehirnkerne überwiegen.“

*Kirschbaum* hält es für unmöglich, eine bestimmtere Meinung über den Zusammenhang zwischen der Leber und dem Gehirn und über die Ursache der selektiven Affektion der subcorticalen Ganglien bei der Wilsonschen Krankheit und der Pseudosklerosis auszusprechen. Auf diese Weise rückte uns auch diese Richtung in der Forschung der Leberrolle bei den Nerven- und Geisteskrankheiten nur wenig vorwärts. Augenscheinlich bedarf man einer Ausführung solcher Experimente (darauf weist auch *Kirschbaum* hin), die in der Leber chronische Veränderungen hervorrufen könnten, und einer weiteren Prüfung histopathologischer Veränderungen im Gehirn bei solchen Störungen. Was das Thema über die Leberfunktionsstörungen bei der epidemischen Encephalitis, das uns unmittelbar interessiert, anbetrifft, so gibt es über diese Frage nur eine geringe Zahl von Arbeiten (über die wir oben erwähnt haben) von experimentellem, pathologisch-anatomischem und klinischem Charakter.

Ein außerordentliches Interesse erweckten die experimentellen Arbeiten von *A. Fuchs*. Durch die Vergiftung einer Katze mit Guanidin gelang es ihm, ein typisches Krankheitsbild hervorzurufen, das auch klinisch ebenso wie pathologo-anatomisch an die epidemische Encephalitis zu erinnern schien. Ihr klinischer Ausdruck bestand in choreatisch-klonischen Krämpfen, zeitlicher psychischer Unruhe, zeitlicher Apathie, Schlummersucht, Ataxie der vorderen und Paresis der hinteren Extremitäten u. a. Durch eine entsprechende Dosierung gelang es *Fuchs*, eine chronische Vergiftung des Tieres hervorzurufen, und die histologischen Untersuchungen offenbarten dabei ein typisches Bild der Meningoencephalitis disseminata. Analoge klinische und pathologisch-anatomische Veränderungen gelang es *Fuchs* bei den Hunden mit der Eckschen Fistel zu erhalten, wobei er die Hunde mit Fleisch fütterte. Durch

das Einführen von Leberpreßsaft einer mit Guanidin vergifteten Katze gelang es ihm, das Verschwinden der Vergiftungssymptome zu erhalten, ungeachtet der eingeführten toxischen Dosen. Bei der Vergleichung dieser Resultate kommt *Fuchs* zu folgenden Schlüssen: Wäre es nicht möglich, das Guanidin, das sich im Organismus im Überfluß bildet, als ätiologisches Toxin der Encephalitis zu betrachten? Könnte man nicht den Ausfall der Schutzfunktion der Leber gegen die toxischen Produkte des intermediären Stoffwechsels (dazu gehört auch das Guanidin) für die entscheidende Ursache encephalitischer Prozesse halten?

Die pathologisch-anatomischen Untersuchungen von *Pollak* an einer mit Guanidin vergifteten Katze und an einem Hunde mit der Eckschen Fistel gaben in beiden Fällen ähnliche Resultate, die sich durch eine infiltrierende Meningoencephalitis mit lymphoid-plasmatischen Infiltrationen ausdrückten. Der Verfasser legt eine große Wichtigkeit der eigentümlichen Zellreaktion von seiten der Neurologie rund um der Gefäße bei. In diesen „Gliahosen“ sieht er eine Abwehr gegen das Toxineindringen.

Die Resultate von *Fuchs* und *Pollak* riefen ein bedeutsames Interesse hervor und bewegten einige Autoren, ihre experimentelle Durchprüfung anzufangen und den klinischen Ausdruck der Leberfunktionsstörung bei der epidemischen Encephalitis zu offenbaren (*Meyer-Bisch* und *Stern*, *Runge* und *Hagemann* u. a.).

Das erhaltene klinische Material war recht bunt. Aus 5 Encephalitikern von *Leyser* wurde die Leberfunktionsstörung nur bei 1 (Urobilinurie) beobachtet. Aus 22 Kranken von *Büchler* mit einem striären Symptomenkomplex (in diese Gruppe sind auch die Encephalitis, die Paralysis agitans und die Pseudosklerose eingeschlossen) gaben 55% eine positive Reaktion auf Urobilinogen, 41% auf Urobilin, 18% auf Verlangsamung der Blutgerinnung. Viel bestimmtere Resultate erhielten *Meyer-Bisch* und *Stern*, *Runge* und *Hagemann*, die eine mehr systematische Untersuchung der Leberfunktionsstörungen bei den Encephalitikern unternahmen: die einen in den Fällen der progressiv zunehmenden chronischen Encephalitis, die zweiten in der hypertonisch-akinetischen Form der chronischen Encephalitis.

Die gewonnenen Resultate sprechen viel bestimmter über die Leberfunktionsstörung bei der epidemischen Encephalitis.

Wir sehen, daß es nur eine geringe Zahl von Arbeiten gibt, die der Frage über die Leberfunktionsstörungen bei der epidemischen Encephalitis (auf Grund klinischer Beobachtungen) gewidmet sind. Dabei haben einige von diesen Arbeiten bestimmt methodologische Fehler wegen der Anwendung von Versuchen, welche sich einerseits bei der weiteren Durchprüfung als völlig untauglich für die Entscheidung der gestellten Frage erwiesen (wie der hämoklastischen Krise von *Widal* bei

*Leyser*); andererseits können alle Methoden in ihrer Gesamtheit die mannigfaltigen Funktionen dieses komplexen Organs nicht umfassen (wie bei *Büchler*); darum müssen auch die negativen Resultate dieser Autoren unter Zweifel gestellt werden.

Andere Autoren (*Meyer-Bisch* und *Stern*, *Runge* und *Hagemann*) haben nach unserer Meinung eine Reihe im diagnostischen Sinne sehr wichtiger Experimente nicht gebraucht, wie z. B. den Versuch mit der Ausscheidung fremdartiger Stoffe mit der Galle, die quantitativen Bestimmungen von Urobilin u. a.

Das war unser Ausgangspunkt, als wir es für möglich hielten, diese Frage wieder zu berühren, dabei benutzten wir im klinischen Verhältnis die am oftesten vorkommenden Formen der epidemischen Encephalitis (die hypertonischen und die hyperkinetischen); was die Methodik anbetrifft, so bedienten wir uns der Proben, die einen positiven Wertbetrag in der modernen Literatur haben und die imstande sind, die mannigfaltigen Funktionen der Leber zu offenbaren.

Unsere Aufgabe war, aufzuklären:

1. Ob man Leberfunktionsstörungen bei den chronischen Formen der epidemischen Encephalitis findet und diese Störungen dieselbe Beständigkeit und Gesetzmäßigkeit wie bei der Wilsonschen Krankheit und der Pseudosklerosis darstellen, oder ob es eine unbeständige, zufällige Erscheinung ist, die wir bei allen Formen der Nervenkrankheiten treffen können.

2. Ist die Leberfunktionsstörung eine totale oder ist es nur eine partielle Störung? Falls es eine partielle Störung ist, stellten wir uns die Aufgabe, die Funktionen, die gestört und die am meisten stabil sind, festzustellen.

3. Hätten sich tatsächlich Leberfunktionsstörungen erwiesen, so könnten wir nicht die Aufklärung einiger verwirrter und unklarer Erscheinungen im klinischen Bilde der epidemischen Encephalitis darin finden?

#### Untersuchungsmethode.

Die biologischen Grundeigenschaften der Leber, die Polyvalenz ihrer Funktionen und der dissozierte Charakter ihrer Störungen bestimmten schon von Anfang an die Methodik der funktionellen Leberuntersuchungen.

Um die Leberinsuffizienz zu bestimmen, soll man unbedingt alle ihre Funktionen durchprüfen — darüber stimmen alle Forscher überein. „Jeder vereinzelte Versuch ist nicht imstande, eine Vorstellung von der Leberinsuffizienz zu geben. Nur eine Kombination von verschiedenen Methoden, die sich auf verschiedene Leberfunktionen beziehen, kann eine klare Vorstellung geben“ [*Lepehne*<sup>20</sup>]. „Es gibt und es kann keine einfache Methode geben, die einen bestimmten Beweis der

funktionellen Insuffizienz dieses komplexen Organs für die Klinik geben könnte", sagt *Kontschalowsky*<sup>21)</sup> kategorisch.

In Übereinstimmung mit den verschiedenen Leberfunktionsstörungen wurde in der letzten Zeit eine große Anzahl von Leberinsuffizienzbestimmungen angeboten. Das umfangreiche Gebiet der Methoden bezüglich der funktionellen Leberdiagnostik sind nach *Lepehne* in 5 Gruppen einzuteilen:

- a) Versuche auf Kohlenhydratstoffwechsel,
- b) Versuche auf Eiweißstoffwechsel,
- c) Versuche auf Entgiftung,
- d) Versuche auf Ausscheidung fremdartiger Stoffe mit der Galle,
- e) Versuche auf Gallenpigmentstoffwechsel.

Diese etwas schematisierte Gruppierung ist sehr wichtig im praktischen Sinne, weil sie aus patho-physiologischen Sonderheiten der Leberfunktion ausgeht und ihre wichtigsten Funktionen umfaßt. Aus jeder Versuchsgruppe bedienten wir uns nur derjenigen Proben, die die ausführlichsten Resultate gaben und von den Autoren, die sich mit dieser Frage speziell beschäftigten, positiv erwähnt wurden [*Lepehne*, *Kontschalowsky*, *Hesse* und *Werner*<sup>22)</sup>, *Wolsky* und *Postnoff*<sup>23)</sup> u. a.]. Die Untersuchungsmethode der Leberfunktion wurde auf folgende Weise ausgeführt: Im Laufe der ganzen Untersuchungszeit bekamen unsere Kranken eine beständige Milch-Vegetariernahrung, dabei wurden auch alle medikamentösen, physio-therapeutischen u. a. Prozeduren aufgehoben. Bei unseren Kranken untersuchten wir (über die Methodik und Begründungen werden wir ausführlich an entsprechenden Stellen sprechen):

1. *Den Kohlenhydratstoffwechsel*. Wir bestimmten die alimentäre Glykämie, indem wir im Laufe von 6 Stunden den Blutzuckerspiegel beobachteten. Gleichzeitig untersuchten wir den Zucker im Harn im Laufe derselben Zeit.

2. *Den Eiweißstoffwechsel*. In 24ständiger Quantität von Harn (separat in Tag- und Nachtharn) bestimmten wir quantitativ den gesamten Stickstoff, die Aminosäuren und den Ammoniak zum erstenmal vor der Belastung, zum zweitenmal nach einer entsprechenden Peptonbelastung und bestimmten auf diese Weise die alimentäre Aminacidurie. Im Blutserum bestimmten wir quantitativ den Reststickstoff. Als Kontrolle führten wir bei einer Gruppe unserer Kranken die quantitative Bestimmung von Kreatinin separat im Tag- und Nachtharn.

3. *Die Funktion der Ausscheidung fremdartiger Stoffe* untersuchten wir mit Hilfe einer Duodenalsonde; von Farben gebrauchten wir das Indigo-Carmen.

Um den Einfluß der Nieren auf die in 1, 2, 3 angegebenen Prozesse

auszuschließen, untersuchten wir als Kontrolle bei einer Gruppe unserer Kranken die Nierenfunktion (*Chromocystoskopie*), wobei wir von den Farben das Indigo-Carmine brauchten.

4. *Den Gallenstoffwechsel*. Die äußere Sekretion der Leber beobachteten wir mit Hilfe folgender Bestimmungen:

a) einer qualitativen im Harn von Urobilin, Urobilinogen, Gallensäuren, und einen quantitativen von Urobilin im 24stündigen Harn.

b) einer quantitativen Bilirubinbestimmung im Blutserum.

Von den Versuchen zur Bestimmung der Entgiftungsfunktion bekamen jetzt (*Lepehne, Kotschalowsky* u. a.) sogar diejenigen, die bis zur letzten Zeit in der modernen Literatur als die relativ genauesten betrachtet wurden, einen so negativen Wertbetrag, daß wir für zweckwidrig hielten, sie anzuwenden.

Außer den speziellen Leberfunktionsversuchen führten wir noch aus:

5. Die Untersuchung des vegetativen Nervensystems nach der Methode von *Danielopolu* (mit Atropin).

6. *Die Blutuntersuchung* (Hb, Erythrocyten, Leukocyten, leukocytaire Formel).

Die gebrauchte Methodik, die die Hauptfunktionen der Leber durchzuprüfen erlaubt bei einer gleichzeitigen Kontrolle von seiten eines so feinen Reagens wie das Bild des weißen Blutes, muß, wie es uns scheint, die Hauptfragen, die wir an unseren Kranken aufzuführen suchten, beantworten: Gibt es eine Leberfunktionsstörung, ist es eine allgemeine oder partielle Störung und welche Funktionen betrifft diese Störung?

### Literaturverzeichnis.

- 1) *Meyer-Bisch* und *Stern*: Zeitschr. f. klin. Med. **96**. 1923. — 2) *Runge* und *Hagemann*: Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. **72**. 1924. — 3) *Leyser*: Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. **68**. 1923. — 4) *Büchler*: Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. **73**. 1925. — 5) *Rizzo*: Clin. di malatt. nerv. e. ment. instit. di studi sup. Tirenze **29**, H. 1. 1924. — Ref.: Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **41**. — 6) *Balo*: Magyar orvosi arch. **26**, H. 2. 1925. Ref.: Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **41**. — 7) *Fuchs*: Wien. med. Wochenschr. 1921, Nr. 16. — 8) *Pollak*: Arb. a. d. Neurol. Inst. d. Wiener Univ. **23**. 1921. — 9) *Kirschbaum*: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **77**, 87 u. 88. 1923—24. — 10) *Bostroem*: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **68**. 1921. — 11) *Bonheim*: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **60**. 1920. — 12) *Klippel*: Rev. d. psychiatr. 1897. — 13) *Lévi*: Arch. de gén. méd. 1896. — 14) Zit. nach *Prokopenko*: Wratschebnoje obosrenije 1926, Nr. 3, Berlin (russisch). — 15) *Schminke*: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **57**. — 16) *Kolisko*: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **60**. — 17) *Pollak*: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **77**. — 18) *Butenko*: Monatsschr. f. Psychiatrie u. Neurol. **29**. 1911. — 19) *Lewy*: Vortr. in d. Ges. f. Psychiatrie Berlin am 8. X. 1922. — 20) *Lepehne*: Funktionelle Leberdiagnostik, ihre Resultate und Methodik. — 21) *Kotschalowsky*: Wratschebnoje djelo 1925, Nr. 15, 17, 18 (russisch). — 22) *Hesse* und *Werner*: Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 23. — 23) *Wolsky* und *Postnoff*: Klinitscheskaja medizina 1925, Nr. 10 (russisch).

## II.

### Der Kohlenhydratstoffwechsel.

Die Frage über den Kohlenhydratstoffwechsel bei der epidemischen Encephalitis ist relativ wenig bearbeitet. In der uns bekannten Literatur wurde die Frage isoliert gestellt, hauptsächlich vom Gesichtspunkt derjenigen Störungen, die man im Zentralnervensystem findet. Die Autoren nahmen den Zustand anderer, für die Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels sehr wichtiger Organe wenig in Betracht. Speziell wurde der Zustand der Leber und der Oxydationsfähigkeit der Gewebe als sehr wichtiger regulierender Faktoren sehr wenig in Betracht genommen. Die Grundaufgabe unserer Arbeit war die Übersicht des Kohlenhydratstoffwechsels vom Gesichtspunkt der normalen oder pathologischen Arbeit dieser Organe.

Schon im Jahre 1875 hatte *Couturier*<sup>1)</sup> bemerkt, daß die Leberkranken die per os eingeführte Glucose nicht richtig utilisieren und eine alimentäre Glykosurie geben. Eine diagnostische Methode der funktionalen Lebertyigkeit schien gefunden zu sein. Eine Reihe folgender Arbeiten bewies aber die Unvollkommenheit dieser Methode. Etwas bessere Resultate gaben die neueren Modifikationen dieser Methode: die Versuche mit der Lävulose und Galactose.

Eine wesentliche Einwendung gegen alle diese Versuche war der Umstand, daß das Erscheinen und die Abwesenheit von Zucker im Harn nicht nur vom Zustande der Leber, sondern in gewissem Maße vom Zustande der Nieren abhängt. Hieraus folgt das Bestreben, diesen Faktor durch eine unmittelbare Blutzuckeruntersuchung auszuschließen. Es erschien eine Reihe dieser Frage gewidmeter Arbeiten und als Resultat haben wir jetzt ein ziemlich gut bearbeitetes Kapitel über die Blutzuckerphysiologie. Ganz anders steht die Frage über seine Pathologie.

Aus völlig bestimmten physiologischen Tatsachen sind weite Blutzuckerschwankungen zu bezeichnen. Nach verschiedenen Autoren sind die physiologischen Schwankungen von 0,070—0,120% zu zählen. Verschiedene Altersgruppen geben etwas verschiedene Werte des sog. „Nüchternwertes“. Nach *A. Punschel*<sup>2)</sup> bildet dieser letztere bei den jungen Individuen im mittleren Alter 0,094%, im Alter von 58—79 Jahren 0,106%, von 70—91 Jahren 0,110%.

Weiter wurde die Tatsache von der Blutzuckerschwankung bei einem und demselben Individuum im Laufe eines Tages bemerkt. *Opler* und *Rona*<sup>3)</sup> fanden diese Schwankungen bei den Hunden und Meerschweinchen unbedeutsam, *Löwy*<sup>3)</sup> untersuchte den Blutzucker jede Stunde (von 8 Uhr morgens bis 6 Uhr abends) bei ein und demselben Individuum und offenbarte ebenfalls seine Höhenschwankungen. Der Autor zieht hieraus den Schluß, daß die Schwankungen von 0,01

bis 0,02% als physiologische zu betrachten sind. Zu ähnlichen Schlüssen kommt auch *Salomon*<sup>2)</sup>.

Zu den Faktoren, die die Blutzuckerhöhe beeinflussen, sind folgende zu rechnen: 1. Das Geschlecht, 2. die Muskelarbeit, 3. die umgebende Temperatur, 4. die psychischen Erregungen, 5. der Ernährungszustand des Organismus.

Wir werden uns erlauben, etwas ausführlicher nur auf zwei Faktoren stehen zu bleiben, weil alle übrigen keinen unmittelbaren Bezug zu unserer Arbeit haben.

Zweifellos bewirkt die Muskelarbeit bedeutsam die Blutzuckerhöhe. *Weiland* stellte fest, daß eine halbstündige Arbeit mit dem Ergostat zu einer Blutzuckerabnahme von 0,09—0,065% führt, *v. Noorden* glaubt, daß einem Blutzuckerschwinden eine gewisse Vermehrung seines Gehaltes vorausgeht. In der letzten Zeit wurden diese Ergebnisse von *Brösamlen* und *Sterkel* bestätigt. Die Muskelarbeit ruft eine rasches Glykogenschwinden der Leber und sein etwas langsameres Schwinden in den Muskeln hervor.

Psychische Erregungen bedingen ebenso die Schwankungen des sog. Blutzuckerspiegels. Die Versuche von *Cannon*, *Stohl*, *Wright* an Katzen konnten bei diesen letzteren unter dem Einfluß vom Schreck eine Glykosurie beweisen. *Bang* fand eine Glykosurie und Hyperglykämie bei Menschen unter der Wirkung einer psychischen Erregung. *O. Folin* u. a. merkten eine vorübergehende Glykosurie bei 17% Studenten vor dem Examen.

Sehr wertvolle Beweise über den physiologischen und pathologischen Verlauf des Kohlenhydratstoffwechsels gibt das Studium der sog. *alimentären Hyperglykämie*. Die Dosen des Belastungsmaterials sollen so groß sein, um eine Hyperglykämie ohne Glykosurie hervorzurufen, d. h. ohne die „Grenzen der Kohlenhydratassimilation“ zu überschreiten. Bei völlig normalen Individuen ist diese letzte dem Zuckergehalt im Blut gleich nach *Hagedorn* 0,16—0,18; nach *Traugott* 0,19—0,20%. Diesem letzteren<sup>4)</sup> gehören auch höchst interessante Beweise darauf, daß

1. 20,0 Dextrose eine gleiche Hyperglykämie wie 60,0 oder 100,0 hervorrufen,

2. daß eine wiederholte Belastung eines und desselben Individuums sogar mit größeren Dextrosemengen in der Norm keine neue Hyperglykämie verursacht.

Was die erste Thesis anbetrifft, so gibt es in der Literatur widersprechende Resultate. Aus der Zusammenfassung zahlreicher Untersuchungen, die man im Artikel von *Staub* findet<sup>5)</sup>, folgt genügend klar, daß die Höhe und die Dauer der Hyperglykämie direkt von der Menge des per os eingeführten Zuckers abhängt. Obwohl *Staub* für die Aus-

führung der Standarte „der glykämischen Kurve“ 20,0 Glucose nimmt, beweisen seine Kontrollkurven berecht, daß er die höchste Steigerung und die größte Dauer der Hyperglykämie bei der maximalen gebrauchten Dosis — bei 80,0 Glucose erhielt. *Baudouin* führte als erster den Begriff von dem „*hyperglykämischen Koeffizient*“, d. h. von dem Verhältnis der größten Blutzuckermenge nach der Belastung zu seiner Ausgangsmenge ein. Der hyperglykämische Koeffizient nahm bald eine sehr wichtige Stelle als charakteristisches Moment des normalen und pathologischen Laufes der alimentären Hyperglykämie ein. Verschiedene Autoren gaben verschiedene Werte. Nach *Baudouin* ist er 1,35 groß, nach *Hetenyi*<sup>7)</sup> 1,4, nach *Frank*<sup>8)</sup> 1,6.

Auf Grund der Untersuchungsresultate von *Dresel* und *Lewy*<sup>9)</sup> an 10 Lebergesunden rechneten wir bei ihnen den mittleren Wert des hyperglykämischen Koeffizienten ungefähr 1,58.

Jede Abweichung des hyperglykämischen Koeffizienten von diesen Grenzen ist augenscheinlich als pathologisch zu betrachten. Bei dem Wertbetrage der Resultate ist aber ein sehr wichtiger Faktor — der Zustand der *vorläufigen Ernährung* des Geprüften — in Betracht zu nehmen. *Bang* beobachtete eine mehr ausgesprochene Hyperglykämie bei den vorläufig hungernden Kaninchen als bei den normalen.

Dieselbe Tatsache beweist auch *Traugott* auf Grund seiner Beobachtungen an sich selbst.

Außer dem hyperglykämischen Koeffizienten charakterisieren den Lauf der alimentären Hyperglykämie folgende *Faktoren*: *Die Zeit des Steigerungsanfangs des Blutzuckergehalts und die Hyperglykämiedauer*. Alle diese 3 Momente sind streng bedingt. Da die Kenntnis dieser Bedingungen bei der Analyse unserer Resultate sehr wichtig ist, halten wir es für nötig, bei ihnen kurz stehen zu bleiben.

Die Zeit des Steigerungsanfangs des Blutzuckergehalts nach einer Belastung hängt nach *Staub* ausschließlich von der notwendigen Zeit für das Geraten der eingeführten Glucose aus dem Magen ins Duodenum ab, d. h. vom Zustande der Magenerfüllung und seiner *motorischen Fähigkeit*.

Die Höhe der größten Blutzuckersteigerung oder der hyperglykämische Koeffizient hängt von 3 Faktoren ab:

- a) von der Schnelle, mit der der Mageninhalt ins Duodenum übergeht;
- b) von der Bereitschaft der Leber und des Pankreas, Zucker in Glykogen zu verwandeln;
- c) vom Zuckerbedürfnis der Gewebe, besonders der Muskeln.

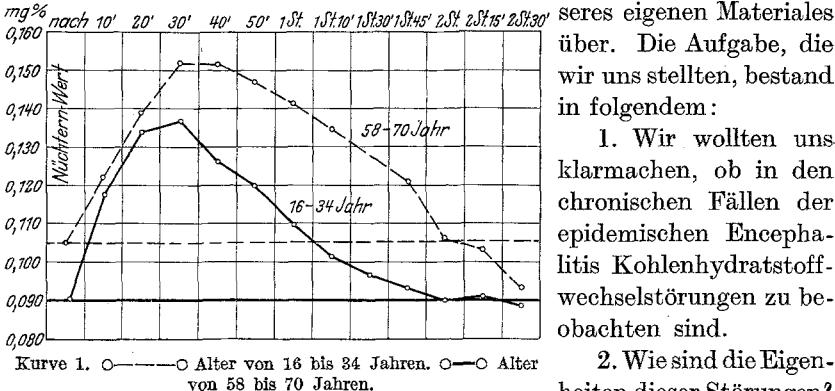
Die Hyperglykämiedauer hängt ganz und gar von der Arbeitsfähigkeit der Organe ab, die am Kohlenhydratstoffwechsel teilnehmen, besonders von der Leber und der Bauchspeicheldrüse, und hat die größte Bedeutung beim Wertbetrag der Versuchsresultate.

Summieren wir alle zahlreichen Untersuchungen, so können wir den Lauf der alimentären Glykämie bei einem gesunden Individuum auf folgende Weise darstellen:

10–15 Minuten nach der Belastung beginnt schon die Blutzuckersteigerung. Diese Steigerung erreicht die größte Höhe nach 30 Minuten, seltener nach 1 Stunde, dann folgt eine etwas langsame Abnahme und nach 2 Stunden, seltener nach 1½ Stunden, erreicht der Blutzucker seine Ausgangsmenge. Zuweilen erhält man eine leichte Hypoglykämie.

Nimmt man mittlere Werte, die an einem relativ großen Material von A. Punschel erhalten worden sind, so wird die Kurve eine folgende Ansicht haben (s. Kurve 1).

Nach diesen vorläufigen Bemerkungen gehen wir zur Analyse un-



Kurve 1. ○—○ Alter von 16 bis 34 Jahren. ○—○ Alter von 58 bis 70 Jahren.

3. Ob die bemerkten Abweichungen auf Rechnung der gestörten Kohlenhydratfunktion der Leber abgetragen sein können.

Wir bedienten uns einer folgenden Methode: Auf nüchternen Magen wurde beim Kranken der Blutzuckergehalt bestimmt und der Harn untersucht. Danach bekam der Kranke 150,0 Bienenhonig mit 200,0 Tee. Dann wurden die Blut- und Harnuntersuchungen folgenderweise ausgeführt: Die Zuckerbestimmung im Harn wurde im Laufe von 6 Stunden möglichst jede Stunde wiederholt; die Blutzuckerbestimmung jede halbe Stunde im Laufe der ersten 2 Stunden (4 Bestimmungen), und jede Stunde in den folgenden 4 Stunden (4 Bestimmungen). Dem Kranken wurde eine völlige physische Ruhe gegeben, möglichst wurden auch alle *psychischen* Erregungen aufgehoben. Wir hatten mit chronischen Kranken zu tun, die eine lange Zeit in Bedingungen einer gleichartigen Hospitalnahrung waren. Die letzte Nahrungsaufnahme war gewöhnlich um 8 Uhr des vorigen Abends, die Untersuchung begann um 8–9 Uhr morgens. Während der Untersuchung war alle Möglichkeit der Nahrungsaufnahme außer einer kleinen Quantität Wasser ausgeschlossen.

seres eigenen Materials über. Die Aufgabe, die wir uns stellten, bestand in folgendem:

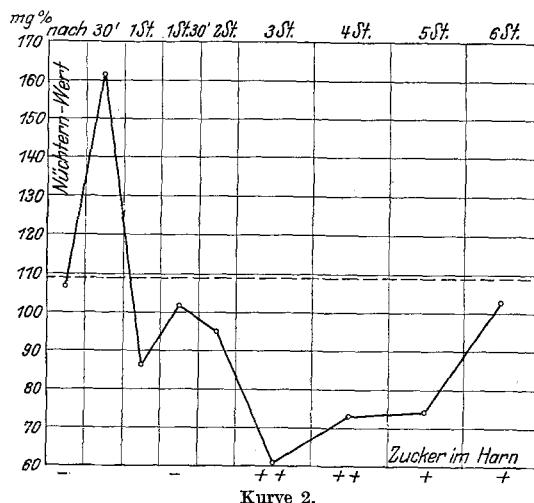
1. Wir wollten uns klarmachen, ob in den chronischen Fällen der epidemischen Encephalitis Kohlenhydratstoffwechselstörungen zu beobachten sind.

2. Wie sind die Eigenheiten dieser Störungen?

Die Blutzuckerbestimmung wurde nach *Hagedorn*<sup>10)</sup>, die Harnuntersuchung mit dem *Nylander*-Reaktiv ausgeführt. Im ganzen wurden auf diese Weise 21 Kranke untersucht, daraus 16 mit Residua post Encephalitis epidemica, 1 mit beginnenden Parkinsonismuserscheinungen nach der Salvarsanencephalitis; 1 mit diffusen Abmagerungserscheinungen auf Grund einer endogenen Intoxikation und mit zweifeloser Leberaffektion; 3 Lebergesunde (einer mit Tabes incipiens).

Einige Worte über die Methodik. Den Honig wählten wir als die zugänglichste Kohlenhydratbelastung. Seine Unvollkommenheit besteht darin, daß er aus mehreren undifferenzierten Komponenten besteht. Seine Bestandteile sind: Wasser 10,15%, Glucose und Lävulose 70—80%, Rohrzucker 2,5%, N-Stoffe 1 bis 1,2%, Farbstoffe, Wachs, Ameisensäure Spuren; Dextrin 0,06—1,03%, Mineralstoffe 0,25 bis 0,35%; auf diese Weise bildet die Glucose und die Lävulose in ihrer Masse die wirkenden Komponenten. Die positive Eigenschaft vom Honig besteht in seiner leichten Assimilation; außerdem ist es ein natürliches Produkt, das keiner künstlichen Bearbeitung unterworfen wird. Mit der Absicht, alle möglichen Abweichungen im Charakter des alimentären Glykämialaufes im Vergleich mit den anderen Belastungen aufzuklären, stellten wir Kontrollversuche an Lebergesunden an. Die Untersuchungsergebnisse sind in der zusammenfassenden Tabelle aufgeführt\*). Hier erlauben wir uns eine Kurve anzuführen (s. Kurve 2).

Aus diesen Resultaten ist es klar, daß der Hauptcharakter einer normalen, für eine gewisse Altersgruppe bestimmten Kurve auch hier erhalten bleibt: die größte Steigerung nach 30 Minuten und die Rückkehr zum Ausgangspunkt in einem Falle nach 2 Stunden, in 2 Fällen nach 1½ Stunden. Es ist wahr, daß man hier im Vergleich mit den oben angeführten Werten eine etwas höhere Zuckersteigerung sieht. In der Literatur gibt es aber analoge Werte. So erhielt *Rosenberg*<sup>11)</sup> nach 100,0 Glucose im mittleren eine zweimal so große Vermehrung im Vergleich zur Ausgangsziffer.



\*) Siehe die Übersichtstafel.

Die Zuckerbestimmungen nach *Hagedorn* geben völlig genaue und mit der Methode von *Bang* übereinstimmende Werte<sup>10</sup>). Endlich halten wir es für zweckmäßig und in *pathologischen Fällen für unbedingt*, die Untersuchung der alimentären Glykämie im Laufe von 5—6 Stunden auszuführen. Die größte Zahl der Untersuchungen, die uns aus der Literatur bekannt sind, wurden im Laufe von 2—2½ Stunden ausgeführt.

Die experimentellen Arbeiten an Hunden von *Fischer* und *Wishart*<sup>12</sup>) zeigten, daß der Organismus nach der Einführung von Glucose in den Magen gesetzmäßig mit verschiedenen Veränderungen in den Blutbestandteilen (Hb, Erythrocyten) Vermehrung oder Abnahme der Diurese, Veränderungen des R.Q., Glykogengehalt u. a. im Laufe von 5 Stunden reagiert. Analoge Veränderungen sollen auch beim Menschen sein.

Was die ersten 2 Stunden anbetrifft, so wurden die Untersuchungen jede halbe Stunde wiederholt, weil in dieser Periode die Abweichungen der Blutzuckerhöhe am meisten ausgedrückt und charakteristisch sind.

Wie sind die Untersuchungsergebnisse unserer Kranken? Ganz zuerst gelang es uns, eine bisher in der Literatur noch nicht bezeichnete Tatsache festzustellen: *Verschiedene klinische Formen der chronischen Encephalitis geben einen verschiedenen Lauf der alimentären Hyperglykämie*. Ungeachtet einer bedeutsamen Mannigfaltigkeit klinischer Symptome können wir dennoch alle Kranken mit der chronischen Encephalitis in 2 Hauptgruppen einteilen: eine Gruppe mit ausgesprochenem Prävalieren von Erscheinungen einer allgemeinen Starre resp. Hypertonie, Brady- und Oligokinesie und eine andere Gruppe, in der die Tonusveränderungen auf den Hintergrund treten und im Krankheitsbild Hyperkinesierscheinungen prävalieren. A priori müßte man schon daran denken, daß so verschiedene Ausdrücke klinischer Symptome nicht nur von verschiedenen anatomischen Veränderungen, sondern auch von einem eigentümlichen Stoffwechselauf begleitet resp. bedingt sein sollen.

Die Analyse allein des *hyperglykämischen Koeffizienten* zeigte uns, daß diese 2 Gruppen mit einer verschiedenen Steigerung auf das eingeführte Frühstück reagieren. Während die Hypertoniker Schwankungen des hyperglykämischen Koeffizienten in Grenzen von 1,53—2,06, im mittleren 1,78 geben, sind die Grenzen der Hyperkinetiker von 1,32—1,51, im mittleren 1,36. Weiter offenbarte sich eine höchst interessante Tatsache, daß bei den Hypertonikern während der sechsständigen Untersuchungen *Hyperglykämierscheinungen* deutlich prävalieren; die Hyperkinetiker zeigen aber das Prävalieren der *Hypoglykämierscheinungen*, die zuweilen einen bedeutsamen Ausdruck erreichen (s. Kurve 3, 4).

Diese Resultate geben uns die Möglichkeit, den Schluß zu ziehen,

daß die Kohlenhydratassimilation bei diesen 2 klinisch verschiedenen Gruppen verschieden ist: bei den Hypertonikern ist der Prozeß der Kohlenhydratassimilation bedeutsam herabgesetzt, bei den Hyperkinetikern im Gegenteil erhöht. Um einen mathematischen Ausdruck der angemerkt Tatsache zu finden, begannen wird das Verhältnis der Ausgangsgröße des Zuckergehaltes zur mittleren stündlichen Größe nach der Belastung auszurechnen. Diese Größe bezeichneten wir als „Koeffizient des Kohlenhydratverbrauches“. Dieser „Koeffizient des Kohlenhydratverbrauches“ verteilt noch deutlicher alle Untersuchten in 2 Gruppen. Die Einführung einer solchen Größe war augenscheinlich notwendig, weil die Bedeutung des hyperglykämischen Koeffizienten in einem gewissen Teil, wie wir es oben gesehen haben, von der Bewegungsfunktion des Magens, d. h. von einem Faktor, der in keinem Verhältnis zum

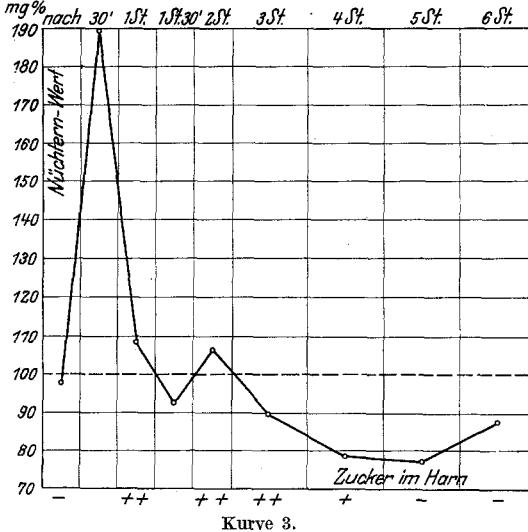
Kohlenhydratstoffwechsel steht, abhängt. Die technische Ausführung des Koeffizienten ist aus folgender Formel zu sehen:

K. d. KhB. =

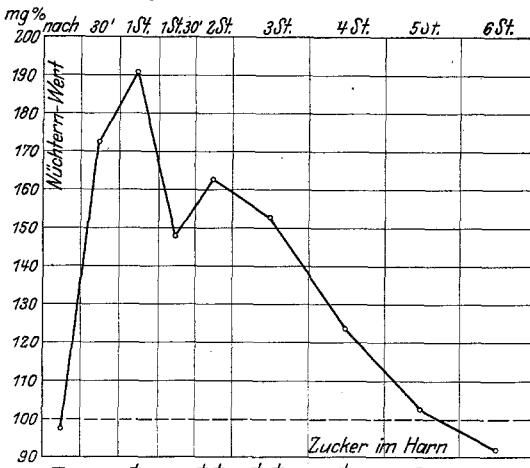
$$\frac{1a + 1b}{2} + \frac{2a + 2b}{2} + 3 + 4 + 5 + 6 \text{ (Stdn.-Größen)}$$

Nüchtern Wert:  $\frac{1a + 1b}{2} + \frac{2a + 2b}{2} + 3 + 4 + 5 + 6$  (Zahl d. Untersuchungsstunden)

d. h. die Ausgangsgröße wurde auf den stündlichen Mittelwert dividiert.



Kurve 3.



Kurve 4.

Der „Koeffizient des Kohlenhydratverbrauches“ erwies sich bei unseren Kranken als folgender: Bei den Hypertonikern von 0,72—0,92, im mittleren 0,87; bei den Hyperkinetikern von 1,0—1,24, *im mittleren 1,10*; d. h. daß wir in einem Falle einen niedrigeren Wert als 1, im anderen einen höheren als 1 haben. Wir müssen eine sich anmerkende Tendenz bezeichnen: die Größe des Koeffizienten des Kohlenhydratverbrauches geht bei Hypertonikern in einem gewissen Maße parallel der Schwere klinischer Erscheinungen. Was die Größe dieses Koeffizienten bei Gesunden anbetrifft, so müssen wir ihn lediglich aus einem sehr kleinen Material ausführen: aus unseren 3 Kontrollversuchen und aus den 2 Kontrollversuchen aus der Arbeit von *Tkatschew und Axenow*<sup>14</sup>). Die Anwendung anderer Literaturergebnisse für seine Bestimmung war unmöglich, weil alle bekannten Versuche nur im Laufe von 2—2½ Stunden angestellt wurden. Aber auch dieses kleine Material erlaubt uns zu urteilen, daß die Größe des Koeffizienten des Kohlenhydratverbrauches bei den Gesunden eine mittlere Lage zwischen den oben erwähnten Koeffizienten einnimmt und im mittleren 0,97 bildet.

Es ist zu bemerken, daß in der Gruppe mit einem hohen Koeffizient des Kohlenhydratverbrauches auch Kranke ohne Hyperkinesis zu treffen sind. So litt der Kranke P. (Fall 16), der uns den höchsten Koeffizient des Kohlenhydratverbrauches zeigte, nur an regulären alltäglichen Automatismen, die nach einer Encephalitis erschienen. Die Ursache von diesem Ergebnis werden wir etwas weiter erklären.

Um die verschiedenen Verhältnisse der Kranken zum per os eingeführten Zucker zu verstehen, müssen wir aufklären, welche Systeme den Zucker am Wege aus dem Magen bis zum peripherischen venösen Netze, von wo wir ihn für die Untersuchung erhalten, utilisieren. Außerordentlich interessant sind die in dem Artikel von *Bernstein und Falta*<sup>12</sup>) angeführten Ergebnisse. Die erste Instanz, wo die Utilisation des eingeführten Zuckers beginnt, ist das weite Capillarnetz in den oberen zwei Dritteln des Dünndarmes. Nach ungefähren Rechnungen bildet hier die resorbierende Oberfläche etwa 4000 qcm. Eine gewisse Masse vom eingenommenen Zucker wird für die örtlichen Bedürfnisse gebraucht, die übrige Masse aber kommt mit dem Blute der Pfortader in die Leber, wo sie durch ein zweites bedeutsam großes Capillarnetz hindurchgeht. Die Leberzellen nehmen in der Norm besonders gierig den gelieferten Zucker ein; es geschieht ein lebhafter Wechsel zwischen den Leberzellen und der Gewebeflüssigkeit. Die Möglichkeiten der Leberzellen, den vorübergehenden Zucker zu fixieren, hängen von den Glykogenvorräten der Leber ab; je größer diese Vorräte sind, desto weniger wird der vorübergehende Zucker fixiert. Man erhält die sog. „physiologische Insuffizienz“ (*Frank*). Der Zucker tritt in den gemeinen Blutkreislauf ein und geht in das weite Capillarnetz der Lungen über.

Von hier verbreitet er sich mit dem Arterienblute in die Capillarennetze anderer Organe, wo ihn in bedeutsamen Mengen die Gewebezellen, besonders die Muskeln utilisieren. In das arterielle System der Nieren gerät der Zucker erst nach einem Durchgang durch 3 Capillarendsysteme und dabei in relativ kleinen Mengen, wenn man die Blutmasse der Nieren mit der Totalmasse des Aortablutes vergleicht. Mit Hilfe aller dieser Systeme wird der Zuckerüberfluß schnell aus dem Blute entfernt.

Die Endothelwände besitzen in der Norm in einem gewissen Maße die Fähigkeit, den im Blute zirkulierenden Zucker in die umgebende Gewebeflüssigkeit schnell zu extrahieren. Das folgt klar aus dem Versuche von *v. Brasol*, welcher schon 2 Minuten nach der intravenösen Einführung in die V. jugularis des Hundes einer konzentrierten Zuckerauflösung im Blute der Carotis nur  $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{4}$  des erwarteten Zuckers entdeckte.

Auf diese Weise *bilden die Gewebezellen sehr wesentliche Regulatoren der Blutzuckerhöhe*. Die Leber- und Muskelzellen nehmen eine ausschließliche Stelle in dieser Regulation ein: die ersten hauptsächlich durch ihre Glykogenfunktion, die zweiten durch das Zuckerverbrennen. Das Vorherrschen der Verbrennungsprozesse über den glykogenbildenden wird durch die Untersuchungen des respiratorischen Koeffizienten bewiesen. Durch die Versuche von *Bernstein* und *Falta* ist es festgestellt, daß die intravenöse Einführung von Zucker zu einer sofortigen *Vergrößerung des respiratorischen Koeffizienten* führt.

Wie wenig (relativ) Zucker wir im peripherischen venösen Netze nach seiner Einführung in den Organismus erhalten, ist es möglich, aus einer folgenden einfachen Rechnung zu sehen<sup>12)</sup>. Gehen wir von der totalen Blutmasse von 5 l und dem Prozentgehalt von 0,075 aus, so bildet die totale Blutzuckermasse 3,75 g. Nach dem Zusatz von 35,0 Dextrose in 500 ccm Wasser müßte der Prozentgehalt von Blutzucker 0,66—0,63% bilden. Bei der Untersuchung erhalten wir aber bedeutsam kleinere Massen; da bei der angewiesenen Dosis eine Glykosurie in der Norm nie erhalten wird, so muß man annehmen, daß eine bedeutsame Zuckermasse von den Gewebezellen utilisiert wird. Die Zuckermasse, die die Zellen brauchen, hängt nach denselben Autoren von dem Zuckerantrag und Zuckerbedürfnis ab; diese letzten sind von ihrer Seite durch den funktionellen Zellenzustand und die Glykogenvorräte bedingt.

Vom Gesichtspunkt des oben Beschriebenen kann das Prävalieren der Hyperglykämieerscheinungen bei den Hypertonikern durch eine herabgesetzte Utilisation des zirkulierenden Blutzuckers von den Gewebezellen, besonders von den Leber- und Muskelzellen erklärt werden, — kürzer durch die funktionelle Insuffizienz dieser Zellen im Verhäl-

nis zu dem Kohlenhydratstoffwechsel. Kann es in Beziehung zur Leber eine Herabsetzung der glykogenbildenden Funktion bedeuten, so muß es im Verhältnis zu den anderen Gewebezellen die Bedeutung einer Herabsetzung der Oxydationsprozesse der Zuckerverbrennung, vielleicht auch einer Herabsetzung der fermentativen Tätigkeit bedeuten. Es wäre möglich, die Herabsetzung der normalen Funktion der Bauchspeicheldrüse zu vermuten; die wiederholten Harnuntersuchungen gaben aber keinmal Beweise auf irgendwelche Spuren von Zucker.

Ganz anders müssen die Prozesse *im Organismus der Hyperkinetiker verlaufen*. Die Anwesenheit von der *Hyperkinesis*, d. h. von einem Faktor, der im gewissen Maße gemeine Züge mit der Muskelarbeit hat, muß wahrscheinlich zu einem erhöhten Zuckerverbrauch von seiten der Gewebezellen (Lungen, Muskeln) führen. Als Folge einer erhöhten Förderung muß auch ein Schwinden der Glykogenvorräte der Leber stattfinden, weil die untersuchten Hyperkinetiker und Hypertoniker in ganz gleicher Ernährung standen. Sehr natürlich ist es, anzunehmen, daß die Leber und die Muskeln den Zucker, den die Hyperkinetiker per os einführen, zur Deckung des Verbrauches ebenso wie zum Komplettieren der Vorräte aus dem Blute utilisieren; das führt aber schnell zu Hyperglykämieerscheinungen. Der Umstand, daß der „Nüchternwert“ bei dieser Kategorie der Kranken keine niedrigen Größen gibt, beweist noch nicht einen normalen Kohlenhydratstoffwechsellauf, weil der Organismus eine Reihe Vorrichtungen besitzt, die ihm die Möglichkeit geben, den Blutzuckerspiegel auf entsprechenden Höhen zu halten. Oft geschieht es auf Rechnung der Verbrennung anderer Elemente der Fett- und Eiweißstoffe. Die Blutzuckerabnahme befördert wahrscheinlich in einem gewissen Maße seine Absonderung von den Nieren; darauf weist, wie wir es weiter sehen werden, die erscheinende Glykosurie hin. Unserer Meinung nach spielt aber dieser Faktor nur eine relative Rolle. Dafür sprechen folgende Umstände: 1. Bis zu den Nieren geht der Zucker mit dem Blut über 3 weiteste Capillarendysysteme mit einer kolossalen resorbierenden Oberfläche; in die Nieren kommt er nur mit relativ kleinen Massen von arteriellem Blut. 2. Die experimentelle Arbeit von *Fischer* und *Wishart*, die Beobachtung von *Bernstein* und *Falta*, unsere eigenen Beobachtungen beweisen zweifellos, daß man im Laufe der ersten 2 Stunden, d. h. in der Periode der ausgesprochensten Blutzuckerhöheschwankungen eine herabgesetzte Diurese, wahrscheinlich als Folge der Nierengefäßverengerung, hat. Die Steigerung der Diurese geschieht nur in der 3.—4. Stunde, wenn bei den Hyperkinetikern schon Hypoglykämieerscheinungen zu beobachten sind, und 3. Eine gleiche Glykosurie haben wir auch bei den meisten Hypertonikern konstatiert, was aber die Hyperglykämie fast gar nicht beeinflußt. (Siehe Tabelle 3, 4.)

So müssen wir annehmen, daß die Hypoglykämie der Hyperkinetiker, die bald nach der Belastung erscheint, als Hauptresultat der erhöhten Oxydationstätigkeit des Organismus zu betrachten ist und von einer erhöhten Kohlenhydratverbrennung in Geweben resp. einer Abnahme der Kohlenhydratvorräte begleitet wird.

Die Steigerung der Oxydationsprozesse ist auch beim Kranken P. (Fall 16) zu vermuten. Als Ursache ist in diesem Falle nicht die Hyperkinesis, sondern wahrscheinlich eine frühere chronische Malariaintoxikation zu betrachten.

Die Insuffizienz der Leberfunktion besteht in einer verlangsamten, unregelmäßigen Ausgleichung der Hypo- und Hyperglykämieerscheinungen. Sie macht sich dadurch bemerkbar, daß wir bei den meisten untersuchten Kranken die Annäherung zu den Ausgangsgrößen erst nach 4—6 Stunden haben, in manchen Fällen (4, 11, 7) haben wir sogar nach 6 Stunden solche Größen, die noch weit von dem Ausgangspunkt stehen: 0,062% (0,108%), 0,081% (0,107%), 0,065% (0,083%).

Im Laufe der alimentären Glykämie haben wir folgende Sonderheiten bei unseren Kranken:

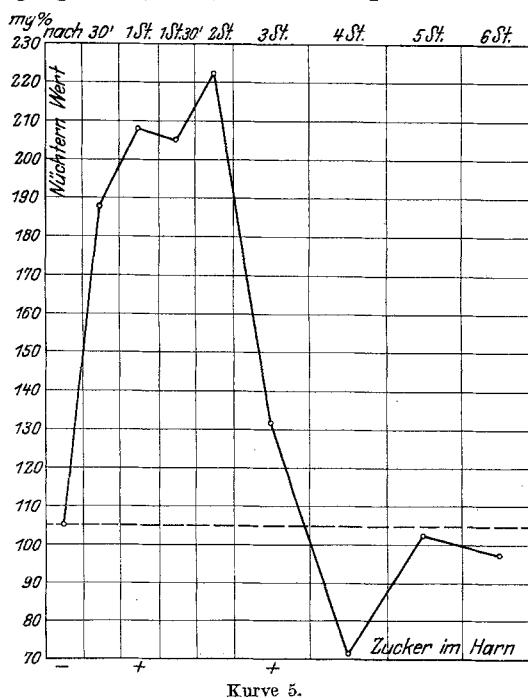
a) Die Anwesenheit einer späten maximalen Steigerung bei 4 Kranken (im Falle 5 nach 1 Stunde, in den Fällen 4 und 10 nach 1½ Stunde, im Falle 15 nach 2 Stunden).

b) Die Begleitung des alimentären Versuches von einer Glykosurie bei den meisten Untersuchten.

Was die erste Sonderheit anbetrifft, so ist sie wahrscheinlich nach *Staub* durch eine verlangsamte motorische Funktion des Magens, der den eingeführten Zucker nicht schnell genug in den Zwölffingerdarm überführt, zu erklären.

Viel schwerer ist die Anwesenheit der Glykosurie bei den meisten untersuchten Kranken zu erklären (negative Resultate nur im Falle 9, es gelang nicht, die Untersuchung im Falle 8 auszuführen). Nach den oben angeführten Literaturergebnissen bildet die Grenze der Kohlenhydratassimilation im mittleren 0,16—0,18%. Nur im Falle von einem hohen Prozent des Blutzuckergehaltes werden die Nieren *penetrabel*; dann erhält man eine Glykämie. Solche Werte, die die normalen übersteigen, haben wir aber nur in den Fällen 1, 5 und 13. In allen anderen Fällen schwankt die größte Blutzuckerhöhe in Grenzen von 0,126% bis 0,161% mit einem deutlichen Prävalieren kleinerer Größen (siehe die Übersichtstafel). Es wäre möglich, an eine herabgesetzte Toleranz der Nieren zu den Kohlenhydratstoffen bei unseren Kranken zu denken. Die Kontrollversuche an Gesunden erwiesen über eine gleiche Glykosurie, obwohl mit einem etwas höheren Prozentgehalt von Blutzucker (0,163%, 0,165%, 0,190%). Das veranlaßt uns, etwas vorsichtiger in den Schlüssen zu sein und die Quantität oder Qualität des gebrauchten Kohlenhydrat-

stoffes als Ursache der Glykosurie in Verdacht zu nehmen. Wegen des geringen Kontrollmaterials ist es schwierig, sich für die eine oder andere Meinung auszusprechen. Wir halten es für nötig, hier eben zu verabreden, daß es unserer Meinung nach nicht ganz richtig ist, von der „Grenze der Kohlenhydratassimilation“ nach dem einzelnen Merkmal — der größten Hyperglykämiehöhe ohne Verbindung mit der Ausgangshöhe (Nüchternwert) zu sprechen. Stellen wir uns einen Geprüften



der Abwesenheit der Nachprüfungsresultate diese Frage nur hervorzuheben. Wegen

der Abwesenheit der Nachprüfungsresultate diese Frage nur hervorzuheben.

Außerordentlich interessant ist die Vergleichung der Resultate, die wir von einer Seite bei der Untersuchung des Kohlenhydratstoffwechsels der Encephalitiker, von der anderen bei der Untersuchung der Kranken N. (Nr. 18), bei der gleichzeitig mit anderen Erscheinungen eine Leberaffektion verdächtig ist (klinische Erscheinungen, Urobilinogenurie), erhalten haben (s. Kurve 5).

Hier sehen wir: a) einen hohen hyperglykämischen Koeffizienten 2,12; b) die höchste Blutzuckersteigerung erst nach 2 Stunden, c) lang dauernde Hyperglykämieerscheinungen resp. einen herabgesetzten Kohlenhydratverbrauch (der Koeffizient des Kohlenhydratverbrauches 0,77); d) eine Rückkehr zur Ausgangsgröße erst nach 5 Stunden.

vor mit einer, ihm eigenen Zuckermenge auf nüchternen Magen von 0,076% (wie im Falle 21) und mit der höchsten Steigerung von 0,163%; d. h. die Blutzuckersteigerung wuchs nach der Belastung um 2,14 mal gegen den Nüchternwert; andererseits einen Geprüften mit dem Nüchternwert von 0,120% und mit der maximalen Steigerung bis 0,200%, d. h. mit einer nur 1,66 mal so großen Blutzuckerzunahme.

Nach unserem Gesichtspunkt hat der erste Geprüfte bei allen übrigen gleichen Bedingungen bedeutsam mehr Chancen auf Glykosurie. Wegen

Alle diese Faktoren sind dem meisten Teil unserer Kranken eigen.

Über den Kohlenhydratstoffwechsel bei den Leberkranken gibt es ein höchst verschiedenartiges Material. Die größte Zahl der Untersuchungen ist der sog. Lävulosurie gewidmet. Es gibt relativ wenig Arbeiten mit der Untersuchung der alimentären Hyperglykämie. Außerdem wurden die Untersuchungen nur im Laufe von 1½—2 Stunden ausgeführt, was sie wenig vergleichbar mit den unseren macht.

*Heteny* stellt eine Untersuchung auf alimentäre Hyperglykämie (Zucker wurde nur auf nüchternen Magen und 50 Minuten nach Belastung untersucht) und auf alimentäre Glykosurie (alle 2 Stunden im Laufe von 6 Stunden) an 33 Leberkranken: darunter waren 14 Kranke ohne Gelbsucht und 19 Kranke mit einer Gelbsucht. Bei den einen und den anderen konstatierte er eine mehr ausgesprochene Hyperglykämie als bei den Gesunden, wobei die gelbstüchtigen Kranken einen höheren hyperglykämischen Koeffizienten aufwiesen (Cirrhose usw.).

*Traugott* bezeichnet auch die Anwesenheit einer ausgesprochenen Hyperglykämie bei den Leberkranken, obwohl er seine Meinung gegen die alimentäre Hyperglykämie als einen funktionellen Leberversuch aussagt.

Es gibt nur einige Arbeiten, die der Frage des Kohlenhydratstoffwechsels bei der chronischen Encephalitis und den ihr verwandten Krankheiten (Paralysis agitans) gewidmet sind.

*Dresel* und *Lewy* führen die Untersuchung auf die alimentäre Hyperglykämie (im Laufe von 2 Stunden jede 15 und 20 Minuten) an 10 Kranken mit der Paralysis agitans; sie kommen zum Schluß, daß bei diesen Kranken der Zucker viel langsamer als bei den Gesunden assimiliert wird, daß bei ihnen die Hyperglykämieerscheinungen etwas mehr ausgesprochen sind und länger dauern. Die Hyperglykämiedauer bezeichnete sich besonders bei 3 Kranken bei einer Dextrosebelastung von 50,0. 90 Min. nach der Belastung war die Zuckermenge im Blut 0,192% (Nüchternwert 0,11%), 0,193% (0,108%), 0,218% (0,159%), während die Gesunden bei demselben Versuche nach 90 Minuten Ausgangsziffern erwiesen.

*Tkatschow* und *Axenow* führten die Untersuchung des Kohlenhydratstoffwechsels in 13 Fällen der chronischen Encephalitis, in 6 Fällen des Parkinsonismus und in 1 Falle der Athetosis. Die Untersuchungsmethode nähert sich am meisten der unseren: eine fünfstündige Untersuchung und 100,0 Glucose. Diese Autoren weisen besonders auf die Anwesenheit des Kohlenhydratstoffwechsels bei den Encephalitikern, der sich durch eine verlangsamte Rückkehr des Blutzuckers zur Norm ausdrückt.

*Mc Cowan, Harris et Mann*<sup>19)</sup> untersuchten den Kohlenhydratstoffwechsel (alimentäre Hyperglykämie und Lävulosurie im Laufe von 2½ Stunden) bei den Kranken mit psychischen Störungen nach der Encephalitis.

Die Autoren berücksichtigen besonders die Irregularität des Kohlen-

Die Übersichtstafel.

Nr.	Familienname und klinische Symptome	Nach der Belastung						Koerperliches Verbrauchsvermögen des Hypokaliemischen Keotesten des Hypokaliemischen Keotesten	Anmerkungen			
		$\frac{1}{2}$ Std.	1 Std.	$1\frac{1}{2}$ Std.	2 Std.	3 Std.	4 Std.	5 Std.	6 Std.			
1	Die Kranke L-wa. Epidemische Encephalitis im Jahre 1923. Allgemeine Hypertonie ( $d > s$ ), Oligo- und Bradykinesie. Diplopia, mononuclearis. Stumpfsinn. Speichel- und Tränenfluß Spuren. Emotioneller Arminie.	0,097 0	0,173 0	0,191 +	0,149 ++	0,163 ++	0,153 +	0,125 +	0,103 0	0,094 0	1,95 0	0,72
2	Der Kranke B-i. Epidemische Encephalitis im Jahre 1920. Allgemeine Starre, Gespanntheit der Gesichtsmuskeln, des Rumpfes und der Extremitäten. Eine bedeutende Hypertonie, Brady- und Oligokinesie. Bei aktiven Bewegungen der linken Hand kurzschnägiges Zittern. Salbengesicht, Schwitzen	0,079 0	0,141 0	0,103 0	0,101 ++	0,088 0,086 0	0,085 0,086 0	0,093 0,093 0	0,089 0,089 0	1,79 0	0,84	
3	Die Kranke Tsch-wa. Epidemische Encephalitis im Jahre 1921. Allgemeine Starre. Brady- und Oligokinesie. In der rechten Hand Zittern bei aktiven Bewegungen. Allgemeine Hypertonie, Schwitzen	0,096 0	0,102 0	0,104 0	0,146 ++	0,141 0	0,143 0	0,104 0	0,99 0	0,089 0	1,52	
4	Die Kranke K-wa. Epidemische Encephalitis im Jahre 1920. Allgemeine Starre. „Katalepie“, Bradykinesie. Hypertonie, Lebervergrößerung, Salbengesicht	0,108 0	0,156 0	0,199 0	0,165 ++	0,181 0,125 0	0,121 0,121 0	0,080 0,080 0	0,062 0,062 0	1,84 0,87		

## Fortsetzung der Übersichtstafel.

Nr.	Familienname und klinische Symptome	Nach der Belastung										Anmerkungen
		$\frac{1}{2}$ Std.	1 Std.	$1\frac{1}{2}$ Std.	2 Std.	3 Std.	4 Std.	5 Std.	6 Std.	Koeffizient des Kohlenhydrat- verbrauchs	Koeffizient des Hyper- glykämischer Ketoneinschlag-	
5	Die Kranke R.-wa. Epidemische Encephalitis im Jahre 1924. Hypertonie ( $s \geq d$ ). Bei aktiven Bewegungen Zittern in der linken Hand. Salbengesicht. Speichelfluß. Arme Minimik	0,078 0	0,139 0	0,089 0	0,083 ++	0,105 + Spuren	0,089 0	0,075 0	0,074 0	0,077 0	1,76 0,89	
6	Die Kranke M.-of. Epidemische Encephalitis im Jahre 1923. Erhöhung des plastischen Tonus. Maskenartiges Gesicht. Verlangsamter Gang. Unwillkürliche Kaubewegungen. Unbeständiger Tremor der rechten Hand und des rechten Fußes. Schmerhaftigkeit im Gebiete der Leber. Parästhesien	0,083 0	0,126 +	0,098 Spuren	0,124 ++	0,084 ++	0,107 ++	0,109 ++	0,062 + Spuren	0,064 + Spuren	1,53 0,89	
7	Der Kranke M.-n. Epidemische Encephalitis im Jahre 1923. Allgemeine Starre, Hypertonie, Aminie, Brady- und Oligokinesie. Verlangsamte monotone Rede	0,083 0	0,130 0	0,123 0	0,119 0	0,082 0	0,089 0	0,089 0	0,061 +	0,065 +	1,56 0,92	
	Der Kranke S.-aff. Epidemische Encephalitis im Jahre 1925. Bedeutende Hypertonie rechts. Bradykinesie. Starre in der rechten Hälfte des Körpers. Tremor der Hände bei aktiven Bewegungen. Schlafstörung	0,093 0	0,191 0	0,152 0	0,129 0	0,071 0	0,082 0	0,070 0	0,086 0,070	2,06 0,92		

Fortsetzung der Übersichtstafel.

Nr.	Familienname und klinische Symptome	Nach der Belastung						Hyper- glykämischer Koeffizient des Koefizienten der verbrauchten Kohlenhydrate	Anmer- kungen
		$\frac{1}{2}$ Std.	1 Std.	$1\frac{1}{2}$ Std.	2 Std.	3 Std.	4 Std.	5 Std.	6 Std.
9	Der Kranke L.Y. Epidemische Encephalitis im Jahre 1922. Hypertonie links. Unwillkürliche (athetische) Bewegungen in der linken Hand. Impontentia. Hyperästhesie links. Schwitzen.	0,076 0 0	0,095 + spuren	0,113 0,123 + +	0,100 0,065 + +	0,061 0,088 + +	0,081 0,088 + +	1,63 0,92 + +	
10	Die Kranke W.-va. Beständiges Zittern der rechten Extremitäten. Feines Zittern der linken Hand. Hypertonie. Gehinderte Rede. Emotioneller Stabilitätsmangel. Epidemische Encephalitis im Jahre 1921	0,098 0 0	0,130 + +	0,122 0,107 + +	0,102 0,085 + +	0,091 0,091 + +	0,105 0,081 + +	1,32 1,0 + +	
11	Der Kranke G.-ff. Epidemische Encephalitis im Jahre 1924. Beständige „Greifbewegungen“ in der rechten Hand; synchronisches unwillkürliches Beugen des linken Fußes beim Stehen, zuweilen unwillkürliche Bewegungen in der linken Hand. Salbengesicht. Erhöhung des Tonus	0,107 0 0	0,194 0,121 0 +	0,099 0,126 0 0	0,111 0,079 0 0	0,079 0,076 0 0	0,081 0,081 0 0	1,82 1,04 + +	
12	Der Kranke Sch.-ky. Epidemische Encephalitis im Jahre 1923. Fast beständige motorische Unruhe, kann nicht lange auf einer Stelle ruhig bleiben (sitzen, liegen). Hypertonie des Beugers. Salbengesicht	0,088 0 0	0,111 0,091 0 ++	0,106 0,086 0 ++	0,071 0,074 0 ++	0,071 0,071 0 ++	0,089 1,25 + +	1,25 1,06 + +	

Fortsetzung der Übersichtstafel.

Nr.	Familienname und klinische Symptome	Nach der Belastung										Anmerkungen
		$\frac{1}{2}$ Std.	1 Std.	$1\frac{1}{2}$ Std.	2 Std.	3 Std.	4 Std.	5 Std.	6 Std.	Koeffizient des Hypotonie- gekennzeichnendes Koeffizienten	Koeffizient des Kohlenhydrat- verbrauches	
13	Der Kranke P.-n. Epidem. Encephalitis im Jahre 1918. Ausgesprochener großer Tremor in der linken Hand u. im linken Fuß (beständig). Tonuserhöhung der Beuger. Vergroßerung (palpato-risch) u. Sensibilität der Leber. Propulsio. Die Kranke M.-va. Abwesenheit klinischer Symptome	0,099 0	0,121 0	0,119 0	0,081 +	0,133 +	0,089 ++	0,072 +	0,069 0	0,091 0	1,35 +	1,08
14	Die Kranke K.-va. Epidemische Encephalitis im Jahre 1924. Ausgesprochener beständiger Tremor des Kopfes, der oberen und unteren Extremitäten. Hypertonie. Aminie. Speichelfluß. Schwitzen.	0,096 0	0,139 +	0,126 0	0,091 0	0,104 +	0,080 0	0,071 0	0,049 0	0,076 0	1,44 +	1,14
15	Der Kranke P.-ff. Malaria im Jahre 1921. Epidemische Encephalitis im Jahre 1922. Alltägliche Automatismen mit Halluzinationen. Schlechter Schlaf. Kopfschmerzen, zuweilen Temperaturerhöhung. Diplopie. Tonuserhöhung. Temperaturerhöhung nach der Paralysierung der Milz.	0,107 0	0,161 0	0,086 0	0,101 0	0,096 ++	0,062 0	0,074 ++	0,085 0	0,103 +	1,51 +	1,20
16	Der Kranke L.-ff. Salvarencephalitis im Jahre 1923. Bradykinesie. Maskenartiges Gesicht. Hypertonie. Schwitzen. Verlangsame Rede. Zuweilen Schlaflust	0,106 0	0,140 ++	0,108 0	0,074 0	0,106 ++	0,048 0	0,070 ++	0,085 0	0,090 0	1,32 +	1,24
17		0,086 0	0,155 ++	0,114 0	0,148 +	0,120 +	0,091 +	0,070 +	0,060 0	0,071 0	1,8 +	0,92

Fortsetzung der Übersichtstafel.

Nr.	Familienname und klinische Symptome	Nach der Belastung										Hyper- glykämischer Kotexzess des Kohlenhydrat- verbrauches	Anmer- kungen
		$\frac{1}{2}$ Std.	1 Std.	$1\frac{1}{2}$ Std.	2 Std.	3 Std.	4 Std.	5 Std.	6 Std.				
18	Die Kranke N.n. 54 Jahre alt, erkrankte im Jahre 1926. Ausgesprochene diffuse Atrophie aller Muskeln. Beständiges Erbrechen, öfter nach der Nahrungsaufnahme. Lebervergroßerung 3—4 Finger aus unter den Rippen. Schmerzen in der Herzgrube, im Gebiete der Leber. Im Harn Gallenpigmente, Urobilin, Urobilinogen	0,105 0	0,189	0,209	0,205 +	0,203 +	0,131 +	0,172	0,104	0,099	2,12	0,77	
19	Die Kranke K.-wa. Traumatische Hemiparesis	0,098 0	0,190	0,108 ++	0,092	0,106 ++	0,090 ++	0,080 ++	0,079 0	0,089 0	1,93	1,0	
20	K.-n. gesund	0,090 0	0,165	0,096	0,091	0,101 ++	0,101 ++	0,082 0	0,066 0	—	1,83	0,94	
21	C.-b. Tabes incipiens	0,076 0	0,163	0,134	0,106 +	0,091 ++	0,063 ++	0,071 0	0,070 0	0,066 0	2,14	0,88	

hydratstoffwechsels und neigen zu der Hypothese, nach der die epidemische Encephalitis eine Toxämie mit einem akuten Anfang und einem folgenden chronischen Lauf darstellt.

*Dresel* und *Leuwy* versuchten alle pathologischen Abweichungen ausschließlich durch eine Regulationsstörung von seiten der zentralen Nervenapparate, die den Kohlenhydratstoffwechsel regulieren, hauptsächlich der Nn. periventricularis zu erklären, ohne ausführliche Analyse jener intimen Prozesse, die im Organismus nach dem Lävuloseversuche stattfinden.

*Tkatschew* und *Axenow* betrachten die Störungen der Assimilationsfähigkeit der Leber bei den untersuchten Kranken als eine augenscheinliche Tatsache, obwohl sie in der Arbeit darauf sehr wenig stehen bleiben; die Hauptursache der Störungen erscheinen sie dennoch in der Affektion der zentralen regulierenden Mechanismen des Zwischenhirns, sind also zum Gesichtspunkt der vorigen Autoren geneigt.

Wir glauben dennoch, daß es unmöglich ist, sich schematisierter Standarde bei der Erklärung der Pathologie und Physiologie des Kohlenhydratstoffwechsels zu bedienen, obwohl es sehr lockend wäre. Dieser Prozeß ist, wie wir sehen, außerordentlich kompliziert. Eine Reihe von Organen nimmt einen aktiven Anteil an der Blutzuckerregulierung. Eine gestörte Arbeit an der Peripherie, die Permeabilitätsstörung der Endothelzellen selbst ist imstande, zu einer gleichen Pathologie wie eine zentrale Affektion zu führen. Eine zweifellose Tatsache, die von Zeiten klassischer Arbeiten von *Claude Bernard* bekannt ist, bildet die ausschließliche Beteiligung der Leber in der Assimilation und Desassimilation der Kohlenhydratstoffe. *Fischer* betrachtet die Leber in seiner „Physiologie und Pathologie der Leber“ als Zentralstelle für die Blutzuckerregulation. Dafür sprechen eine Menge Tatsachen, die noch niemand verworfen hat. (Die Ausschließung der Leber hat ein Blutzuckerschwinden zur Folge, die parenterale Einführung von Glucose führt zu einer ausgesprochenen Glykosurie usw.) Die Leberzellen, die Lebercapillaren können funktionell unvollkommen werden und pathologische Veränderungen in den Assimilations- und Desassimilationsprozessen der Kohlenhydratstoffe bedingen. Als augenscheinliche Tatsache ist eine eng verbundene Arbeit zwischen der Leber und den subcorticalen vegetativen Zentren zu betrachten. Veränderungen in einem wie in dem anderen Apparat können einander beeinflussen und die entdeckte Abweichung verstärken oder vermindern. Speziell kann auch bei unseren Kranken die irreguläre Arbeit im Sinne des Kohlenhydratverbrauches von seiten der Leberzellen und der Zellen anderer Gewebe von der irregulären Arbeit der Nervenzentren bedingt sein.

Unsere Arbeit, unsere Methodik geben natürlich keine Stützpunkte für die Auflösung der Frage, was primär und was sekundär betroffen

wird. Es gibt aber keine Gründe dazu, um die Kohlenhydratstoffwechselstörungen, die wir bei der chronischen Encephalitis haben, ausschließlich auf die Affektion zentraler regulierender Apparate wie der Nn. periventricularis, Gl. pallidum zurückzuführen, wie es die meisten Autoren zu machen versuchen; desto mehr ist es unmöglich, weil die pathologisch-anatomischen Veränderungen ganz bestimmt auf eine parallele Affektion der Leber und des Zentralnervensystems hinweisen. Teilweise bestand unsere Aufgabe darin, die Aufmerksamkeit auf eine andere Seite der Frage zu richten.

### Zusammenfassung.

1. Die Kranken mit residuellen Erscheinungen nach der epidemischen Encephalitis geben eine echte Kohlenhydratstoffwechselstörung. Trotzdem diese Kranken in allen Fällen einen normalen Zuckergehalt im Blute zeigen, geben sie nach der Belastung eine ausgesprochene verlangsame Rückkehr des Blutzuckers zur Norm. In einigen Fällen war auch eine verlangsame Steigerung des Blutzuckers zu verzeichnen.

2. Die Pathologie des Blutzuckers spiegelt sich am besten erst nach einer 6stündigen Untersuchung des Zuckers im Blut und Harn.

3. Der Lauf der alimentären Glykämie bei den Hypertonikern und den Hyperkinetikern gibt eigentümliche Sonderheiten. Während bei der ersten Gruppe Hyperglykämieerscheinungen prävalieren, findet man bei der zweiten Gruppe öftere Hypoglykämie. Der „Koeffizient des Kohlenhydratverbrauches“ gibt für die erste Gruppe im mittleren einen Wert von 0,85, bei den zweiten von 1,10.

4. Die Erscheinungen der langdauernden Hyper- und Hypoglykämie sprechen für eine funktionelle Störung in den Apparaten, die die Höhe des Zuckergehaltes im Blute regulieren. Zu solchen Apparaten sind einerseits Leberzellen und Zellen anderer Gewebe, andererseits die zentralen Nervenregulatoren zu zählen.

### Literaturverzeichnis.

- 1) *Lepehne*: Funktionelle Leberdiagnostik, ihre Resultate und Methodik. —
- 2) *Punschel, A.*: Zeitschr. f. klin. Med. **96**, 253. 1923. — 3) *Löwy*: Dtsch. Arch. f. klin. Med. **120**, H. 2/3, S. 131. — 4) *Traugott*: Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 18, S. 892. — 5) *Staub*: Zeitschr. f. klin. Med. **91**, H. 1/2, S. 47. — 6) Zitiert nach *Lepehne*. — 7) *Heteny*: Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 23. — 8) *Frank*: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **70**, 29. 1911. — 9) *Dresel* und *Levy*: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **26**, H. 1/2. 1922. — 10) *Pospeloff, S.* und *Zuckerstein*: Russkaja klinika 1925, Nr. 16. — 11) *Rosenberg*: Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 8, S. 360. — 12) *Bernstein* und *Falta*: Dtsch. Arch. f. klin. Med. **125**, 235. 1918. — 13) *Bündingen*: Dtsch. Arch. f. klin. Med. **128**, 151. 1919. — 14) *Tkatschew* und *Axenow*: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **104**, H. 3. 1926. — 15) *Falta*: Dtsch. Arch. f. klin. Med. **128**, 162. 1919. — 16) *Mc. Cowan, Harris et Macon*: Ref.: Presse méd. 1926, Nr. 75, S. 147. — 17) *Fischler*: Physiol. u. Pathol. d. Leber 1925. — 18) *Bielschowsky*: Journ. f. Psychol. u. Neurol. **27**. 1925.