

(Aus der Provinzial-Heil- und Pflegeanstalt Düsseldorf-Grafenberg und der Psychiatrischen Klinik der Medizinischen Akademie Düsseldorf [Direktor: Prof. Dr. *Sioli*.])

## Das Blutbild des Morphinisten.

Von  
Max Rinkel.

Mit 15 Textabbildungen.

(Eingegangen am 27. Februar 1933.)

Die Problematik des Morphinismus, der durch die Jahrzehnte hindurch mehr unter allgemein psychiatrischem, psychologisch-analytischem, forensischem und sozial-hygienischem Gesichtswinkel in zahlreichen Arbeiten beschrieben und eingehend durchforscht wurde, hat etwa seit dem letzten Dezennium insofern eine Wandlung erfahren, als mehr als bislang biologische Fragestellungen in den Blickpunkt der Forschung rückten und auf der Basis klinischer und experimenteller Beobachtungen der Versuch gemacht wurde, das biologische Geschehen im Organismus sowohl bei der chronischen Morphiumvergiftung wie auch in der Periode der Morphiumabstinenz in seinen Einzelkomponenten zu erfassen. Aus den immerhin noch nicht sehr zahlreichen Arbeiten dieser Forschungsrichtung hebt sich eine Gruppe heraus, nämlich diejenige, die das Blut zum Angriffs- und Ausgangspunkt der Untersuchung machte. Aus den Ergebnissen dieser speziellen Arbeiten, von denen im folgenden nur einige als Beispiele genannt seien, lassen sich 3 Reihen der angewandten Methoden unterscheiden: physikalische, chemische und serologische Untersuchungsreihen.

*Koopmann* untersuchte die Viscosität des Blutes bei morphinisierten Tieren und fand eine Verminderung der Viscosität ohne Veränderung des Zellblutbildes und des Hämoglobingehaltes. *P. Sollier* und *Morat* stellten eine Verzögerung der Gerinnbarkeit fest. Veränderungen der Senkungsreaktion wurden von *Suo* und *Stern-Pieper* gefunden in dem Sinne, daß die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit beim Morphinisten (auch morphinisiertem Hund) in der Gewöhnungsphase sich als beschleunigt erwies und in der Entziehung kontinuierlich zurückging. Der Blutzucker wurde von einer Reihe von Autoren untersucht, deren Ergebnisse jedoch nicht einheitlich sind. *Koopmann* fand eine Verminderung des Zuckerstoffwechsels beim Morphinismus, *Anton* und *Jacobi* eine Hyperglykämie. Plötzliches Ansteigen des Blutzuckers nach einer Morphiuminjektion beim Hunde und schnelles Absinken bis zu einem Werte, der sich etwas über der Norm hält, fanden *Plaut* und *Pierce*, die bei der Entziehung ein langsames Ansteigen des Zuckerspiegels bis

zum Ende der 1. Woche feststellten, dann nach einer steilen Zacke die Rückkehr zur Norm sahen. Erhöhte Glykämiewerte bei Nüchternen waren das Untersuchungsergebnis von *Puca*, während Hypoglykämie von *Quaranta* beobachtet wurde. Von besonderer Bedeutung sind die Untersuchungen des Säurebasengleichgewichts, die unter anderem von *Hollo* und *Wuth*, *Susanna*, *Puca*, *Gauß* u. a. vorgenommen wurden, indessen ebenfalls nicht zu einheitlichen Ergebnissen führten. Während *Puca* eine beträchtliche Verminderung des Blutkalks im Stadium der Gewöhnung fand, sah *Gauß* keine ausgesprochene Wirkung beim Menschen. Auch *Susanna* fand eine Abnahme der Alkalireserve mit Auftreten einer Azidosis bei der Gewöhnung. *Nishigishi* dagegen in der Gewöhnungsphase konstante und normale, in der Abstinenz schwankende Werte. Schließlich sei noch die Herabsetzung des Komplementärvermögens beim Menschen und Meerschweinchen erwähnt, die *Puca* feststellte und auf spezifische Einwirkungen des Morphiums auf die Kolloidität des Serums zurückführte.

Aus dieser kurzen, auf Vollständigkeit keinen Anspruch erhebenden Zusammenstellung bisher vorliegender Untersuchungsergebnisse am Blut von Morphinisten oder morphinisierten Tieren, ergibt sich die auffallende Feststellung, daß den morphologisch-cellulären Veränderungen des Blutes beim Morphinismus in der Gewöhnungs- und Entziehungsphase kaum oder nur wenig Beachtung geschenkt wurde. *Koopmann* erwähnt zwar einmal das Zellblutbild und den Hämoglobingehalt als nicht verändert bei seinen Untersuchungen über die Viscosität des Blutes, aber erst in neuester Zeit wurden die cytologischen Veränderungen des Blutes, und zwar von japanischer Seite, zum Gegenstand der Untersuchung gemacht und schließen sich als vierte, morphologisch-celluläre Untersuchungsreihe den eingangs erwähnten 3 Reihen von Untersuchungen, die am Blute von Morphinisten vorgenommen wurden, an.

*Nishigishi* erwähnt eine qualitative und quantitative Abweichung der Leukozytenbilder und faßt sie auf als ein Reizphänomen im lymphatischen und myeloischen System. *Suo Masasue*, dessen japanische Originalarbeit uns, ebenfalls wie die von *Nishigishi*, nicht zugänglich war, so daß wir uns nur auf die kurzen deutschen Autoreferate der Autoren stützen können, untersuchte die Senkungsgeschwindigkeit sowie das rote und weiße Blutbild beim Morphinisten und experimentell an morphinisierten Hunden, und zwar in der Phase der Gewöhnung und der Abstinenz. Er fand, daß das Blut der Morphinisten verglichen mit Nichtmorphinisten niedrige Erythrocytenwerte aufweise, welche das Bestehen einer echten Anämie vermuten lassen. In bezug auf die weißen Blutzellen fand er bei Morphinisten und an Morphin gewöhnten Hunden eine Leukocytose, die auf Vermehrung der Lymphocyten und der polynukleären Neutrophilen beruht, wobei die Anzahl der Lymphocyten prozentual größer als die der anderen Leukocyten ist. In der Abstinenzperiode kommt es nach den Untersuchungen dieses Autors zur Vermehrung der Leukocyten, welche vor allem die polynukleären Neutrophilen betrifft. Die Senkungsreaktion fand er in der Gewöhnungsphase beschleunigt und in der Periode der Entziehung verlangsamt.

Bei diesem Mangel an ausführlicheren Publikationen über das Blutbild des Morphinisten, insbesondere während der Entziehung, erscheint es berechtigt, diese Lücke in der Literatur durch die Mitteilung des Ergebnisses unserer Untersuchungen über die Veränderungen der cellulären Blutverteilung beim Morphinismus auszufüllen. Wir wurden zu diesen

Untersuchungen, die mein Chef, Herr Prof. Dr. *Sioli*, gemeinsam mit mir in der ursprünglichen Absicht pharmakodynamischer Prüfung des vegetativen Nervensystems begann, durch die auffallende Feststellung einer nicht unerheblichen Vermehrung der eosinophilen Zellen im Blut bei Entziehungskuren von Morphinisten angeregt. Es leitete uns bei unseren weiteren Untersuchungen auch die Überlegung, daß die bei Entziehungskuren auftretenden biologischen Veränderungen, die sich bekanntlich in dem Auftreten der nicht selten stürmisch verlaufenden somatisch-vegetativen Störungen entäußern, Erscheinungen auch von seiten der hämatopoetischen Organe machen dürften, die sich in der quantitativen und qualitativen Verteilung der Blutzellen manifestieren müssen.

Das Material, das unseren seit etwa 2 Jahren regelmäßig ausgeführten Untersuchungen zugrunde liegt, hat sich seit unserer ersten Publikation noch um einige weitere Fälle vermehrt und besteht bisher aus 22 Fällen von Morphinisten, bei denen wir in 29 Entziehungskuren Untersuchungen des Blutbildes vornehmen konnten. Es soll hier nicht besonders ausgeführt werden, daß eine Anzahl unserer Morphinisten, wie die weiter unten folgende Zusammenstellung einzelner Fälle zeigt, noch andere Mittel suchtmäßig gebrauchten, da es für unsere klinischen Untersuchungen darauf ankam, das Blutbild, insbesondere den klinischen Ablauf der Entziehung im Blute der Rauschgiftsüchtigen, so wie sie uns eingeliefert werden, zu erfassen. Hierbei ergab sich uns zunächst eine Schwierigkeit insofern, als wir nur in einzelnen Fällen, wo es die besonderen Umstände erforderten, das Blutbild in der Gewöhnungsphase des Morphinismus erfassen konnten bei der in unserer Klinik allgemein üblichen Methode der radikalen plötzlichen Entziehung von Morphin, sofern nicht klinische Gründe dem widerraten; denn bei der Notwendigkeit von Nüchternblutuntersuchungen, die wir, um Vergleichswerte zu erhalten, regelmäßig ausführten, entfällt die erste Untersuchung frühestens auf den der Aufnahme folgenden Tag und damit schon in den Beginn der Abstinenz. Aber auch für die Untersuchung in der Gewöhnungsphase muß hervorgehoben werden, daß es sich ja niemals um eine gleichmäßige Sättigung des Organismus mit Morphin handelt, sondern auch in der Periode der Gewöhnung Entziehungserscheinungen normalerweise vorkommen, die den Morphinisten immer wieder zur Spritze greifen lassen. Wenn wir also auch in einigen Fällen, bei denen es die besondere Lage des Falles erforderte, den Angaben der Morphinisten entsprechend die gleiche Menge Morphin und zu den gleichen Zeiten wie bisher gewohnt, einige Tage lang gaben, so schließt das nicht aus, daß die Nüchternblutentnahme schon unter Anzeichen von Abstinenz erfolgte, auch wenn dieselben klinisch noch nicht manifest waren. Andererseits können die Untersuchungsergebnisse am ersten Tage der Abstinenz noch keine konstanten Werte ergeben und damit schon ein einheitliches Verhalten des Beginns der Abstinenz bedeuten, weil bekanntlich die Morphinisten in einem unter sich sehr verschiedenen Stadium des Morphiumhunders oder der Morphiumsättigung zur Aufnahme kommen. Wir nehmen sie indessen mit allem Vorbehalt als den Ausgangspunkt für die uns besonders interessierende Frage des Ablaufs der Blutbildveränderungen während der Abstinenz.

Neben diesen Untersuchungen führten wir auch eine Reihe von Untersuchungen der Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen nach der Methode von *Westergreen* und einige orientierende Blutzuckerbestimmungen nach *Creelius-Seifert* aus, auf die wir indessen nicht näher eingehen wollen, da wir im allgemeinen die in der Literatur bereits vorliegenden Ergebnisse mehr oder minder bestätigen konnten.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen des Blutbildes der Morphinisten lassen sich ohne weiteres in 2 Gruppen einteilen: 1. Das Blutbild in der Gewöhnungsphase und 2. das Blutbild und sein Ablauf in der Periode der Abstinenz.

In der *Phase der Gewöhnung* an das Morphin ergab die Untersuchung, die wir, wie oben dargelegt, nur in einzelnen wenigen Fällen ausführen konnten, in bezug auf das *Hämoglobin* Werte zwischen 86,9 % und 97,6 % (Autenrieth). Die *roten Blutkörperchen* waren durchgehend leicht vermehrt mit Werten, die zwischen 5 520 000 und 7 120 000 schwankten; dementsprechend errechnete sich ein Färbeindex von 0,6—0,8.

Wir fanden also durchschnittlich höhere Werte an Erythrocyten und stellen fest, daß unsere Ergebnisse mit den Angaben von *Suo Masasue* insofern nicht übereinstimmen, als dieser Autor niedrige Erythrocytenwerte angibt, die ihn die Vermutung des Bestehens einer echten Anämie aussprechen lassen. Auf Grund unserer Befunde, die allerdings noch an einem größeren Material erhärtet werden müßten, würde man zu einer anderen Auffassung kommen. Wenn wir die bis zu 10 %  $\pm$  des Mittelwertes nicht selten auftretenden, individuellen, zum Teil konstitutionell bedingten physiologischen Schwankungen der Erythrocytenzahlen ausschließen, so wird man zunächst wohl zur Erklärung an eine Eindickung des Blutes durch Flüssigkeitsverluste denken, die sich klinisch durch die auffallend trockene und lederartige Haut der Morphinisten zu manifestieren scheint. Andererseits ist es bei den Literaturangaben einer Azidose bei chronischem Morphinismus nicht unbegründet, diese Polyglobulien als toxische aufzufassen, die bekannt sind bei der CO-Vergiftung und bei Azidose von *Detré* beschrieben wurden.

Die *Leukocytenzahlen* hielten sich, sofern nicht spezifische Grundkrankheiten vorlagen, im Rahmen normaler Werte, wenn auch an der oberen physiologischen Grenze, etwa um 8000 herum. Qualitativ ergab die Differenzierung der Leukocyten bei relativ normalen Neutrophilenwerten eine mäßige Lymphocytose, die einen Wert von 33 % Lymphocyten allerdings nicht überschritt. Eosinophile fanden wir stets in der Norm, zwischen 2 % und 3 %, ebenso zeigten die Monocyten keine charakteristischen Veränderungen. Es scheinen also diese Befunde in etwa mit denen von *Suo* übereinzustimmen.

Das *rote Blutbild in der Abstinenz* zeigte ein allmähliches Zurückgehen der Erythrocytenzahl auf Normalwerte bei nicht wesentlich sich änderndem Hämoglobin, so daß der Färbeindex auf den Normalwert von 0,9 anstieg.

Bemerkenswerte Ergebnisse zeitigte die Untersuchung des *weißen Blutbildes*. Der Erörterung dieser Befunde muß die Tatsache vorangestellt werden, daß eine Gruppe unserer Morphinisten neben dem chronischen Morphiummißbrauch an einer spezifischen Grundkrankheit,

wie z. B. Tuberkulose der Lungen, Tabes dorsalis oder an Abscessen litt. Schalten wir zunächst diese durch Komplikationen gekennzeichnete Gruppe unserer Fälle aus, so ergibt sich für den *Beginn* der Abstinenz, als deren erster Tag bei radikaler und plötzlicher Entziehung der auf die Aufnahme folgende Tag anzusehen ist, in der Mehrzahl der Fälle eine nicht unbeträchtliche Vermehrung der Leukocyten, die die Zahl von 12 000 gelegentlich noch überschreiten.

Die qualitativen Verhältnisse des weißen Blutbildes werden am besten an Hand von Streupunktkurven (vgl. Abb. 2—5) beschrieben, die so ausgeführt sind, daß jeder Untersuchung ein Punkt bei unkomplizierten Fällen oder ein Kreuz entspricht, sofern es sich um einen Fall mit Komplikation handelt. Danach zeigt die Kurve der Eosinophilen, daß 6 von 11 der Gruppe unkomplizierter Fälle eine Verminderung der Eosinophilen auf 0—1% aufweisen, 2 Fälle hatten 2% Eosinophile und 3 Fälle noch Normalwerte von 3—3,5% Eosinophile. Höhere Eosinophilenwerte über 4% fanden wir nur in Ausnahmefällen, z. B. bei rückfälligen Morphinisten, die kurz vorher eine Entziehungskur durchgemacht hatten. Hierbei sei der Fall 1 erwähnt, der kurz nach der Entziehung, in Dilaudid rückfällig wurde und schon bei der Aufnahme einen Eosinophilenwert von 15% aufwies. Bei diesem Patienten, der eine längere Reise hinter sich hatte, bestanden gleichzeitig Durchfälle, die wir als nichtinfektiöse, sondern als vegetative Störung in der Abstinenz auffaßten, nachdem wir auch Wurmeier ausschließen konnten.

In bezug auf die Neutrophilen und Lymphocyten ergaben die Untersuchungen am 1. Entziehungstage keinen einheitlichen Status, sondern nur ein einheitlich gegensätzliches Verhalten in bezug auf die relative Zahl der Neutrophilen und Lymphocyten.

In 4 Fällen waren die Neutrophilen vermehrt auf 79—86%, bei den übrigen Fällen bis auf 50% vermindert. Gegensätzlich verhielten sich die Lymphocyten, die in 5 Fällen vermindert waren und bis zu einem Wert von 9% herabsanken. In den übrigen Fällen bestand eine Vermehrung, die einen Wert bis 36% erreichte. Unter den Neutrophilen sind mitgezählt die stabkernigen Neutrophilen und Jugendformen, die in ihrem selbständigen Verlauf eindeutige Veränderungen nicht aufwiesen.

Unter den Monocyten überschritten nur 2 der Fälle am 1. Entziehungstage 8% und erreichten Werte bis 12 und 13%; alle anderen Fälle halten sich unter dieser Zahl, die Mehrzahl unter 6%.

Bemerkenswert sind die Ergebnisse, die sich durch die Beobachtung des *Ablaufs des Blutbildes* während der Entziehung offenbaren, wobei das leukocytäre Blutbild interessante Schwankungen durchmacht und charakteristische Gesetzmäßigkeiten aufweist. Zur Darstellung und Beschreibung dieses Ablaufes, der sich schon in den Streupunktkurven

charakteristisch kennzeichnet, scheint es uns zweckmäßig, die Ablaufkurve zunächst an einem Fall zu verfolgen, der keine Komplikationen (Abscesse, Tuberkulose, Tabes u. dgl.) aufwies:

*Fall 1.* Dr. X., Arzt, 40 Jahre alt, Zwilling, Bruder Psychopath, verschollen, sonst unbelastete Familie. Normal entwickelt, verheiratet, 1 Kind, gesund. 1929 Gallenblasenoperation, 1931 Messerstichverletzung durch Überfall, sonst nicht krank gewesen. Seit mehreren Jahren, angeblich seit 1929 rauschgiftsüchtig, nahm Morphin und Cocain, in den letzten Monaten 0,4—0,5 g täglich intravenös und Cocain 1—2 g täglich subcutan, gelegentlich Schlafmittel, vorübergehend Haschisch und Mescalin, angeblich zu wissenschaftlichen Versuchen. Patient kam zum Rauschmittelmißbrauch durch wissenschaftliche Arbeiten über Rauschgiftsucht. Bisher 2 unvollkommene Entziehungscurchen. Vom 30. 6. bis 20. 9. 32 hier Entziehung.

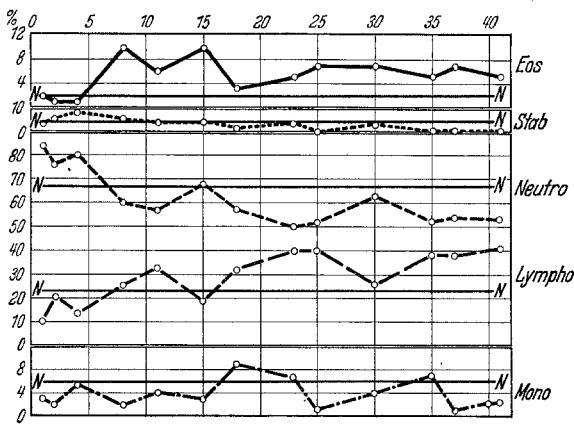


Abb. 1.

Erhält in den ersten Tagen geringe Mengen Morphin und gelegentlich Pernocton oder Somnifen. Vom 4. Tage an kein Morphin mehr. Sehr heftige Abstinenzerscheinungen psychisch und somatisch-vegetativ, die bis zum 23. 7. etwa anhalten. Von da an keine vegetativen Störungen mehr, psychisch ruhig und gehalten. Nahrungsaufnahme anfänglich gut, nimmt dann etwas ab, bleibt aber immer noch leidlich und wird alsbald wieder ausreichend gut.

Das Blutbild während der Abstinenz: Hämoglobingehalt am 2. 7. 90%, Erythrocyten 5 720 000, Färbeindex 0,9. Die Leukocyten anfänglich vermehrt (12 600), erreichen vom 15. 7. an normale Werte von 8000 und gehen auf 6200 herunter.

Das *relative Blutbild* (vgl. Abb. 1) zeigt initial geringe Eosinophilenwerte, die vom 8. Tage an eine Vermehrung bis auf 10% aufweisen und sich auf dieser Höhe mit einer kleinen Schwankung 7 Tage lang halten, sinken dann mit gelegentlichem Wiederanstiegen allmählich ab und erreichen am 41. Tage der Abstinenz 5%. Die Neutrophilen sind anfänglich stark vermehrt und erreichen einen Wert von 89%, sinken dann allmählich, unter mehrfachen Anstiegen, unter die durchschnittliche Normalzahl. Die Lymphocyten dagegen erheben sich aus einer initialen relativen Lymphopenie von 10% unter mehrfachen, den Neutrophilen entgegengesetzten Schwankungen, über die durchschnittliche Norm zur

relativen und absoluten Lymphocytose, die am 41. Tage noch einen Wert von 40 % aufweist. Durch das gegensätzliche Verhalten der Neutrophilen- und Lymphocytenerkurve entsteht ein Bild, das man mit dem einer mehrfach gespreizten Gitterschere vergleichen kann.

Die Monocyten zeigen ebenfalls einen, wenn auch weniger charakteristischen Verlauf in Schwankungen, wobei es zu einem gelegentlichen Überschreiten der normalen Werte kommt.

Wesentlich im Zusammenspiel der Zellkurven erscheint uns die Feststellung, daß der Neutrophilenaeme ein Tief der Eosinophilen entspricht, und daß anfänglich mit dem Absinken der Neutrophilen und parallel dem Anstieg der Lymphocyten ein Ansteigen der Eosinophilen einhergeht.

Fast alle unsere Fälle zeigen diesen im Prinzip gleichen Ablauf der initialen Eosinopenie und darauf folgenden Vermehrung der eosinophilen Zellen bis zur mehr minder ausgesprochenen Eosinophilie innerhalb der ersten 4 Wochen, der Neutrophilie und Lymphopenie im Anfang mit den sich anschließenden mehrfachen Schwankungen lymphocytärer und neutrophiler Phasen bis zu einer Schlußlymphocytose und der mehrfachen Schwankungen einer leichten Monocytose. Auch in den Streupunktkurven kommt dieser Ablauf deutlich zum Ausdruck. Insbesondere zeigt die Kurve der Eosinophilen (Abb. 2) diese Zellform in den ersten Tagen mehr vermindert und dann über die Durchschnittsnorm sich erhebend, in kleineren Schwankungen verlaufend und in einzelnen Fällen noch gegen den 60. Entziehungstag die Norm nicht erreichend.

Ebenso zeigt die Streupunktkurve der Neutrophilen und Lymphocyten (Abb. 3 und 4) den charakteristischen Ablauf, der insbesondere noch dadurch gekennzeichnet ist, daß etwa vom 22. Tage an die Neutrophilen die durchschnittliche Normalzahl kaum noch erreichen, sondern fast ausschließlich unter der Norm bleiben, während umgekehrt die Lymphocyten von diesem Zeitpunkt an die Norm überschreiten und diese Tendenz beibehalten, soweit wir es verfolgen konnten, bis zum 60. Entziehungstage.

Aus dem Verhalten der Monocyten (Abb. 5) haben wir charakteristische Gesetzmäßigkeiten des Verlaufs nicht ableiten können, wir sehen sie in fast gleicher Zahl über und unter der Norm verlaufen, mit gelegentlichen Schwankungen und leichteren Monocytosen.

An einer Auswahl von Einzelfällen soll dieser charakteristische Ablauf der Blutbildschwankungen während der Abstinenz noch im besonderen gezeigt werden:

*Fall 2.* Patient A., 37 Jahre, Metzger, normal entwickelt, als Kind Masern, 1923/24 Blinddarmoperation, sonst nie krank. Keine erbliche Belastung. Seit vielen Jahren Morphinmißbrauch. Mehrfache Entziehungskuren, in der hiesigen Anstalt 5 Entziehungen. Letzter Aufenthalt 25. I. bis 19. 8. 32. Hat am Vortage 0,06 Morphin subcutan gespritzt. Plötzliche und radikale Entziehung. Sehr milde Entziehungserscheinungen, die schon nach 5 Tagen abgeklungen sind.

Das Blutbild: Am 1. Abstinenztag Hämoglobin 73%, Erythrocyten 4 420 000, Färbeindex 0,83, Leukocyten 9000. Das relative weiße Blutbild (Abb. 6) zeigt

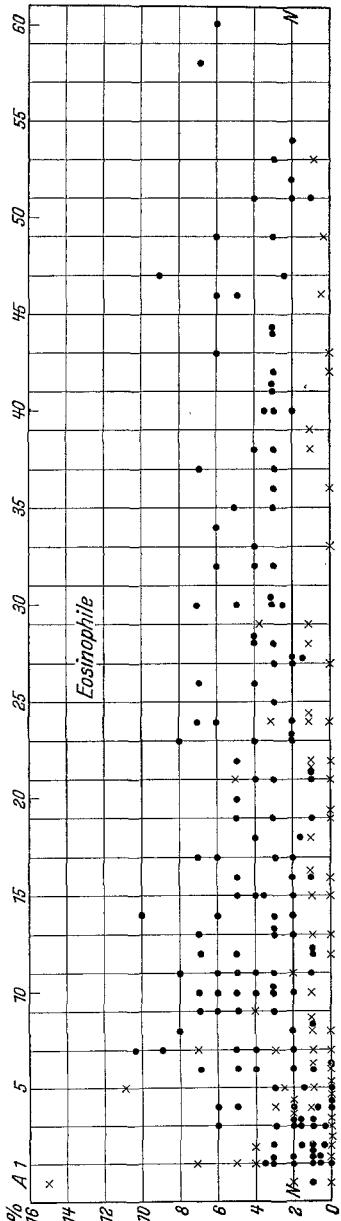


Abb. 2.

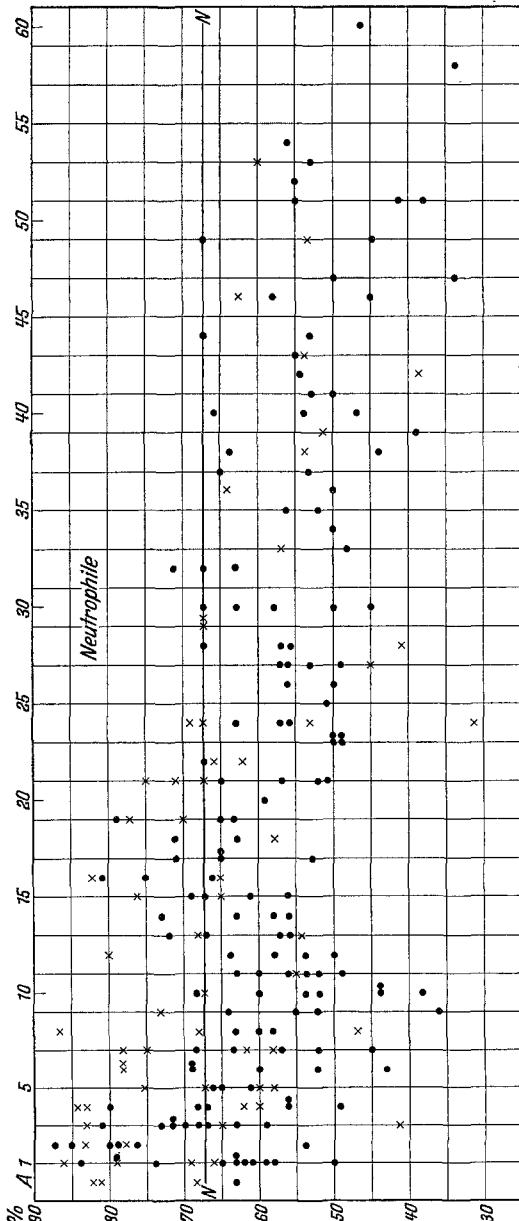
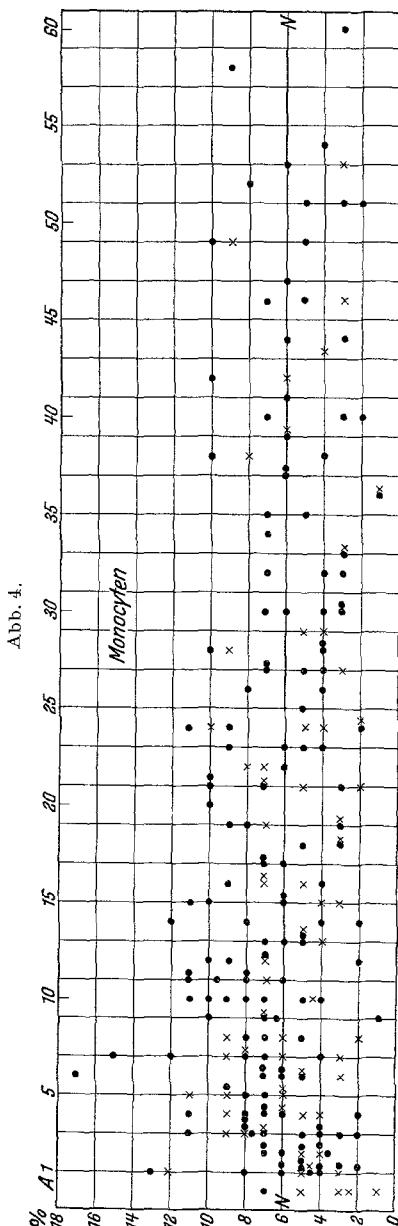
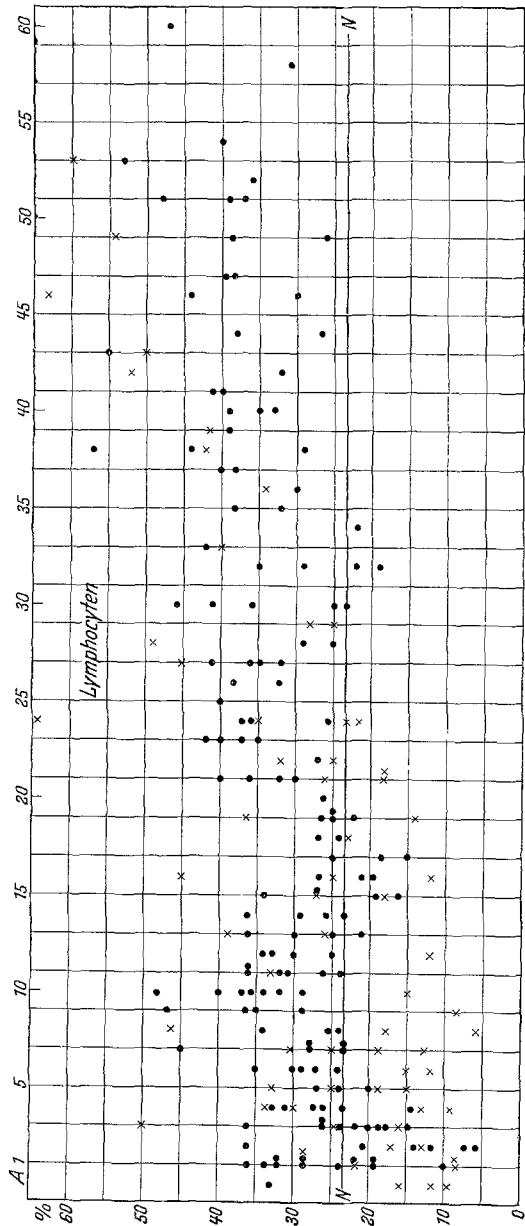


Abb. 3.

initial normale Eosinophile, die etwa am 9. Tage die Norm überschreiten und 10 Tage leicht vermehrt bleiben, dann allmählich absinken auf 1%. Die Neuto-

philien, anfangs um die Norm schwankend und dieselbe nur um weniges überschreitend, sinken allmählich unter die Norm ab, die sie am 19. Tage noch einmal



überschreiten, um dann zur Durchschnittsnorm zurückzukehren. Entsprechend gegensätzlich das Verhalten der Lymphocyten, die mit einer leichten Vermehrung

beginnen, dann kurz abfallen, am 9. Tage die ursprüngliche Höhe nur gering überschreiten und in den nächsten 14 Tagen mit einer kleinen Schwankung die Norm erreichen. Monocyten anfänglich leicht ansteigend, sinken mit dem 19. Tage unter die Norm, die sie indessen alsbald erreichen.

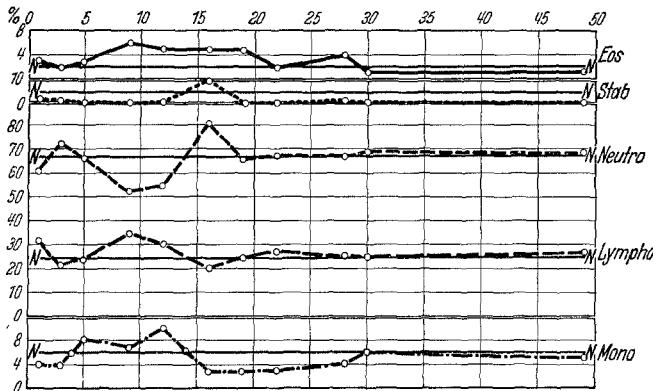


Abb. 6.

*Fall 3.* Patient Dr. D., Arzt, 41 Jahre alt, verheiratet, aus unbelasteter Familie, früher 1919 Lungentuberkulose, seit dieser Zeit Morphinist, nahm auch Dicodid, Eukodal u. a. Mehrfache Entziehungskuren. Nahm zuletzt bis zu 15 Ampullen Morphin subcutan. Von seiten der Lungen jetzt keine Erscheinungen. Plötzliche und radikale Entziehung. Blutuntersuchung vom 11. Entziehungstage an

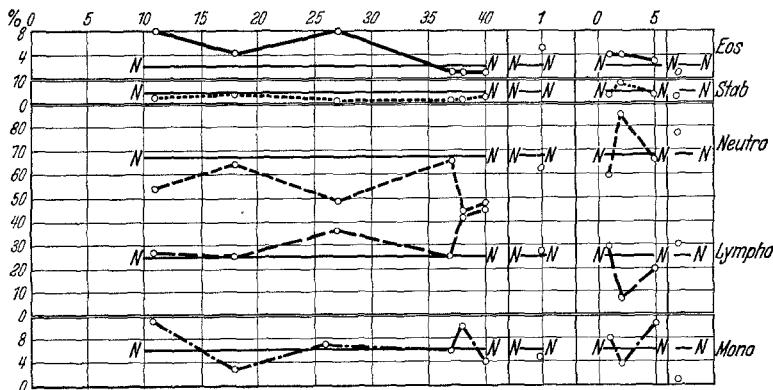


Abb. 7. Kurven von 4 Aufnahmen in der Anstalt.

(Abb. 7). Mäßige Eosinophilie bis 8%, in Schwankungen allmählich abfallend. Neutrophile, bereits unter der Norm, verlaufen noch in Schwankungen weiter fallend. Lymphocyten umgekehrt sich verhaltend, Monocyten uncharakteristisch.

*Fall 4.* Patient H., Arbeiter, 46 Jahre, verheiratet, 1913 Suicidversuch, der zum Verlust des rechten und Schwachsichtigkeit des linken Auges führte. Seit dieser Zeit Morphinist. Mehrfache Entziehungskuren, zuletzt 18. 8. bis 11. 11. 31 hier. Nahm täglich 0,2 g Morphin subcutan, in 10 Spritzen auf den Tag verteilt. Plötzliche und radikale Entziehung, sehr milder Verlauf.

Blutbild (Abb. 8): Initiale Hyp- bis Aneosinophilie. Eosinophile erheben sich vom 12. Tage an über die Norm und erreichen am 17. Tage 6%, von da an allmähliches Absinken zur durchschnittlichen Norm, die gering überschritten bleibt. Neutrophile anfänglich unter der Norm und noch weiter sinkend, erheben sich

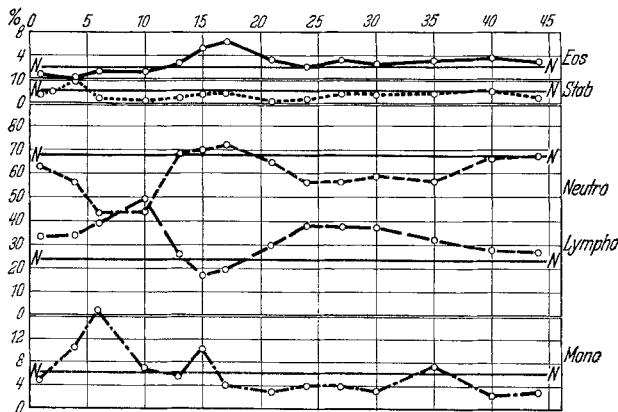


Abb. 8.

vom 12. Tage an wenig über die Norm, um alsbald wieder unter die Norm zu sinken, die sie mit dem 40. Tage wieder erreichen. Entgegengesetztes Verhalten der Lymphocyten. Beide Kurvenbilder sind durch die erheblichen Ausschläge charak-

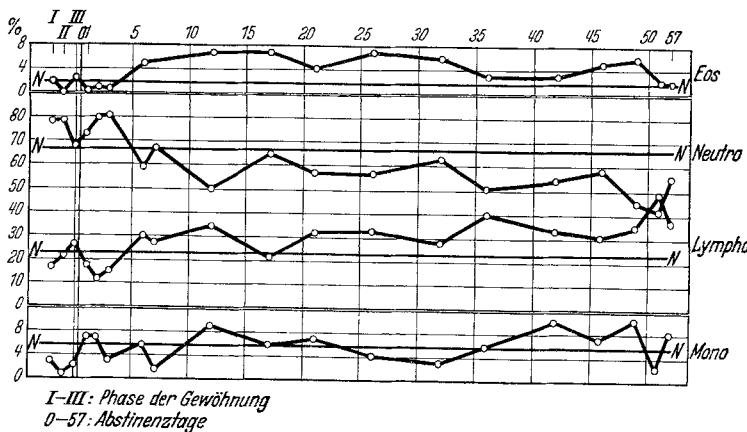


Abb. 9.

terisiert, die zu einer gelegentlichen Überschreitung der Neutrophilen- und Lymphocytenkurve führt. Monocyten in den ersten Tagen ansteigend, sinken uncharakteristisch zur durchschnittlichen Norm und darunter ab.

Patient ist inzwischen wieder aufgenommen, nachdem er erneut rückfällig wurde. Der Blutbildablauf zeigt bisher einen gleichen Verlauf.

*Fall 5.* Patient Kn., Kaufmann, 39 Jahre, verheiratet, keine familiäre Belastung, seit 1923 Morphinist, verführt durch seine Frau, die auch Morphinistin bei Asthma sei. Mehrfache Entziehungskuren, die immer milde verlaufen seien.

Nahm zuletzt bis 0,15 g pro die. Erhält 3 Tage Morphinum weiter, dann radikale, plötzliche Entziehung. Mäßige und rasch vorübergehende Abstinenzerscheinungen.

Blutbild (Abb. 9): 1. In der Gewöhnungsphase: Hämoglobin zwischen 101,7% und 92%, Erythrocyten zwischen 6,4 und 7,5 Millionen. Färbeindex 0,6—0,7. Leukozyten 12 000. Qualitativ geringe Eosinophilienwerte, relative Neutrophilie bei mäßiger Lymphocytenerminderung. Geringe Monozytenwerte. 2. In der Abstinenz: Initiale Eosinopenie, die vom 6. Tage ab, aber noch mit Schwankungen in Eosinophilie übergeht, mit mäßigen Schwankungen lange Zeit sich auf etwa gleicher Höhe von 7% hält und erst allmählich, vom 36. Tage an, zur Norm zurückkehrt, die noch nicht konstant beibehalten wird. Neutrophile initial vermehrt, sinken unter Schwankungen unter die Norm. Entgegengesätzliches Verhalten der Lymphocyten, die aus Lymphopenie in Lymphocytose übergehen. Uncharakteristische Schwankungen der Monozyten.

Fall 6. Dr. Ro., Arzt, jetzt Kaufmann, 41 Jahre alt, verheiratet. Ehefrau Morphinistin und in Anstaltpflege. Unbelastete Familie. Normale Entwicklung,

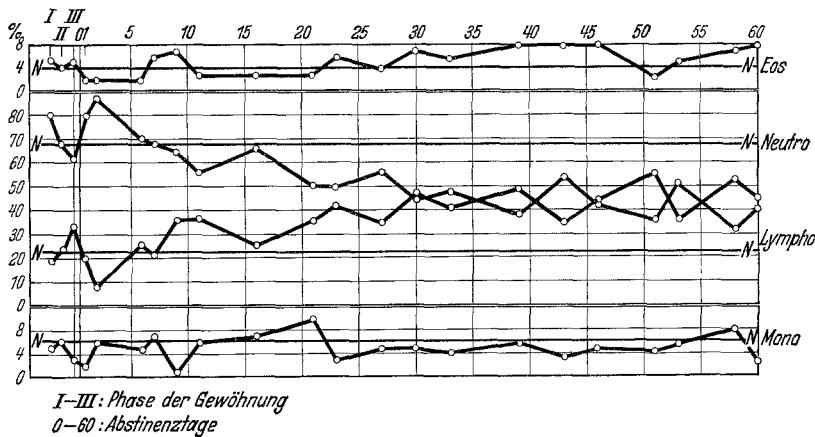


Abb. 10.

während der Schuljahre einmal vegetative Darmstörungen als Reaktion auf Schulstrafe. Während des Krieges an Morphinum gekommen, nahm angeblich bis zu 4 g (?) täglich. Mehrfache Entziehungscuren, nahm zuletzt vor der Aufnahme hier Morphin mit Atropin, angeblich Morphinum 0,6 g täglich subcutan.

Erhält die ersten 3 Tage wegen schlechten Allgemeinbefindens Morphinum in der bisher gewohnten Weise weiter, vom 4. Tage an plötzliche und radikale Entziehung. Hat einen kleinen Abscēs, der langsam heilt. Entziehung unter stürmischen Abstinenzerscheinungen bei allgemein guter Nahrungsaufnahme, nach 14tägiger Entziehung deutliche Besserung, nach weiteren 12 Tagen subjektiv beschwerdefrei.

Blut (Abb. 10): 1. Tag: Hämoglobin 86,9%, Erythrocyten 6 960 000, Färbeindex 0,6. 11. Tag: (8. Tag der Entziehung) Hämoglobin 94,7%, Erythrocyten 4 840 000, Färbeindex 0,9. Leukozyten: 1. Tag: 9600, Anstieg bis zum 6. Tage (= 3. Entziehungstag) auf 23 100, allmählicher Abfall auf 8200, am 24. Tag eine normale Leukozytenzahl, die mit geringen physiologischen Schwankungen beibehalten wird.

Relatives Blutbild: Die in der Phase der Gewöhnung vorhandenen 3% Eosinophilie verschwinden in den 2 ersten Tagen der Abstinenz vollständig, erreichen vom 7.—8. Tage eine kleine Steigerung auf 5%, sinken dann wieder ab und beginnen

erst mit dem 23. Abstinenztagen sich etwas über die Durchschnittsnorm zu erheben und Werte bis zu 6% zu erreichen. Neutrophile in der Gewöhnungsphase leicht vermehrt mit der Tendenz abzusinken, steigen bei der Entziehung sofort wieder an und erreichen Werte bis zu 88%, dann kontinuierliches, in Schwankungen verlaufendes Absinken unter die Norm bis zu 45%. Umgekehrtes Verhalten der Lymphocyten, die in der Gewöhnung in physiologischen Grenzen der Norm liegen, mit Eintreten der Entziehung zur Lymphopenie werden, dann kontinuierlich unter Schwankungen zu einer Lymphocytose ansteigen. Monocyten zeigen uncharakteristische Schwankungen.

*Fall 7.* Patient Dr. v. d. L., Arzt, verheiratet, aus unbelasteter Familie, seit 1926 Morphinist, Asthmatischer, viele Entziehungscuren, immer nur von kurzer Dauer. Mehrfach auch in hiesiger Anstalt entzogen. Blutbild (vgl. Abb. 11) von 2 Entziehungscuren, wie Kurven zeigen. Mehr oder minder starker Anstieg der Eosinophilen, Neutrophile, die absinkt, Verminderung der Lymphocyten, die in Lymphocytose übergehen. Monocyten uncharakteristisch.

*Fall 8.* Patient W., Kaufmann, 33 Jahre alt, Wa.R. in Blut und Liquor positiv, beginnende Paralyse, aus unbelasteter Familie. Ist kriegsverletzt, seit der Verwundung (1918) Morphinist. Mehrfache Entziehungscuren. Zuletzt hier 29. 3. bis 30. 9. 32, plötzliche und radikale Entziehungscur, anschließend P.P.-Behandlung (Malaria, Salvarsan).

Blutbild (vgl. Abb. 12): Initiale Eosinopenie, allmähliches Ansteigen der Eosinophilen bis auf 7%, die jedoch im Ablauf der nächsten Woche allmählich zurückgehen. Das Verhalten der Neutrophilen und Lymphocyten zeigt noch charakteristische Schwankungen, wenngleich hier bereits eine initiale Lymphocytose besteht. Die Monocyten sind am 10. Tage mit 11% leicht vermehrt.

Die letzten 3 Fälle (6, 7, 8) leiten bereits über zu der Gruppe von Fällen, bei denen Komplikationen vorlagen wie Tuberculosis pulmonum, Tabes, Abscesse u. dgl.

*Fall 9.* Patient S., 41 Jahre alt, Arbeiter, geschieden, normale Kindheitsentwicklung, keine erbliche Belastung. 1913 Lues, mehrere spezifische Curen, seit 1924 Tabes dorsalis. Infolge gastrischer Krisen zum Morphingebrauch und Mißbrauch gekommen. Wa.R. im Blut jetzt negativ, Flockungen (Kahn, Müller-B.) verdächtig. Mehrere Entziehungscuren, jetzt plötzliche radikale Entziehung.

Blut (vgl. Abb. 13): Keine Vermehrung der Eosinophilen. Neutrophile initial vermehrt auf 82%, sinken plötzlich und steil unter die Norm, halten sich hier,

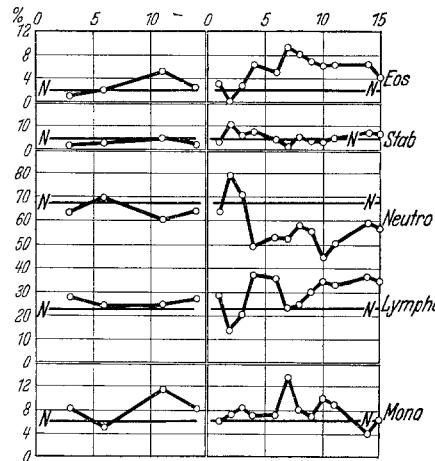


Abb. 11.

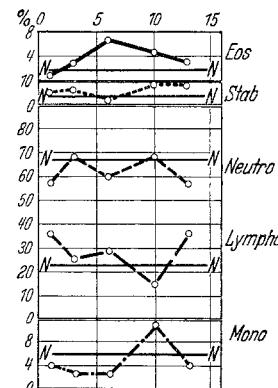


Abb. 12.

unter mehrfachen Schwankungen verlaufend. Lymphocyten steigen ziemlich plötzlich aus einer Lymphopenie von 12% an auf 50% und bleiben unter mehrfachen Überschreidungen mit der Neutrokurve bis zum 38. Tage über der Norm. Monocyten uncharakteristisch.

*Fall 10. Dr. J., Arzt, verheiratet, mütterlicherseits psychopathische Belastung, sonst keine Geistes- oder Nervenkrankheiten in der Familie. Normal entwickelt, als Kind Pneumonie, sonst nie krank. Im Felde 1918 aus Neugerde zum Morphinismus gekommen, nahm auch Cocain, gelegentliche Phase von Alkoholismus. 1920 erste Entziehung. Seit 1926 wieder Morphinist, Morphin steigend bis zuletzt 1 g täglich subcutan. Bei der Aufnahme hier am 28. 9. 32 sehr abgemagert, mehrere Abscesse an Rumpf und Oberschenkeln. Entziehung hier plötzlich und radikal, verläuft mit anfäng-*

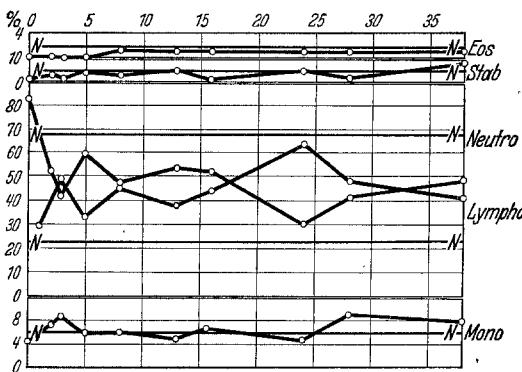


Abb. 13.

lich heftigsten Entziehungserscheinungen, die bis zum Ende der 3. Woche völlig abgeklungen sind. Heilungsverlauf der Abscesse langsam.

*Blutbild: 1. Abstinenztag: Hämoglobin 82,1%, Erythrocyten 4 180 000, Färbeindex 1,0, Leukocyten 21 500, gehen nur langsam zurück, am 21. Tag noch 10 000. Relatives Blutbild (vgl. Abb. 14): Initiale Aneosinophilie. Die Eosinophilen bleiben mit einem kurzen Anstieg auf 3% etwa 3 Wochen unter der Norm. Am 21. Tage mäßige Eosinophilie von 5%, darauf wieder Absinken. Die Neutrophilen initial mit 86% stark vermehrt, darunter 21,5% Stabkernige, zeigen in den nächsten Tagen mehrfache Schwankungen, bleiben aber immer über der Norm, die sie gelegentlich erreichen, sinken erst vom 20. Tage an unter die Norm. Entgegengesetztes Verhalten der Lymphocyten, die vom 20. Tage an die Norm überschreiten. Die Monocyten überschreiten alsbald die Norm, zeigen im ganzen kein sehr charakteristisches Verhalten. Das Blutbild zeigt hier eine gute*

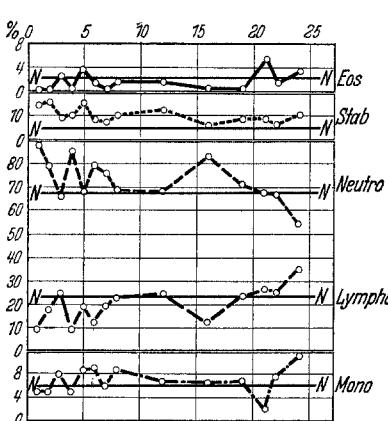


Abb. 14.

Übereinstimmung mit dem klinischen Ablauf der Absceßheilung und scheint erst mit dem 14. Tage die bei Morphinisten in der Abstinenz beobachteten Schwankungen zu manifestieren.

*Fall 11. Patientin Frau Dr. J., 32 Jahre, keine erbliche Belastung, normal entwickelt. Vom 18. Lebensjahr Lungentuberkulose, seit 4 Jahren Morphinistin, zuletzt 5mal täglich 5 ccm 2%ige Morphinumlösung subcutan. Bei der Aufnahme sehr abgemagert, mehrere Abscesse.*

*Blutbild (vgl. Abb. 15): Es kommt nicht zur Eosinophilie. Hohe Neutrophilie mit Linksverschiebung, die bis zum 24. Tag die Norm noch nicht unterschritten*

hat. Lymphopenie, die nur allmählich zur Norm ansteigt. Monocyten mit geringer Schwankung stets etwas hoch. Weiterer Ablauf durch vorzeitige Entlassung der Patienten nicht beobachtet.

Diese letzten 3 Fälle, die mit 2 anderen unseres Materials eine gemeinsame Gruppe bilden, zeigen das Übereinstimmende, daß es bei ihnen nicht zu einer Eosinophilie kommt, so lange sie in unserer Beobachtung standen, die in 2 Fällen am 25. Tage, in 1 Falle am 38. Tage beendet wurde. Auch die Neutro- und Lymphokurve verlaufen atypisch dort, wo Abscesse im Vordergrund stehen (Fall 14 und 15), die den Ablauf maßgeblich ihrer Spezifität entsprechend beeinflussen. Bei dem Fall 6 ist das gegensätzliche Verhalten der Neutro- und Lymphokurve deutlich vorhanden, so daß hier noch das Vergleichsbild der obengenannten mehrfach gespreizten Gitterschere erkennbar ist.

Fassen wir nunmehr unsere Ergebnisse der Untersuchungen des Ablaufs des qualitativen leukocytären Blutbildes während der Entziehung von Morphinisten zusammen, so lassen sich folgende 3 Stadien des Ablaufs der Entziehung am Blutbild bei unkomplizierten Fällen unterscheiden:

1. Das *initiale Stadium*. Gekennzeichnet durch eine relative und meist absolute Vermehrung der Neutrophilen, dabei relative, aber nicht immer absolute Lymphopenie. Hyp- oder Aneosinophilie, wechselnde Zahl von Monocyten.

2. Das *Stadium der metabolischen Schwankungen*. Es entwickelt sich allmählich gegen Mitte bis Ende der ersten Woche und ist charakterisiert durch die in Schwankungen absinkenden bzw. ansteigenden Neutrophilen- und Lymphocytenkurven, deren gegensätzliches Verhalten das Vergleichsbild der mehrfach gespreizten Gitterschere entstehen lassen. Seine besondere Note erhält dieses Stadium durch das Auftreten einer, in einzelnen Fällen nicht unerheblichen *Eosinophilie*. Die Zeittdauer dieses Stadiums ist eine lange und dürfte die 6. Woche noch überschreiten.

3. Das *Stadium der lymphocytären Rekonvaleszenz*. Seine charakteristische Note ist die Lymphocytose, während die Eosinophilen schon mehr minder die Norm erreichen. Leider gestatteten uns die äußeren Umstände nicht, dieses Stadium näher zu verfolgen, da die Patienten in der Regel vorher entlassen werden mußten.

Dieser charakteristische Ablauf der Blutbildveränderungen wird durch bestehende Grundleiden maßgeblich beeinflußt und der Grund-

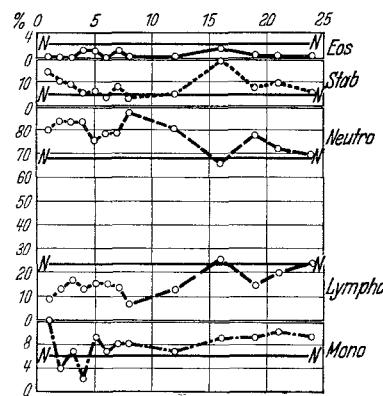


Abb. 15.

krankheit entsprechend abgewandelt. Dennoch lassen sich in einzelnen Fällen (Fall 10, 11) Andeutungen des Grundtypus erkennen, der nach Abklingen interkurrenter Krankheiten sich wieder manifestieren dürfte.

Auf Grund der vorliegenden Beobachtungen erheben sich naturgemäß eine Reihe von Fragestellungen und neuen Gesichtspunkten sowohl in theoretisch-wissenschaftlicher als auch in praktischer Beziehung. Eine naheliegende Frage ist zunächst nach der Bedeutung der vorliegenden Blutbildänderungen in bezug auf biologische Vorgänge im Organismus während der chronischen Morphinvergiftung und in der Periode der Abstinenz. Bei aller gebotenen Zurückhaltung bei Erklärungsmöglichkeiten, die ja bei spekulativer Betrachtung unbegrenzt sein können, ist es vielleicht nicht unberechtigt, das Augenmerk zunächst auf das bemerkenswerte Symptom der Eosinophilie zu richten. Die Parallelität dieser Befunde mit den im Verlaufe anaphylaktischer Vorgänge auftretenden Eosinophilien, wie sie von *Schlecht* und *Schittenhelm* experimentell durch parenterale Injektion von artfremdem Eiweiß an Mensch und Tier erzeugt wurden, wie sie im Verlaufe von Wurmkrankheiten, allergischen Vorgängen aller Art, Astma bronchiale und ähnliche auftreten, dürfte Hinweise geben für die Auffassung der in der Abstinenz auftretenden Eosinophilie als Ausdruck allergisch-anaphylaktischer Vorgänge im Organismus. Es würde besonders in diesem Sinne die erhebliche Eosinophilie bis 15 % in dem Fall 1 sprechen, die wir bei der Wiederaufnahme des Patienten, der nach kurz voraufgegangener Entziehung in Dilaudid rückfällig wurde, feststellten. Auf besonderes Befragen teilte uns dieser Patient noch mit, daß er während der Zeit, da er Dilaudid nahm, sich durch das Mittel körperlich unbehaglich gefühlt habe, eine eigentliche urtikarielle Eruption dagegen nicht hatte. Psychische Beruhigung habe er durch das Mittel nicht gefunden. Leider verließ uns der Patient schon nach 8 Tagen, so daß wir eingehendere Untersuchungen in der gekennzeichneten Richtung nicht vornehmen konnten.

Für das bemerkenswerte Verhalten der Neutrophilen- und Lymphocytenkurve sind die Möglichkeiten der Erklärung so mannigfaltig, daß jeder einzelnen hier nicht im besonderen nachgegangen werden kann. *Nishigishi* spricht die Ansicht aus, daß es sich hierbei um einen Reizzustand im lymphatischen und myeloischen Organsystem handele. Es liegt auch der Gedanke nahe, daß mangelnde Nahrungsaufnahme, die bei Entziehungen im Anfang nicht selten ist, das vorliegende Blutbild beeinflussen könne, eine Auffassung die *Prof. Eckstein* bei einer Diskussion im Anschluß an einen Vortrag über das vorliegende Thema am 17. 1. dieses Jahres in der Medizinischen Gesellschaft Düsseldorf vertrat. Die bekannten Blutbefunde beim Hunger sind jedoch noch nicht eindeutig genug, um hier schon Parallelen zu sehen. Allerdings fand *Carthesis* beim Menschen nach 14tägigem Fasten die Lymphocytenwerte gleich, Neutrophile und Monocyten vermehrt, Befunde, die vielleicht für den Anfang

der Abstinenz, das leukocytäre Initialstadium in Parallelle gesetzt werden könnten. Über das Säurebasengleichgewicht während der Abstinenz liegen noch zu wenig eindeutige Befunde vor, um sie mit unseren Blutbefunden in Beziehung setzen zu können. Immerhin erscheinen in diesem Zusammenhang Befunde von Bedeutung, die *Wuth* erhob und die zu der Feststellung führten, daß während der Entziehung eine Verschiebung der Kurve von der alkalischen zur sauren Seite stattfindet, um dann in die individuelle Reaktionslage zurückzukehren.

Eine andere Erklärungsmöglichkeit könnte in dem Einfluß gesehen werden, den das viscerale Nervensystem nach den zahlreichen Arbeiten von *Hoff, E. Müller* u. a. auf die Leukocytenzahl und Zusammensetzung ausübt, deren zentralnervöse Regulierung unter anderem auch von *Hoff* und *Neustadt* betont wird. Auch an innersekretorischen Veränderungen wird man denken müssen, die, wie der Adrenalinversuch deutlich zeigt, die Blutbildung bzw. Verteilung beeinflussen können.

Bei dem bisher vorliegenden geringen Beobachtungsmaterial ist es wohl nicht möglich, jetzt schon eine befriedigende Lösung zu finden der mannigfachen auftauchenden Fragen, unter denen auch die Frage zu beachten wäre, ob nicht gleiche oder ähnliche Blutbildabläufe bei anderen chronischen Vergiftungen und deren Entziehung auftreten. Es mögen darum die wenigen Hinweise genügen und die Anregung zur Erweiterung des Tatsachenmaterials geben, auf dessen Basis die angeschnittenen Problemstellungen über bisher noch hypothetische Erörterungen zu wissenschaftlichen Erkenntnissen geführt werden mögen.

In praktischer Hinsicht dagegen erlauben die vorliegenden Befunde schon jetzt einige wesentliche Schlußfolgerungen. Die Blutbildschwankungen zeigen insgesamt an, daß das biologische Gleichgewicht des Körpers beim Morphinisten während der Entziehung auf lange Zeit hinaus gestört ist. Sie geben uns objektive Unterlagen über den Ablauf der Entziehung, die keineswegs als beendet angesehen werden darf, wenn klinische Erscheinungen nicht mehr manifest sind. Hieraus leitet sich die Forderung ab, Entziehungskuren erst dann als abgeschlossen anzusehen, wenn das biologische Gleichgewicht des Organismus wieder erreicht ist, ein Zeitpunkt, der sicher in manchen Fällen über den 60. Entziehungstag hinausgehen mag.

---

### Literaturverzeichnis.

*Anton u. Jacobi*: Die Behandlung des Morphinismus mit Insulin und Traubenzucker. *Zbl. Neur.* **59**, 124 (1931). — *Chartheris*: *Lancet* **1907**. Zit. nach *Naegeli*, Blutkrankheiten, 1931. — *Detré*: *Med. Klin.* **1928**, 1628; *Z. klin. Med.* **114**, 379 (1926). — *Gauß, Harry*: The effect of morphine upon the alkali reserve of the blood of man and certain animals. *J. of Pharmacol.* **16**, Nr 6, 475, 484 (1921). Ref. *Zbl. Neur.* **25**, 176 (1921). — *Hoff, F.*: Zentralnervöse Regulation des Blutes. *Klin.*

Wschr. 11, Nr 42, 1751 (1932). — *Hollo, J., J. A. Pata u. E. Kolta*: Über die Wirkung des Morphins auf das Säure-Basengleichgewicht des Menschen. Arch. f. exper. Path. 107, H. 3/4, 162—170 (1925). Ref. Zbl. Neur. 42, 710 (1926). — *Koopmann, J.*: Studies in morphinism. Arch. internat. Pharmacodynamie 29, H. 1/2, 19—30 (1924). Ref. Zbl. Neur. 39, 373 (1925). — *Müller, L. R.*: Lebensnerven und Triebe. Berlin: Julius Springer 1931. — *Neustadt*: Zbl. Neur. 59, 124 (1931). — *Nishigishi, S.*: Studien über den Morphinismus VII. Über die Beziehungen zwischen dem Blutcalcium und -kalium, dem Morphium und dem vegetativen Nervensystem. J. of orient. Med. 8, Nr 5, 519—528 (1928). Ref. Zbl. Neur. 51, 642 (1929). — *Plaut and J. H. Pierce*: Studies of chronic morphine poisoning in dogs. I. General symptoms and behavior during addiction and withdrawal. J. of Pharmacol. 33, Nr 3, 329—357 (1928). Ref. Zbl. Neur. 50, 641, 642 (1929). — *Puca, Annibale*: Il potere complementare nel morfinismo sperimentale e il temperamento biochemico del morfiomane. Cervello 8, 213—218 (1929). Ref. Zbl. Neur. 54, 718 (1930). — *Quaranta, L.*: Indagini biologiche sui morfinomani. I. Glicemia e metabolismo basale. I. Glykämie und Grundumsatz. Fol. med. (Napoli) 15, 782—802 (1929). Ref. Zbl. Neur. 54, 718 (1930). — *Schittenhelm* usw.: Z. exper. Path. u. Ther. 10, 412 (1912). — *Schlecht*: Arch. f. exper. Path. 67, 137 (1912). — *Sioli u. Rinkel*: Das Blutbild während der Entziehung beim Morphinismus. Dtsch. med. Wschr. 1933, H. 9. — *Sollier, P. et D. Morat*: De l'épreuve de l'hémoclasie digestive chez les morphiomanes au cours de l'intoxication et de la désintoxication. Presse méd. 31, No 3, 28—29 (1923). Ref. Zbl. Neur. 32, 378 (1923). — *Stern-Pieper*: Untersuchungen über die Senkungsgeschwindigkeit des Blutes bei chronischem Morphinismus und Eukodalismus. Jverslg südwestdtsh. Psychiatr.ver.igg Frankfurt a. M., Sitzg 25.—26. Okt. 1924. Ref. Zbl. Neur. 40, 722 (1925). — *Suo, Masasue*: Studien zur chronischen Morphinvergiftung. I. Mitt. Das Blutbild der Morphinisten. (Pharmacol. Inst. Univ. Keijo.) Fol. jap. pharmacol. 11, H. 2, deutsche Zusammenfassung, 1930, S. 9. Ref. Zbl. Neur. 60, 164 (1931). — *Susanna, Vittorio*: La riserva alcalina nell'arvelenamento acuto e cronico da morfina. Rass. Ter. e Pat. clin. 1, 20—29 (1929). Ref. Zbl. Neur. 55, 129 (1930).

---