

XXVI.

Kritisch - statistische Untersuchungen zur Lues - Metalues - Frage nebst Bemerkungen über die Anwendung der statistischen Methode in der Medizin.

Von

J. Aebly, Zürich.

(Mit 2 Abbildungen im Text.)

~~~~~

Bevor ich auf das eigentliche Thema der Untersuchung eingehe, möchte ich die Aufgabe, die ich mir gestellt, kurz umreissen.

Es soll sich nicht darum handeln, das in der Ueberschrift genannte Gebiet erschöpfend zu behandeln, sondern vielmehr darum, die prinzipiell wichtigen Fragen, soweit sie einer Bearbeitung mittels der statistischen Methode zugänglich sind, kritisch zu beleuchten, um, wenn auch event. nicht zur definitiven Beantwortung der gestellten Fragen zu kommen, doch wenigstens durch präzisere Fragestellung und Sichtung des Materials einen Schritt weiter in das Gebiet vorzudringen.

Es werden sich dabei gewisse mathematische Erörterungen nicht umgeben lassen. Die Probleme sollen aber so einfach als möglich behandelt werden, indem von den strengeren Methoden, wie sie in der mathematischen Statistik üblich sind, abgesehen und das Gewicht auf möglichst grosse Anschaulichkeit gelegt werden soll. Als Rechtfertigung für die Einführung solcher Betrachtungen diene der Hinweis darauf, dass es eben die Unkenntnis der mathematischen Struktur eines vorliegenden Beobachtungsmaterials ist, die für die durchaus unbefriedigende Verarbeitung desselben verantwortlich zu machen ist, und der wir es auch zu verdanken haben, dass Probleme, die schon längst als gelöst angesehen werden, noch immer ihrer Lösung entgegensehen, ja sogar z. T. auf Grund des vorliegenden Zahlenmaterials überhaupt nicht gelöst werden können, da viele für die richtige Verarbeitung wichtige Punkte aus Unkenntnis nicht beachtet, d. h. nicht erwähnt worden sind.

Es sollen im Folgenden drei Punkte der Betrachtung unterzogen werden: 1. Der Prozentsatz der Luetiker, der später der Paralyse verfällt; 2. das Problem der „Lues nervosa“; 3. die Frage nach der Wirksamkeit der antiluetischen Hg-Therapie bezüglich der Verhütung späterer luetischer und metaluetischer Erkrankungen des zentralen Nervensystems.

### 1. Relative Häufigkeit der Paralysen unter früheren Luetikern.

Die Schwierigkeiten, die sich der Ermittlung der Zahl von Paralytikern, die aus einer gegebenen Menge von Luetikern hervorgehen, entgegenstellen, sind nicht gering. Ob überhaupt ein einigermassen konstanter Wert für die relative Häufigkeit der Paralytiker unter luetisch Infizierten besteht, d. h. für die Wahrscheinlichkeit, im Laufe des späteren Lebens paralytisch zu werden, ist eine Frage, die z. Z. weder mit einiger Sicherheit verneint, noch bejaht werden kann.

Die bis jetzt in der Literatur mitgeteilten Werte gehen so weit auseinander, dass man geneigt sein könnte, die Frage zu verneinen. Sie sind aber andererseits, abgesehen von allen anderen Unterschieden, schon vom rein mathematischen Standpunkt aus nicht ohne weiteres vergleichbar.

Man hat bis jetzt diesen Wert auf etwa 2—3 pCt. geschätzt, obwohl andererseits Zahlen vorlagen, die bedeutend über diesen Wert hinausgingen. Warum gerade diese niederen Zahlen sich einer so grossen Beliebtheit erfreuen, ist nicht recht ersichtlich. Sieht man nämlich genauer zu, so sind viele von ihnen durchaus nicht so vertrauenerweckend wie man sich von vornherein vorstellt.

Ich will aus der Literatur nur einige Feststellungen herausgreifen, um mich dann gleich derjenigen Publikation zuzuwenden, die die eigentliche Grundlage meiner Untersuchung bilden soll. Auf irgend welche Vollständigkeit glaube ich um so eher verzichten zu können, als die Angaben ja so ziemlich ohne Ausnahme strengeren Anforderungen nicht genügen. Die nachstehend zitierten Autoren finden sich fast alle in (1) erwähnt, dem ich die Angaben entnommen habe.

Da ist zuerst eine Mitteilung von Gläser über 759 weibliche Patienten mit Lues, von denen während der Beobachtung 6 an Paralyse, 1 an Taboparalyse und 1 an Tabes erkrankten, wozu noch ein tabesverdächtiger Fall kam. Das würde für die relative Häufigkeit der Paralyse (inkl. Taboparalyse) nicht einmal 1 pCt. ausmachen.

Die Beobachtungszeit für diese Fälle war aber viel zu kurz, erstreckte sie sich doch für 144 Fälle auf 2—3 Jahre, für 419 Fälle sogar nur auf das 1. Jahr (!). Dieser Wert ist total unbrauchbar.

Hudovernig und Gussmann haben 1905 eine Studie publiziert, die sich mit demselben Problem befasst, aber zu ganz andern Werten kommt. Von 50 Fällen mit einer Beobachtungsdauer von mindestens über 3 Jahren seit der Infektion sind 44 pCt. gesund geblieben, 14 pCt. verfielen der Paralyse, 8 pCt. der Taboparalyse und 24 pCt. der Tabes. Die kürzeste Latenzzeit betrug 3 Jahre bei den Tabikern und 4 Jahre bei den Paralytikern; die längste 30 bzw. 20 Jahre.

Das sind nun Zahlen, die im Gegensatz zu den sonst üblichen niedrigen Werten wohl nur bei einem speziellen Material möglich sind und jedenfalls nicht ein Bild des allgemeinen Durchschnitts zu geben vermögen.

Aber auch nach Fournier wäre der in Betracht kommende Wert beträchtlich höher als man gewöhnlich annimmt, nämlich auf 5749 Fälle luetischer Infektion 631 Paralysefälle, i. e. etwa 11 pCt. Diese Zahlen habe ich in Panesch: „Schutz gegen die Geschlechtskrankheiten“, einer populär-medizinischen Aufklärungsbroschüre, gefunden ohne Angabe der Quelle und kann daher keine Garantie für ihre Zuverlässigkeit übernehmen. Ich bringe sie deshalb, weil sie sich auf ein sehr grosses Material stützt und, obschon sie sich von dem später von Mattauschek und Pilcz ebenfalls auf Grund eines sehr grossen Materials berechneten Werte bedeutend entfernt, ihm *de facto* doch viel näher liegt, als man annehmen könnte. Es war mir auch nicht möglich, die Originalangaben Fournier's zu finden.

In neuester Zeit ist nun diese Frage von Pilcz und Mattauschek an einem sehr grossen und vom medizinischen Standpunkt aus sehr homogenen Material untersucht worden (1). Es handelte sich um 4134 Offiziere, die in den Jahren 1880—1900 mit einer luetischen Affektion in den Heeressanitätsanstalten in Behandlung gestanden hatten. Der Abschluss der Katamnesen war am 1. Januar 1911, bis zu welchem Zeitpunkt die Behandelten maximal verfolgt werden konnten. In einer zweiten Mitteilung (2) ist noch ein Jahr mehr in die Beobachtung einzubezogen, so dass die Katamnesen mit dem 1. Januar 1912 abgeschlossen.

Auf die möglichst genaue Eruierung der Schicksale der Einzelnen wurde grosses Gewicht gelegt und es scheint, dass in dieser Hinsicht keine Mühe gescheut wurde, so dass man es mit einem Material von seltener Vollständigkeit zu tun hat.

Es fanden sich nun unter den 4134 Fällen bis zum Jahre 1911 195 Fälle von Paralyse, d. h. 4,7 pCt. Die Autoren berichten darüber wie folgt: „Nachdem aber erfahrungsgemäss die Paralyse erst 10 Jahre nach dem Primäraffekt in grösserer Frequenz aufzutreten pflegt, so

wurden alle Fälle mit Beobachtungsdauer unter 10 Jahren für den grössten Teil der folgenden Untersuchung nicht mit in Berechnung gezogen. Nach Abstrich dieser 704 Fälle — 1—9 Jahre einschl. — mit 35 Paralytikern finden wir unter 3430 Syphilitikern 160 Paralytiker, d. h. 4,67 pCt., eine Zahl, welche, wie schon bemerkt, nur den unteren Grenzwert darstellt, die sich aber von den tatsächlichen Verhältnissen doch nicht allzuweit entfernen dürfte.“

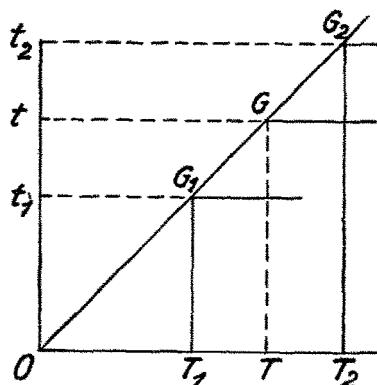
In der zweiten Publikation wird auf die gleiche Weise, da die Zahl der Paralytiker sich noch etwas vermehrt hatte, der Wert 4,75 pCt. gefunden.

Die Annahme der Verff., dass der von ihnen gefundene Wert den tatsächlichen Verhältnissen sehr nahe komme, ist nun aber ganz entschieden unrichtig. Die Beobachtungszeit ist auch hier für einen Teil der Fälle viel zu kurz, nämlich für sämtliche späteren Fälle, und zwar um so mehr, je näher sie dem Jahre des Abschlusses der Beobachtungszeit (1900) liegen. Um möglichst zuverlässige Resultate zu erhalten, müsste die ganze Gruppe von Luetikern, die den Gegenstand der Untersuchung bildet, bis zu ihrem vollständigen Ableben unter Beobachtung stehen, damit man sicher sein könnte, alle Paralytiker erfasst zu haben, soweit sie überhaupt zur Beobachtung kommen. Das würde aber eine sehr lange Beobachtungsdauer erfordern und kaum möglich sein. Man wird sich also mit einer Annäherung an die idealen Verhältnisse begnügen müssen und die Beobachtung auf eine solche Zeit ausdehnen, dass man mit grösster Wahrscheinlichkeit annehmen kann, dass die Paralytiker so gut wie vollständig erfasst sind. Nun geht aus einer Tabelle der Verff. hervor, dass, von einem einzigen Falle mit einer Latenzzeit von 39 Jahren abgesehen, sämtliche Paralysen innerhalb eines Zeitraumes von 28 Jahren nach dem Primäraffekt zur Beobachtung gekommen sind. Man könnte sich also mit einer Beobachtungszeit von etwa 28—30 Jahren begnügen, da auch andere Autoren ähnliche Verhältnisse fanden. Aber auch so müsste man bis zum Jahre 1928—30 beobachtet und dürfte die Beobachtungen nicht schon 1911 bzw. 1912 abschliessen, da während der noch verbleibenden 16—18 Jahre noch mancher Fall von Paralyse auftreten wird. Die von den Verff. vorgenommene Korrektur — Ausscheidung der Fälle, die weniger als 10 Jahre beobachtet worden sind — kann dem erwähnten Uebelstand durchaus nicht abhelfen. Das Resultat wird ja auch dadurch kaum verändert.

Die ungenügende Beobachtungsdauer fällt aber um so schwerer ins Gewicht, als die späteren Jahrgänge einen bedeutend grösseren Beitrag an Luetikern liefern als die früheren.

Die Verhältnisse lassen sich sehr schön und übersichtlich graphisch darstellen<sup>1)</sup>, indem man sich einer der in der formalen Bevölkerungstheorie gebräuchlichen Darstellungen bedient. Ich will im Folgenden die Becker'sche Methode kurz darlegen. Da das Schema vor allem für Geburten und Todesfälle benutzt wird, sind die Bezeichnungen auf diese Anwendung berechnet. Setzen wir an Stelle von Geburtenluetische Infektionen, d. h. an Stelle des Geburtsdatums Datum der luetischen Infektion und an Stelle des Todes Ausbruch der Paralyse, so lassen sich alle Sätze der formalen Bevölkerungstheorie betreffend Geburten und Todesfälle auf unsere Verhältnisse übertragen. Aus diesem Grunde will ich auch die in der Bevölkerungstheorie üblichen Bezeichnungen bringen.

Abbildung 1.



Wir nehmen ein rechtwinkliges Koordinatensystem, dessen Nullpunkt wir mit dem Anfangspunkt unserer Beobachtungen zusammenfallen lassen. Auf der horizontalen Axe (Abszissenaxe) tragen wir die Beobachtungszeiten  $T$  auf, auf der vertikalen Axe (Ordinatenaxe) die Geburtszeiten  $t$  sämtlicher Individuen. Der Maßstab kann beliebig sein, muss aber für beide Axen derselbe sein. Ferner ziehen wir vom Ursprung  $O$  aus eine unter  $45^\circ$  gegen die Achsen geneigte Gerade, die wir als „Geburtslinie“ bezeichnen wollen, da sie der Träger sämtlicher „Geburtenpunkte“ ist. Wollen wir das  $t$  Zeiteinheiten nach Beginn unserer Beobachtung geborene Individuum darstellen, so ziehen wir eine Parallele zur Abszissenaxe im Abstande  $t$ , die die Geburtslinie im

1) Die Analogie ist allerdings nicht vollständig, da das uns interessierende System ein „mehränderiges“ ist, während das Beispiel nur ein „einänderiges“ System darstellt. Für unsere Zwecke dürfen wir von dem Unterschied absehen.

Punkte  $G$  schneidet. Diese Gerade, die sich natürlich über den Schnittpunkt  $G$  hinaus fortsetzt, nennen wir die „Lebenslinie“ (oder Individuallinie) des betr. Individuums; denn wir können uns den Zeitpunkt irgend eines Ereignisses im Leben dieses Individuums durch einen Punkt auf dieser Geraden dargestellt denken. Die Abszisse dieses Punktes  $T$ , d. h. der Fusspunkt des Lotes, das wir von dem Ereignispunkt auf die Axe fällen, stellt die „Erfüllungszeit“ dar =  $T$ . Ist  $a$  das Alter des zur Zeit  $t$  geborenen Individuums, in dem das betrachtete Ereignis eintritt und  $T$  die Beobachtungszeit, so gilt die Beziehung:  $T = t + a$ . Die Lebenslinie hört nun mit dem „Todespunkt“ auf.

Je mehr Geburten während der Zeiteinheit stattfinden, um so dichter liegen die Punkte auf der Geburtslinie und umgekehrt, je dichter die Punkte auf der Geburtslinie liegen, um so mehr Geburten müssen in der betr. Periode stattgefunden haben. Die Gesamtheit der zwischen  $t_1$  und  $t_2$  Geborenen wird durch ein System von Parallelen dargestellt, die sich zwischen zwei Parallelen zur Abszissenaxe im Abstande  $t_1$  und  $t_2$  befinden.

Die Gesamtheit aller zur Zeit  $T$  lebenden Individuen wird dargestellt durch die Gesamtheit der Schnittpunkte der im Punkt  $T$  errichteten Ordinate mit den Lebenslinien. Die Gesamtheit der im Zeitraume  $T_1$  bis  $T_2$  Verstorbenen wird dargestellt durch die Zahl der Totenpunkte, die in dem Trapez  $T_1 T_2 G_2 G_1$  liegen, das begrenzt wird von den in den Punkten  $T_1$  und  $T_2$  errichteten Ordinaten sowie den Stücken der Abszissenaxe und Geburtslinie, die von diesen Ordinaten aus der Abszissenaxe und Geburtslinie herausgeschnitten werden.

Wir stellen nunmehr auf der Geburtslinie die Zeitpunkte der Infektion unserer beobachteten Individuen dar. Dem Todespunkt soll auf der Lebenslinie, wie schon erwähnt, der „Paralysenpunkt“ entsprechen, da von diesem Zeitpunkt an der Luetiker als solcher für unsere Beobachtung nicht mehr existiert, sondern als Paralytiker weitergeführt wird.

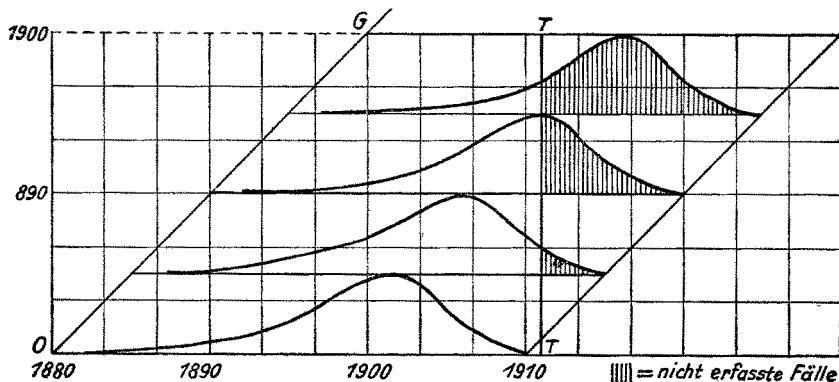
Da nun die Paralysen nicht gleichmässig während der ganzen „Inkubationszeit“ auftreten, sondern um einen bestimmten Zeitpunkt herum sich bedeutend häufen, so liegen auch die Paralysenpunkte nicht gleichmässig verteilt in unserem Bezugssystem. Wir können die relative Häufigkeit des Auftretens der Paralyse während einer bestimmten Zeit ebenfalls noch in unsere Zeichnung eintragen und erhalten, wenn wir, um die Darstellung nicht zu unübersichtlich zu machen, je 5 Jahrgänge von Luetikern zusammenfassen, Kurven, die die Form eines Glockenprofils haben (siehe nebenstehende Abbildung 2).

Nehmen wir als obere Grenze der Inkubationszeit 30 Jahre an, so fallen alle unsere Paralysenpunkte innerhalb eines Parallelogramms, das

von der „Geburtslinie“ (Infektionslinie) und einer Parallelen dazu im Abstande von 30 Zeiteinheiten einerseits, von der Abszissenaxe und einer Parallelen durch den letzten „Infektionspunkt“ andererseits begrenzt wird. Die Verteilungskurven der Paralysen verschieben sich also entsprechend der vorrückenden Beobachtungszeit nach oben und rechts, wie Abbildung 2 deutlich zeigt.

Setzen wir den Abschluss der Beobachtungen mit Mattauscheck und Pilcz auf 1. Januar 1911, so haben wir im Punkte  $T = 1911$  die Senkrechte zu errichten und es kommen in unsere Beobachtung alle Paralysenpunkte, die innerhalb der Fläche  $OTTG$  liegen, die durch die Infektionslinie, die Ordinate im Punkte 1911, die Abszissenaxe und die letzte Individuallinie begrenzt wird.

Abbildung 2.



Die Zusammenfassung von 5 Jahrgängen bewirkt, dass die Kurven eine leichte Deformation erleiden, auf die in der Kurve nicht Rücksicht genommen wurde, da sie für unsere Betrachtung unwe sentlich ist.

Es ist aus der Darstellung ohne weiteres ersichtlich, dass auf diese Weise ein nicht unbedeutender Teil der Paralysen der Erfassung entgehen muss, da sie sich noch nicht ausgebildet haben. Namentlich ist aus den Kurven zu ersehen, dass die Beobachtung für die letzten Jahrgänge gerade da aufhört, wo die Frequenz des Auftretens noch sehr bedeutend ist, werden sie doch in der Nähe des Gipfels, ja sogar noch vor demselben geschnitten.

Mit dieser durch die Verhältnisse bedingten Selektion des Materials hängt es auch zusammen, dass die Latenzzeit für die Paralyse durchweg zu niedrig angegeben wird. Nehmen wir z. B. das Material, wie es in eine Irrenanstalt kommt, oder, was natürlich auf dasselbe hinauskommt, wie es einer Zusammenstellung des Materials aus mehreren

Irrenanstalten entspricht, so ist ohne weiteres klar, dass die Fälle mit kurzer Latenzzeit stark bevorzugt sind, und zwar um so mehr, je mehr die Luesinfektionen im Laufe der Zeit zunehmen. Man hat, graphisch dargestellt, dasselbe Bild, wie wir es für das Material von M. und P. gefunden haben, wenn auch vielleicht nicht so ausgesprochen.

Trotz dieser Verschiebung findet man aber z. B. aus den von Hoche gegebenen Zahlen (3) ein durchschnittliches Intervall von 14,5 Jahren, das sicher noch unter dem richtig berechneten Durchschnitt liegt. Auf die Schwierigkeiten betr. der Feststellung des Zeitpunktes der Infektion gehe ich nicht näher ein. Hoche hat sie l. c. genügend hervorgehoben. Falls aber bei den Paralytikern keine systematischen Gedächtnistäuschungen vorhanden sind, in dem Sinne, dass vorwiegend ein zu kurzes oder zu langes Intervall angegeben wird, kann man annehmen, dass sich die so bedingten „zufälligen“ Fehler so ziemlich aufheben und zwar um so eher, je grösser das Material ist.

Man kann auf folgende Weise sich einen ungefähren Begriff über die Länge der Latenzzeit machen. Es wird allgemein angegeben, dass die maximale Häufigkeit der Paralyse zwischen das 35. und 45. Altersjahr fällt. Nehmen wir als Mittel etwa das 40. Jahr. Man wird nun einen dem wahren Durchschnittswert des Intervalles ziemlich naheliegenden Wert erhalten, wenn man den Abstand dieses Wertes für die maximale Paralysehäufigkeit vom maximalen Werte der Luesinfektionshäufigkeit berechnet. Die maximale Häufigkeit der Luesinfektionen dürfte nun wohl zwischen das 20. und 25. Altersjahr fallen. Nehmen wir das 22.—23. Jahr, so hätten wir als durchschnittliche Latenzzeit für die Paralyse einen Wert von etwa 17—18 Jahren. Eine genauere Angabe lässt sich nicht machen, solange die zur Berechnung dienenden Grössen nicht genauer bekannt sind. Nimmt man an, dass die Verteilungskurve ziemlich symmetrisch sei, so fällt das Mittel in die Mitte zwischen die extremen Werte. Als extreme Werte können wir 2 Jahre und 30 Jahre ansehen, wenn wir von den ganz seltenen Fällen absehen, die später als 30 Jahre nach der Infektion auftreten.

Wir hätten demnach für die mittlere Latenzzeit den Wert  $2+28:2 = 16$  Jahre, wobei zu berücksichtigen ist, dass dieser Wert infolge Vernachlässigung der sehr grossen Intervalle etwas zu niedrig ist.

Man wird also den fraglichen Wert als etwa 16—18 Jahre annehmen können.

Wäre das Verteilungsgesetz bekannt, so könnte man die von M. und P. gefundenen Werte korrigieren. Das ist nun aber eben nicht der Fall und M. und P. sind sogar der Meinung, dass sich die Verhältnisse in den letzten zur Beobachtung gekommenen Jahren gegenüber den

früheren zum Bessern geändert haben, indem der Prozentsatz der Paralytiker kleiner geworden sei, woraus sie auf eine gute Wirkung der Therapie schliessen. Sie schreiben nämlich (l. c. S. 142):

„Eine Stichprobe ergab: Jahr der Infektion 1884, Zahl der mindestens 10 Jahre zu verfolgenden 144. Davon wurden paralytisch  $15 = 10,41$  pCt., tabisch  $4 = 2,78$  pCt., und an Lues cerebrospinalis erkrankten  $3 = 2,08$  pCt. Demgegenüber Jahrgang 1899: Zahl der Fälle 219. Davon Paralytiker  $7 = 3,2$  pCt., Tabiker  $2 = 0,91$  pCt. und Zerebrospinalluetiker  $5 = 2,23$  pCt. Angesichts dieser auffallenden Differenz bei den Paralytikern addierten wir, um einen einfachen Zufall (!Ref.) möglichst auszuschliessen, die Fälle der Jahrgänge 1880—1884 einerseits, die der Jahre 1895—1899 anderseits. Mit Rücksicht auf die relativ geringere Zahl der katamnestisch genügend lange zu verfolgenden Fälle aus den älteren Jahrgängen zogen wir in der ersten Serie auch die Fälle mit in Rechnung, welche ihre Syphilis zu einer noch früheren Zeit, also vor 1880, akquiriert hatten. — — —“

Dabei ergab sich dann für die erste Kategorie ein Prozentsatz von 9,72 für die Paralysen ( $= 60$  unter 617 Fällen von Lues), für die Jahrgänge 1895—1899 3,25 pCt. Paralysen ( $= 37$  Paralytiker unter 1139 Luetikern).

Ein Referent hat diese „Tatsache“ s. Z. als den glänzendsten Beweis für die Wirkung der gründlichen Luesbehandlung bezeichnet. Ich kann ihm leider nicht beipflichten, sondern muss in dieser „Tatsache“ zwar nicht etwa einen „einfachen Zufall“, wohl aber ein durch systematische Auslese (unbewusst) gefälschtes Untersuchungsresultat sehen.

Um ein wenigstens angenähertes Resultat für die Grösse des begangenen Fehlers zu erhalten, wollen wir annehmen, dass die Häufigkeit der Paralysen durch die Gauss'sche Fehlerkurve darstellbar sei. Diese Kurve, bzw. das durch sie dargestellte Gesetz, gilt nun zwar nicht für alle Fälle von statistischen Kollektivgegenständen; als erste Annäherung kann man es aber mangels genauerer Kenntnisse immerhin benutzen. Für die Inkubationszeit der Lues ist übrigens im Jahre 1918 von Haag auf Grund eines grossen Materials der DDr. Levy-Bing und Gerbay nachgewiesen worden, dass sie durch das Gauss'sche Gesetz sehr gut dargestellt wird, womit ich natürlich nicht behaupten will, dass das nun auch für die Verteilung der Paralysefälle Geltung haben müsse.

Ist die Verteilung durch das Gauss'sche Gesetz bestimmt, so ist sie mathematisch durch 2 Grössen (Parameter) festgelegt, nämlich den Mittelwert und den mittleren Fehler. Für den Mittelwert der Latenzzeit haben wir oben etwa 16—18 Jahre gefunden. Den mittleren Fehler können wir mit für unseren Fall genügender Genauigkeit aus der Tatsache bestimmen, dass

die Hauptmasse der Fälle sich zu beiden Seiten des Mittelwertes auf je den dreifachen Betrag des mittlern Fehlers erstreckt, was man kurz so ausdrücken kann, dass man sagt, die „Variationsbreite“ entspreche ungefähr dem sechsfachen Werte des mittlern Fehlers. Nehmen wir die Variationsbreite zu 28 Jahren (2 bis 30 Jahre), so erhalten wir für den mittlern Fehler einen Wert von  $28 : 6 = 4,7$  Jahre. Als Mittel für die Latenzzeit wollen wir 17 Jahre annehmen. Es kann sich dabei, das möge nochmals mit allem Nachdruck hervorgehoben werden, nur um eine Schätzung handeln. Die wahren Werte können aber der Natur der Sache nach von den angenommenen nicht sehr stark verschieden sein; kleine Unterschiede in den Werten für die mittlere Latenzzeit und den mittlern Fehler (Streuung) machen auch im Resultat nur kleine Differenzen und zwar so, dass eine Vergrösserung der Latenzzeit bei gleichbleibender Streuung den Prozentsatz der nicht erfassten Fälle vergrössert, ebenso eine Verkleinerung der Streuung bei gleichbleibendem Mittel der Latenzzeit.

M. und P. haben nun die Jahrgänge 1880—1884 einerseits und die Jahrgänge 1895—1899 andererseits verglichen, also je 5 Jahrgänge. Davon haben die ersten im Durchschnitt 29 Jahre (1882—1911), die letzteren 14 Jahre (1897—1911) unter Beobachtung gestanden. Die ersten sind dabei noch durch frühere Jahrgänge verstärkt, so dass, abgesehen von eventuell anderen Differenzen im Material, die Beobachtungszeit *de facto* noch grösser ist. Man darf also annehmen, dass die aus ihnen stammenden Paralytiker voll zur Beobachtung gekommen sind. Anders die 2. Kategorie. Man kann mittels der im Anhang jedes Lehrbuches der Wahrscheinlichkeitsrechnung anzutreffenden Tafel der Funktion ( $t$ ) den Prozentsatz der Fälle berechnen, die zwischen 2 gegebenen Terminen zu erwarten sind. Wir finden für unseren Fall, dass erwartungsgemäss 24 pCt. sämtlicher Paralysenfälle sich bis zu dem betreffenden Termin, d. h. nach Ablauf von 14 Jahren manifestieren sollten, also etwa  $1/4$  sämtlicher Fälle. Nimmt man als mittlere Latenzzeit 16 Jahre, so findet man 34 pCt., d. h. etwa  $1/3$ . Auch Werte, die von den von mir angenommenen stärker differieren, würden keine sehr verschiedenen Werte ergeben. Die von M. und P. gefundene Zahl für die Paralytiker aus der 2. Gruppe, 8,25 pOt., wäre also mit 3—4 zu multiplizieren, wodurch wir etwa 9,75—13 pCt. Paralytiker erhalten.

Es ist also absolut kein Grund vorhanden anzunehmen, dass sich die beiden Werte unterscheiden. Damit fällt auch der „indirekte Beweis“ für die Wirkung der Therapie in sich zusammen. Dafür klärt sich aber ein weiteres „Rätsel“, das M. und P. als gegeben und nicht weiter erklärbar glauben hinnehmen zu müssen, nämlich die Verkürzung des Intervalls bei den gründlich behandelten Fällen.

Ich will indes darauf erst im 3. Abschnitt näher eingehen, wo die Frage nach der Wirkung der Therapie etwas genauer erörtert werden soll.

Nimmt man an, dass die Prozentsätze der Paralytiker für die beiden Gruppen die gleichen seien, und dass die beobachteten Werte an Stelle der Wahrscheinlichkeiten, paralytisch zu werden, gesetzt werden können, so können wir andererseits auch wieder für die mittlere Latenzzeit und die Streuung Anhaltungspunkte finden. Es würden dann namentlich die Werte von etwa 16 Jahren für die mittlere Latenzzeit und der Wert 4,7, d. h. etwa 5 Jahre, für die Streuung sehr gut passen.

Für den Mediziner, dem solche Ueberlegungen nicht so geläufig sind, und der deshalb auch nicht in der Lage ist, deren Dignität zu werten, mag vielleicht folgender Hinweis einen gewissen Wert haben:

Nehmen wir die gleichen Gruppen von Jahrgängen, die wir der Berechnung der relativen Häufigkeit der Paralytiker zugrunde gelegt haben, und untersuchen die Verhältnisse für die Lues cerebrospinalis, so finden wir in einer von M. und P. (2) gegebenen Tabelle (Tabelle V) folgende: Aus den Jahrgängen 1880—1884 erkrankten aus einer Gesamtzahl von 617 Luetikern 15 an Lues cerebrospinalis, aus den Jahrgängen 1895—1899 von 1139 Luetikern 28. Im ersten Falle also 2,42 pCt., im zweiten Falle 2,43 pCt., d. h. also der gleiche Prozentsatz.

Nun besteht der Unterschied zwischen Paralyse und Lues cerebrospinalis, der uns hier interessiert, vor allem darin, dass die Lues cerebrospinalis eine bedeutend kürzere Latenzzeit hat, so dass während der Beobachtungszeit von 14 Jahren, die für die 2. Kategorie von Luetikern in Betracht kommt, angenommen werden kann, dass so ziemlich alle Fälle zur Beobachtung kamen. Hier stimmt also Beobachtung und Theorie sehr gut. Man hat auch gar keinen Grund, irgend eine besondere Annahme über die Wirkung der Therapie zu machen und wird auf diesem „indirekten“ Weg wenigstens keine Wirkung der Therapie nachweisen können.

Nun möchte ich selbstverständlich nicht behaupten, dass, was der Lues cerebrospinalis recht, der Paralyse billig sei, und man schon aus dieser Tatsache einen genügend sicheren Schluss ziehen könne. Da aber einerseits die von mir gegebene Erklärung sich den beobachteten Tatsachen sehr gut anpasst, andererseits verschiedene Erscheinungen unter ein und denselben Gesichtspunkt zusammenfasst, und so ohne weitere Hilfshypothesen erklärt, glaube ich, damit der wissenschaftlichen Forderung, mit möglichst wenig Hypothesen auszukommen, besser Genüge geleistet zu haben als M. und P. Man möge auch bedenken, dass sich die antiluetische Therapie ja gegen die „Ursache“ der luetischen bzw. metaluetischen Erkrankungen des zentralen Nerven-

systems, i. e. die Lues, richten soll und, wie M. und P. und mit ihnen andere annehmen, prophylaktisch wirken soll.

Damit soll die Frage nach der Beziehung der Therapie zur Metaparalyse abgebrochen werden.

Sie soll im 3. Abschnitt noch weitergeführt und vertieft werden. Ich musste aber schon hier einen Teil davon vorweg nehmen, weil sonst die Beantwortung der Frage nach der relativen Häufigkeit der Paralytiker unter früher luetisch infizierten nicht beantwortet werden können.

Es dürfte nach dem Vorigen nunmehr klar sein, dass der von M. und P. gegebene Wert für die relative Häufigkeit der Paralysen, 4,67 pCt. bzw. 4,75 pCt. sicher zu niedrig ist. Der tatsächliche Wert dürfte vielmehr um 10 pCt. herum liegen, womit wir in die Nähe des von Fournier gegebenen Wertes von etwa 11 pCt. kämen. Damit kämen dann auch die Zahlen von Hudovernig und Gussmann in ein ganz anderes Licht. Sie sind zwar jedenfalls stark über dem Durchschnitt, was aber bei Prozentzahlen, die aus einem so kleinen Material gewonnen sind, oft vorkommt. Dass die von anderer Seite publizierten Zahlen meist unter dem von M. und P. gegebenen Wert sind, erklärt sich leicht aus der grossen Schwierigkeit, bzw. Unmöglichkeit, eine Masse von Luetikern wirklich so lange unter Beobachtung zu halten, bis sich alle Paralysen manifestiert haben. Man wird also, da das Material von M. und P. wirklich in puncto Homogenität und Sorgfalt der Zusammenstellung, sowie Grösse der Zahl einzig dasteht, sich auf dieses stützen dürfen und den unter Anwendung der nötigen Korrekturen gefundenen Wert von etwa 10 pCt. vorläufig als den wahrscheinlichsten ansehen dürfen.

Ich weiss wohl, dass ich mit dieser Behauptung auf grossen Widerspruch stossen werde. Dennoch bleibt vorläufig kein anderer Schluss übrig, solange nicht auf Grund eines genügend grossen und genügend lange beobachteten Materials das Gegenteil bewiesen wird. Man könnte ja immer noch einwenden, dass die Offiziere einen besonders grossen Prozentsatz an Paralytikern liefern, weil sie besonders gefährdet seien. Soweit ich die Sache beurteilen kann, ist das durchaus nicht der Fall. Es würde über den Rahmen hinausgehen, den ich mir für meine Untersuchung gezogen habe, wollte ich diese Ansicht begründen. Ich möchte nur darauf hinweisen, dass auch z. B. Bleuler betont, es sei nicht bewiesen, dass geistige Anstrengung ein wichtiger Faktor für die Entstehung der Paralyse sei, und dass von den als „auslösende Momente“ erwähnten Umständen ebenfalls der Beweis ihrer Wirksamkeit nicht gegeben sei. Ich glaube vielmehr, bei der Annahme, dass Offiziere besonders zu Paralyse disponiert seien, habe ein Circulus vitiosus die

Hauptrolle gespielt: Man hat auf Grund der für Offiziere gefundenen grösseren Werte angenommen, dass sie auch mehr disponiert sein müssen als Zivilpersonen, für die niedrigere Werte gefunden wurden, während es tatsächlich nur daher röhren dürfte, dass infolge der eigenartigen Verhältnisse eben immer nur ein geringer Teil der Paralytiker statistisch erfasst wird. In dieser Beziehung ist die Zusammenstellung von Fournier sehr wertvoll, da auch sie sich auf ein sehr grosses Material stützt, das aber nicht nur Angehörige eines Berufes enthält und damit von dem Vorwurf der einseitigen Selektion im Sinne eines bestimmten Berufes nicht getroffen wird.

Ergänzend wäre noch zu bemerken, dass der gefundene Wert (+ dem Werte für Tabes natürlich) nun nicht etwa das Verhältnis der mit Lues nervosa Infizierten zu den übrigen luetisch Infizierten darstellt, sondern einen event. ziemlich kleineren Wert. Der Wert wäre — das Bestehen einer Lues nervosa vorausgesetzt — nur dann gleich der relativen Häufigkeit dieser Form unter den Luetikern am Anfang der Beobachtung, wenn kein Paralytiker und Tabiker sterben würde vor Manifestwerden seiner Paralyse bzw. Tabes, was natürlich angesichts der sehr langen Latenzzeit und der im Vergleich zur normalen erhöhten Sterblichkeit der Luetiker nicht der Fall sein kann.

Es ist seinerzeit von Hüni die Zahl der Luetiker bzw. die Zahl der luetischen Neuinfektionen in der Schweiz um die Jahrhundertwende geschätzt worden, indem er von der Zahl der durchschnittlich pro Jahr während der Jahre 1900—1915 in die schweizerischen Irrenanstalten aufgenommenen Paralytiker ausging. Durch Division durch die relative Häufigkeit der Paralysen, die er zu 2 pCt. annahm, erhielt er, unter Annahme von 320 Paralysen pro Jahr, als Zahl für die luetischen Neuinfektionen um die Jahrhundertwende etwa 16000 Fälle.

Ich habe die Frage kritisch geprüft (4) und bin, unter Annahme einer relativen Häufigkeit von 3 pCt. für die Paralytiker, zu 5000 bis 6000 Fällen gekommen, wobei ich hervorhob, dass das meines Erachtens die obere Grenze sein dürfte. Ich wollte seinerzeit von den in der Literatur niedergelegten Werten für die Häufigkeit der Paralyse nicht so weit abweichen und habe daher den Wert 3,0 pCt. genommen, obwohl mir bereits damals klar war, dass dieser Wert infolge der hier gerügten Mängel der Technik jedenfalls viel zu niedrig sei. Ich konnte aber andererseits ohne ausführliche Begründung meiner Behauptung keinen Wert bringen, der als geradezu phantastisch erschienen wäre, so dass das Resultat im voraus hätte kompromittiert erscheinen können. Ich habe deshalb eine eingehendere Bearbeitung in Aussicht gestellt, die hiermit gegeben ist.

Nehmen wir, wie ich das getan habe, 150 Paralysenfälle pro Jahr an und als Häufigkeit 10 pCt., so hätten wir pro Jahr um die Jahrhundertwende etwa 1500 Fälle von Luesinfektionen, eine Zahl, die wohl sicher zu niedrig ist. Nehmen wir dagegen 200 Paralysenfälle an, was mit grösster Wahrscheinlichkeit zu hoch gegriffen ist, sowie eine Häufigkeit von nur 6 pCt., so erhalten wir etwa 3400 Fälle, für 8 pCt. Häufigkeit 2500 Fälle, also Zahlen, die unter sich ziemlich differieren. Ich glaube, dass man mit 2500—3000 Fällen der Wahrheit ziemlich nahe kommen dürfte, ja, dass man damit eher noch zu hoch gegriffen hat. Unter der Voraussetzung, dass es 3000 Fälle seien, wovon  $\frac{3}{4}$  Männer, also etwa 2250, müssten wir schliessen, dass, unter der ferneren Voraussetzung einer mittleren Lebensdauer von 24 Jahren post infectionem, etwa 5 pCt. der männlichen Bevölkerung in der Schweiz zwischen 15 und 59 Jahren<sup>1)</sup> einmal im Leben Lues gehabt hätten. Das scheint mir für die Zeit um die Jahrhundertwende und für die ganze Schweiz gerechnet immer noch genügend hoch. Bei dem tatsächlichen Ueberwiegen der Lues in den Städten käme man dort noch auf einen höheren Prozentsatz. Der Wert von 1500 dürfte allerdings wohl mit grosser Wahrscheinlichkeit eine untere Grenze darstellen, also zu klein sein. Wir dürften daraus wohl schliessen, dass um die Jahrhundertwende etwa 2—3 pCt. der männlichen Bevölkerung der erwähnten Alter einmal im Leben eine luetische Infektion erworben habe.

## 2. Lues nervosa.

Die Frage, ob die Metalues schon von Anfang an determiniert sei in dem Sinne, dass es sich um eine besondere Form der Lues — Lues nervosa — handle, ist schon häufig diskutiert worden, ohne aber zum Abschluss gekommen zu sein. Einen originellen Weg zur Lösung der Frage hat O. Fischer in seiner Arbeit (5) „Gibt es eine Lues nervosa?“ eingeschlagen. Ich will auf die Arbeit etwas näher eingehen, weil sie Gelegenheit gibt, einige allgemein methodische Bemerkungen betr. die Anwendung der statistischen Methode zu machen.

Fischer geht aus von der Ueberlegung, dass, wenn es eine Lues nervosa gebe, sich dies vor allem auch darin äussern müsste, dass Infektionen, die auf eine solche Quelle zurückgehen, häufiger als unter „normalen“ Umständen zu einer Metalues führen müssen. Dabei verwirft er aber die Infektionen, die auf dieselbe Quelle zurückgehen und

---

1) Die Grenzen sind lediglich aus Bequemlichkeit genommen, weil sie der offiziellen Publikation der Resultate der Volkszählung ohne weiteres entnommen werden konnten.

die bis jetzt in der Beurteilung der Frage eine grosse Rolle gespielt haben, als zu unsicher, da sich dort ein „zufälliges“ Zusammentreffen nicht mit genügender Sicherheit ausschalten lasse. Dagegen sieht er in der relativen Häufigkeit der Metalues unter Ehemännern, deren Frauen an Metalues leiden, einen besseren Beweis für oder gegen die Existenz einer Lues nervosa.

Er findet nun an einem allerdings sehr kleinen Material, dass dieser Prozentsatz grösser sei als der übliche, d. h. unter Luetikern, die ihre Infektion aus einer „beliebigen“ luetischen Quelle geholt haben.

Dem Vergleich legt er das Material von Pick und Bandler zugrunde, die eine relative Häufigkeit von 3,7 pCt. für die Metalues gefunden haben, während Fischer für seine Fälle 10,5 pCt. findet. Die Fälle stammen aus dem gleichen Milieu. Fischer schliesst daher: „Diese besonders grosse Differenz — 3,7 : 10,5 — spricht eben dafür, dass diejenigen Personen, welche von später an Paralyse erkrankten Luetikern angesteckt werden, viel mehr gefährdet sind, eine Metalues zu bekommen, als andere Luetiker, was einem zahlenmässigen Beweis für die „Lues nervosa“ gleichkommt.“

Damit ein solcher Schluss auf einigermassen sicheren Füssen steht, müssen aber die Prämissen auch eine gewisse Sicherheit aufweisen, was hier nicht der Fall ist.

Fürs erste dürfte nach unseren vorhergehenden Untersuchungen klar sein, dass eine relative Häufigkeit von 3,7 pCt. für die Metalues, also Paralyse + Tabes als mit grösster Wahrscheinlichkeit viel zu niedrig geschätzt ist. Auf alle Fälle aber ist ihre Zuverlässigkeit so gering, dass man sie nicht als Ausgangspunkt für so weittragende Schlüsse benutzen kann.

Fischer spricht zwar selbst davon, dass man statistische Ueberlegungen nur mit grösster Vorsicht machen dürfe, glaubt aber aus der verhältnismässigen Uebereinstimmung der von ihm benutzten Zahlen mit den von anderer Seite publizierten seine Schlüsse stützen zu können.

Die Frage, die wir zu beantworten haben, zerfällt in zwei Teile:  
 1. Sind die von Fischer angeführten Prozentsätze — angenommen, dass die relative Häufigkeit der Paralytiker unter den üblichen Verhältnissen wirklich richtig sei — so verschieden, dass man berechtigt oder sogar gezwungen ist, daraus auf eine Differenz im Material zu schliessen in dem Sinne, dass die Wahrscheinlichkeit, später an Paralyse zu erkranken, für die aus der 2. Gruppe stammenden wirklich grösser ist, als für die aus der 1. Gruppe stammenden? Oder, anders ausgedrückt: Könnte nicht schon der blosse Zufall bei der zur Beobachtung gekommenen Zahl von Fällen eine solche Differenz in den beobachteten Prozentsätzen

hervorgebracht haben, selbst dann, wenn gar keine „innere Verschiedenheit“ des Materials vorhanden ist?

2. Wäre eine sicher bzw. mit grösster Wahrscheinlichkeit konstatierte Verschiedenheit der relativen Häufigkeiten späterer Metalues unbedingt im Sinne der Voraussetzung zu verwerten, dass sie eine Lues nervosa anzeigen und andererseits eine Gleichheit der beiden Zahlen das Bestehen einer Lues nervosa ausschliessen würde?

Das sind zwei Fragen, die mutatis mutandis bei statistisch-medizinischen Untersuchungen sehr häufig vorkommen, jedoch so gut wie nie kritisch geprüft werden. Eine etwas eingehendere prinzipielle Untersuchung ist daher angebracht.

Um die erste Frage zu beantworten, sind die berechneten Prozentzahlen vollständig ungenügend. Die für eine solche massgebenden Werte sind die mit dem mittleren Fehler bzw. einem Aequivalent des selben verglichenen Abweichungen von den erwartungsmässigen Werten.

Wir haben folgende Verhältnisse: Es kamen auf 76 verheiratete weibliche Paralyse 8 metaluelische Ehemänner, d. h. 10,5 pCt., wobei die Möglichkeit besteht, dass eventuell der eine oder andere Fall nicht erfasst werden konnte. Bei dem „üblichen“ Prozentsatz von Metalues, wie ihn Fischer zum Vergleich heranzieht, hätten wir zu erwarten  $76 \times 0,037 = 2,8$ , d. h. etwa 3 Fälle. Die Differenz gegenüber dem Erwartungswert beträgt also  $8 - 2,8 = 5,2$  Fälle. Der mittlere Fehler, der unter den obwaltenden Umständen zu erwarten ist, bestimmt sich zu

$$\sqrt{76 \cdot 0,037 \cdot 0,963} = 1,6.$$

Die Differenz ist also gleich dem 3,25 fachen mittleren Fehler.

Sind die der Berechnung zugrunde liegenden Wahrscheinlichkeiten mit ziemlich grosser Annäherung bekannt und ist die Zahl der Fälle auch genügend gross (einige Hundert mindestens), so kann man, falls für die Fehler das Gauss'sche Gesetz oder ein solches gilt, das nicht sehr davon abweicht, annehmen, dass eine Abweichung, die über den dreifachen mittleren Fehler hinausgeht, durch einen wesentlichen Unterschied im Material bedingt ist, und man wird diese Vermutung durch weitergehende Untersuchungen zu stützen suchen. Man kann zwar erwarten, dass selbst so grosse Abweichungen von dem erwartungsmässigen Wert durch „Zufall“ vorkommen können. Doch kommt eine Abweichung von dieser Grösse nur im Mittel einmal auf etwa 370 Fälle vor, womit — beiläufig gesagt — nicht gemeint ist, dass sie erst am Schluss dieser 370 Fälle vorkommen könne. Diese schiefe Auffassung kommt gelegentlich, wenn auch nicht gerade in dieser Form zum Ausdruck, wenn man einen zufälligen Zusammenhang

ablehnt mit der Begründung, dass die Wahrscheinlichkeit dafür sehr klein sei.

Waren also die von Fischer gegebenen Werte wirklich ganz zuverlässig bzw. so zuverlässig, wie sie auf Grund eines grösseren Materials sein können, so hätte man ein gewisses Recht, diese Abweichung von der Erwartung als einen „Beweis“ für das Bestehen einer Lues nervosa anzusehen, der aber gewissermassen nur auf Zusehen hin gegeben wäre und durch spätere gegenteilige Erfahrungen jederzeit wieder annulliert werden könnte. Diese Sicherheit der Grundlagen ist aber im Fischer'schen Falle nicht gegeben. Denn seine Werte sind aus viel zu kleinen Zahlen berechnet. Unter den vorliegenden Umständen kommt dem „zahlenmässigen Beweise“ gar kein Wert zu. Fischer ist das Opfer eines der häufigsten Trugschlüsse in der Statistik geworden, indem er aus einer Differenz zweier relativer Häufigkeiten, die nach seiner subjektiven Meinung eine genügende Grösse hatte, auf Differenzen in den beiden untersuchten Gruppen schloss.

Dieser Trugschluss wird namentlich bei kleinem Material sehr leicht gemacht. Man kann ganz allgemein sagen, dass die Bedeutung der Differenzen von relativen Häufigkeiten bei kleinem Material überschätzt wird, während sie bei grösserem Material unterschätzt wird. Massgebend ist eben nicht die Differenz als solche, auch nicht die der Prozentsätze, sondern die auf den massgebenden mittleren Fehler als Einheit bezogene Differenz.

Die ganze Schwierigkeit solcher Untersuchungen, sofern von systematischen Fehlern abgesehen wird, beruht darauf, den mittleren Fehler zu berechnen, was oft sehr leicht, mitunter aber auch sehr schwierig und umständlich ist.

Viel schwieriger zu beantworten ist die zweite Frage, weil die relative Häufigkeit der Paralysen in einer gegebenen Gesamtheit von Luetikern eine Grösse von ziemlich komplizierter Struktur ist.

Der einfachste Fall ist der, wenn wir annehmen, dass wirklich eine Lues nervosa existiere und dass nur solche später eine Metalues bekommen können, die mit Lues nervosa sich infiziert haben. Dann ist die relative Häufigkeit der Infektionen mit Lues nervosa gleich der relativen Häufigkeit der Lues nervosa unter den infektiösen Fällen, wenn wir dabei noch stillschweigend die Voraussetzung machen, dass eine Lues im infektiösen Stadium auch immer übertragen werde, was ja natürlich nicht ganz der Wirklichkeit entspricht, sich aber doch nicht so sehr weit davon entfernen dürfte. Ferner haben wir noch angenommen, dass keine Selektion stattfinde, indem die mit Lues nervosa behafteten Fälle häufiger bzw. weniger häufig in Aktion treten als ihrer

relativen Häufigkeit entspricht. Diese Annahme trifft sicher um so eher zu, je grösser die Zahl der Infektionsquellen ist, während bei kleineren Zahlen grössere Abweichungen eher möglich sind. Ausserdem spielt aber auch noch die Verteilung der Latenzzeit der verschiedenen Fälle sowie die Absterbeordnung der so Infizierten eine Rolle, für welch letztere beide wir mit genügender Annäherung auch Mittelwerte setzen können; d. h. es kommt noch auf die Länge der mittleren Latenzzeit sowie auf die fernere mittlere Lebensdauer der Infizierten an. Alles in allem also eine ziemlich komplizierte Abhängigkeit.

Ist das spätere Auftreten einer Metalues nicht schon von Anfang an determiniert in dem Sinne, dass der Infizierte, falls er überhaupt genügend lange leben bleibt, der Metalues verfällt, sondern ist das Auftreten bzw. Ausbleiben einer Metalues von Umständen abhängig, die nicht mit der Infektion als solcher zusammenhängen (Disposition des Nervensystems, Milieueinflüsse, Alkoholismus und Rasse usw.) oder spielen diese äusseren Einflüsse zwar keine determinierende Rolle, sondern wirken nur unterstützend, aber doch so, dass bei sehr günstigen äusseren Einflüssen eine Lues nervosa eventuell nicht zum Ausbruch kommt, so gestalten sich die Verhältnisse noch komplizierter und es ist überhaupt fast nicht mehr möglich, die Struktur dieses Verhältniswertes anzugeben.

Schon der erste Faktor, die relative Häufigkeit der Lues nervosa unter den infektiösen Luesfällen, ist nun offenbar sehr variabel. Die Tatsache, dass die später einer Metalues verfallenden Luetiker fast durchweg oder doch in der überwiegenden Mehrheit eine „leichte“ Lues durchmachen, wo die manifesten Erscheinungen oft so spärlich sind, dass sie die Betreffenden nicht zur Behandlung veranlasst, würde eine Erklärung für das relativ seltene Vorkommen der Lues nervosa bzw. der späteren Fälle von Metalues erklären. Dabei muss man durchaus nicht annehmen, dass die Lues nervosa an sich so viel weniger häufig auftrete als die andere Form. Ich hatte oben absichtlich von der relativen Häufigkeit der (infektiösen) Lues nervosa unter den infektiösen Luesfällen gesprochen. Zieht man dabei in Betracht, dass c. p. die Zahl der infektiösen Fälle proportional der mittleren Dauer der Infektiosität ist, so ist leicht einzusehen, dass die schwereren Fälle, d. h. die Fälle, wo die Hauterscheinungen stärker auftreten und die auch vorzugsweise die Krankheit verbreiten (vor allem also die oft lange bestehenden Fälle mit Kondylomen) viel mehr zur Verbreitung der Krankheit beitragen als ihrem numerischen Verhältnis in der Gesamtheit der Luesfälle (infektiöse und nicht infektiöse Formen der „gewöhnlichen“ und der Metalues) entspricht.

Wenn eine Lues nervosa wirklich wieder eine Lues nervosa hervorbringt, sofern sie überhaupt übertragen wird, so ist der von Fischer festgestellte Prozentsatz von metaluetischen Ehemännern unter solchen, deren Frauen an Metalues leiden, eigentlich sehr gering. Die Sache erhält aber sofort ein anderes Gesicht, wenn wir berücksichtigen, dass von den betreffenden Ehefrauen ein grosser Teil, ja vielleicht der grösste Teil schon über das infektiöse Stadium hinaus war, als sie heirateten. Nimmt man das nicht an, so müsste man schliessen, dass der immerhin kleine Prozentsatz von Fällen, wo ein Ehemann von seiner Frau mit Lues nervosa infiziert wird, oder vorsichtiger ausgedrückt, wo sich bei dem Ehemann einer an Metalues leidenden Frau später eine Metalues einstellt, viel mehr dafür zu sprechen schiene, dass ausser der Art der Infektion andere Momente eine ebenso grosse oder noch grössere Rolle in der Genese der Metalues spielen.

Unter allen Umständen muss man sich aber hüten, auf sogenanntem „indirektem Wege“ sehr weitgehende Schlüsse zu ziehen. Die Zusammenhänge sind oft schon im direkten Wege so kompliziert, dass man gerne darauf verzichten sollte, die Untersuchung noch unnötig zu komplizieren.

Ich glaube, dass das Problem der Lues nervosa nur auf direktem Wege einwandfrei gelöst werden kann, d. h. aus Erfahrungen über Infektionen, die aus derselben Quelle stammen. Es sind in den letzten Jahren eine ganze Reihe von Fällen publiziert worden, die sich an ein und derselben Quelle infiziert hatten und von denen alle oder doch der grösste Teil später an Metalues erkrankten. Diese Erfahrung scheint allerdings für das Bestehen einer Metalues zu sprechen, ist aber noch lange kein Beweis, selbst dann nicht, wenn sich die Zahlen noch viel mehr häufen. Zu einem sicheren Schluss fehlt auf alle Fälle noch le revers de la medaille, mit anderen Worten: es müssten alle Fälle bekannt sein, die mit der betreffenden Infektionsquelle in Berührung gekommen sind und nicht nur einige positive Fälle. Dabei ist dann nicht nötig, dass sie alle an Metalues erkranken, denn die Quelle bracht ja nicht immer die Infektion zu spenden. Wohl aber muss gefordert werden, dass die Betreffenden, wenn sie überhaupt an Lues erkranken, später metaluetisch werden, falls sie genügend lange leben. Da das natürlich nicht für jeden möglich ist, so werden auch nicht alle später an Metalues erkranken. Der Prozentsatz der Fälle, der erkranken wird, hängt dann ab von der maximalen Latenzzeit, der mittleren Latenzzeit, sowie von der Lebenserwartung der Infizierten und lässt sich nicht als bestimmter Wert numerisch im voraus bestimmen, da er je nach dem Altersaufbau der Infizierten verschieden sein wird. Jedenfalls dürfte man aber doch einen bedeutend grösseren Wert als 10 pCt. erwarten.

Damit will ich das Problem der Lues nervosa verlassen und zum Schluss der Untersuchung auf

### 3. Einfluss der antiluetischen Therapie auf die Metalues

eingehen, die den schwierigsten Teil der ganzen Materie darstellt. Einen kleinen Teil davon habe ich schon im 1. Teil aus methodischen Gründen vorweggenommen. Die Beantwortung der Frage hat begreiflicherweise ein nicht geringes praktisches Interesse. Vielleicht wäre es besser, zu sagen, hätte ein praktisches Interesse, wenn man sich nach den Resultaten derartiger Untersuchungen richten würde. Es ist klar, dass nur die frühere Therapie, i. e. die Hg.-Therapie in Frage kommen kann. Für die Beurteilung der Wirkungen der modernen Salvarsantherapie fehlen z. Z. auch die allerdürftigsten statistischen Unterlagen.

Seit Fournier hat man aus der Tatsache, dass unter den Metaluetikern die nicht oder nur mangelhaft behandelten Fälle gegenüber den gut, d. h. gründlich und wiederholt behandelten Fällen überwiegen, den Schluss gezogen, dass eine gründliche Behandlung imstande sei, bis zu einem gewissen, u. U. sehr hohen Grade, vor der späteren Erkrankung an Metalues zu schützen.

Namentlich die Autorität Neisser's hatte diese Ansicht fast zum Dogma erhoben. Dabei muss betont werden, dass indes die Stellung der Neurologen zu der Frage viel kühler war und hervorragende Vertreter, wie z. B. Nonne, der Therapie nicht entfernt die Rolle zuzusprechen geneigt waren, wie die Syphilidologen. Neben Nonne mag u. A. noch Schuster erwähnt werden, der in einer Untersuchung über die prophylaktische Wirkung der antisyphilitischen Therapie (6) zu dem Schluss kommt, dass eine solche nicht vorhanden ist und gut behandelte Fälle ebenso wie schlecht behandelte erkranken können. Die Schusterschen Untersuchungen sind vielleicht heutzutage in gewissen Punkten insofern als überholt zu betrachten, als man die von Schuster noch geübte weise Zurückhaltung betr. die luetische Aetiologie von Paralyse und Tabes nun aufgegeben hat und bei einer „richtigen“ Paralyse oder Tabes — Lues concessa oder non concessa — schlankweg eine frühere Lues annimmt, besonders dann, wenn der Wassermann im Liquor positiv ist. Man braucht dann allerdings nur die Korrektur an den Schusterschen Fällen anzubringen, die Schuster selbst schon versuchsweise angebracht hat, d. h. dass man eben für alle Fälle eine vorangehende Lues annimmt, um das Material den heutigen Anschauungen entsprechend zusammenzustellen. Aber selbst unter diesen Umständen sind die Verhältnisse von behandelten und nicht behandelten, bzw. gründlich und mangelhaft Behandelten unter den Metaluetikern in Schuster's Material

lange nicht so stark zu ungunsten der mangelhaft Behandelten verschoben, wie bei Fournier und Neisser, worauf Schuster mit Nachdruck hinweist. Schuster findet überdies — und zwar nicht nur an seinem Material — dass die Latenzzeit durch die Behandlung verkürzt wird, und zwar um so mehr, je „gründlicher“ die Behandlung war. Schuster will zwar daraus nicht den Schluss ziehen, den z. B. Fischer aus dem Material von M. und P. zieht, dass eine vorhergehende gründliche antisyphilitische Behandlung den Ausbruch der Metalues beschleunige. Er meint vielmehr: „. . . zu einem so bedeutungsvollen und weittragenden Schluss gehören noch andere Beweismittel als blosse statistische Daten —“, worin er bis zu einem gewissen Grade recht hat, wie sich zeigen wird. M. und P. dagegen sind der Ansicht, mit ihrem Material den Beweis für die vorzügliche Wirkung der gründlichen antiluetischen Behandlung geleistet zu haben, ein Beweis, den ich im ersten Teil als gewöhnlichen statistischen Trugschluss aufgedeckt habe.

Die Latenzzeit betreffend konnten M. und P. für die Paralyse keinen Unterschied zwischen behandelten und unbehandelten Fällen feststellen, wohl aber für die Tabes. Fischer findet im Gegensatz dazu aus dem Material von M. und P., dass die Latenzzeit bei den gründlich Behandelten verkürzt sei, und schliesst daraus, „dass wenigstens die bisherige Therapie der Lues (Salvarsan nicht eingerechnet) die Paralyseentwicklung nicht hemmt, ja dass sie sie eigentlich um eine Spur beschleunigt“ (l. c. S. 132). Die Tabes hat er nicht in den Kreis seiner Betrachtungen gezogen, da die betr. Untersuchung von M. und P. damals noch nicht veröffentlicht war.

Fischer weist auch zur Stütze dieser befremdend scheinenden Ansicht auf die gleiche Beobachtung früherer Autoren hin. Die Divergenz in der Ansicht von M. und P. und Fischer liegt aber ganz einfach darin, dass M. und P. die Latenzzeit in ganz unzulässiger Weise „à vue“ aus der Tabelle beurteilen, während Fischer richtiger vorgeht und das arithmetische Mittel bestimmt, wobei den einzelnen Zeiten die ihnen zukommenden Gewichte zugeteilt werden. Sein etwas umständliches Rezept zu dieser Berechnung, das eine „Umrechnung“ der Tabelle verlange, ist weiter nichts als die Berechnung des Mittels, das als erster Schritt der genaueren Analyse eines jeden Kollektivgegenstandes zu betrachten ist. Ein tieferes Eingehen auf den Gegenstand erfordert die Berechnung höherer Mittelwerte, die jedoch hier gar keinen Sinn hat, da die Tabelle durch die im ersten Abschnitt ausführlich besprochenen systematischen Fehler ganz entstellt ist.

Bei der Tabes liegen die Verhältnisse so, dass M. und P. schon mit ihrer rohen Schätzung einen Unterschied für die gut und mangel-

haft behandelten Fälle finden können, indem bei den gründlich behandelten die Latenzzeit durchschnittlich kürzer ist.

Eine Erklärung für diese Erscheinung glauben M. und P. nicht geben zu können; sie sind der Ansicht, dass man diese Tatsache als gegeben hinnehmen müsse. Trotzdem sind sie der Meinung, dass die Lues energisch behandelt werden müsse, und geben als Grund dafür den kleinen Prozentsatz von behandelten Tabikern unter den gründlich behandelten Fällen an, d. h. sie machen sich die Argumentation ihrer Vorgänger, Fournier, Neisser u. a. zu eigen.

In Tat und Wahrheit liegen aber die Dinge viel einfacher, als sowohl M. und P. als auch Fischer (vielleicht auch Schuster) glauben: es ist eine direkte Bestätigung meiner im ersten Teil ausgesprochenen Behauptung, dass ein grösserer Teil der Luetiker noch nicht genügend lange in Beobachtung war, um Gelegenheit gehabt zu haben, eine Metallues zu manifestieren. Dadurch fallen eben gerade die Fälle mit längerer Latenzzeit ausser Betracht, woraus sich ohne weiteres, als einfache arithmetische Konsequenz, eine Verminderung der Latenzzeit der Behandelten gegenüber den Nicht- bzw. ungenügend Behandelten ergibt, wenn die gründlich Behandelten, wie das M. und P. annehmen, vorwiegend den späteren Jahrgängen entstammen. Es ist auch ganz gut möglich, dass dasselbe Argument für die Untersuchungen von Schuster, Eulenburg und Dinkler zutrifft.

Damit ist natürlich nicht gesagt, dass die Therapie nicht event. doch noch einen Einfluss auf die Länge des Intervalls haben könne, sei es nun im Sinne einer Verlängerung, sei es im Sinne einer Verkürzung. Das liesse sich aber erst dann mit Sicherheit feststellen, wenn die Beobachtungszeit für sämtliche Fälle abgelaufen ist. Vorher handelt es sich um reine Vermutungen, denen jeder sichere Untergrund fehlt und die weder geeignet sind, eine gründliche Hg.-Behandlung zu stützen noch sie zu diskreditieren.

Wichtiger als der event. Einfluss der Therapie auf die Länge der Latenzzeit ist aber in den Augen sämtlicher Autoren das Verhalten der gründlich und nicht gründlich behandelten Luetiker unter den Metalluetikern. Das ist die eigentliche *pièce de résistance* sämtlicher Beweise für die Wirksamkeit einer gründlichen Behandlung seit Fournier, den sich auch Schuster zu eigen macht, und wenngleich er keine so grosse Verschiebung zu gunsten der einen Partie feststellen konnte, hat er doch die prinzipielle Richtigkeit der Beweisführung als zu Recht bestehend anerkannt.

M. und P. sind etwas kritischer und sehen ein, dass eine gewisse Koppelung oder sagen wir Korrelation zwischen den Fällen mit mangel-

hafter Behandlung und leichter Lues besteht, welch' letztere eben vorwiegend zu einer späteren Metalues sich zu entwickeln scheinen.

Fischer geht noch weiter und meint, dass man überhaupt aus den Tabellen von M. und P. nicht das herauslesen könne, was die Verff. herauslesen, i. e. einen günstigen Einfluss der gründlichen Therapie auf die Häufigkeit der späteren Metalues, sondern dass es von ausschlaggebender Bedeutung sei, ob die Lues leicht verlaufen sei oder nicht. Er meint geradezu, dass die Lues nervosa eben die leicht verlaufenden Fälle hervorbringe, die aus diesem Grunde sich nicht oder nur mangelhaft behandeln lassen, wodurch der Nicht- bzw. mangelhaften Behandlung eine Rolle in der Aetioologie der Metalues zukomme, die ihr durchaus nicht gebühre.

In dieser Argumentation Fischer's steckt sehr viel Wahres. Sie schiesst aber in der einseitigen Betonung der leichten Fälle über das Ziel hinaus. Ein Urteil ist auch hier erst auf Grund weitergehender Differenzierung möglich. Wir werden dabei einem in der medizinisch-statistischen Literatur sehr verbreiteten Fehlschluss auf die Spur kommen, der auch den Schlüssen Fournier's und Neisser's zu grunde liegt und dessen Wichtigkeit eine etwas eingehendere Betrachtung der Verhältnisse erfordert, soll für spätere Untersuchungen etwas Positives herauskommen. Die Verhältnisse lassen sich am übersichtlichsten darstellen, wenn wir den Begriff der „Korrelation“ einführen und uns ausserdem einer symbolischen Schreibweise bedienen, wie sie von den Mendelianern in ihren genotypischen Formeln angewandt wird, die aber schon von dem englischen Logiker W. Jevons zur Darstellung logischer Beziehungen angewandt wurde.

Wir wollen „Korrelation“ kurz als Abhängigkeit definieren, und zwar sprechen wir von vollkommener positiver Korrelation zwischen zwei Ereignissen bzw. Merkmalen von Objekten, wenn das Auftreten des einen stets mit dem Auftreten des andern verbunden ist, bzw. von vollkommener negativer Korrelation, wenn das Auftreten des einen stets mit dem Ausbleiben des andern verbunden ist. Hat das Auftreten des einen Ereignisses auf das Auftreten des andern einen begünstigenden bzw. hemmenden Einfluss, so sprechen wir von unvollständiger Korrelation. Die Korrelation darf nicht mit der kausalen Abhängigkeit verwechselt werden, welch' letztere einen speziellen Fall der Korrelation darstellt.

Wir wollen nun noch irgend eine Eigenschaft mit einem grossen lateinischen Buchstaben bezeichnen und das Fehlen dieser Eigenschaft mit einem kleinen lateinischen Buchstaben. Die Buchstaben werden dann nebeneinander gereiht, wie in chemischen Formeln.

Es bedeute z. B.  $P =$  Paralyse, dann ist  $p =$  nicht-Paralyse,  $B =$  genügende Behandlung,  $b =$  ungenügende Behandlung der Lues;

R = mehrfache Rezidive der Lues, r = Fehlen von Rezidiven. Alle diese Ausdrücke sollen sich auf Luetiker beziehen, weshalb wir das L am Anfang der Formel weglassen.

Dann bedeutet z. B.:

(PBR) = Anzahl der Paralytiker, die gründlich behandelt wurden und mehrfache Rezidive hatte.

(Pbr) = Anzahl der Paralytiker, die ungenügend behandelt wurden und keine Rezidive hatte.

Handelt es sich nun darum, die Abhängigkeit zweier Merkmale von einander festzustellen, so wird das Material folgendermassen zergliedert, wenn wir z. B. die Merkmale Paralyse und genügende antiluetische Behandlung nehmen:

|   | P    | p    |   |
|---|------|------|---|
| B | (PB) | (pB) | B |
| b | (Pb) | (pb) | b |
|   | P    | p    | N |

N ist die Gesamtzahl der Fälle von Luetikern, die für die Untersuchung in Betracht kommen, wobei natürlich angenommen wird, dass das Material auch eine wirkliche Stichprobe darstelle, d. h. nicht etwa durch systematische Auslese gefälscht sei.

Es gibt nun verschiedene Möglichkeiten, die Korrelation zwischen P und B zu bestimmen. Am einfachsten ist es, wenn wir den Prozentsatz der Behandelten unter den Paralytikern vergleichen mit dem Prozentsatz der Behandelten unter den Nichtparalytikern, also die beiden Werte (PB) : P und (pB) : p.

Hat die Behandlung einen prophylaktischen Einfluss, so muss cet. par. der Prozentsatz der Behandelten unter den Paralytikern kleiner sein als unter den Nichtparalytikern. Umgekehrt können wir, allerdings nur unter gewissen später noch zu bestimmenden Bedingungen, aus einem kleinen Prozentsatz von Behandelten unter den Paralytikern auf eine Wirksamkeit der antiluetischen Therapie schliessen.

Wir können aber auch die relativen Häufigkeiten der Paralytiker unter den Behandelten mit der relativen Häufigkeit der Paralytiker unter den Nichtbehandelten vergleichen, also die beiden Zeilen  $\frac{(PB)}{B}$  und  $\frac{(Pb)}{b}$ , und daraus Schlüsse ziehen.

Unter allen Umständen muss aber ein Vergleich zweier einander ergänzender Kategorien stattfinden — allgemein ge-

sprochen A und a. Aus den relativen Häufigkeiten der Behandelten und Nichtbehandelten unter den Paralytikern, oder aus der relativen Häufigkeit der Paralytiker und Nichtparalytiker unter den Behandelten, kann überhaupt nicht geschlossen werden, selbst wenn die Werte sehr zu gunsten einer Seite verschoben sind.

Diesen Fehler haben aber alle Statistiken von Fournier, Neisser, Schuster usw. gemacht, indem sie nur die relative Häufigkeit der Behandelten und der nicht, bzw. ungenügend Behandelten innerhalb der Gruppe der Paralytiker verglichen haben, ohne diese Werte mit den entsprechenden Werten der Nichtparalytiker zu vergleichen. Schon allein aus diesem Grunde sind sie für die in Betracht kommende Frage vollständig wertlos und haben mehr geschadet als genutzt, indem sie spätere Forscher immer wieder auf diesen Irrweg gewiesen haben.

Trotz ihrer Unrichtigkeit, um nicht zu sagen Absurdität, finden sich die Schlüsse dieser Art in der medizinischen Statistik leider sehr häufig. Ihr wissenschaftlicher Wert ist gleich Null. Es kann ja selbstverständlich auch einmal aus falschen Prämissen ein richtiger Schluss gezogen werden, aber dann hat der betreffende Autor keinen Grund, auf seine Leistung stolz zu sein, wenn er nach einem tüchtigen logischen Salto mortale wieder auf die Füsse kommt.

Eine andere Möglichkeit, sich ein Urteil über die Korrelation zwischen P und B zu bilden, beruht darauf, dass man die Wahrscheinlichkeit des Zusammentreffens von P und B berechnet unter der Annahme, dass die beiden Ereignisse unabhängig von einander seien, und den so gefundenen Wert mit der empirisch festgestellten relativen Häufigkeit des zusammengesetzten Ereignisses  $(PB)|N$  vergleicht. Je nachdem

der erste Wert d. h.  $\frac{P}{N} \cdot \frac{B}{N}$  grösser oder kleiner ist als  $(PB)|N$ , besteht positive, bzw. negative Korrelation. Sind die beiden Werte gleich, so sind die Ereignisse von einander unabhängig. Dabei darf man natürlich auch hier selbst im Falle einer tatsächlichen Unabhängigkeit der beiden nicht auf eine genaue Uebereinstimmung der beiden Werte rechnen, sondern wird mit gewissen Abweichungen rechnen müssen, die aber im allgemeinen nicht über den dreifachen Betrag des mittlern Fehlers hinausgehen sollten.

Es sind noch andere Möglichkeiten, ein Mass für die bestehende Korrelation zu erhalten, auf die hier nicht eingegangen werden kann. Speziell Pearson hat eine eingehende Theorie aufgestellt, die aber sehr mühsame Rechnungen erfordert, falls man sich nicht eigens dazu berechneter Tabellen bedienen kann, was ihrer Ausbreitung leider im Wege steht. Es scheint mir aber, dass der Rechenaufwand nicht immer

im richtigen Verhältnis zu dem erreichten Resultat steht und man mit den einfachern Methoden, wenn auch nicht dasselbe, so doch einen gewissen Ueberblick erreichen kann über den Zusammenhang der untersuchten Erscheinungen.

Leider ist aber oft mit der Bestimmung der Abhängigkeit, wie sie im vorliegendem Falle ausgeführt wurde, die Sache noch nicht erledigt, indem die Verhältnisse komplizierter sind. Gerade auch das uns beschäftigende Problem gehört in diese Gruppe. Da nämlich eine starke positive Korrelation zwischen Behandlung und Fällen mit vielen Rezidiven, bzw. eine negative Korrelation zwischen Fehlen von Rezidiven und gründlicher Behandlung besteht, so werden wir in der Tabelle eine negative Korrelation zwischen Paralyse und gründlicher Behandlung erhalten, selbst im Falle diese beiden Ereignisse unabhängig von einander sind, oder evtl. sogar im Falle eines schädlichen Einflusses der Behandlung auf die Paralyse, vorausgesetzt, dass dieser negative Einfluss durch den stark positiven Einfluss zwischen Behandlung und solchen Formen der Lues, die nicht zu Metalues führen, kompensiert oder sogar überkompensiert wird.

Fischer hat diesen Zusammenhang ganz gut aber nicht quantitativ erfasst, sondern sich mit einem sehr gefühlsmässigen Urteil begnügt, wo allein rein sachliches Abwägen entscheiden könnte.

Einen allgemeinen Weg bei solchen Problemen vorwärts zu kommen, hat Pearson in der Theorie der partiellen Korrelationen entwickelt, die da wo es darauf ankommt, möglichst viel aus dem Material herauszuholen unbedingt angewandt werden sollte.

Es ist aber auch auf ganz elementarem Wege möglich, sich unter günstigen Umständen ein gewisses Urteil über den Sachverhalt zu bilden und zwar durch weitere Gliederung des Materials. Man kann dabei auf zwei Arten vorgehen.

1. Man teilt das gesamte Material in zwei Gruppen, von denen die eine die „leichten“ Luesfälle enthält, die ohne oder mit nur wenigen und leichten Rezidiven verlaufen, die andere die Fälle mit mehreren Rezidiven, d. h. die „schweren“ Fälle. Dann wird in jeder Gruppe nach der früher geschilderten Art die Korrelation zwischen Behandlung und Paralyse berechnet. Ist nun der Einfluss der Art der Lues auf den Ausbruch der Metalues nicht vorhanden, so müssen die aus den beiden Tabellen berechneten Werte gleich sein, bzw. dürfen sich nur um Beträge unterscheiden, wie sie durch rein zufällige Schwankungen bedingt werden können. Ist, um das andere Extrem zu nehmen, der Einfluss der Behandlung gleich Null, und die Art der Lues (Lues nervosa) die eigentliche Ursache des Ausbruches der Metalues, so finden wir in der

Tabelle der leichten Fälle keine Korrelation zwischen Paralyse und Behandlung. Hat die Behandlung zwar keinen absolut prophylaktischen Wert, wohl aber eine gewisse günstige Einwirkung in diesem Sinne, so muss sich in beiden Tabellen eine (negative) Korrelation zwischen Behandlung und Paralyse zeigen, wobei aber die Korrelation in der Tabelle mit den leichteren Fällen geringer ist. Ein ungünstiger Einfluss würde sich durch eine entsprechende positive Korrelation bemerkbar machen. Voraussetzung wäre dabei allerdings, dass wirklich auch die Zahl der Fälle von Paralyse vermehrt würde, was ja nicht unbedingt zu erfolgen hätte. Eine Beschleunigung des Ausbruches, wie es Schuster und Fischer gefunden, würde an sich noch keine positive Korrelation bedingen, solange diese Verkürzung nicht gross genug ist, um bewirken zu können, dass Fälle, die sonst infolge der grösseren Latenzzeit vor Manifestwerden der Paralyse bzw. Metalues sterben, nun durch die verkürzte Latenzzeit Gelegenheit haben sich auszubilden.

2. Kann man so vorgehen, dass man das Material in genügend und ungenügend behandelten Fälle trennt und dann für jede Kategorie die Korrelation zwischen Paralyse und leichter Lues bestimmt. Bezüglich der Diskussion der Resultate gelten mutatis mutandis dieselben Regeln, wie ich sie oben für die Beziehung zwischen Behandlung und Paralyse auseinandergesetzt habe, so dass ein weiteres Eingehen darauf sich erübrigt.

Wir hätten also die Möglichkeit, uns ein Urteil über den günstigen bzw. ungünstigen Einfluss der gründlichen antiluetischen Therapie zu verschaffen, wenn wir das Material so gegliedert hätten, wie die Theorie verlangt. Das ist aber auf Grund des publizierten Materials nicht möglich. Mit dieser weitgehenden Gliederung des Materials ist allerdings der Nachteil verbunden, dass selbst bei einem in toto beträchtlichen Material die einzelnen Kategorien, bzw. Unterabteilungen nur wenige Fälle enthalten, was natürlich die Sicherheit der Schlüsse beeinträchtigt. Andererseits ist aber dann die Homogenität des Materials so gross, dass — falls die Zahlen nicht allzu klein sind — die Kleinheit des Materials durch die grössere Homogenität mehr als ausgeglichen wird. Namentlich wäre das der Fall bei einem so schönen und an sich schon so homogenen Material wie es das von M. und P. darstellt. Der Weltkrieg hat nun allerdings die Möglichkeit vernichtet, durch weiterausgedehnte Beobachtungen das Material zu vervollständigen und über die Unvollkommenheiten des Materials hilft auch die sorgfältigste Berechnung nicht hinweg.

Dass die Schlüsse, die Fischer aus der umgearbeiteten Tabelle von M. und P. zieht (S. 131), ebenfalls nicht stichhaltig sind, braucht

nach all dem Gesagten wohl nicht mehr im einzelnen gezeigt zu werden. Es möge der Hinweis darauf genügen, dass Fischer aus seinen Tabellen ja nur die Korrelation zwischen Behandlung und Form der Lues bei Paralytikern bestimmen kann. Dabei ergibt sich dann die starke positive Korrelation zwischen der häufig rezidivierenden Form der Lues und der Behandlung, die schon früher erwähnt wurde. Etwas anderes ist es mit der Bemerkung Fischer's bezüglich des Einflusses der Therapie S. 132. Die dort gemachte Anregung ist in der oben gegebenen Theorie der Korrelationsbestimmungen als Teil enthalten.

Psychologisch interessant ist noch, dass Fischer, dem vor allem daran liegt, die Theorie der Lues nervosa zu stützen, den Einfluss der Therapie auf die spätere Metalues leicht opfert, während M. und P., die an der aus falschen Prämissen geschlossenen Wirksamkeit der Therapie festhalten, sich dadurch die Einsicht total verbauen und sich in Widersprüche verwickeln, die Fischer nicht in den Weg treten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass auf Grund des vorliegenden Materials sich kein Urteil über Wirksamkeit bzw. Nichtwirksamkeit einer gründlichen Hg - Behandlung abgeben lässt. Die Hauptrolle in der Genese der Metalues dürfte wohl in von der Therapie unbeeinflussbaren Faktoren liegen, wobei es noch unentschieden bleiben muss, ob der Metalues eine Lues nervosa zugrunde liegt oder nicht. Die namentlich von M. und P. publizierten Zahlen lassen sich sowohl mit einer günstigen als auch einer ungünstigen Wirkung der gründlichen Therapie in Einklang bringen. Ausser den erwähnten Möglichkeiten zur Feststellung dieses Verhältnisses könnten wir uns auch der Methoden bedienen, die uns die Sterblichkeitsmessung an die Hand gibt und Intensitätsfunktionen bestimmen, womit man event. in der Lage wäre, diese Frage zu entscheiden, was aber auch etwas mühsam ist.

Als demonstratio ad oculos dafür, wozu eine falsche Schlussweise führen kann, will ich noch kurz die Zusammenstellungen über Lues cerebrospinalis von M. und P. bringen, indem ich die Tabellen XIII und XIV (S. 625) reproduziere.

### Tabelle XIII.

#### Lues cerebrospinalis.

Zahl der Rezidive:

| keine          | eines              | mehrere         |
|----------------|--------------------|-----------------|
| 11 = 8,14 pCt. | 25 = 18,25 pCt.    | 99 = 73,33 pCt. |
|                | Summe = 135 Fälle. |                 |

## Tabelle XIV.

## Hg-Kuren:

| keine              | eine            | mehrere          |
|--------------------|-----------------|------------------|
| 7 = 4,48 pCt.      | 29 = 18,59 pCt. | 120 = 76,93 pCt. |
| Summe = 156 Fälle. |                 |                  |

Wir finden hier also gerade ein umgekehrtes Verhalten in bezug auf den Einfluss der Therapie, wenn wir ihn nach dem üblichen Modus beurteilen wollten. Merkwürdig ist, dass M. und P. diese Frage gar nicht berühren, obwohl sie doch bei der Tabes sowohl als bei der Paralyse sich eingehend mit diesen Verhältnissen beschäftigt haben. Hier sind die Verschiebungen ja noch bedeutend grösser als in den beiden vorerwähnten Kategorien, indem z. B. nur 4,48 pCt. unbehandelte Zerebrospinalluetiker 76,93 pCt. mehrfach behandelten gegenüberstehen. Die Therapie müsste also nicht nur nichts nützen, sondern geradezu die Zerebrospinallues provozieren, falls so etwas aus der Zusammensetzung des Materials überhaupt ohne weiteres geschlossen werden könnte. Der Schluss ist aber hier so wenig berechtigt wie bei der Paralyse und Tabes der Schluss auf die günstige Wirkung.

Merkwürdig ist nur, dass M. und P. so stillschweigend über diese ganze Angelegenheit hinweggehen. Sollte ihnen das merkwürdige Verhalten ganz entgangen sein? Das scheint mir nicht annehmbar. Sie schreiben ja selbst:

„ . . . . dass nicht so wenige der Individuen mit luetischen Affektionen des Zentralnervensystems sozusagen (!) keine Zeit zu mehrfachen Rezidiven und Kuren hatten, da die betr. Erscheinungen öfters schon nach einem Jahre, ja zuweilen sogar noch in demselben Jahr auftraten, in dem die Ansteckung geschehen war.“

Dabei führen sie in ihren eigenen Tabellen über 73 pCt. mehrfache Rezidive und 77 pCt. mit mehrfachen Hg-Kuren an.

Auch Schuster gibt an, dass in seinem Material von Zerebrospinalluetikern 15 pCt. 2 Hg-Kuren und 15 pCt. 3—6 Hg-Kuren durchgemacht hatten. Eine Hg-Kur hatten 36 pCt. durchgemacht. Es waren also zwei Drittel der Patienten behandelt worden, ein Drittel (des Gesamtmaterials) sogar mehrfach.

Es kann also offenbar keine Rede davon sein, dass es lediglich die ungenügende Behandlung ist, die für die spätere Lues cerebrospinalis verantwortlich zu machen ist.

Die einzige Möglichkeit, die scheinbar so widersprechenden Tatsachen unter einem einheitlichen Gesichtspunkt zu vereinigen, besteht vorläufig in der Annahme, der Verlauf der Lues sei, soweit spätere Erkrankungen des zentralen Nervensystems (Metalues und Lues cerebro-

spinalis) in Betracht kommen, von der Therapie in weitestgehendem Massen unabhängig. Dabei besteht aber die Möglichkeit, dass ein gewisser Einfluss nicht ausgeschlossen ist, der aber — und das soll nachdrücklich hervorgehoben werden — sowohl günstig als auch ungünstig sein kann. Diese Frage könnte nur auf Grund weiterer Erfahrungen gelöst werden, wobei aber dann schon die Sammlung des Materials in einer Weise zu geschehen hätte, dass man auch wirklich die gewünschten Aufschlüsse erhalten könnte.

Dass sich die erwähnten Fragen nicht auf die Wirksamkeit der Hg Therapie auf die klinischen Erscheinungen der Lues überhaupt erstreckt, braucht wohl nicht besonders betont zu werden. Diese Frage steht hier nicht zur Diskussion und darüber hat auch nur die Klinik zu entscheiden, die es ja auch bereits schon längst in dem Sinne getan hat, dass bei vielen luetischen Erscheinungen ein günstiger Einfluss in der Mehrzahl der Fälle zu konstatieren ist, indem sich die Erscheinungen in relativ kurzer Zeit zurückbilden.

Toto coelo verschieden von dieser Frage ist nun aber diejenige, ob dieser günstigen momentanen Einwirkung auch eine günstige Einwirkung auf den ganzen Verlauf des Leidens zukomme und speziell bezüglich der Verhütung späterer Erkrankungen des zentralen Nervensystems. Diese Entscheidung kann die Klinik nicht treffen. Sie kann sich vielmehr erst aus der richtigen Verarbeitung eines grösseren sorgfältig gesammelten klinischen Materials ergeben. Theoretische Spekulationen, und wären sie noch so geistreich, können Tatsachen eben nie und nimmer ersetzen. Andererseits sind aber blosse Tatsachen ohne kritische Verarbeitung wertlos für die Erkenntnis. „Beobachtung und Reflexion“ lautet unsere Parole noch wie zu Zeiten K. E. v. Baer's. Die Wichtigkeit der ersten braucht in unserem naturwissenschaftlich orientierten Zeitalter nicht mehr betont zu werden. Ueber die Wichtigkeit der zweiten Forderung braucht auch nicht mehr viel gesagt zu werden, soweit die prinzipielle Frage in Betracht kommt. Wohl aber darüber, dass die Methode der Verarbeitung eines gegebenen Tatsachenmaterials leider lange nicht immer den Forderungen entspricht, die man zu stellen berechtigt ist. Das trifft insbesondere für diejenigen Fälle zu, wo die Anwendung der statistischen Methode in Betracht kommt, weshalb ich es als nicht unzweckmässig betrachtet habe, ein Thema zur Diskussion zu stellen, das im allgemeinen als so gut wie abgeklärt gegolten hat, was aber, wie eine eingehendere Untersuchung uns gezeigt hat, durchaus nicht der Fall ist.

Ich möchte hier den Vorschlag machen, dass das Material, soweit es die moderne Luesbehandlung betrifft, möglichst bald auf breitestem

Basis gesammelt werden sollte, damit man nach Verlauf einer gewissen Anzahl von Jahren Unterlagen für eine wirklich wissenschaftliche Beurteilung der Frage nach der Wirkung der Salvarsan- bzw. Salvarsan-Hg-Therapie in bezug auf die Verhütung der luetischen Affektionen des zentralen Nervensystems hätte. Bis jetzt sind offenbar die Unterlagen nicht genügend und doch wäre es äusserst wichtig, zu wissen, wie die moderne Behandlung wirkt. Solange die W.-R. ihrem Mechanismus nach nicht bekannt ist, sind wir jedenfalls berechtigt, die Behauptungen der Syphilidologen, dass die „moderne“ Therapie nun die Lues auch wirklich zu heilen, i. e. speziell die späteren Lokalisationen derselben im zentralen Nervensystem zu verhüten vermöge, mit der allergrössten Skepsis aufzunehmen. Denn, wie man z. B. schon nach 2—3 Jahren mit Sicherheit sagen kann, dass nicht in 20 bis 30 Jahren doch noch eine Metalues auftrete, ist mir, soviel ich auch darüber nachgedacht habe, nie klar geworden.

Ich bin mir wohl bewusst, dass die vorgeschlagene Materialsammlung auf nicht geringe Schwierigkeiten stossen würde. Ich glaube aber dennoch, dass sie nicht unmöglich sein sollte und man nach einigen Versuchen doch einen praktisch durchführbaren Modus finden sollte.

**Nachtrag bei der Korrektur.** Meine Seite 704 ausgesprochene Behauptung, dass man als relative Häufigkeit für die Paralyse in dem Material von M. und P. einen Wert von etwa 10 pCt. annehmen müsse, ist, wie ich inzwischen aus der Literatur gesehen habe, auch von anderer Seite schon geäussert worden. In dem Arch. f. Rassen- u. Gesellschaftsbiologie, Jahrg. 1914, S. 193 ff, hat W. Weinberg in einem Artikel „Zur Frage der Häufigkeit der Syphilis in der Grossstadt“ sich ebenfalls mit der Frage der relativen Häufigkeit der Paralyse unter Luetikern beschäftigt. Auch er ist von der Zusammenstellung von M. und P. aus gegangen, als der zurzeit besten, wenn schon, wie Weinberg nachdrücklich hervorhebt, nicht befriedigenden.

Weinberg hat das Material in Anlehnung an die in der mathematischen Statistik bzw. der Versicherungswissenschaft üblichen strengeren Methoden bearbeitet und zwar unter Benutzung einer reinen Paralysemorbiditätstafel, als auch mittels einer gemischten Morbiditäts- und Sterbetafel. Nach der ersten findet er einen Wert von 10 pCt., nach der zweiten 9 pCt. Er meint dann (S. 201), dass man als richtigen Wert etwa 7 pCt. annehmen könne. Ich glaube aber, es ist besser, wenn man von solchen nachträglichen Korrekturen absieht und sich an den mittels korrekter Methode berechneten Wert von 10 pCt. oder 9 pCt. hält. Man muss sich dabei nur vor Augen halten, dass diese Werte mit Fehlern behaftet, d. h. unsicher sind, worauf ja auch Weinberg hinweist, der die Berechnung eigentlich lediglich zur Demonstration der Methode gibt.

Ich habe, um ein gewisses Mass für die Zuverlässigkeit des nach der reinen Paralysemorbiditätstafel berechneten Wertes von 10 pCt. zu haben, den mittleren Fehler desselben berechnet und dafür etwa 3 pCt. gefunden. Der verhältnismässig grosse mittlere Fehler röhrt daher, dass für die späteren Jahre eben nur noch ein kleines Beobachtungsmaterial zur Verfügung steht, worauf ich ja schon zu Beginn meiner Arbeit hingewiesen habe.

Ich glaube also, dass man für den in Frage kommenden Wert der relativen Häufigkeit der Paralyse unter Luetikern **10 pCt.  $\pm$  3 pCt.** nehmen könnte.

Die Tatsache, dass ich mit meiner, von jeder Strenge absehenden Schätzung doch zu Werten gekommen bin, die denen mittels korrekter Methode berechneten sehr nahekommen, zeigt, dass man bei vorsichtigem Verfahren auch schon auf diesem Wege zu brauchbaren Werten kommen kann. Insbesondere glaube ich, dass nun dadurch die früher provisorisch gemachte Annahme, dass die Latenzzeit der Paralyse annähernd durch das Gauss'sche Fehlergesetz darstellbar sei, eine Stütze gefunden habe.

Da nun die Kategorie von Luetikern mit dem hohen Prozentsatz von Paralysen, wie sie aus den Jahrgängen 1880—1884 stammen, keinen höheren Wert aufweist, als dem korrekt berechneten Durchschnitt des Gesamtmaterials entspricht, so fällt auch noch der letzte Grund dahin anzunehmen, dass bei ihnen die Paralysemorbidität besonders gross gewesen sei. Die geringe Paralysemorbidität der Jahrgänge 1895—1900 röhrt also weniger von der gründlichen medizinischen Behandlung als vielmehr von der mangelhaften statistischen Behandlung her, eine Erscheinung, die in der medizinischen Literatur nicht ganz vereinzelt dasteht.

Die von Weinberg l. c. in Aussicht gestellte ausführlichere theoretische Behandlung des Gegenstandes war mir noch nicht zugänglich.

### Literaturverzeichnis.

1. Mattauschek und Pilcz, Beitrag zur Luesparalysefrage. (Erste Mitteilung über 4134 katamnestisch verfolgte Fälle von luetischer Infektion.) Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1912. Bd. 8.
2. Dieselben, Zweite Mitteilung über 4134 katamnestisch verfolgte Fälle von luetischer Infektion. Ebenda. 1913. Bd. 15.
3. Hoche, Dementia paralytica. Handbuch der Psychiatrie. 1912.
4. Aebly, Beitrag zur Frage der Häufigkeit der Lues in der Schweiz. Schweiz. Rundschau f. Medizin. 1919. Nr. 3.
5. O. Fischer, Gibt es eine Lues nervosa? Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1913. Bd. 16.
6. Schuster, Hat die Hg-Behandlung der Syphilis einen Einfluss auf das Zustandekommen metasyphilitischer Nervenkrankheiten? Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 50.

Weitere Literatur in den angegebenen Arbeiten.