

(Aus der Psychiatrisch-neurologischen Klinik der Königl. Ungar. Pázmány-Péter-Universität zu Budapest [Vorstand: o. ö. Prof. Dr. *Karl Schaffer*].)

## Leberstoffwechselstörungen der Gewohnheitstrinker. Beiträge zur Delirfrage.

Von

Dr. Paul Büchler,

Assistent der Klinik.

(Eingegangen am 24. Mai 1927.)

Seit den achtziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts wurde jene Auffassung geäußert, daß eine Leberinsuffizienz Psychosen verursachen kann. Bei Leberschädigung werden die intermediären Stoffwechselprodukte nicht abgebaut, so daß sie zur Resorption gelangen und dadurch das Z.N.S. schädigen können. Die so entstandenen hepatogenen Psychosen kommen entweder als delirante Zustände vor oder verursachen die sog. hepatogene Depression. Oft soll ein Verwirrheitszustand mit massenhaften Sinnestäuschungen verursacht werden. Die erwähnte hepato-enterogene Theorie wurde auch zur Erklärung des Alkoholdelirs herangezogen. Zur Unterstützung der hepatogenen Delirtheorie wurde behauptet, daß bei an Lebercirrhose leidenden Gewohnheitstrinkern vor dem Exitus ein terminales Delir sich entwickeln kann. Es sind Fälle bekannt, und wir hatten auch die Gelegenheit zwei solche Fälle zu beobachten, wo terminal ein deliranter Zustand sich zeigte. In unseren Fällen färbten das Krankheitsbild bunte Halluzinationen, Verfolgungs-, nihilistische und Eifersuchtswahnideen. In solchen Fällen tritt der Tod meist nach einem komatösen Zustande ein. Die in der letzten Zeit aufgetauchten Theorien verfolgen zwei Richtungen: einerseits sollen allgemeine Stoffwechselstörungen beim Entstehen des Delirs Schuld tragen, andererseits sollen die infolge Leberschädigung fehlenden Abwehrvorgänge als delirauslösende Momente gelten. Für die erste Theorie spricht sich *Keeser* folgend aus: „Das Wesen der Alkoholvergiftung wird darin erblickt, daß der gesteigerte Abbau der Phosphatide, die sowohl hemmend als auch aktivierend auf die Fermente des Organismus wirken, sowie die als Folge hiervon auftretende Ketoacidose mit der durch sie bedingten Veränderung der chemischen Zusammensetzung des Blutes und der übrigen Körpersäfte zu Störungen des Fermentstoffwechsels führen, die ihrerseits wieder die

Ursache einer Störung des normalen Auf- und Abbaues der Eiweißkörper bilden<sup>1)</sup>“.

Die hepatogene Theorie vertritt *Bostroem*, der die Ursache des Delirs in der Leberinsuffizienz erblickt. Als Indikator der Leberfunktionsstörungen wird das im Harn ausgeschiedene Urobilinogen betrachtet. Wir können für jede Theorie Beweise und Gegenbeweise anführen, doch rein endogen oder exogen kann die Frage sicherlich nicht gelöst werden. Konstitutionelle Anlage und exogene Momente determinieren höchstwahrscheinlich den Ausbruch des Delirs. Ich wandte mich mit meinem Interesse den exogenen Momenten zu und möchte über diesbezügliche Ergebnisse berichten, welche seit dem Jahre 1919 gesammelt worden sind.

Unsere, die Gewohnheitstrinker betreffenden bisherigen Untersuchungen wurden in verschiedenen Fachblättern schon öfters mitgeteilt. So werde ich diesmal nur über die zusammengefaßten Ergebnisse berichten, welche die verschiedenen Teilfunktionen der Leber von Alkoholkranken betreffen. Bis zum Jahre 1925 konnten wir über 105 Alkoholkranke berichten. In dem Aufsätze „Leberfunktionsstörungen bei Geistes- und Nervenkranken“<sup>2)</sup> konnte ich schon über Leberabbauversuche, über Lipasebestimmungen, Zuckerproben, Urobilinogenreaktionen und über die Verhältnisse der Blutgerinnung Nachricht geben. Seither wurden die Ergebnisse teils mit neuen Untersuchungen ergänzt, teils kamen noch andere Untersuchungsmethoden dazu, welche Partialfunktionen der Leber betreffen und welche in das Gesamtbild der Leberfunktionen einen besseren Einblick gewähren. Es ist wünschenswert, die Partialfunktionen in ausgedehntestem Maße zu untersuchen, doch müssen wir gestehen, daß wir bisher noch keine Methode besitzen, welche ein einwandfreies Bild über die Leberfunktionen geben würde. Bei ausgedehnter Untersuchung der Partialfunktionen gewinnen wir ein Gesamtbild, welches gute Dienste leisten kann. Wenn wir daher bei identischen klinischen Symptomenbildern immer die gleichen Stoffwechselstörungen antreffen, dann können wir, mit einem gewissen Vorbehalt, auch auf die pathogenetische Rolle jener Störungen Schlüsse ziehen. Das heißt, wenn wir am Gipfelpunkt des Delirs die Stoffwechselstörungen als maximal antreffen und die Störungen im Anfange des Delirs immer zunehmen sehen, dann können wir es zugeben, daß die toxisch wirkenden und die so entstandenen Produkte (Endotoxine) das Delirium auszulösen imstande seien. Daß die toxisch wirkenden intermediären Produkte nur bei spezifisch veranlagten Personen ein Delir auszulösen imstande sind, scheint mir unzweifelhaft. Nun aber fanden wir im Gegensatz zu *Bostroems* Theorie, daß diese Leberfunktions-

<sup>1)</sup> Klin. Wochenschr., Sitzungsbericht.

<sup>2)</sup> Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. 75, H. 5. 1925.

störungen bei Gewohnheitstrinkern ohne jegliche psychischen Erscheinungen fast regelmäßig zu finden sind und daß die Stoffwechselvorgänge betreffend zwischen Alkoholpsychose und Delir keine nennenswerten Differenzen herrschen. Deshalb sind wir zur festen Überzeugung gelangt, daß nicht die qualitativen, sondern die quantitativen Veränderungen an einzelnen Symptombildern die Schuld tragen. Ähnliche Auffassung äußert auch *Pohlisch* in seiner Abhandlung über Stoffwechselstörungen der Trinker. Wir sollen im folgenden ermitteln, ob die erwähnten qualitativen oder quantitativen Differenzen in den einzelnen alkoholischen Erkrankungen aufzufinden sind.

Zuerst will ich über jene Resultate berichten, welche bis 1925 gewonnen wurden. Bis zu dieser Zeit konnten Untersuchungen an 63 chronischen Trinkern ohne jegliche psychische Erscheinungen, an 16 Alkoholpsychotikern (Korsakowsche Psychose, alkoholische Paranoia und Paraphrenie, alkoholische Halluzinose), an 21 Deliranten und endlich an 5 Alkoholepileptikern vorgenommen werden. Vom Januar 1925 bis April 1927 kamen noch 45 Fälle (28 Gewohnheitstrinker, 3 Psychotiker, 13 Deliranten und 1 Alkoholepileptiker) dazu.

Beginnen wir mit den Lipasebestimmungen, von welchen im Jahre 1924 in meinem Aufsatz über „Chininfeste Serumlipasen in psychiatrischen und neurologischen Beziehungen“<sup>1)</sup> berichtet wurde. In Einzelheiten muß ich auf die Originalarbeit hinweisen. Im folgenden sollen nur jene Prinzipien erwähnt werden, welche mit unserem jetzigen Thema im Zusammenhange stehen. Es ist wohl bekannt, daß die normalen Serumlipasen mit Chinin zu vergiften sind, hingegen die von der Leber stammenden und nach *Ronas* Auffassung bei Lebererkrankungen in die Zirkulation gelangenden Lipasen chininresistent, also mittels Chinin nicht zu vergiften sind. Wenn Serum mit gepufferter Tributyrinlösung zusammengebracht wird, wirkt die Leberlipase in Gegenwart von Chinin — im Gegensatz zu Serumlipase — auf die Tributyrinlösung ein und bewirkt seine Spaltung, wodurch die Oberflächenspannung des Gemisches verändert wird. Desto ausgedehnter und tiefgreifender die Leberfunktionsstörungen sind, um so intensiver wird die Spaltung ausfallen. Die Methode liefert in qualitativer und quantitativer Hinsicht gut verwendbare Resultate. Auf chininfeste Lipasen wurden insgesamt 10 Fälle untersucht, wovon in 8 Fällen ausgesprochene pathologische Werte gefunden wurden, so daß die Positivität 80% entspricht. Was uns am meisten interessieren würde, ist die Tatsache, daß die untersuchten zwei Deliranten während des Deliriums sehr hohe Lipasewerte aufwiesen, Dieser Wert sank nach Abklingen des Delirs wesentlich ab, doch erreichte er nie den normalen Wert. Es wäre noch

<sup>1)</sup> Monatsschr. f. Psychiatrie u. Neurol. 57.

zu erwähnen, daß die Werte, welche bei chronischen Trinkern zu finden waren, sich ebenfalls sehr hoch zeigten, doch erreichten sie an Intensität längst nicht jene Werte, welche bei Deliranten zu finden waren. Bei zwei Psychosen lagen Werte vor, welche denen der Gewohnheitstrinker entsprachen. Nun fanden wir bei 80% der chronischen Trinker pathologische Lipasewerte. Das beweist, daß qualitative Unterschiede bei verschiedenen klinischen Erscheinungen nicht vorhanden sind, hingegen vermehren sich die Leberlipasen im Verlaufe des Delirs, so daß die Leberfunktionsstörung während des Delirs ein Maximum zu erreichen scheint. Also ein Ergebnis, welches mit wesentlich anderer Methode als jenes von *Pohlisch* erzielt wurde und dieselbe Tatsache liefert, daß die Leberfunktionsstörungen, das heißt im allgemeinen die Stoffwechselstörungen im Delirium beträchtlich zunehmen. Eine andere Frage wäre, ob diese Stoffwechselprodukte für das Delirium verantwortlich zu machen sind. Über diese Frage möchte ich mich erst dann äußern, wenn sämtliche Resultate schon besprochen wurden. Die Einzelheiten sind in folgender Tabelle zusammengestellt:

*Leberlipasenbestimmungen.*

Krankheitsform	Zahl der Fälle	Positiv	%
Alcoholismus chronicus . . . . .	6	4	66,7
Psychosis alcoholica . . . . .	2	2	100
Delirium tremens . . . . .	2	2	100

Es soll noch erwähnt werden, daß die Gewohnheitstrinker ohne jegliche psychischen Symptome wochenlang unter Beobachtung standen, ohne daß bei ihnen ein Delir sich entwickelt hätte. Nun sahen wir, im Gegensatz zu *Bostroem*, ziemlich hochgradige — auch klinisch nachweisbare — Leberschädigung, ohne daß Delir zustande gekommen wäre.

Die nächste Gruppe der Untersuchungen bezieht sich auf die Bestimmung des Gerinnungsvermögens des Blutes. Diesbezügliche Untersuchungen wurden in dem ungarischen Fachorgan „*Gyógyászat*“ mitgeteilt<sup>1)</sup>. Ich verweise auf die genannten Arbeiten, wo ich dafür Beweise gebracht habe, daß die verzögerte Blutgerinnung wohl für eine Leberfunktionsprüfung verwendet werden kann und ein Zeichen dessen ist, daß die Leber die fibrinogenbereitende Fähigkeit zum Teil eingebüßt hat. Vollständiger Fibrinogenschwund, was bei Tierexperimenten gelegentlich vorkommt, ist hier nie zu erwarten. Ich glaube, daß die fibrinogenbildende Fähigkeit der Leber betreffend heute schon kein Zweifel besteht. Bei schweren Läsionen der Leber bleibt das Blut

<sup>1)</sup> Über Blutgerinnungsstörungen Geistes- und Nervenkranker. *Gyógyászat* 65, H. 9 u. 12. 1925.

dünnflüssig. Ein Beispiel dafür ist die Cholämie und auch die Cirrhosis hepatis. Wir haben also aus der verzögerten Blutgerinnung auf die Funktionsschwäche der Leber gefolgert. Wir konnten aus der ausgedehnten diesbezüglichen Literatur jene Überzeugung gewinnen, daß die Intensität der Gerinnungsverzögerung mit der Ausdehnung der Leberschädigung proportionell ist und so auch mit der Funktionsstörung in engem Parallelismus steht und von dem auch zahlenmäßig abhängt. Unsere eigenen Bestimmungen wurden mit der von *Hinmann* und *Sladen* modifizierten *Milianschen* Methode ausgeführt. Als Kontrolle wurde die *Morawitz-Bierichsche* Methode verwendet. Die Einzelheiten sind aus folgender Zusammenstellung ersichtlich:

*Die Verhältnisse der Blutgerinnung.*

Krankheitsform	Zahl der Fälle	Die Blutgerinnung			
		verzögert	%	normal	%
Alcoholismus chronicus .	63	13	20,9	50	79,1
Psychosis alcoholica . . .	16	5	31,2	11	68,8
Delirium tremens . . . .	21	16	76,2	5	23,8
Epilepsia alcoholica . . .	5	1	20,0	4	80,0

Wie aus dieser Tabelle ersichtlich ist, wies von 105 Fällen kein einziger eine der Norm gegenüber raschere Gerinnung auf. Beim Alkoholismus treffen wir in der Mehrzahl der Fälle normale Gerinnung, fast in gleicher Zahl bei Alkoholepilepsie. Die Gerinnungsverzögerung wird in den Alkoholpsychosen schon bedeutend höher und erreicht das Maximum im Delir. Wir bekamen nicht nur prozentmäßig hohe Werte im Delir, sondern wir fanden auch die absoluten Werte der Gerinnungsverzögerung da am höchsten. Wir müssen demzufolge annehmen, daß im Delir die fibrinogenbereitende Partialfunktion der Leber relativ am schwersten beeinflußt ist. Wir treffen also fast die gleichen Verhältnisse wie bei den Lipasebestimmungen. Wir müssen daher annehmen, daß bei Gewohnheitstrinkern auch die fibrinogenbildende Funktion der Leber allmählich gestört wird, doch werden die größten pathologischen Werte erst im Delirium erreicht. Es wäre daraus zu folgern, daß das Delir erst dann auftritt, wenn die Stoffwechselstörungen schon einen gewissen Grad erreicht haben, so daß die intermediären Produkte schon pathogenetische Wirkungen entfalten können.

Die Leberabbaubestimmungen<sup>2)</sup> beziehen sich auf 21 chronische Trinker und 7 Psychotiker. Hier fanden wir in 28% Leberabbau, doch konnte man einen Unterschied zwischen den einzelnen Erscheinungsformen nicht nachweisen. Leberabbau kommt in jeder Untergruppe vor.

<sup>2)</sup> Erfahrungen auf dem Gebiete der Psychiatrie und Neurologie mit der Mikro-Abderhaldenschen Reaktion usw. Fermentforschung 8. 1925 und Orvosi hetilap 1923, H. 16 und 1924, H. 49.

Im Jahre 1925 wurde von Serumbilirubinbestimmungen berichtet<sup>1)</sup>. In dieser Gruppe konnten nur 7 Gewohnheitstrinker untersucht werden und zwar mit 100% Positivität. Also wir fanden damals, daß bei jedem Trinker, ungeachtet der klinischen Erscheinungsform, eine Leberschädigung zu finden ist, auch dann, wenn die Lebererkrankung keine klinisch nachweisbaren Zeichen verrät. Auf die Bilirubinfrage möchte ich ausführlicher erst bei den ergänzten Untersuchungen eingehen, hier möchte ich nur in aller Kürze berichten, daß die höchsten Serumbilirubinwerte im Delir gefunden wurden. Bei den Gewohnheitstrinkern lagen die Bilirubinwerte in 100 cem Serum zwischen 0,75—1,5 mg, hingegen im Delirium über 2 mg.

Zwar gehört nicht eng in die Leberfunktionsstörungsfrage das Problem der meningealen Permeabilität, doch möchte ich auch diesen Punkt kurz streifen. Es entwickelte sich eine moderne Theorie (*Hauptmanns* Intoxikationstheorie), wonach im Zusammenhange mit den entero-hepatischen Störungen Endotoxine in die Zirkulation hineindringen könnten und falls die meningeale Permeabilität erhöht wäre, durch die hämato-encephalische Barriere in das Z.N.S. hineindringend, dessen Erkrankung im Bilde der Alkoholpsychose oder des Delirs hervorrufen könnten. So wurde eine Delirtheorie geschaffen, welche auch den Weg bezeichnet, auf welchem die angebliche Intoxikation zustande kommen würde. Diesbezügliche Untersuchungen wurden bei 9 Fällen von alkoholischen Erkrankungen durchgeführt, und zwar bei 5 Gewohnheitstrinkern, 2 Psychotikern und endlich bei 2 Deliranten, während und nach dem Delirium<sup>2)</sup>. Es ist interessant, daß bei den Deliranten weder im Delir noch nach demselben eine erhöhte Permeabilität zu finden war, hingegen konnten wir verminderte Permeabilität feststellen. Gegen die Intoxikationstheorie — in erwähntem Sinne — scheint zu sprechen, daß wir unter 9 Fällen nur dreimal eine erhöhte Permeabilität fanden. Von den positiven Fällen waren 2 Gewohnheitstrinker, der dritte bot die Zeichen einer Korsakowschen Psychose. Die erhöhte Permeabilität aufweisenden Fälle sollen nach *Hauptmanns* Auffassung gegen Alkohol hochgradig intolerant sein, und tatsächlich waren unsere erhöhte Permeabilität aufweisenden Patienten hochgradig alkoholintolerant. Dieser Umstand spricht zugunsten der *Hauptmannschen* Auffassung.

Von der Zuckerbelastung möchte ich nur flüchtig berichten, da diese Proben oft bei den größten Leberläsionen im Stiche lassen. Es soll erwähnt werden, daß wir die Galaktoseprobe bei Gewohnheitstrinkern

<sup>1)</sup> Über das Verhalten des Blutbilirubins bei Geistes- und Nervenkranken. Monatsschr. f. Psychiatrie u. Neurol. 58. 1925 und Orvosi hetilap 69, H. 12. 1925.

<sup>2)</sup> Beiträge zur Permeabilitätsschwankung der Geistes- und Nervenkranken. Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. 77, H. 4. 1926.

in 80%, bei Deliranten in 100% positiv ausfallen sahen. Wir sehen also, daß das Delir auch in dieser Gruppe mit höherer Prozentzahl vertreten ist, als bei den Gewohnheitstrinkern. Alkoholpsychose und Alkohol-epilepsie wiesen nie eine positive Reaktion auf, was ich auf die Rechnung der Unzuverlässigkeit dieser Probe zu schreiben geneigt bin.

Von den Urobilinogenreaktionen wurden die *Schlesingersche* Zinkacetat- und die *Ehrlichsche* Aldehydreaktion verwendet. Über die Reaktionen brauche ich nichts Ausführliches zu sagen, und in dem folgenden spreche ich nur von der Aldehydreaktion, welche beinahe die gleichen Resultate lieferte wie die Zinkacetatreaktion. Wir fanden bei Gewohnheitstrinkern ohne psychische Symptome in 31,7% Urobilinogen im Urin. In Alkoholpsychosen wurde hingegen in 44% und im Delirium in 90% eine positive Urobilinogenreaktion festgestellt. In Alkohol-epilepsie wurde in keinem Falle Urobilinogen nachgewiesen. In dieser Gruppe sind also die gleichen Verhältnisse vertreten als in den vorigen.

Nun sehen wir also, daß die Untersuchungen von 1919 bis 1925 das Resultat lieferten, daß Leberfunktionsstörungen verschiedener Art bei jeder Erscheinungsform des chronischen Alkoholismus vorkommen können, doch was die Häufigkeit der Leberschädigung und Intensität der Funktionsstörung anbelangt, steht das Delir an erster Stelle. Die Funktionsstörungen — auch die schwersten — können bei psychisch völlig Intakten ebenso vorhanden sein wie bei Psychotikern oder Deliranten. Mir scheint, und *Pohlisch* äußert ebenfalls dieselbe Meinung, daß die immer intensiver werdenden Leberfunktionsstörungen und infolgedessen entstehende und toxisch wirkende intermediäre Stoffwechselgifte sozusagen den Ausbruch des Deliriums stufenweise vorbereiten. Das Delir bricht danach erst dann aus, wenn die Stoffwechselstörungen einen gewissen Grad erreicht haben, bei dem die Delirbereitschaft der Trinker aktiviert und erhöht wird. Diesen Zustand möchte ich als „*subdeliranten*“ bezeichnen. Der subdelirante Zustand ist klinisch durch Illusionen, hypnagoge Halluzinationen, Schwäche der Merkfähigkeit und Konzentration, Willensschwäche, durch Fehlen der Initiativen und typische somatische Kennzeichen, vom Punkte der Stoffwechselstörungen, durch Leberfunktionsstörungen gekennzeichnet. Die Aufnahme eines subdeliranten oder „*latentdeliranten*“ Zustandes — glaube ich — würde den tatsächlichen Verhältnissen wohl entsprechen. Meiner Auffassung nach werden Gehirn, Leber und die parenchymatösen Organe im allgemeinen von dem toxischen Agens, also von dem Alkohol, angegriffen. Deswegen parallel mit der abnehmenden Alkohol-toleranz werden die Stoffwechselstörungen immer tiefgreifender und entfalten immer wieder deletäre Wirkungen auf das Z.N.S., was sich in den subdeliranten Zuständen kundgibt. Hier haben wir es also mit einem schleichend sich entwickelnden Prozeß zu tun. Wir be-

zweifeln deshalb jene Auffassung, daß das Delir in  $\frac{2}{3}$  der Fälle plötzlich ausbrechen sollte. Ich möchte mich so ausdrücken, daß ein jedes Delir erst „*vorbereitet werden muß*“. Die Vorbereitung gibt sich in den allmählich intensiver werdenden Stoffwechselstörungen kund. *Das Delir wird — meines Erachtens nach — durch fortschreitende Alkoholdegeneration des Z.N.S. und durch sich fortwährend steigenden, subdeliranten Zustand hervorrufoende Stoffwechselstörungen bedingt.* Aus den folgenden, von den Jahren 1925 bis 1927 stammenden Untersuchungsergebnissen wollen wir nachprüfen, ob die subdelirante Theorie mit triftigen Belegen zu unterstützen wäre.

Wie wir früher schon erwähnt haben, konnten wir in den Jahren 1925—1927 45 Alkoholkranke untersuchen, so daß jetzt das Material sich schon auf 150 Fälle erhöhte. Zur Untersuchung gelangten 28 Gewohnheitstrinker, 3 Psychotiker, 13 Delirante und 1 Fall von Alkohol-epilepsie. So haben wir insgesamt 91 Gewohnheitstrinker, 19 Psychotiker, 34 Deliranten und 6 Epileptiker untersucht. Unter den Psychotikern findet sich ein Fall von Dipsomanie, bei dem wir keinerlei Stoffwechselstörungen fanden.

In der zweiten Serie unserer Untersuchungen wollten wir erst über die intermediären Stoffwechselprodukte uns ein Bild schaffen, weshalb das Verhalten der toxischen Amine zur Prüfung herangezogen wurde. Als Methode diente die Schwartzreaktion *Buscainos*. Wir sind dessen bewußt, daß die Reaktion im Gegensatz zu *Buscainos* Auffassung keine Spezifität besitzt, doch weist sie auf die Störung des Aminstoffwechsels. Diesbezügliche Ergebnisse wurden in der Oláh-Festschrift in der Psychiatrisch-neurologischen Wochenschrift<sup>1)</sup> mitgeteilt. Die positive Reaktion spricht für die Anwesenheit primärer und sekundärer Amine und ist Zeichen einer hepato-enteralen Stoffwechselstörung. Deshalb können wir die Reaktion auch in fieberhaften Zuständen, bei Unterernährung, Hungern, bei Störungen des Eiweißstoffwechsels usw. vorfinden. Wir haben 19 Gewohnheitstrinker und 8 Deliranten untersucht und fanden, daß während des Deliriums und nach dem Delir 5 Fälle positive Reaktion gaben (62,5%). Bei chronischen Trinkern fanden wir 8 positive Reaktionen, was einer Positivität von 42,1% entspricht. Toxische Amine können also bei Gewohnheitstrinkern oft nachgewiesen werden, doch in beträchtlich höherer Prozentzahl im Delirium. Wir müssen aber betonen, daß auf dem Gipfelpunkt des Delirs doch oft eine diesbezügliche Störung völlig vermißt wird. Dieses Ergebnis spricht eher gegen die enterogene Theorie. Wir konnten bei den negativ reagierenden Fällen Leberfunktionsstörungen, so z. B. des Bilirubinstoffwechsels, nachweisen. Es soll hier erwähnt werden, daß bei den positiv reagierenden Deliranten in einem Falle Pneumonie, in einem transito-

<sup>1)</sup> Zur Frage der toxischen Amine. Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 29. Jg., Nr. 2. 1927.



rische Glykosurie und in 3 Fällen Lebercirrhose zu finden war. Die positiv reagierenden Gewohnheitstrinker boten die Zeichen einer klinischen Leberschädigung.

Wir haben auch in 6 Fällen Gelegenheit gehabt, den Cholesterinstoffwechsel zu untersuchen. Mit anderen Autoren übereinstimmend fanden wir im Blute in jedem Falle Hypercholesterinämie (mit der Methode von *Autenrieth* und *Funk*). In der Cerebrospinalflüssigkeit erschien nur in einem Falle Cholesterin in meßbarer Menge. Der Fall bezieht sich auf einen Deliranten mit Apoplexie. Die Hypercholesterinämie entspricht also in jeder Untergruppe einer Positivität von 100%; im Liquor entspricht die Positivität 16,7%. In dieser Gruppe wurden 2 Delirante und 4 Gewohnheitstrinker untersucht. Was diese Untersuchungsgruppe anbelangt, möchte ich wegen der relativ geringen Zahl der untersuchten Fälle keine Bemerkung hinzufügen.

Die ergänzten Aldehydreaktionen führten uns zur Überzeugung, daß das Erscheinen des Urobilinogens im Urin allein von der Dauer der Alkoholvergiftung abhängig ist. Je länger der Abusus fortdauert, desto sicherer können wir Urobilinogen im Harne nachweisen, und im allgemeinen fällt die Probe desto intensiver aus. Relativ früh erscheinendes Delir geht mit schwächeren Reaktionen einher als jene Fälle des Alcoholismus chronicus, wo die Alkoholtoleranz viele Jahre dauerte. Und das ist auch einleuchtend, da hier länger dauernde Leberschädigung vorliegt. Wir haben sogar beobachtet, daß jene Delirfälle, welche erst nach kurzem Alkoholmißbrauch entstanden, im Urin kein Urobilinogen aufweisen. Dieser Umstand kann die Tatsache erklären, daß bei 11% der Deliranten Urobilinogen nicht nachgewiesen wurde. Daß bei Gewohnheitstrinkern ohne jegliche psychischen Erscheinungen Urobilinogen im Harne erscheint, beweisen auch die Untersuchungsergebnisse von *Suckow*, der bei 13 von 22 Nichtdeliranten Urobilinogenurie feststellte (59%), also in bedeutend höherer Prozentzahl als wir. Die Unterschiede werden vielleicht dadurch erklärt, daß in unserem Material die Weintrinker überwiegen, während sich *Suckows* Material — wenn ich ihn wohl verstanden habe — aus Schnapstrinkern rekrutiert. In der folgenden Tabelle vergleichen wir die Resultate der beiden Serien.

*Verhältnisse der Urobilinogenurie.*

Krankheitsform	1919—1925			1925—1927			Insgesamt		
	Fälle	positiv	%	Fälle	positiv	%	Fälle	positiv	%
Alcoholismus chronicus .	63	20	31,7	28	15	53,5	91	35	39,3
Psychosis alcoholica . .	16	7	44,0	3	2	66,7	19	9	48,7
Delirium tremens . . . .	21	19	90,0	13	11	86,9	34	30	81,2
Alkoholepilepsie . . . .	5	—	0	1	—	0	6	—	0
Insgesamt . . . . .	105	46	43,8	45	28	60,9	150	74	49,0

Die in dieser Untersuchungsreihe gewonnenen Resultate sind schon ziemlich nahe zu *Suckows* Werten. Wenn wir die Prozentzahlen der zwei Untersuchungsreihen miteinander vergleichen, so sehen wir, daß erhebliche Differenzen nicht bestehen. Die Ergebnisse hängen auch selbstverständlich vom Untersuchungsmaterial ab, weil, wenn wir nicht zu chronische Trinker zur Untersuchung bekommen, wir bessere Resultate erhalten. Hier muß noch berücksichtigt werden, daß die Gewohnheitstrinker infolge Gastritis alcoholica, Darmstörungen usw. im allgemeinen unterernährt sind, verschiedene Stoffwechselstörungen und Acetonämie zeigen können, was — wie diesbezügliche Untersuchungen beweisen — ebenfalls zur Urobilinogenurie führen kann. Wenn der Ernährungszustand während der Entziehung sich bessert, werden auch die Stoffwechselstörungen beseitigt und die Urobilinogenurie hört auf. So stehen wir einem *Circulus vitiosus* gegenüber. Es ist wohl bekannt, daß während der Entziehung und nach Aufhören des Delirs die Obstipation weicht, die Diurese beginnt usw. Kurz, wir müssen in der Urobilinogenfrage die enteralen und allgemeinen Stoffwechselvorgänge auch berücksichtigen.

Unsere Untersuchungen wurden endlich mit den Serumbilirubinbestimmungen nach *Hijmans van den Bergh* ergänzt. Das war um so eher erwünscht, weil in der ersten Untersuchungsreihe nur 7 Gewohnheitstrinker untersucht wurden. Diesmal gelangten 12 Gewohnheitstrinker ohne psychische Symptome und zwar: 1 Psychotiker und 9 Delirante zur Untersuchung. In der ersten Bestimmungsreihe erzielten wir eine 100proz. Positivität. Diesmal fanden wir unter 22 Alkoholikern nur einmal normalen Bilirubinwert im Serum, was einer Positivität von 95,5% entsprechen würde. Bei *Pohlisch* ist eine Positivität von 97,3% verzeichnet. So finden wir eine auffallende Übereinstimmung zwischen seinen und unseren Ergebnissen. Die Minimalwerte schwanken zwischen 0,55 und 0,75 mg in 100 ccm Serum; die Höchstwerte überschreiten kaum 3 mg. Bei Gewohnheitstrinkern ohne psychische Erscheinungen lagen die Bilirubinwerte in 100 ccm Serum gewöhnlich zwischen 1—2 mg, bei Deliranten zwischen 2—3 mg. Die Höchstwerte wurden während des Deliriums gefunden. Bei *Pohlisch* finden wir im Gegensatz zu unseren Resultaten bedeutend höhere Bilirubinwerte. Er fand nämlich bei schweren alkoholischen Erkrankungsformen Bilirubinwerte in 100 ccm Plasma von 3—4 mg und im Delir Werte zwischen 4—6 mg. Die Differenzen sind nur darauf zurückzuführen, daß, während meine Untersuchungen im Serum, jene von *Pohlisch* im Plasma ausgeführt wurden. Der Blutbilirubinspiegel sinkt nach dem Delirium ebenso wie bei chronischen Trinkern nur allmählich. Nach Wochen des abgeklungenen Delirs sind noch ausgesprochen pathologische Bilirubinwerte zu finden. Ich stimme mit *Pohlisch* in der Frage durch-

aus überein, daß die höchsten Bilirubinwerte bei Deliranten zu finden sind. Ein zweiter Unterschied zwischen unserem und seinem Material ist, daß *Pohlisch* vorwiegend Schnapstrinker zu untersuchen Gelegenheit hatte. Scheinbar werden die Leberfunktionen durch Fuselöle der Schnäpse eher beeinflußt als durch die ungarischen Weine. Branntwein verursacht scheinbar tiefgreifende und rascher auftretende Leberfunktionsstörungen. Es steht fest, daß, je schwerer die Leberveränderungen sind, um so schneller das Delir ausbricht. Das Symptomenbild zeigt sich um so bunter, die Halluzinationen massenhafter, desto schwerer die Stoffwechselstörungen sind. Die Stoffwechselstörungen spielen also scheinbar eine, wenn auch nicht sicher pathogenetische, doch bedeutende Rolle in der Pathogenese des Delirs.

Zusammenfassend können wir also sagen, daß wir in jeder Erscheinungsform der chronischen Alkoholvergiftung in hoher Prozentzahl Leberfunktionsstörungen finden, welche bei der Alkoholpsychose und in dem Delir gleichfalls hochgradig sind. Ein prinzipieller Unterschied zwischen Delir und Alkoholpsychose scheint nur in einem Punkte zu bestehen. Nämlich nach Abklingen des Delirs können wir stufenweise die Abnahme der Störungen beobachten, während die Psychosen ständig hochgradige Störungen aufweisen. In dem Delir müssen wir das allmähliche Zunehmen der Stoffwechselstörungen annehmen, so lange, bis das Z.N.S. plötzlich vergiftet wird; hingegen sei bei Psychosen eine ständige Vergiftung der nervösen Elemente anzunehmen. Bei Gewohnheitstrinkern werden die Stoffwechselstörungen immer wieder intensiver, so daß die Widerstandsfähigkeit des Z.N.S. allmählich geringer wird und so ein *Locus minoris resistentiae* für die weitere Alkoholwirkung und für die Endotoxine geschaffen wird. Da ungefähr in 11% im Delir keine Stoffwechselstörungen zu finden sind, müssen wir diese Formen als rein endogen bedingte anblicken. Die Endogenität äußert sich in 2 Richtungen, und zwar in angeborener Abiotrophie des Z.N.S. und in abnormer Intoleranz gegen Rauschgifte. Eine unbedingte Trunksucht muß nicht in jedem Falle vorhanden sein, weil psychische Erscheinungen auch bei Gelegenheitstrinkern und mit pathologischen Räuschen reagierenden Dipsomanen auch zu finden sind. Eine Resistenzabnahme des Z.N.S. kann auch durch anatomische Veränderungen verursacht sein; so verlieren die Trinker mit *Pachymeningitis alcoholica* bald ihre Toleranz und fallen den Gefahren des Delirs anheim. Zwischen *Alcoholismus chronicus*, Delir und Alkoholpsychose bestehen in stoffwechselpathologischer Hinsicht nur quantitative Differenzen. Determinierende Faktoren bei Zustandekommen des klinischen Krankheitsbildes sind geringere Resistenzfähigkeit des Z.N.S., Rauschgift und Stoffwechselstörungen, welche letztere als allgemein toxische Wirkung des Alkohols aufgefaßt werden müssen. Es scheint, daß bei Alkohol-

psychosen die konstitutionellen, bei dem Delir die konditionellen Momente überwiegen. Daß die Stoffwechselstörungen durch Leberschäden entstehen, möchte ich mit folgender Analogie beleuchten: *Man* und *Magath* bewiesen, daß nach Leberexstirpation bei Hunden der Bilirubinspiegel im Blute steigt. Wir müssen demnach annehmen, daß auch bei den Gewohnheitstrinkern die erhöhten Bilirubinmengen infolge einer Leberschädigung in den Kreislauf gelangen. *Bergmann* konnte in pathologischen Rauschzuständen die vorübergehende Störung der Leberfunktionen beobachten. Derselbe fand, daß bei akuter sowie chronischer Alkoholvergiftung nach Bilirubineinspritzung eine verzögerte Ausscheidung respektive Retention regelmäßig vorkommt. Wir müssen auch daran denken, daß, wenn irgendwelche Infektionen oder Intoxikationen die Leber schädigen, die Delirbereitschaft gesteigert wird. So möchte ich das Entstehen des Delirs nach Pneumonie, Influenza oder dergleichen — Leberparenchym schädigenden — Krankheiten vorstellen.

Zuletzt möchte ich einige Bemerkungen über die Disposition der Gewohnheitstrinker hinzufügen. In *Rosenfelds* Arbeit: „Über Alkoholpsychosen“ ist zu lesen: „Auch der Zustand und die Reaktionsweise des vegetativen Nervensystems wird vielleicht von Bedeutung sein, in welcher Weise der gesamte Organismus auf den Alkohol reagiert, wie weit er widerstandsfähig ist oder nicht und welche klinischen Erscheinungen im Verlaufe der Süchtigkeit zustande kommen. Wir wissen, daß die verschiedenen Abschnitte der autonomen Systeme bei „demselben Menschen verschieden empfindlich gegen Rauschgifte sein können.“ Unter dem Einfluß der zitierten Meinung durchmusterte auch ich meine vegetativen Untersuchungen bei Geistes- und Nervenkranken<sup>1)</sup> und fand folgendes: Untersucht wurden 23 Gewohnheitstrinker, davon boten sämtliche rasch auftretenden und intensiven Dermographismus. Oft hatten wir Gelegenheit, Sergentsche blasse Streifen zu beobachten. Wir sahen gelegentlich bei abgeschwächter dynamometrischer Kraft hochgradige idiomuskuläre Schwellbildung. Die Klage einer hochgradigen Muskelschwäche bestand fast in jedem Falle. Wir hatten Gelegenheit, perveres kardio-bulbäres Symptom zu beobachten, wo bei Auslösen des Aschnerschen Phänomens eine Tachykardie statt Bradykardie sich zeigte. Vaguskompression war stets wirkungslos. In 11 Fällen konnten wir auch positiven Solarreflex beobachten. In 7 Fällen trat nach Adrenalineinspritzung (1 mg Tonogen intramuskulär) Adrenalinglykosurie ein. In 3 Fällen bestand positive Ehrmann-Löwysche Reaktion. Aus *Suckows* Arbeiten geht ebenfalls hervor, daß im Blutbilde der Gewohnheitstrinker Verschie-

<sup>1)</sup> Funktionsprüfung des vegetativen Nervensystems bei Geistes- und Nervenkranken usw. *Orvosi hetilap* 65, Nr. 22/23. 1921.

bungen auftreten können. Wir sehen aus den angeführten, daß bei Gewohnheitstrinkern auch im vegetativen Nervensystem Gleichgewichtstörungen vorkommen können. Wir können nun sagen, daß das vegetative Nervensystem beiden Komponenten entsprechende Störungen aufweist. In unseren Erwägungen soll daher auch der aktuelle Zustand des vegetativen Nervensystems berücksichtigt werden.

Das Ins-Auge-Fassen der angeführten Verhältnisse der Konstitutionsforschung und die erweiterte Kenntnis der Stoffwechselstörungen der Gewohnheitstrinker werden — wie ich glaube — unsere Kenntnisse in der Delirfrage fördern und in den Pathomechanismus des alkoholischen Delirs sowie in die Halluzinosen infektiösen und toxischen Ursprunges einen besseren Einblick gewähren.

---

#### Literaturverzeichnis.

- Bergmann*: Klin. Wochenschr. 6. Jg., Nr. 17. 1927. — *Bostroem*: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. 68. 1921. — *Büchler*: Orvosi hetilap 1921, Nr. 22/23; 1923, Nr. 16; 1924, Nr. 48 und Nr. 49; 1925, Nr. 12; Gyógyászat 1925, Nr. 9 und 13; Monatsschr. f. Psychiatrie u. Neurol. 57. 1924; 58. 1925; 63. 1927; Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. 73, H. 5. 1925; 77, H. 4. 1926; Fermentforschung 8. 1925; Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1927, Nr. 2. — *Hauptmann*: Klin. Wochenschr. Jg. 4, Nr. 27 und 34. 1925. — *Keeser*: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 113. 1926. — *Pohlisch*: Monatsschr. f. Psychiatrie u. Neurol. 62. 1926. — *Rosenfeld*: Klin. Wochenschr. Jg. 6, Nr. 13. 1927. — *Suckow*: Monatsschr. f. Psychiatrie u. Neurol. 62. 1926.
-