

(Aus der Klinik für Nervenkrankheiten der II. Staatsuniversität zu Moskau
[Prof. Dr. E. K. Sepp].)

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

III. Mitteilung (Schluß)*.

Von

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

(Eingegangen am 25. Februar 1928.)

V. Der Gallenstoffwechsel (Bilirubin und Urobilin).

Es zeigten uns schon die Leberfunktionsprüfungen hinsichtlich ihrem Fremdkörperausscheidungsvermögen (die Indigocarminprobe)¹, daß bei der Mehrzahl der chronischen Encephalitiker dies Ausscheidungsvermögen stark gestört ist. Den Grund dieser Erscheinung waren wir geneigt in den anatomischen Veränderungen, welche die Encephalitis epidemica in der Leber hervorruft, zu ersichtigen. Andererseits unterliegt es keinem Zweifel, daß die Leber eine wichtige Rolle in der Regulation des Gallenfarbstoffwechsels spielt. Eine Reihe von Forschern (*Fischler, Krehl* u. a.) meinen in den Störungen der Bilirubin- und Urobilinelimination einen höchst feinen, empfindlichen Zeiger des Leberfunktionszustandes zu sehen. Daraufhin ist es notwendig zu ergründen, ob es nicht quantitative Veränderungen in der Ausscheidung dieser Stoffe bei epidemischer Encephalitis gibt. Daß die Frage nämlich zu quantitativen Veränderungen hinabgeführt werden muß, folgt deutlich genug aus der Tatsache, daß auch bei normalen Zuständen wir es mit der Zirkulation bestimmter Bilirubinmengen im Blute und der Elimination bestimmter Urobilinmengen mit dem Harn zu tun haben.

Bei Untersuchung dieser Stoffe, sowie auch bei anderen Untersuchungen, spielen die Fragen der Methodik eine sehr wesentliche Rolle. Schon das allein, daß die durch Anwendung verschiedener Methoden gewonnene quantitative Normalwerte der untersuchten Stoffe oftmals sich voneinander stark unterscheiden — betont deutlich genug die Wichtigkeit der Methodenwahl.

An jede Methode, insbesondere wenn sie für die Bestimmung feiner Störungen irgendeines Organs angewendet wird, müssen Forderungen

* Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. 81, H. 2. Mitt. I; H. 3. Mitt. II.

genügender *Feinheit* einerseits und der Möglichkeit *quantitativ* vergleichbare Werte zu erhalten, andererseits — gestellt werden. Oftmals sind die widersprechenden Folgerungen verschiedener Autoren auf die Anwendung verschiedener und ungleich wertvoller Methoden zurückzuführen.

Hinsichtlich der quantitativen Blutserum-Bilirubinprüfung konkurrieren 2 Methoden: die klassische Methode *van der Berghs*² und die vor kurzem vorgeschlagene Methode *Herzfelds*³. Die höchst zugängliche Methode *Meulengrachts*⁴ fand keine weitere Anwendung wahrscheinlich infolge der in ihrer Grundlage befindlichen Unrichtigkeiten. Gegen die Methode *Hymans v. d. Bergh* ist eine ganze Reihe sehr wesentlicher Erwiderungen gemacht worden, deren wichtigste ist, daß das durch die Wirkung des Alkohols als Bodensatz fallende Serumweiß wesentliche Bilirubinmengen mitreißt (von 30—50%). Dadurch lassen sich auch die, im Vergleich, niedrigen Normalwerte, welche durch diese Methode gewonnen werden, erklären. Unexakte Resultate können auch wegen dem verschiedenen Gallensäurengehalt, wegen der oder jener Blutalkalose, wegen dem Indol- und Pyrrholgehalt im Blut erhalten werden. Die *Herzfeldsche* Methode ist von all diesen sehr wesentlichen Fehlern befreit. Eine Reihe von mit Anwendung dieser Methode ausgeführten Arbeiten halten sie für genügend exakt (*Pisnjatschewskaja* und *Bokaltschuk*⁵, *Lenskaja* und *Litschitz*⁶) und im Vergleich zu der Methode *v. d. Berghs* (*Frigyer*⁷) Vorzüge enthaltend. Wir bedienten uns bei unseren Untersuchungen der *Herzfeldschen* Methode *.

In den meisten Fällen führten wir noch folgendes aus: mit dem Serum die „direkte“ und „die indirekte“ Probe nach *v. d. Bergh*, im Urin — nach *Hay* die Gallensäurengehaltprüfung und in den Fällen mit hohem Serumbilirubingehalt — die Gallenfarbstoffprüfung (*Huppert-Salkowsky*).

Im ganzen wurden von uns 25 Personen untersucht, darunter 21 Personen mit residualen Erscheinungen nach der epidemischen Encephalitis, ein Kranker mit Morbus Parkinsoni — drei mit anderen Erkrankungen des Nervensystems (die als Kontrolle des richtigen Methodegebrauches dienten). Die Resultate sind in Tabelle 1 wiedergegeben.

Wie es aus dieser Tabelle folgt, sind bei der Mehrzahl der Kranken mit residualen Erscheinungen nach der epidemischen Encephalitis, *sichtliche pathologische* Werte des Serumbilirubins vorhanden (bei Gesunden schwankt die Bilirubinmenge, nach *Herzfeld*, zwischen 1,6 bis

* Um größeren Kontrast, folglich größere Genauigkeit zu erzielen, führten wir folgende Ergänzungen ein: Zu den Probiergläsern mit *schon nach Herzfeld vollbrachten Untersuchungen* fügten wir zu: 1. 0,3 ex tempore vorbereiteten Diazo-reaktivs (2,71, die Sulfonilsäurenlösungen + 0,08 des 0,5%igen Natr. nitrose) und 2. zu 0,5 96%igen Alkohols; binnen 20—24 Stunden setzt sich das Eiweiß zu Boden und färbt sich gelb in denjenigen Gläsern, welche Bilirubin enthalten. Die Resultate sind meist mit denen nach *Herzfeldscher* Methode gewonnenen gleich.

Tabelle 1.

Nr.	Der Name der Kranken und Diagnose	Serum-bilirubin	„Direkte“ und „undirekte“ Reaktion	Gallen-farbstoffe im Harn	Gallen-säuren im Harn
1	P-n, Enc. epid.	25,0 mg-%	„undirekte“	abs.	abs.
2	M-wa *, Morb. Park. . .	25,0 "	„“	+	—
3	M-n, Enc. epid.	12,5 "	„undirekte“ und verspätete	abs.	Spuren
4	J-j, Enc. epid.	12,5 "	„undirekte“	—	abs.
5	M-wa, Enc. epid.	12,5 "	—	—	Spuren
6	K-wa, Enc. epid.	50,0 "	„undirekte“ und verspätete	abs.	abs.
7	T-sch-wa, Enc. epid. . . .	12,5 "	„undirekte“	”	”
8	W-wa, Enc. epid.	25,0 "	—	—	”
9	P-ff, Enc. epid.	12,5 "	„undirekte“	abs.	”
10	L-y, Enc. epid.	25,0 "	”	”	”
11	B-y, Enc. epid.	6,25 "	abs.	—	”
12	P-wa, Enc. epid.	12,5 "	„undirekte“	abs.	”
13	K-na, Enc. epid.	25,0 "	”	—	”
14	L-wa, Enc. epid.	50,0 "	”	abs.	Spuren
15	L-w, Enc. toxic a (salv.)	12,5 "	—	—	abs.
16	P-ff, Enc. epid.	25,0 "	„undirekte, stark ausgeprägte	abs.	”
17	M-er, Enc. epid.	6,25 "	„undirekte“	—	”
18	M-in, Enc. epid.	12,5 "	”	—	”
19	L-na, Enc. epid.	6,25 "	abs.	—	”
20	J-wa, Enc. epid.	12,5 "	—	—	”
21	G-kin, Enc. epid.	12,5 "	„undirekte“	abs.	”
22	Sal-r, Enc. epid.	25,0 "	”	—	”
23	M-w, Epilepsia traumatica	6,25 "	abs.	—	”
24	P-w, Spondylitis tbc. . .	3,13 "	”	—	”
25	Thrombosis art. fossae Sylvii	6,25 "	”	—	”

6,25 mg-%). Dabei haben wir es fast in allen Fällen mit der sog. „undirekten“ Reaktion nach *v. d. Bergh* und dem Fehlen der Gallenfarbstoffe und Gallensäuren im Harn zu tun.

Um die gewonnenen Ergebnisse richtig zu deuten, ist es notwendig kurz die Frage des Bilirubinursprungs, seiner Zirkulation, der Abhängigkeit seiner Ansammlungsmenge im Organismus von der Tätigkeit der einen oder anderen Organe zu streifen. Man kann es als bewiesen halten, daß auch im Serum normaler Menschen sich einige Bilirubinmengen befinden. Bei Vorhandensein individueller Schwankungen in seiner Gehaltsmenge haben wir für jedes einzelne Individuum unter physiologischen

* Diese Kranke bietet ein besonderes Interesse: In 4 Wochen nach unserer Untersuchung stellte sich bei der Kranken plötzlich eine Temperatursteigerung, starker Ikterus, eine Reihe von Gehirnsymptomen, Atmungsstörungen ein, die Lebergegend wurde schmerhaft und ohne zur Besinnung zu kommen, starb die Kranke nach 2 Tagen. Die Sektion zeigte eine starke ikterische Färbung der meisten inneren Organe. Das Gehirn und die inneren Organe sind zur Zeit einer sorgfältigen Behandlung unterworfen.

Bedingungen mehr oder weniger konstante Werte, welche sich un-
wesentlich von der Nahrungszufuhr verändern können (hungern ⁶). Eine
unzweifelhafte Tatsache, auf Grund einer Anzahl experimenteller und
chemischer Forschungen, ist auch der Bilirubinursprung aus dem Blut-
pigment Hämoglobin. Daher — das intime Verhältnis zwischen dem
Erythrocytenzerfall und der entstandenen Bilirubinmenge. Nicht ganz
gelöst ist die Frage des *Bilirubinbildungsortes*. Indem die einen Autoren
die Leber — bei physiologischen Bedingungen für den einzigen Ort der
Bilirubinbildung halten, und das Bilirubin — für das spezielle Produkt
der Leberzellen, führen die anderen die Rolle der Leber hinsichtlich des
Bilirubins zur Rolle eines eliminierenden Organs herab, wobei sie den
Prozeß der Bilirubinbildung dem sog. Reticuloendothelialsystem zu-
schreiben. Als Grundlage des ersten Gesichtspunktes, der zur Zeit durch
Fischler ⁹ vertreten ist, sind die experimentellen Arbeiten von *Minkowsky*,
Naunyn u. a. gelegt worden. *Fischler* hält es für bewiesen, daß nämlich
in den Leberzellen die endgültige Verarbeitung des Hb. und folglich
die Bilirubinbildung unter physiologischen Bedingungen stattfindet.
Bei einigen Verhältnissen hält er es für möglich die Bilirubinbildung
außerhalb der Leber anzunehmen; aber, indem die Leberzellen das
Bilirubin bilden „müssen“, „kann“ das Reticuloendothelialsystem bei
pathologischen Verhältnissen die Bildung auf sich nehmen.

Es muß gesagt sein, daß gegen die Ansicht der ausschließlichen Bilirubinbildung in der Leber sich eine ansehnliche Reihe von Tatsachen angesammelt hat. Zu allererst gelang es zu beweisen, im Gegensatz zu den Ergebnissen *Minkowskys* mit der Leberexstirpation bei Gänzen, daß es bei Hunden nach der Leberexstirpation eine Bilirubinämie und Ikterus hervorzurufen gelang (*Mann*, *Magath*, *Makino*). Damit wird also mit einem Male die Theorie der Bilirubinbildung ausschließlich in der Leber fraglich gemacht. Weiter ist die aktive Beteiligung der Milzpulpe in dem Prozeß der Erythrocytenzerstörung eine zweifellose Tatsache. Auch in der Norm läßt sich der Prozeß der Erythrophagie in der Milzpulpe verfolgen. Bei dem hämolytischen Ikterus aber ist das Milzparenchym noch reicher an roten Blutkörperchen, wobei ihr Zerfalls-
prozeß hier schon bis zur Bilirubinbildung gelangt, was der höhere Eisenbefund in den Milzvenen im Vergleich zu den Arterien beweist ¹⁰.

Den einzigen unbestreitbaren Ort in der Leber der Erythrocytenzer-
störung bildet das System der *Kupferschen* Sternzellen, d. h. eines der
sehr wesentlichen Elementen des Reticuloendothelialsystems. Das
in den Leberzellen findbare Eisen ist noch kein Beweis für den Prozeß der
Bilirubinbildung in diesen Zellen (*Aschoff* ¹¹), denn es kann einfach
von ihnen aus dem Blut resorbiert werden, was auch von *Minkowsky*
zugelassen wird. Endlich ist es schon seit *Virchow* bekannt, daß in alten
Blutextravasaten sog. Hämatoidinkristalle gefunden werden können,
eines Hb.-Derivats, der mit Bilirubin identisch ist. In der heutigen

Literatur ist diese Frage sehr sorgfältig von *v. d. Bergh* und *Snapper* studiert worden. Nach diesen Autoren kann die, aus dem oder jenem Exsudate gewonnene Bilirubinmenge viel größer sein, als das sich in Normalverhältnissen in der Gallenblase befindliche Quantum. Damit erscheint die Frage der Bilirubinbildung außer der Leber im positiven Sinne gelöst zu sein. Vorausgeschickt für diesen Prozeß, nach *v. d. Bergh*, ist der Blutaustritt aus den Gefäßen in die umgebenden Gewebe und Höhlen.

Auf Grund dieser Ergebnisse aber läßt sich die Frage der Bilirubinbildung außerhalb der Leber positiv augenscheinlich nur in pathologischen Fällen lösen. Haben wir es auch in physiologischen Verhältnissen mit dem Prozeß der Nicht-Leber-Bilirubingenese zu tun? Eine Reihe von Autoren (*v. d. Bergh*, *Aschoff*, *Mac Nee*, *Lepehne* u. a.) bejahen diese Frage. Im einzelnen ist die Experimentalarbeit *Lepehnes* von Interesse: der Forscher blockierte durch Kollargol das reticuloendothiale System einer Taube und bei folgendem Vergiften trat ein sehr schwacher Ikterus ein.

All diese Ergebnisse geben den Autoren (besonders der Schule *Aschoffs*) die Möglichkeit zu behaupten, daß das Reticuloendothelialsystem eine sehr wesentliche Rolle im Bilirubinursprung spielt. Den Leberzellen aber nach diesen Anschauungen, wird die Rolle der Bilirubin-ausscheidung aus dem Blute zugeschrieben, wobei ihre Arbeit der Ausscheidungstätigkeit des Nierenepithels gleicht. Daraus folgen ganz natürlich 3 ursächliche Möglichkeiten der pathologischen Blutbilirubin-anhäufung (*Aschoff*¹¹): 1. die gesteigerte Bilirubinbildung außerhalb der Leber (was augenscheinlich parallel mit dem gesteigerten Zerfallprozeß des roten Blutes einhergeht) bei vollständig normaler Ausscheidungstätigkeit der Leberzellen. 2. Die normale Reticuloendothelialsystemsfunktion bei gestörtem Eliminationsvermögen der Leberzellen und 3. grobe mechanische Hindernisse für den Gallenabfluß. Selbstverständlich kann es Kombinationen aus diesen 3 Faktoren geben.

Es ist hier sehr am Orte zu betonen, daß die Steigerung des Serum-bilirubins über die Norm nicht immer von der ikterischen Hautfärbung begleitet wird. Es gibt eine Reihe von Fällen, wo in dieser Hinsicht eine völlige Dissoziation herrscht. Einerseits beobachtete *v. d. Bergh*^{13 14}, viele Fälle, wo bei Vorhandensein eines stark ausgeprägten Ikterus die Blutbilirubinmenge nur etwas erhöht oder sogar normal war. Andererseits gab es Patienten mit wesentlichem Blutbilirubingehalt, ohne jegliche ikterische Erscheinungen. Manchmal gewinnt die Haut nur ein etwas dunkleres Kolorit. Aus diesen Ergebnissen ausgehend, begrenzen *v. d. Bergh* und *Snapper*¹³ den Begriff „Ikterus“ mit der Zirkulation unnormaler Mengen der Gallenfarbstoffe im Blute. Mit dieser Bestimmung treffen die Begriffe des sog. „latenten Ikterus“ gut überein und es läßt sich die sog. „physiologische Cholämie“ *v. d. Berghs* und die „Cholämie

simplex familiare“ *Gilberts* leichter erklären. Interessant ist auch das, daß bei der „physiologischen Cholämie“ sowie bei dem sog. „hämolytischen Ikterus“ im Urin kein Bilirubin zu finden ist. Diese Tatsache, auf Grund eigener Forschungen, bestätigen auch *Lenskaja* und *Ljuschitz*⁶, wobei in einigen Fällen die Menge des Serumbilirubins von 25—50 mg-% schwankte. Dieselben Autoren, auf Grund der Untersuchungen von 154 Kranken, kommen zugleich zum Schlusse, daß „die äußere Hautfärbung durchaus nicht als Maßstab für die Intensität der Bilirubinämie dienen kann.“ Augenscheinlich ist es für das Eintreten der Hautfärbung notwendig, daß außer einem gewissen Grade der Bilirubinämie, welches wesentlich individuell variieren kann, auch eine Reihe anderer Bedingungen vorhanden ist, unter denen, möglich, auch der *Hautzustand* selbst nicht die letzte Stelle einnimmt.

Welche aus den 3 erwähnten Bedingungen kann man als einen mehr oder weniger wahrscheinlichen genetischen Moment für die bei unseren Kranken beobachtete Bilirubinämie annehmen? Die vorhandenen Ergebnisse erlauben die Anwesenheit mechanischer Hindernisse zum Gallenabflusse, als einen ursächlichen Moment vollständig auszuschließen.

Bei Vorhandensein solcher Hindernisse haben wir im Serum hauptsächlich die „gerade Reaktion“ *v. d. Berghs*, im Urin die Gallenfarbstoffe und Gallensäuren. Um die Frage zu beantworten, welche von den 2 nachgebliebenen Möglichkeiten die wahrscheinlichere ist, griffen wir in einigen Fällen zur Erythrocytenresistenzprüfung nach *Hamburger*. Es ist ganz klar, daß die Bilirubinämie, wenn sie durch die Hyperproduktion des Bilirubins im Reticuloendothelialsystem bedingt ist, mit der Steigerung des Erythrocytenzerfallprozesses, resp. ihrer Resistenzverminderung parallel einhergehen muß. *v. d. Bergh* und *Snapper* meinen in der schon erwähnten Arbeit¹³, daß in Fällen des sog. hämolytischen Ikterus ein dauernder Blutzerfall stattfindet und die Anhäufung infolgedessen beträchtlicher Bilirubinmengen. Die Leberzellen sind in diesen Fällen nur *relativ* ungenügend.

In unseren Fällen gibt uns weder die Quantität noch die Qualität der Erythrocyten (siehe die nebenstehende Tabelle der Erythrocytenresistenz) das Recht, die Schlußfolgerung zu ziehen, daß wir einen gesteigerten Zerfallsprozeß des roten Blutes vor uns haben. Fast bei allen von uns untersuchten Kranken erreicht die Erythrocytenmenge normale Werte. In 7 auf Resistenz untersuchten Fällen, haben wir nur in einem Falle ihre Verminderung, in 4 Fällen bleibt die Resistenz völlig normal (nach *Trachtenberg*¹⁰ erreicht die normale Resistenz-Amplitude 0,48—0,28 [0,26]), in 2 Fällen ist die Resistenz erhöht.

Aus allem Besprochenen kann man den Schluß ziehen, daß die wahrscheinliche Ursache der Bilirubinämie bei den von uns untersuchten Kranken die *Absolute*, nicht die relative *Insuffizienz* der Leberparenchymzellen bildet. Als Folge dieser Insuffizienz fällt quantitativ die

Tabelle 2.

Nr.	Der Name der Kranken und Diagnose	Resistenz-minimum	Resistenz-maximum
1	P-n, Encephalitis epidemica . .	0,48	0,28
2	K-wa, Encephalitis epidemica . .	0,48	0,28
3	B-y, Encephalitis epidemica . .	0,5	0,36
4	M-in, Encephalitis epidemica . .	0,46	0,30—0,28
5	G-n, Encephalitis epidemica . .	0,40	0,24
6	Tsch-wa, Encephalitis epidemica	0,48	0,28
7	S-en, Encephalitis epidemica . .	0,3	0,24

Bilirubinausscheidung, sein Gehalt im Serum steigt. Natürlich kann man voraussehen, daß es bei epidemischer Encephalitis auch Fälle gibt, wo die pathologische Bilirubinämie durch die Funktionsstörung des Reticuloendothelialsystems bedingt werden kann. In der Mehrzahl unserer Fälle fanden wir solche Anzeichen nicht. Wir fanden auch keine Anzeichen auf die Insuffizienz des Herzmuskels, einen Faktor, der nach *v. d. Bergh*¹³ die Ursache des gesteigerten Bilirubingehaltes im Serum sein kann.

Für das Urteil über den funktionellen Zustand der Leber ist von außerordentlicher Bedeutung auch die Bestimmung des Urobilins (Urobilinogens) im Harn. Nach der Ausscheidungsmenge dieses Stoffes mit dem Harn halten es viele Autoren für möglich, von dem funktionellen Zustande der Leber urteilen zu können. So sieht *Adler*¹⁵ im Harn-urobilin den Maßstab für die Bestimmung „der Lebertätigkeit“.

Die Ausscheidung des Urobilins über die Norm deutet nach dem Autor auf die Leberläsion hin. Mit noch größerer Bestimmtheit betont denselben Standpunkt in seinen Arbeiten *Fischler*¹⁶. Die Schlußfolgerungen, zu denen er auf Grund des eigenen und des Literaturmaterials kommt, lauten: „Die Leber ist also das ausschlaggebende Organ für die Regulierung des normalen Urobilinwechsels.“ Daraus — die Urobilinurie (Urobilinogenurie) stellt ein feines Reaktiv vor, das die Möglichkeit gibt sogar die anfänglichen Leberfunktionsstörungen zu bestimmen. *F. Haussmann*¹⁷ meint, daß die Urobilinurie schon dann eine Vorstellung von einer Insuffizienz der Lebertätigkeit gibt, wenn die anderen Proben (Galaktosurie, Lävulosurie u. a.) noch keine Anzeichen auf die Normabweichung geben. Es ist leicht begreiflich, daß in allen Fällen einer ausgesprochenen Leberstörung (akute Leberatrophie, Phosphorvergiftung, Alkoholintoxikation, Lebercirrhose u. dgl. (*Falk* und *Saxl*¹⁸, *Bostroem*¹⁹ u. a.) die mit Urin ausgeschiedene Urobilinmenge beträchtliche Werte erreichen kann. Aber wie es viele Autoren betonen (*Adler*, *Haussmann*, *Falk* und *Saxl*, *Frey*²⁰ u. a.) wird der diagnostische Wert der Urobilinbestimmung im Harn etwas durch den Umstand vermindert, daß es auch bei einer Reihe anderer Erkrankungen im Harn erscheint. Die

akuten und chronischen Infektionen, Bluterkrankungen, verschiedenen Blutergüsse, Vergiftungen, Herzleiden u. dgl. können von Urobilinurie begleitet werden. Vermindert dies aber die Bedeutung des Urobilins, als einen feinen Zeichens des funktionellen Leberzustandes? Nach der gerechten Bemerkung *Fischlers*⁹ fast in allen oben angeführten Fällen haben wir es mit einer direkten, oder öfter „undirekten“ Wirkung des krankhaften Faktors auf das Leberparenchym zu tun. Nach vollständig begreiflichen Ursachen ist die Leber zu allen im Organismus vorgehenden Veränderungen höchst empfindlich. Urobilin ist das erste Zeichen ihrer gestörten Tätigkeit. Wie gestaltet sich die Dynamik des Urobilins im menschlichen Organismus? Zur Zeit herrscht die Ansicht, welche anfangs von *F. Müller* geäußert wurde, über den enterogenen Urobilin-ursprung: das Bilirubin kommt mit der Galle in den Darmkanal, wo es unter der Einwirkung der Bakterienflora im Dickdarm in das Urobilin reduziert wird. Dafür sprechen die experimentalen Beobachtungen mit der Unterbindung des Ducti choledochi: nach einer solchen Unterbindung folgt ein rasches Schwinden des Urobilins aus dem Harn und Galle. Die nächste Stufe bildet die Resorption des entstandenen Urobilins in das Pfortadersystem, von wo es in die Leber gelangt. Hier wird es teilweise zerstört (verwandelt sich in Bilirubin?), teilweise wird als solches wieder in die Galle ausgeschieden. Nur ein unwesentlicher Teil des in die Leber angelangten Urobilins kommt in den gesamten Blutkreislauf und wird von den Nieren eliminiert. Auf diese Weise kann das Urobilin im Harn nur nach der Passierung der Leber erscheinen. Die andere Möglichkeit ist das Gelangen in den gesamten Blutkreislauf durch das System der Venae haemorrhoidales, was aber wenig wahrscheinlich ist²¹, oder in ganz geringen Mengen stattfindet. Daß die Leber in diesem Urobilinkreislauf eine wesentliche Rolle spielt, geht daraus hervor, daß die Anwendung von Stoffen, welche als Leberparenchymgifte wirken, unausbleiblich eine bedeutende Urobilinurie zur Folge hat.

Aus dem Besprochenen gehen ganz natürlich folgende Ursachmöglichkeiten der pathologischen Urobilinurie hervor: 1. Die funktionelle Insuffizienz der Leberzellen, infolgedessen bedeutende Urobilinmengen der Umarbeitung in der Leber entgehen und in den Gesamtblutkreislauf gelangen (die absolute Leberinsuffizienz hinsichtlich des Urobilins) und 2. die Hyperproduktion des Urobilins im Darmkanale infolge der gesteigerten Bilirubinzufuhr, weshalb die Leberzellen nicht imstande sind, es notwendigerweise umzuarbeiten (die relative Leberinsuffizienz).

Die vorläufigen Ergebnisse im Auge behaltend, wollen wir die von uns gewonnenen Resultate betrachten. Im ganzen werden auf das Vorhandensein der Urobilinkörper im Harn 22 Personen untersucht. Darunter wurde bei 20 die qualitative und quantitative Urobilinbestimmung vorgenommen. Die Notwendigkeit der quantitativen Bestimmung folgt schon aus dem Umstande, daß wir auch bei normalen Zuständen die

Schwankung des Urobilingleichgewichtes in bedeutenden Grenzen haben. Die verbreiteste Methode der quantitativen Urobilinbestimmung ist die Methode *Adlers*¹⁵, der die Fluoreszenzmethode *Schleingers* zugrunde liegt, und die alte anerkannte Methode *Hoppe-Seylers*²², mit Hilfe welcher das Urobilin auf Gewicht bestimmt wird. Wir zogen die letzte Methode vor, unabgesehen von ihrer Komplizität, da sie unserer Meinung nach feiner und objektiver ist. Die Wahl der Methode bestimmt schon an und für sich die ausgänglichen Normalwerte des Urobilins, mit welchen wir die von uns gewonnenen Resultate vergleichen konnten. Es ist ein großer Unterschied zwischen den Normalwerten, welche *Adlers* Methode gibt (20—25 mg pro die) und den nach *Hoppe-Seyler* erhaltenen (0,08 bis 0,14 g durchschnittlich — 0,123 g pro die). Es ist ganz begreiflich, daß als Basis zum Vergleiche wir die letzten Normalwerte genommen haben. In allen Fällen wurde von uns die qualitative Probe auf Urobilinogen (im frischen Urin mit *Ehrlichs* Reaktiv) und Urobilin (*Schlesingers* Probe, *Adlers* Modifikation) ausgeführt. In der Mehrzahl der Fälle wurde im Harn das Indican bestimmt (*Jaffé*). Wie es aus der folgenden Tabelle Nr. 3 zu ersehen ist, war die Urobilin- und Urobilinogenprobe bei den meisten unserer Kranken positiv. Aus 20 Quantitätsbestimmungen

Tabelle 3.

Nr.	Der Name der Kranken und Diagnose	Urobilinogen nach <i>Ehrlich</i>	Urobilin		Indikan
			nach <i>Schlesinger</i>	nach <i>Hoppe-Seyler</i>	
1	P-n, Enc. epid.	++*	++**	195,0 mg	abs.
2	M-n, Enc. epid.	++	+	103,6 "	"
3	S-f, Enc. epid.	+++	+	—	"
4	L-j, Enc. epid.	++	+	—	"
5	M-wa, Enc. epid.	+	++	200,0 mg	"
6	K-wa, Enc. epid.	++	++	276,0 "	"
7	J-i, Enc. epid.	++	+	90,0 "	Spuren
8	T-wa, Enc. epid.	abs.	+	154,0 "	abs.
9	W-wa, Enc. epid.	++	++	211,5 "	"
10	P-w, Enc. epid.	++	++	205,4 "	"
11	B-j, Enc. epid.	++	+	145,4 "	++
12	L-j, Enc. epid.	++	+	158,4 "	abs.
13	R-wa, Enc. epid.	abs.	+	152,0 "	"
14	K-na, Enc. epid.	++	++	552,5 "	"
15	L-wa, Enc. epid.	+	++	200,5 "	"
16	R-w, Enc. epid.	+++	++	480,0 "	"
17	M-f, Enc. epid.	+	+	95,0 "	+
18	M-n, Enc. epid.	+	+	112,0 "	abs.
19	L-na, Enc. epid.	+	+	144,0 "	"
20	I-wa, Enc. epid.	+	++	169,0 "	"
21	S-r, Enc. epid.	++	+	130,0 "	"
22	L-w, Enc. salvars.	+	+	141,5 "	"

* + = schwache, ++ = mittlere, +++ = starke.

** + = deutliche, ++ = starke.

bekamen wir rein pathologische Werte der Urobilinausscheidung in 13 Fällen, Normalwerte in 7 (in einem die obere Normalgrenze). Die Indicanprüfung war nur in 2 Fällen positiv. Diese Resultate geben uns das Recht die Schlußfolgerung zu machen, daß bei *den meisten unserer Kranken mit dem Encephalitis epidemica chronica wir es mit der pathologischen Hyperurobilinurie zu tun haben*. Wie wir es oben gesehen haben, gibt die Blutprüfung hinsichtlich der Quantität und Qualität der roten Blutkörperchen keine Anzeichen auf das Vorhandensein einer Zerstörung des roten Blutes, folglich auch auf die gesteigerte Tätigkeit des reticuloendothelialen Apparates im Sinne der Bilirubinbildung. Die bei den meisten unserer Kranken zu beobachtende Hyperbilirubinämie bleibt uns als die Tätigkeitsverminderung der Leberzellen zu betrachten übrig. Daraus folgt deutlich, daß die Hyperurobilinurie unserer Kranken nicht die Folge der Umarbeitung im Darm großer Mengen zugeführten Bilirubins (also nicht das Resultat relativer Leberinsuffizienz) ist. Wenn wir das Fehlen bei der Mehrzahl unserer Kranken von Fieberzustand, Tuberkulose, Pneumonie, Alkohol- und anderen Vergiftungen im Auge behalten, ebenso wie die Ergebnisse der Harnindicanproben, so ist man genötigt als *Ursache die ungenügende Umarbeitung und Relation des vom Darmkanal her zugeführten Urobilins in der Leber zu betrachten*, d. h. bei der Mehrzahl der Untersuchten haben wir *die absolute Leberinsuffizienz nach Hildebrand vor uns*. Wir sehen, daß die Auseinandersetzung der Ursachen der Hyperurobilinurie uns zu einer gleichen Schlußfolgerung führt, wie auch die Auseinandersetzung der Ursachen der Hyperbilirubinämie. Daraus die *gemeinsame Ursache der einen und anderen Erscheinung bildet die absolute funktionelle Leberzelleninsuffizienz*.

Welches sind die Ergebnisse der Bilirubin und Urobilinprüfungen bei epidemischer Encephalitis nach den Literaturangaben? Leider fanden wir in der uns zugänglichen Literatur nur ziemlich geringe Angaben. Dabei ist der Umstand interessant, daß gerade bei jenen Autoren, die sich gegen eine Leberstörung aussprechen, diese Untersuchungen gar nicht, oder nur teilweise durchgeführt sind. So Schoenemann²³, der sich gegen ein Vorhandensein einer Leberstörung bei Encephalitis epidemica äußert, hatte keine quantitative Bilirubinprüfungen vorgenommen gehabt. Aus einer Äußerung über die Urobilinprüfung (weder Methode noch Zahlen werden angegeben) kann doch beschlossen werden, daß bei „einzelnen“ Kranken „hin und wieder“ die Urobilin-Urobilinogenurie beobachtet wurde. In der ausführlicheren Arbeit von Hesse und Goldstein²⁴ bei der wir uns noch zum Schlusse unserer Arbeit aufhalten werden müssen, werden auch keine Anzeichen auf die unternommene Bilirubinprüfung gemacht. Was die Urobilinprüfung anbelangt (resp. Urobilinogenprüfung, die Verdünnungsprobe) erlauben wir uns die Angaben der Autoren wiederzugeben: „Allein auch dieser fiel nur achtmal bei

unseren 17 Fällen stärker positiv aus, in 5 Fällen bestand nur geringe Vermehrung, bei den übrigen 4 Fällen war eine erhöhte Urobilinogenausscheidung auch bei zahlreichen Nachprüfungen nie zu erbringen.“

Wie aus dem Vorgeführten hervorgeht, gelang es den Forschern in den meisten untersuchten Fällen, eine Hyperurobilinogenurie zu finden; die gesteigerte Urobilinogen-(Urobilin-)Ausscheidung bei epidemischer Encephalitis fanden auch *Meyer*, *Bisch* und *Stern*²⁵, *Runge* und *Hagemann*²⁶. Die letzten Autoren betonen, daß in 7 von 9 Fällen, wo mehrere Methoden zur Bestimmung des Vorhandenseins einer Leberstörung angewandt wurden, sie entweder eine Steigerung des Serum-bilirubingehaltes (nach *v. d. Bergh*), oder die Steigerung der Aminosäuren, Ammoniaks entdecken konnten. Von 22 Kranken mit striärem Symptomenkomplex fand *Büchler*²⁷ in 55% eine positiv ausfallende Urobilinogenreaktion, in 41% positive Urobilinreaktion. Wie aus dem Obenerwähnten zu ersehen ist, treffen die Literaturergebnisse in bedeutendem Grade mit den unserigen überein.

Zusammenfassung. 1. Bei der Mehrzahl der untersuchten Kranken mit residualen Erscheinungen nach epidemischer Encephalitis finden wir die Gehaltssteigerung des Serum-bilirubins und des Harnurobilins.

2. Das Fehlen von Anzeichen auf den gesteigerten Blutzerfall, ebenso wie die negativen Ergebnisse der Prüfungen des Bilirubin- und Gallensäurengehaltes im Harn, nötigt uns zu vermuten, daß die Hyperbilirubinämie durch die funktionelle Leberzelleninsuffizienz bedingt ist.

3. Zu gleicher Schlußfolgerung führt auch die Betrachtung der bei der Mehrzahl der Kranken beobachteten Hyperurobilinurie.

Literaturverzeichnis.

- ¹ *Schagorodsky* und *Scheimann*: Arch. f. Psychiatrie u. Nervenheilk. **81**, H. 3, S. 386. — ² *v. d. Bergh* und *Snapper*: Dtsch. Arch. f. klin. Med. **110**, 540. — ³ *Herzfeld*: Dtsch. Arch. f. klin. Med. **139**, 306. — ⁴ *Meulengracht*: Dtsch. Arch. f. klin. Med. **136**, 38. — ⁵ *Pisnjatschewskaya* und *Bokaltschuk*: Wratschebnoje Djelo. 1925. 10—11. — ⁶ *Lenskaja* und *Liwschitz*: Wratschebnoje Djelo. 1925. 1—2. — ⁷ *Frigyer*: Klin. Wochenschr. 1923. Nr 12. — ⁸ *v. d. Bergh*, *A. H.* und *Snapper*: Berlin. klin. Wochenschr. 1914. Nr 24, S. 1109. — ⁹ *Fischler*: Physiologie und Pathologie der Leber. 1925. — ¹⁰ *Trachtenberg*: Wratschebnoje Djelo. 1925. 1—2. — ¹¹ *Aschoff*: Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 37, S. 1352. — ¹² *v. d. Bergh* und *Snapper*: Berlin. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 42, S. 1081. — ¹³ *v. d. Bergh* und *Snapper*: Berlin. klin. Wochenschr. 1914. Nr. 24, S. 1109. — ¹⁴ *v. d. Bergh* und *Snapper*: Dtsch. Arch. f. klin. Med. **110**, 540. — ¹⁵ *Adler*: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1922. 138, 309. — ¹⁶ *Fischler* und *Ottensoaser*: Dtsch. Arch. f. klin. Med. **146**, 305. 1925. — ¹⁷ *Gausman*: Wratschebnoje Djelo. 10—11, 382. 1926. — ¹⁸ *Falk* und *Saxl*: Zeitschr. f. klin. Med. **73**, 325. 1911. — ¹⁹ *Bostroem*: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. **68**, 48. 1921. — ²⁰ *Frey*: Zeitschr. f. klin. Med. **72**, H. 5/6. 1911. — ²¹ *Strauß*: Münch. med. Wochenschr. 1920. 45. — ²² *Hoppe-Seyler*: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **124**, 30. — ²³ *Schoenemann*: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. **105**. 1926. — ²⁴ *Heß* und *Goldstein*:

Wien. klin. Wochenschr. 1926. Nr. 41, S. 1181. — ²⁵ Meyer, Bisch und Stern: Zeitschr. f. klin. Med. 96, 328. 1923. — ²⁶ Runge und Hagemann: Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. 72, 114. 1924. — ²⁷ Büchler: Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. 73. 1925.

VI. Das vegetative Nervensystem.

Die vegetative Störungen, welche bei den meisten Encephalitikern beobachtet werden, waren die Ursache eines bedeutenden Interesses, welches eine Reihe von Autoren für die Untersuchung des vegetativen Nervensystems bei dieser Art von Kranken aufwiesen. An der Untersuchung des vegetativen Nervensystems vorbeizugehen, das hieße vieles in der Klinik selbst der epidemischen Encephalitis zu versäumen und zu versehen. Dabei schienen die Aussichten, welche das Studium des vegetativen Nervensystems bei diesen Kranken bieten konnte, verlockender und hoffnungsvoller, als bei vielen anderen Erkrankungen. Und wirklich, die epidemische Encephalitis, bei welcher außer den anderen Systemen immer die Störung der subcorticalen Ganglien stattfindet, d. h. eines Gebietes, das wir uns als höchste vegetative Zentren vorstellen, mußte uns den Begriff von der substraten Lokalisation der vegetativen Störungen geben. Gerade bei dieser Krankheitsform traten die Klinik und die pathologische Anatomie am nächsten zueinander heran und hier schien es am möglichsten den Zwischenraum zu überbrücken. Die epidemische Encephalitis, welche uns durch die Pathologie eine neue Seite in der Physiologie des zentralen Nervensystems eröffnete, welche uns schon eine gesamte, summare Vorstellung von der Funktion der subcorticalen Ganglien gegeben hat, hat damit ihre Rolle noch nicht erschöpft. Es ist zweifellos, daß bei weiterem sorgfältigerem Studieren der pathologischen Anatomie der Encephalitis epidemica wir, anstatt gesamten, zu den einzelneren und differenzierteren Vorstellungen über die Lokalisation der bei dieser Krankheit beobachtet werdenden vegetativen Störungen, und auf diese Weise, wieder durch die Pathologie, auf Umwegen, zu der genaueren vegetativen Physiologie kommen werden. Darum ist es begreiflich, daß das vegetative Nervensystem bei der epidemischen Encephalitis, noch ungenügend in Vergangenheit und Gegenwart ergründet, noch lange den Gegenstand der Untersuchung und des Studiums in Zukunft bilden wird.

Die Untersuchung dieser Frage ging durch mehrere Etappen. Die erste — beschreibende — die Periode der Ansammlung und Feststellung der beobachtet werdenden vegetativen Störungen räumte den Platz der nächsten, gegenwärtigen Periode, der Gruppierung und Klassifikation der entdeckten Erscheinungen und gleichzeitig deuteten sich die Versuche ihrer substraten Lokalisation an. Die letzteren Versuche sind zaghaft, ungewiß und hauptsächlich die Schlußfolgerungen zu gesamt und summar

wegen dem Fehlen einer differenzierten anatomischen Basis, aber die Tatsache ihrer Erscheinung ist ein genügender Beweis für ihre gereifte Notwendigkeit.

Die Methodik. Die Methodik der Untersuchung des vegetativen Nervensystems stellt große Schwierigkeiten vor, der großen Anzahl vorgeschlagener Methoden wegen, die ungleich wertvoll hinsichtlich ihrer diagnostischen Bedeutsamkeit und theoretischer Begründigkeit sind. Die Anzeigen verschiedener Autoren in Betracht nehmend, daß die Anwendung irgendeiner Probe keine vollständige Vorstellung über das vegetative Nervensystem gibt und die Schlußfolgerungen deswegen einseitig oder sogar falsch ausfallen, haben wir das vegetative Nervensystem mit Hilfe von mehreren (4) Proben geprüft, in Erwartung, daß solch eine komplexe Untersuchung uns eine möglichst vollständige Vorstellung über die gestörte vegetative Tätigkeit gibt. Bekanntlich können die zahlreichen und mannigfaltigen klinischen Untersuchungsmethoden des vegetativen Nervensystems in 4 Gruppen eingeteilt werden: a) die pharmakologischen (mit Atropin, Pilocarpin u. a.), b) die somatischen (Aschner-Dagnini, Erben, Dermographismus u. a.), c) die biologischen (Toleranz der Kohlenhydrate, der Fettstoffe u. a.), d) die klinischen im eigentlichen Sinne (die Analyse der klinischen Erscheinungen). Aus jeder Gruppe wählten wir diejenige Probe, welche in der gegenwärtigen Literatur die positivste Schätzung gewonnen hat. Die von uns angewandte Methodik bestand in folgendem: bei jedem Kranken führten wir die atropin-orthostatische Probe *Danielopolu-Carniols* durch, prüften den okulokardialen Reflex *Aschner-Dagnini*, den Dermographismus, die Kohlenhydrattoleranz (bei der Hälfte der Kranken) und die klinische Analyse der beobachteten klinischen Störungen.

Im ganzen wurden von uns 21 Kranken untersucht, darunter 20 mit residuellen Erscheinungen nach epidemischer Encephalitis, einer — mit Morbus Parkinsoni. Das Material ist hinsichtlich der gesamten klinischen Erscheinungen, der Schwere und Dauerhaftigkeit der Erkrankung mannigfaltig. Der Form nach — waren hier Kranke mit Hypo- und Hyperkynese. Dem Grade nach — von starker Starre bis zum leichten Grade der Amimie und Oligokynese mit Schlafstörung. Nach der Dauerhaftigkeit — von 1—7 Jahren.

Die atropin-orthostatische Probe Danielopolu-Carniols *. Die von *Eppinger* und *Hess* vorgeschlagene Untersuchungsmethodik des vegetativen Nervensystems mit Hilfe der subcutanen Darreichung von Atropin, Adrenalin und Pilocarpin stieß bekanntlich bei folgenden Untersuchungen auf eine Reihe von Widersprüchen und traf, wie in ihrem technischen und methodologischen, so auch in ihrem grundsätzlichen Teile gegen ziemlich zahlreiche wichtige Erwiderungen. Das rief eine Reihe von Verbesserungen und Veränderungen hervor, die in der Methodik von *Eppinger* und *Hesse* gemacht wurden, unter denen die wesentlichsten *Danielopolu* gehören. *Danielopolu* und *Carniol*³ schlugen ihre kombinierte Methode der vegetativen Nervensystemuntersuchung vor, die von ihnen als atropin-orthostatische Probe genannt wurde. Im Grunde dieser Prüfungen liegen folgende Vorausschickungen: a) das

* Im nachfolgenden werden folgende Verkürzungen eingeführt: D.-C. = *Danielopolu-Carniol*, A.-D. = *Aschner-Dagnini*.

Atropin ist in mittleren Dosen am geringsten von allen vegetativen Giften amphotrop und lähmt fast ausschließlich das parasympathische System; b) diese Lähmung des N. vagi kann man durch die Untersuchung der klinostatischen Pulshemmung entdecken; c) das Verhältnis zwischen dem N. vagus und N. sympathetic in ihrer Gesamtwirkung auf den Puls kann schematisch folgenderweise verstanden werden: die Pulsschlägezahl ist die Resultante zweier Kräfte: der Verschnellernden (Sy.) und der Hemmenden (Va.). Wenn man die eine paralysiert, so bekommt man eine Vorstellung von der anderen; wenn wir den N. vagus lähmen, so bekommen wir einen Begriff von dem Tonus des N. sympathici und indirekt, den ungehemmten und den gehemmten Puls zusammenstellend, von der Hemmungskraft, d. h. vom Tonus des N. vagi (*Epstein*⁴).

Diese Methode wurde auf klinischem Material von einer Reihe Autoren geprüft (*Nefedoff* und *Fokin*⁵, *Gelmann*⁶), speziell bei Nerven und Geisteskrankheiten (*Epstein*⁴, *Maslow*⁷, *Solowiewa* und *Tschedrakoff*⁸, *Repine*⁹ u. a.), wobei die meisten von diesen Autoren den Wert dieser Prüfung betonen, hauptsächlich „wegen der Möglichkeit den absoluten Tonus des Vagus und Sympathicus zu bestimmen“ (*Maslow*¹⁰).

Methodik. Im Liegen wurden bestimmt: der Puls, *Aschner-Dagnini* von beiden Augen und von jedem einzeln. Die Bestimmung des ortho- und klinostatischen Pulses. Die intravenöse Injektion von 1% Atropini sulfurici zu 0,5 ccm. Pulszählen alle 1—2 Minuten. Nach der zweiten Injektion, die Prüfung des ortho- und klinostatischen Pulses, ebenso nach der 3., 4. und 5. Injektion. Mehr als 5—6 Injektionen haben wir nicht gemacht, den Anzeichen der Autoren (*Gelmann*) von schweren toxischen Erscheinungen bei großen Dosen folgend. Nach der letzten Injektion, die Prüfung des ortho- und klinostatischen Pulses und des okulokardialen Reflexes.

Die von uns erzeugten Resultate folgen auf Tabelle 1.

Die Ergebnisse der atropin-orthostatischen Probe prüfend, müssen wir folgendes abzeichnen:

a) *Hinsichtlich des Tonus* lässt sich folgendes Bild zeichnen:

Hypoamphotonie	42,1%	79,1%
Hypovagotonie	37,0%	
Sympathikotonie	10,5%	
Normaler Tonus	5,2%	
Vagotonie	5,2%	

D. h. wir haben gegen 80% Hypotonien, welche sich in zwei fast egale Hälften verteilen, mit einem Vorzug zugunsten der Hypoamphotonie. Mit den Erscheinungen der Hypertonie haben wir: zwei Fälle mit relativer Sympathikotonie (Sy. = 148 und 132) und nur ein Fall mit den Erscheinungen relativer Vagotonie (Va. = 62).

Im großen und ganzen stimmen unsere Resultate mit den Angaben anderer Autoren überein (*Maslow*⁷ u. ¹⁰, *Solowiewa* und *Tschedrakow*⁸),

welche ebenfalls den Encephalitiker nach *Danielopolu-Carniol* untersucht haben, und unterscheiden sich nur hinsichtlich des Gesamtprozentes der Hypotonie und Hypoampthonie.

Autor	Hypovago	Hypoampho	Gesamt-% der Hypotonien
Solowiewa und Tschedrakow	32	60	92
Maslow	23,9	58,8	82,3
Unsere	37	42	79,1

b) *Die gesteigerte Atropintoleranz* ist in den meisten Fällen vorhanden. Nur ungefähr in 40% der Fälle erhielten wir die Ausschließung (Blockierung) des Va. bei normalen Atropindosen (1,0—1,5 mg); in 60%, eine gesteigerte Atropintoleranz (2,1—2,5—3,0) davon in 10%, bekamen wir nach 2,5 mg Atropin noch keine Va.-Blockierung und müßten weitere Injektionen aus prophylaktischen Gründen aufheben.

Die Erscheinungen der gesteigerten Atropintoleranz werden auch von anderen Autoren abgezeichnet (*Maslow, Solowjewa und Tschedrakow, Beilin*¹¹ u. a.).

c) In 33,3% der Fälle ist eine Dissoziation zwischen dem klinostatischen Pulse und dem okulokardialen Reflexe zu finden. Am öftesten besteht sie darin, daß während die klinostatische Hemmung schon fehlt, ein Moment, welches nach *D.-C.* auf die Blockierung des Va. deutet, gibt *Aschner-Dagnini* noch eine Pulshemmung, d. h. eine Erscheinung der gegensätzlichen Ordnung.

Eine Tatsache, die für die Methodik der Probe selbst von Wichtigkeit ist.

d) Mehr als in 50% der Fälle erhielten wir eine paradoxale Reaktion — eine Pulshemmung unter der Wirkung der ersten Atropininjektionen. Wobei solch eine Pulshemmung nach der 1., 2. und manchmal sogar nach der 3. Injektion zu finden ist.

e) In 10% der Fälle fanden wir den verdrehten klinostatischen Puls, eine Verschnellerung anstatt der Hemmung, welche sich stabil im Laufe aller (5) Injektionen verhielt.

Auf dem *Verhältnis zwischen dem Tonus*, der mit Hilfe der atropinorthostatischen Probe bestimmt wird *und der Toleranz zu Atropin* möchten wir länger stehen bleiben. Ob diese beiden Erscheinungen (Tonus und Toleranz zu Atropin) parallel verlaufen und ob wir nach der Toleranz zu Atropin vom Tonus des vegetativen Nervensystems und umgekehrt urteilen können? Hier ist eine Anzahl von Kranken mit gleichem oder einander nahem Va.-Tonus (nach *D.-C.* bestimmt); wie gestaltet sich ihre Toleranz zu Atropin? (s. Tabelle S. 636).

Die Antwort ist klar. Die Kranken mit gleichem oder einander nahem Tonus bieten das bunte Bild der Toleranz zu Atropin.

	Nr. der Kranken	Va	T.-Dosis des Atropins
I. Gruppe	13	36	1,0
	12	36	2,5
	7	38	2,5
II. Gruppe	15	42	3,0
	16	52	1,0
	19	48	2,0

Wir machten es umgekehrt, nahmen eine Krankengruppe mit gleicher Toleranz zu Atropin und verfolgten ihren Tonus.

Nr. des Kranken	T. D. des Atropins	Va
1	2,0	16
3	2,0	28
2	2,0	28
19	2,0	48
17	2,0	52
18	2,0	62

Bei gleicher Toleranz zu Atropin schwankt der Tonus des Vagus zwischen starker Hypovagotonie (Va. = 16) bis zur Vagotonie (Va. = 62). Auf diese Weise ist kein Parallelismus zwischen diesen beiden Erscheinungen zu beobachten. Das sind Erscheinungen verschiedener Ordnungen und verschiedener Kategorien. Bei der Danielopolu-Carniol-Probe wird das Atropinquantum auch in Betracht genommen. Die Autoren meinen, daß „die Dosis des Atropins ebenso den Va.-Tonus mißt, indem sie desto größer ist, je höher der Tonus desselben ist“ (*Danielopolu*³). Wirklich „dieser Faktor (d. h. das Atropinquantum) spielt, nach den Vorstellungen der Autoren, eine sekundäre Rolle in der Schätzung des Va.- und Sy.-Tonus“ (*Marinesco et Sager*¹²). Diese Unklarheit in der Frage der Bedeutung des Atropinquantums war, anscheinend, die Ursache dessen, daß andere Autoren, welche die Probe D.-C. anwandten, den Schwerpunkt der Frage gerade in die Fläche der Atropintoleranz setzen, die letzte als Maßstab für den Tonus haltend. So meinen *Nefedoff* und *Fokin*⁵, die Anhänger von der Probe D.-C., daß „von wichtigster Bedeutung bei der Einschätzung der gewonnenen Ergebnisse für die Bestimmung des Va.-Tonus ist die Atropindosis, denn nach dem Quantum des dargereichten Atropins können wir urteilen, ob wir es mit einem normalen Va.-Tonus (1,5 mg Atropin), mit gesteigertem (2,0 mg und höher), oder im Gegenteil mit vermindertem (1,0 mg Atropin) zu tun haben.“ „Die hemmende Kraft des Vagus ist von sekundärer Bedeutung, da sie keine konstante Größe darstellt und von verschiedenen Bedingungen abhängenden Schwankungen unterworfen ist“. D. h. diese Autoren vertauschen die Plätze dieser beiden Momente in der Probe D.-C. und daher eine vollständige Verstellung in der Einschätzung der gewonnenen Resultate. Denn wovon

spricht solch eine gesteigerte Toleranz zu Atropin bei der Einschätzung des Va.-Tonus in der Probe D.-C.? Die Gegeneinanderstellung des verminderten Va.-Tonus (oder sogar des normalen) mit der gesteigerten Toleranz zu Atropin zeigt, daß auf jede Injektion, resp. auf die Atropin-quantumeinheit, Va. mit einem stark verminderten *Verschnellerungsquantum* antwortet. *D. h. schließlich ist die Rede von der Tatsache der verminderten Erregbarkeit des Vagus.* Diese Erscheinung (die verminderte Verschnellerungszahl) auf die Hyposympathikotonie zurückzuführen scheint weniger wahrscheinlich deswegen zu sein, weil es keine Aufklärung über Fälle mit normalem Sy.-Tonus geben kann. Die Übertragung der Frage aber aus der Fläche des Tonus in die Fläche der Toleranz zu Atropin ist ein Vertausch des Begriffes des Tonus mit dem Begriffe der Erregbarkeit, d. h. Vermischung zweier verschiedener Begriffe, die miteinander dissoziieren. Dabei kehren wir wieder zur Zeit *Eppingers* und *Hess* zurück, mit der Unklarheit (vielmehr Verwicklung) in der Fragestellung des Tonus, indem wir die Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems bestimmen, von ihrem Tonus sprechen. Die Begriffe Tonus und Erregbarkeit müssen voneinander unterschieden werden.

Auf diese Weise, wenn *das besonders charakteristische für die meisten Kranken mit Residua post Encephalitis epidemica bei der Anwendung der atropin-orthostatischen Probe das Vorhandensein einer Hypotonie darstellt, so ist das Vorhandensein der verminderten Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems zum Atropin nicht weniger charakteristisch.*

Reagiert aber bei Encephalitikern das vegetative Nervensystem durch verminderte Erregbarkeit nur zu Atropin allein? Möglich, daß es auch auf andere Gifte gleicherweise reagiert. Jedenfalls behauptet *Schoenemann*¹, der das vegetative Nervensystem bei epidemischen Encephalitis mit Hilfe von Atropin, Adrenalin und Pilokarpin geprüft hatte, daß „die Probe mit Adrenalin bei einigen eine deutliche Reaktion gab, bei den meisten verlief sie negativ“ und daß „aus der Pilokarpinprobe zu ersehen ist, daß das lästige Schwitzen und die Salivation nicht mehr stiegen“. Besonders demonstrativ ist in dieser Hinsicht die Pilokarpinprobe, welche, wenn man aus den Angaben *Schoenemanns* ausgeht, beweist, daß unabgesehen vom hohen Va.-Tonus (Schwitzen, Salivation), die Erregbarkeit dieses System vermindert ist.

Der okulokardiale Reflex (A.-D.) und der Dermographismus. Von den mechanischen Untersuchungsmethoden des vegetativen Nervensystems entschlossen wir uns für den okulokardialen Reflex A.-D., als für die verbreiteste Methode, und als Hilfsmethode wählten wir den Dermographismus.

Die Ergebnisse (s. Tab. I) der Untersuchung des okulokardialen Reflexes analysierend und als Norma die Pulsverlangsamung um 8—10 Schläge annehmend (über 10 Schläge als Erscheinungen des positiven A.-D.) kann man folgendes abzeichnen:

a) In 30% (genauer in 29,6%) der Fälle fiel der okulokardiale Reflex positiv aus. Die minimale Pulshemmung war 12 Schläge (3 Fälle), die maximale 20 Schläge.

b) Der verdrehte A.-D. wurde von uns in 10% der Fälle gefunden.

c) Bei der Untersuchung des okulokardialen Reflexes von jedem Auge einzeln erhielten wir bei den meisten Kranken (bei 12 von 14) eine Dissoziation in der Pulshemmung wie in Hinsicht zu A.-D. von beiden Augen, so auch hinsichtlich zum okulokardialen Reflex vom anderen Auge. Nur in zwei Fällen ist eine Überstimmung aller drei A.-D. Das Bild der Dissoziation ist sehr bunt, mit dem verdrehten A.-D. (bei positivem von beiden Augen) beginnend und mit dem positiven A.-D. bei normaler Pulshemmung von beiden Augen schließend.

Die Frage von der klinischen Bedeutung des *Dermographismus* findet bei den Forschern die verschiedensten Antworten, von *Böwing* mit seinem Verneinen jeglicher diagnostischer Bedeutung des Dermographismus, bis *Epstein*⁴, welcher meint, daß „die Untersuchungen des Dermographismus sehr wertvolle Zeugnisse vom funktionalen Zustande des Nervensystems geben“. Wir interessierten uns für die Frage vom Charakter des Dermographismus bei Encephalitikern und von der Möglichkeit der Korrelation zwischen dem positiven A.-D. und dem Charakter des Dermographismus, der zwei besonders nahen Untersuchungsmethoden des vegetativen Nervensystems. Es stellte sich heraus (siehe die Tabelle 1), daß ungefähr in der Hälfte aller Fälle (47%), wir weißen, nicht starken und meistens späten Dermographismus erhielten. Scharfer weißer in 23,6%; roter, nicht scharfer 14,1%, roter scharfer 5,8%, weißer und roter in 9,5%. Wobei es eine Gesetzmäßigkeit zwischen dem Typus A.-D. und der Art des Dermographismus festzustellen absolut nicht gelingt. In dieser Hinsicht ist es interessant den Charakter des Dermographismus bei Kranken mit positiven okulokardialem Reflex, zu verfolgen, d. h. bei Vagotonikern (auf Grund A.-D.). Sechs Kranken mit positivem A.-D. gaben sechs verschiedene Ausdrücke des Dermographismus (weißen und roten, roten nicht scharfen, roten festen, weißen nicht scharfen, weißen festen, weißen scharfen).

Die biologischen Untersuchungsmethoden — der Versuch mit der Toleranz zu Kohlenhydrate. Die Tatsache, daß das vegetative Nervensystem in der Regulierung des Gesamtwechsels Anteil nimmt, wurde von einer Reihe von Autoren (*Eppinger* und *Hess*, *Naunyn*, *Guillame*¹³ u. a.) für die Bestimmung des Tonus des sympathischen und parasympathischen Systems ausgenutzt, in der Berechnung, daß ein gewisser Typus des Stoffwechsels auf den Gedanken von der gesteigerten (resp. verminderten) Tätigkeit des einen oder des anderen Systems führen muß. Deshalb fängt das Studium des Kohlenhydrat-, Fettstoff- und Basalstoffwechsels eine immer bedeutendere Rolle unter den klinischen Untersuchungsmethoden an zu spielen.

Unter diesen Methoden ist der Versuch mit der Toleranz zu Kohlenhydraten am meisten studiert worden. Noch *Eppinger* und *Hess* stellten die Tatsache der gesteigerten Toleranz der Vagotoniker zum Traubenzucker fest. Ihren Beobachtungen nach vertragen die Vagotoniker bis 250—300 g Traubenzucker ohne jeglicher Glykosurie. Diese Tatsache schien durch spätere Untersuchungen bestätigt zu werden. Es wurde festgestellt, daß die Sy.-Reizung (mechanische und pharmakologische) den Gehalt des Blutzuckers steigert. Da aber die Glykosurie nach Behauptung *Metzers*, *Blums* u. a. die Folge der Hyperglykämie ist, so zeigt das Vorhandensein des Zuckers im Harn auf hohen Blutzuckergehalt, resp. Hypersympathicotonie, und umgekehrt, die Vagotonie mit niedrigem Blutzuckergehalt wird keine Glykosurie geben.

Wie *Naunyn*¹³ zeigte, kann die Assimilation von 100,0 Glykose als die weiteste Grenze der normalen Toleranz zu Kohlenhydraten auf nüchternen Magen angesehen werden.

Die Methodik dieser Probe ist folgende: der Kranke bekommt auf nüchternen Magen 50,0—100,0 Glykose und 400 ccm Wasser. Vor dem Frühstück Entleerung der Harnblase und nach dem Frühstück während sechs Stunden wird der Harn stündlich auf Zucker geprüft. Ein normaler Mensch erträgt diese Dosis von Glykose, ein Vagotoniker größere, und ein Sympathicotoniker nur bedeutend kleinere Mengen.

Wie es zu ersehen ist, trifft diese Methodik mit der, von uns bei Untersuchung des Kohlenhydratstoffwechsels bei Encephalitikern angewandten Methodik vollständig überein (s. Mitteilung I unserer Arbeit). Und wenn wir versucht hätten, die dort erhaltenen Ergebnisse ausschließlich vom Gesichtspunkt der Vago- und Sympathicotonie zu betrachten (zur Kritik solch eines Verfahrens kehren wir später zurück), so würden die erhaltenen Resultate sich folgenderweise gestalten (s. Tab. 1):

58,3%	Sympathicotonie	{	scharfe Glykosurie	41,6%
			nicht scharfe Glykosurie	16,7%

16,7% Vagotonie (N-ter Vagotonus ?), Glykosurie abs.

25% normaler Tonus des vegetativen Nervensystems, sehr schwache und einmalige Glykosurie.

Die Klinik der vegetativen Störungen. Die vegetativen Störungen nehmen im klinischen Bilde der epidemischen Encephalitis eine ansehliche Stellung ein. Wir wissen, wie nicht selten diese Störungen (z. B. die Salivation) die Krankheit im akuten Stadium begleiten und wie oft sie die ständige Begleiter des postencephalitischen Parkinsonismus sind. Der Stärke ihrer Ausdrücke nach nehmen die vegetativen Störungen eine, nach der Distorstie, wichtige Stellung in der Ursache, welche den Encephalitikern zum Invaliden macht. Unter den vegetativen Störungen, die am öftesten bei Encephalitis zu treffen sind (wenn man von den Ergebnissen bei unseren Kranken ausgeht) werden sein: a) die Salivation in 71,4% der Fälle, darunter mehr als in der Hälfte der Fälle (bei 8 von 15) eine

reichliche und sogar scharfe Erscheinungsform; b) die *Salbengesicht* in 66,6% der Fälle; c) *Hyperhydrosis* in 57,1% der Fälle, darunter in 6 von 12 Fällen reiche und scharfe Hyperhydrosis. Bedeutend seltener sind reichliche Häutung und Hautpigmentierung. Es ist auch interessant die vergleichlich nicht selten zu treffenden Formen der Asymmetrie der vegetativen Störungen zu bezeichnen, d. h. das Vorhandensein oder Vorwiegen der Erscheinungen an einer Seite. Einen Fall solcher vegetativer Asymmetrie (latenter Form) beobachteten wir bei einem Kranken (Nr. 7) sogar nach Atropindarreichung. Nach der dritten Injektion (1,5 mg) bemerkte der Kranke ein Trocknen im Munde nur von einer Seite und aus vorgestreckten Zunge konnte man das Trocknen der einen, bei Feuchtigkeit der anderen Zungenhälfte abzeichnen.

Wir sind jetzt von den etwas primitiven Vorstellungen über die Innervation der Speichel und Schweißdrüsen abgetreten, die im allgemeinen darin bestanden, daß das sympathische System die Sekretion dieser Drüsen hemmt und das parasympathische sie erregt. Mit einer Reihe von Arbeiten sind die komplizierteren Verhältnisse der Schweiß- und Speicheldrüseninnervation bewiesen worden, wobei beide Systeme, das sympathische, sowie das parasympathische, die Sekretion erregen, aber der Charakter der Sekrete sich in beiden Fällen voneinander unterscheidet. *Schoenemann*, der die vegetative Störungen bei epidemischer Encephalitis studierte, charakterisiert sie folgenderweise:

„Der abgesonderte Speichel — bis über $\frac{1}{2}$ Liter am Tage — ist dünn, wasserklar, mucinarm und hat ein spezifisches Gewicht von 1003—1005. Er entspricht also völlig dem Chordaspeichel der Physiologen, der auftritt nach Reizung der in der Chorda Tympani zu den Speicheldrüsen verlaufenden parasympathischen Fasern, im Gegensatz zum Speichel nach Reizung des Halssympathicus, der zäh und dickflüssig ist. Der Schweiß ist dünn und wasserklar und nicht klebrig, wie der Schweiß nach Sympathicusreizung (Angstschweiß).“

Hinsichtlich des Salbengesicht fanden wir keine direkten Angaben in der entsprechenden Literatur, wie vom Charakter der Innervation, so auch von der Qualifikation dieser Störungen. Die Entstehung der Pigmentierung, auf Grund des Studiums der Morbus Adissoni und einer Reihe Untersuchungen steht unter dem Einfluß des vegetativen Nervensystems. Während der Adrenalinmangel (Hypofunktion des Adrenalsystems bei Morbus Adissoni) der Farbstoffentstehung beiträgt, kann man mit Hilfe des Adrenalins (die Versuche *Eppingers* und *Hess'* mit Fröschen) eine fast völlige Entfärbung erzielen. Die Hautpigmentierung ist nach *Eppinger* und *Hess* eine vagotonische Erscheinung.

Auf diese Weise, wenn man von diesen Vorstellungen über Vago- und Sympathicotonie ausgeht, tragen die bei epidemischer Encephalitis beobachtet werdenden vegetativen Störungen den Charakter der vago-tonischen Erscheinungen. Mit anderen Worten, an dieser Klassifikation

festhaltend, müssen wir sagen, daß ihren klinischen Erscheinungen nach $57\text{--}71\%$ der von uns untersuchten Encephalitikern scharfe Vagotoniker sind.

Die Resultate auseinandersetzend, welche bei der Untersuchung des vegetativen Nervensystems bei chronischen Encephalitikern mit Hilfe verschiedener Methoden (pharmakologischer, mechanischer, biologischer, der klinischen Beobachtung) erzeugt wurden (s. die Tab. 1), stellten wir uns zuallererst die Frage, ob die Resultate der verschiedenen Proben miteinander übereinstimmen. Das ist die Grundfrage von der selbst die Möglichkeit der Schlußziehung und deren Charakter abhängig sind. Zu diesem Zwecke verglichen wir miteinander die Resultate verschiedener Proben und berechneten das % der Übereinstimmung.

Die größte Zahl der Übereinstimmung entdeckten wir zwischen den Ergebnissen der atropinorthostatischen Probe und des okulokardialen Reflexes. In 11 Fällen von 19 traf der negative (wir betonen negative) A.-D. mit der Hypoampho- und Hypovagotonie nach D.-C, d. h. das maximale Kongruenzprozent beträgt 57% . Mit diesen ziemlich günstigen Übereinstimmungen mißklingen zwei Fälle des verstellten A.-D., die als Erscheinungen der Sympathicotonie (Gellmann) angesehen werden müßten, nach D.-C. zeigten sie aber eine Hypoamphotonie und der einzige Vagotoniker nach D.-C wies einen negativen A.-D. auf. Wenn man das Verhältnis des D.-C. zu den klinischen Erscheinungen nimmt, so ist eine völlige Kongruenz der Resultate in zwei Fällen abgezeichnet (ein Fall der Hypoamphotonie und ein Fall der Hypovatotonie wiesen eine Abwesenheit klinischer Erscheinungen vegetativer Störungen auf).

Man bekommt aber ein ganz entgegengesetztes Bild, wenn man die Fälle mit positiven, mit Hilfe anderer Methoden erzeugten Resultaten nimmt und sie mit den Ergebnissen der atropinorthostatischen Probe vergleicht. Ob der positive A.-D. mit den Resultaten der Probe D.-C. übereinstimmt? Sechs Fälle mit positivem okulokardialen Reflex, resp. Vagotoniker, verteilen sich in der Tabelle der atropinorthostatischen Probe folgenderweise: vier Fälle in der Gruppe der Hypovagotonie, ein in der Gruppe der Amphotonie, ein in der Gruppe der unvollendeten Untersuchungen nach D.-C. (Nr. 20), d. h. derjenigen, welcher nach fünf Injektionen (2,5 mg Atropin) noch keine Va.-Blockierung aufwies. Auf diese Weise in fünf Fällen aus sechs — eine scharfe Unkongruenz und nur in einem Falle ist die Übereinstimmung des positiven A.-D. mit D.-C. möglich, mit anderen Worten ist das Kongruenzprozent sehr gering (16%). Dermographismus und D.-C.: wenn man die Gruppe des stark ausgeprägten Dermographismus nimmt, z. B. die Gruppe (drei Fälle) mit scharfem ständigem weißen Dermographismus, so gaben sie nach der atropinorthostatischen Probe: ein Hypovagotonie, der zweite n-er Tonus beider Systeme, der dritte Vagotonie. Glykosurie zu D.-C: in zwei Fällen mit Fehlen der Glykosurie, resp. Vagotonie (oder normaler Va.-Tonus) nach D.-C. gaben beide Fälle Erscheinungen der Hypovagotonie. Klinische

Tabelle 1. *Die Gesamtafel der Untersuchung des vegetativen*

Nr.	Name	Pharmakaprobe	Atro- pin- Dosis	Somatische Proben	
				Danielopolu- Carmiol	Aschner-Dagnini
1	P-in . . .	Hypoampho	2,0 mg	negativ	weißer, nicht scharfer
2	P-ew . . .	"	2,0 "	"	weißer, nicht scharfer
3	K-wa . . .	"	2,0 "	"	roter, schwacher
4	G-ow . . .	"	2,5 "	"	weißer, nicht scharfer
5	K-wa . . .	"	1,5 "	positiv, scharf	roter, nicht scharfer
6	L-y . . .	"	1,0 "	verstellt	weißer, nicht scharfer
7	M-in . . .	"	2,5 "	"	weißer, nicht standhafter
8	M-wa . . .	"	1,0—	negativ	Weißer mit rotem Rand
	(M. Par- kinsoni)		1,5 mg		
9	L-wa . . .	Hypovago	1,5 "	positiv	weißer, standhafter
10	M-in . . .	"	1,5 "	"	weißer, nicht starker
11	S-er . . .	"	1,5 "	negativ	roter, nicht standhafter
12	G-wa . . .	"	2,5 "	positiv	weißer+ roter, nicht
					scharfer
13	W-wa . . .	"	1,0 "	negativ	weißer, nicht scharfer
14	S-f . . .	"	2,0 "	positiv	weißer, scharfer
15	T-ow . . .	"	3,0 "	negativ	weißer, nicht scharfer
16	Tsch-wa	Hyper-Sy.	1,0 "	"	weißer, nicht scharfer
17	I-wa . . .	"	2,0 "	"	weißer, nicht scharfer
18	G-in . . .	Hyper-Va.	2,0 "	"	weißer, scharfer
19	M-wa . . .	N-Tonus	2,0 "	"	weißer, standhafter
20	B-y . . .	unvollendet	2,5 "	positiv	roter, standhafter
21	J-y . . .	"	2,5 "	negativ	weißer, scharfer
	Ergebnisse:				
		Hypoampho	42,1% 37,0%		
		Hypovago	79,1% 0%		
		Hyper-Sy	10,5% 0%		
		Hyper-Va	5,2% 0%		
		Nor. Tonus	5,2% 0%		
				Vagotonien	29,6%
					Weiber, nicht scharfer 47,0% Weiber, scharfer 23,6% Roter, nicht scharfer 14,1% Roter, scharfer 5,8% Weiber + roter 9,5%

Erscheinungen zu D.-C.: nehmen wir eine Gruppe mit besonders scharfem Grade nach und mannigfaltigen vegetativen Störungen und vergleichen wir sie mit den Resultaten der atropinorthostatischen Probe. Es stellt sich heraus, daß diese Gruppe von acht Personen sich folgenderweise verteilt: drei Hypoamphotonie, drei Hypovagotonie, ein Vagotonie, ein mit unvollendetem Resultat, d. h. in 75% haben wir die Erscheinungen

Nervensystems bei chronischen Encephalitikern.

völliger Unübereinstimmung; das mögliche Maximum der Übereinstimmung ist 25%. Auf diese Weise, wenn das Prozent der Übereinstimmung der Ergebnisse der atropinorthostatischen Probe mit denjenigen, mit Hilfe anderer Methoden erzeugten, von Maximum 57% (mit negativem A.-D.) bis 11,4% (mit klinischen Erscheinungen) schwankt, so gibt der Vergleich der positiv ausfallenden Resultate der anderen Proben mit

den Ergebnissen der Probe D.-C. ein noch geringeres Prozent der Kongruenz: das mögliche Maximum von 25% (mit der Klinik), 16% mit positivem A.-D. und das Fehlen der Übereinstimmung mit Glykosurie.

Wie kongruiert der positive A.-D. mit den Ergebnissen anderer Proben? Glykosurie zu A.-D: die zwei Fälle des Glykosuriefehlens, resp. Vagotonie, gaben Erscheinungen des positiven A.-D. Von sechs Fällen des positiven okulokardialen Reflexes in fünf Fällen die Erscheinungen der stark ausgeprägten und mannigfaltig ausgedrückten vegetativen Störungen. Mit anderen Worten gibt der positive A.-D. gegen 80% Übereinstimmungen mit dem klinischen Bilde (und Glykosurie), sehr geringes Prozent der Übereinstimmungen mit den Ergebnissen der atropinorthostatischen Probe (16%) und verbindet sich mit einem höchst bunten Bilde des Dermographismus.

Auf diese Weise in *der Frage vom Übereinstimmen der Resultate verschiedener Proben, kommen wir zu der Überzeugung, daß eine echte Übereinstimmung fehlt*; es läßt sich eine relative Kongruenz der Resultate einiger Proben abzeichnen, sehr verschiedene im Verhältnis des Prozent und ziemlich bunte in ihren Kombinationen. Das größte Prozent der Übereinstimmungen (gegen 80%) läßt sich zwischen den Ergebnissen des positiven A.-D. und klinischen Erscheinungen abzeichnen, eine Tatsache, die hinsichtlich der Untersuchungsmethodik des vegetativen Nervensystems wichtig ist.

Die zweite Schlußfolgerung, die teilweise aus dem vorherigen folgt, besteht darin, daß jede Methode ihre eigenen Resultate, eigene Klassifikation der vegetativen Störungen gibt.

So nach D.-C. 80% Hypotonien (Vago- und Amphi),
„ „ klinischer Erscheinung 71% Vagotonien,
„ „ Toleranz zu Kohlenhydraten 58% Hypersympathicotonie,
„ „ A.-D. 30% Vagotonien.

Ein noch schärferes Bild der Unentsprechung der Ergebnisse einzelner Proben miteinander wird entdeckt, wenn man irgendeine bestimmte Gruppe z. B. Vagotoniker nimmt, und verfolgt, wie groß das Prozent dieser Störung des vegetativen Nervensystems nach verschiedenen Methoden ist. Es stellt sich heraus, daß es Vagotoniker nach den Ergebnissen der atropinorthostatischen Probe 5,2% gibt, diejenigen der Toleranz zu Kohlenhydrate 16,7% (?), A.-D. 30%, den klinischen Erscheinungen 71,4%. Jede Methode gibt eigene Resultate, die mit den anderen nicht übereinstimmen. Dasselbe Bild erhält man, wenn man einen Kranken nimmt und die Resultate der Untersuchung des vegetativen Nervensystems auf Grund verschiedener Proben verfolgt. Im größten Widerspruch zueinander stehen die Ergebnisse der atropinorthostatischen Probe und klinischer Erscheinungen:

nach den ersten 79,1% Hypotonien (Amphi und Vago),
nach den zweiten 71,4% Vagotonien.

Wenn aber eine Probe einseitige Resultate gibt und zu unrichtigen Schlüssen führt, ob die Anwendung mehrerer verschiedenen Untersuchungsmethoden des vegetativen Nervensystems eine vollständige Vorstellung über vegetative Störungen gibt? Nur bei zwei von 19 untersuchten Kranken erhielten wir eine völlige Übereinstimmung der Resultate aller angewandten Proben, d. h. nur in 10,5%; die anderen gaben eine Nichtkongruenz, Mosaik und Widersprüche der Ergebnisse. Und die Schlußfolgerung ist von selbst klar: *wenn eine Probe einseitige Resultate gibt und die auf ihnen begründete Schlußfolgerungen daraufhin nicht exakt oder sogar falsch sein werden, so gibt die Verbindung mehrerer Methoden solche widersprüchige Resultate, daß man auf Grund ihrer keine Schlußfolgerungen ziehen kann.* 10,5% Übereinstimmungen der Resultate dienen als genügender Beweis für diesen Beschuß.

Wenn der Versuch einer Klassifikation der bei Encephalitikern beobachtet werdenden vegetativen Störungen unmöglich ist wegen der Widersprüche und Unkongruenz der Angaben einzelner Proben miteinander, so entsteht zuallererst die Frage über die Richtigkeit selbst der Prinzipien dieser Klassifikation. Bekanntlich wurzeln die Grundsätze der Klassifikation der normalen und pathologischen Zustände des vegetativen Nervensystems in der Lehre *Eppinger* und *Hess* von der Vago- und Sympathicotomie. Diese Autoren, indem sie von Vago- und Sympathicotomie sprachen, stellten sich in erster Linie einen Zustand bestimmter Anstrengung vor, einen Zustand bestimmten Tonus des Vagus- oder Sympathicussystems. Ob in Wirklichkeit ein einförmiger Tonus existiert, ein gesteigerter oder verminderter, des ganzen Vagussystems oder des ganzen Sympathicussystems? Professor *Pletnev*¹⁴ untersuchte mit Hilfe der Gifte (Atropin, Adrenalin, Pilokarpin) in 54 Fällen den Zustand des vegetativen Nervensystems — zu gleicher Zeit Atmen, Puls, Blutdruck, Magensekretion, Blut- und Harnzucker verfolgend —, die Proben A.-D., Ortner, Erben und Dermographismus prüfend. Solch eine ausführliche und komplexe Untersuchung ein und desselben Kranken sollte eine Vorstellung über den Zustand und Veränderung des Tonus verschiedener Abteilungen des Va.- und Sy.-Systems geben: der kardialen, sekretoren, vasomotoren u. a. Zweige dieser Systeme. Die Ergebnisse dieser Untersuchung einschätzend, sagt der Autor: „Wenn man nur nach irgendeinem Symptom über den stark oder schwach ausgesprochenen Tonus des parasympathischen Systems bei Atropininjektionen urteilt, so klingt die Antwort verschieden, abgesehen davon, welcher Zweig des parasympathischen Nerves der Untersuchung unterworfen ist. Die Grundlage ist die, daß in ihrem Innern in der Regel eine quantitative Dissoziation in der Reaktion einzelner Zweige beobachtet wird, und in einigen Fällen auch ihre völlige Dissoziation“. Noch schärfere Ausdrücke der Symptomen-dissoziation (von Leiten des Pulses, des Blutdruckes, der Magensekretion u. dgl.) findet der Autor bei Adrenalinzufuhr. Und die Zusammenfassung

ist die, „daß die Antwort im Bereich des ein und desselben Systems (para- und sympathischen Nervensystems) von seiten verschiedener Organe stimmen oftmals nicht überein, oder, wenn sie kongruieren, so unterscheiden sie sich nicht selten in ihrer Intensivität“. Zu analogen Resultaten kommt auch *Gellmann*⁶ auf Grund seiner experimentellen, pharmakologischen und klinischen Untersuchungen des vegetativen Nervensystems, die auf großem klinischen Material durchgeführt wurden. Er ist in seinen Schlußfolgerungen bestimmter und behauptet, daß es „keine Sympathico- und Vagotonie als Allgemeinerscheinung gibt, daß nur eine gesteigerte Erregbarkeit der einen oder der anderen Abteilung der vegetativen Innervation existieren kann, die von einer Mehrzahl Momente hervorgerufen wird, welche oftmals klinisch nicht berechnet werden können.“

Vielleicht gibt uns aber die Klinik Bilder reiner Vago- und Sympathicotonie? „Wir können uns keines Falles einer absoluten Sy- oder Vagotonie erinnern. Es drangen mehr oder weniger beschränkt, immer ins klinische Bild die einen oder die anderen Symptome des entgegengesetzten vegetativen Nervenzustandes hinein“, behauptet der Kliniker *Rasumoff*¹⁵. Man könnte leicht Dutzende gleicher Behauptungen von seiten anderer Kliniker vorführen. Es dünkt uns aber, daß den besten Beweis für diese Abwesenheit klinischer Vago- und Sympathicotonie die Menge der Ergänzungen und Veränderungen vorstellt, welche zur Klassifikation *Eppingers* und *Hess'* von ihren Nachfolgern und Anhängern vorgeschlagen wurden. Ein Teil dieser Veränderungen liegt aber noch in der Fläche der Vorstellungen von einem Einartigkeit des Tonus des Va- oder Sy-Systems, wobei es nur neue Verbindungen in den Verhältnissen zwischen ihnen feststellt. So sind die Vorstellungen *Dresels*¹⁶ davon, daß die Vagusreizung nicht zu einer Lähmung, sondern einer Reizung des Sy. führt, in der Form einer folgerechten Induktion. Hierher müssen auch die Behauptungen *Danielopolu* zugerechnet werden von einer Möglichkeit des Zustandes vegetativer Hypotonie und vegetativer Hypertonie, mit seinem Ableugnen einer Abhängigkeit der einen Abteilung des vegetativen Nervensystems von der anderen. Eine andere Gruppe neuer, unter verschiedenen Bezeichnungen vorgeschlagener Klassifikationen (Disvegetatonie, Distonie, Neurotonie) überschreitet schon die Grenzen der Vorstellungen von einem einartigem Tonus des sympathischen und parasympathischen Nervensystems. Auf der letzten Klassifikation, Neurotonie, möchten wir etwas stehen bleiben, da sie ein bestimmtes Interesse vorstellt. Der Begriff Neurotonie ist von *Guillaume*¹³ vorgeschlagen. „Die Neurotonie drückt sich klinisch in einem Zustande gestörten Gleichgewichtes des vegetativen Nervensystems aus, bei dem es unmöglich ist, eine völlige unbestreitbare Überlegenheit des einen Systems gegen das andere festzustellen. Bei diesen Kranken zeugt das eine Symptom mit völliger Augenscheinlichkeit von einer Vagotonie, die anderen von Sympathicotonie“. Das ist die

zusammengesetzte Neurotonie nach *Guillaume*. „Aber diese Art der Neurotonie ist nicht die einzige. Es gibt Kranke, bei denen sich im Zeitlauf die Perioden der Vagotonie mit denen der Sympathicotonie abwechseln. So wird bei einigen Kranken das Abwechseln der Perioden der Vagotonie mit denen der Sympathicotonie beobachtet, deren Lauf durch eine sinusoidale Kurve vorgestellt werden kann.“ Das sind Erscheinungen der Wechselneurotonie nach *Guillaume*. Diese Klassifikation ist von vielen Autoren anerkannt worden (*Martinet, Lyon, Roux*), sehr nah ist ihr die Klassifikation *Laignel-Lavastine* mit seinem Sympatose-syndrom. Ob nicht diese Vorstellung von der Sinusoidalkurve und zusammengesetzter Neurotonie eine gezwungene Anerkennung der Abwesenheit von Va.- und Sy.-Tonus, und des Vorhandensein von lokalen, mosaischen und wechselnden Tonusen ist.

Wenn die Sache so bei *Eppingers* und *Hess'* Verteidiger steht, wie z. B. *Guillaume*, klingt dann nicht selbst das Wort Vagotonie, Hypovagotonie u. a. als Anachronismus und ob alles Suchen der Bestimmung von Amphotonie, Sympathicotonie u. dgl. von vorneherein auf ein Mißlingen verurteilt sind?

Auf die Frage, was denn eigentlich in der Lehre von *Eppinger* und *Hess* anerkanntes nachblieb, könnte man folgendes antworten: der antagonistische Charakter der physiologischen Prozesse, welche in einzelnen Organen und Systemen verlaufen, ist im Grunde richtig aufgenommen; dieser Prozeß ist aber viel komplizierter, variabler und dinamischer, als der vereinfacht primitiver und grob schematischer, von dem *Eppinger* und *Hess* sprachen. Dieser Prozeß (der lange nicht immer mit der Richtung des sympathischen und parasympathischen Systems kongruiert¹⁷) wird auch durch die antagonistische Innervation, die physikochemischen Eigenarten des Gewebes und der Umgebung (den Ionen¹⁹ und Lypoid-konzentration²⁰) und dem morphologischen Zustande des vollziehenden Organs selbst (dem normalen oder pathologisch veränderten) bedingt.

Vollständig durch spätere Arbeiten widerlegt sind die Vorstellungen *Eppingers* und *Hess'* von der elektiven Tätigkeit der Pharmakagifte¹⁷ und von der Fähigkeit des Individuums nur auf die einen Gifte (vagotrope oder sympathicotrope) zu reagieren¹⁸. Da die letzte Voraussetzung der von *Eppinger* und *Hess* vorgeschlagenen Untersuchungsmethodik des vegetativen Nervensystems zugrunde gelegt wurde, so stellt ihr Unvermögen dasselbe der ganzen Methodik vor. Es wurden auch die Behauptungen der Autoren von dem Vorhandensein einer gesamten Vago- und Sympathicotonie widerlegt, inwiefern durch klinische und pharmakologische Versuche ein Vorhandensein lokaler, mosaischer und schwanken-der Tonus des Va. und Sy. in verschiedensten und wunderlichsten Verbindungen miteinander bewiesen wurde.

Wenn man bei Licht all dieser Angaben wieder zu den von uns erzeugten Resultaten der Untersuchung des vegetativen Nervensystems

bei Encephalitikern zurückkehrt, so verlangt zuallererst kritischer Einschätzung die Untersuchungsmethodik selbst.

Hinsichtlich der atropinorthostatischen Probe müssen folgende Einwendungen gemacht werden:

a) Die Anwendung von Atropin, eines amphotropen Stoffes, gibt keine Sicherheit die beobachtet werdende Pulsverschnellerung auf die Vagusemmung und nicht Sy.-Reizung (die Unkongruenz mit der Blutzuckerkurve, *Repine*⁹) zurückzuführen. Die gefundenen paradoxen Reaktionen (die Pulsverlangsamung) unterstreicht die Amphotropie des Atropins (die Erregung des Vagus oder Hemmung des Sy.).

b) Die Unkongruenz der Abwesenheit einer klinostatischen Pulsverlangsamung mit dem Reflex A.-D. (*Marinesko et Sager*) läßt daran zweifeln, daß der in dieser Probe bestimmter Moment der Vagusausschließung wirklich die letzte charakterisiert.

c) Der Untersuchung wird ausschließlich die Herzaktivität unterworfen; die begleitende Beobachtung der Speichel- und Schweißdrüsensekretion hat keine Bedeutung in der Einschätzung der Resultate. Deshalb kann man hier nur von einer pharmakologischen Herzprüfung sprechen, wobei noch der Zustand des Einwirkungsorgans nicht in Betracht genommen wird, aber nicht von einem Bestimmen des Tonus des ganzen Va.- und Sy.-Systems.

Dasjenige, was von der Probe D.-C. gesagt wurde, kann zum Teil (c) auch auf den Reflex A.-D. übertragen werden: der okulokardiale Reflex kann im besten Falle eine Vorstellung vom Tonus der kardialen Zweige des vegetativen Nervensystems geben und nicht von weiterem.

Die Untersuchung der Toleranz zu Kohlenhydrate, ohne Berechnung des anatomischen Leberzustandes, der Durchlassungsfähigkeit der Nieren, der Glykogenvorräte und des ganzen peripheren Systems, welches einen aktiven Anteil an der Regulierung des Kohlenhydratwechsels nimmt (siehe Mitteilung 1, Kohlenhydratwechsel), ist ein großer Fehler.

Daraus wird es begreiflich, daß die Anwendung von Proben, die den Zustand nur einzelner Zweige des vegetativen Nervensystems bestimmen, ohne den Zustand des Vollziehungsorgans und der ganzen Peripherie in Betracht zu nehmen, bei Gebrauch amphotroper Pharmakastoffe uns nicht nur keine Vorstellung vom Zustande des Tonus des ganzen Va.- und Sy.-Systems oder beider zusammen geben kann, sondern bedingt das Erhalten qualitativ und quantitativ miteinander dissoziierter Resultate. Wenn der Versuch einer Klassifikation der bei Encephalitikern beobachtet werdenden vegetativen Störungen unmöglich erschien, wegen der Unvollkommenheit (und sogar Unrichtigkeit) der Untersuchungsmethodik selbst, so bleiben doch diese Störungen eine Tatsache, die ihrer Untersuchung und Erklärung bedarf.

Was die Frage vom Mechanismus der anwesenden vegetativen Störungen anbetrifft, so sprechen sich die meisten Autoren für ihre

zentrale Herkunft aus. Das unterliegt keinem Zweifel. Für den zentralen Charakter dieser Störungen sprechen die klinischen Angaben und das pathoanatomische Bild der epidemischen Encephalitis. Von der klinischen Seite her wird oft (aber nicht immer) eine allgemeine diffuse Erscheinung dieser vegetativen Störungen (allgemeine Hyperhydrosis u. a.) beobachtet, welche am leichtesten vom Gesichtspunkt der Störungen zentraler vegetativer Regulatoren erklärt werden können. Damit treffen auch die pathoanatomische Ergebnisse überein: die Störung der subcorticalen Ganglien bei epidemischer Encephalitis stört die normale Tätigkeit der höheren vegetativen Zentren (im Hypothalamus, im Corpus Luysi nach *Karplus* und *Kreidl*²¹) und bedingt somit diffuse vegetative Störungen.

Ob aber alle vegetative Störungen vom Gesichtspunkt ihrer ausschließlich zentralen Herkunft erklärt werden können? Diese Frage entsteht in Verbindung mit den bezeichneten, wie in unseren Fällen, so auch von anderen Autoren Erscheinungen vegetativer Asymmetrien bei epidemischer Encephalitis. In diesem Falle sind nicht nur die Fälle vegetativer Hemisyndrome interessant, hauptsächlich aber regionäre, lokale vegetative Erscheinungen (regionäres Schwitzen, regionäre Pigmentation u. a.). *Sereyski, Frumkin* und *Kapliński*²², welche die Phänomene vegetativer Asymmetrien bei Geisteskrankheiten psychogenen Ursprungs studiert haben, kommen ganz rechtmäßig zu der Schlußfolgerung, daß „die vegetativen asymmetrischen Erscheinungen sind wir geneigt, teilweise vom Standpunkte ihrer endokrinen Provenienz zu deuten, wobei die lokalen vegetativen asymmetrischen Erscheinungen peripher durch funktionelle oder morphologische Besonderheiten die betreffenden Körperbezirke“* bedingt seien. Die Unvollkommenheit unserer anatomo-physiologischen Kenntnisse gibt vorläufig keine Möglichkeit bestimmtere Schlußfolgerungen über die Genese der vegetativen Asymmetrien im allgemeinen zu ziehen. Wir sind aber geneigt zu denken, daß bei epidemischer Encephalitis solche vegetative Asymmetrien durch mehrere Momente bedingt werden könnten. Erstens, die beschränkten Störungen des peripheren Nervensystems, welche bei epidemischer Encephalitis gesehen werden, besonders der vegetativen Teile, könnten am leichtesten solche regionäre Sekretionsstörungen hervorrufen. Weiter, die Störung des Vollziehungsorgans selbst (und der Umgebung), wovon wir schon oben sprachen, kann seine pathologische Funktion bedingen. In dieser Hinsicht sind die Untersuchungen *De-Lisie Businko*²³, *Marinesko* interessant, welche das Vorhandensein chronischer Entzündungsveränderungen in den Speicheldrüsen (Ghiondole salivari) feststellten, Veränderungen, denen die ersten Autoren eine gewisse Bedeutung in der zu beobachtenden Salivation zuzuschreiben geneigt sind. Schließlich kann die Störung

* Unser Kursiv.

endokriner Drüsen einen pathologischen *Circulus vitiosus* im endokrin-vegetativen System bedingen, mit folgenden Sekretionsstörungen. Eine Reihe von Autoren (*Rizzi, Monti, de-Lisie, Businko*²⁴ u. a.) fanden Veränderungen bei epidemischer Encephalitis, im einzelnen — in den Nebennieren, in Art Lymphoidinfiltration in der corticalen und medullaren Schicht dieses Organs. Diesen Befunden ist es interessant die Meinung der oben zitierten *Sereyski, Frumkin* und *Kaplinsky*²⁵ über die Genese des vegetativen Asymmetrien bei Endokrinopathien* gegenüberzustellen, das „es ist ja möglich, daß Veränderungen an der Peripherie in Abhängigkeit von Zustand des erkrankten innersekretorischen Organs“ in Bedingung zu stellen.

All diese Ergebnisse und Überlegungen rücken die Frage von der Möglichkeit der Teilnahme auch der Peripherie im Ursprunge der vegetativen Störungen. Vorläufig noch keine Möglichkeit besitzend eine endgültige Schlußfolgerung über die Genesis der bei epidemischen Encephalitis beobachtet werdenden vegetativen Störungen zu ziehen, möchten wir unseren Beschuß so ausdrücken:

Die vegetativen Störungen bei epidemischer Encephalitis sind in ihrem bedeutenden Maße durch die Störungen im Zentralnervensystem (Diencephalon) bedingt, teilweise können sie von den Störungen des peripheren Nervensystems (cerebrospinalen und sympathischen), den Störungen der Vollziehungsorgane selbst (und Milieu) und den Veränderungen in den endokrinen Drüsen abhängen.

Zusammenfassung.

1. Die Untersuchung des vegetativen Nervensystems bei epidemischer Encephalitis mit Hilfe der mannigfaltigen Methoden (atropinorthostatischen Probe *D.-C.*, Reflex *A.-D.*, Toleranz zu Kohlenhydrate, Analyse der klinischen Erscheinungen) offenbarte, daß jede Probe ihre Resultate, ihre eigene, von den anderen abstechende, Klassifikation der beobachtet werdenenden vegetativen Störungen gibt.

2. Der Versuch das Prozent der Resultatenkongruenz der Proben zu berechnen, zeigte in den weit meisten Fällen widersprechende und miteinander nicht kongruierende Resultate; das betrifft, wie ganze Krankengruppen, so auch jeden Kranken im einzelnen, bei Vergleich die Resultate verschiedener Proben.

3. Das Kongruenzprozent der Resultate aller Proben miteinander offenbart sich als sehr gering (10,5%).

4. Die Unkongruenz und der Widerspruch der Ergebnisse erklärt sich mit der Unvollkommenheit und Unrichtigkeit selbst der Untersuchungsmethodik des vegetativen Nervensystems, welche aus unrichtigen

* In einer anderen Arbeit, die speziell den vegetativen Asymmetrien bei endokrinen Erkrankungen gewidmet ist.

Vorstellungen vom einförmigen Tonus des sy- und parasympathischen Systems herrührt und amphotorope Gifte benutzt. Im Grunde der Sache kann diese Methodik (bestenfalls) eine Vorstellung nur von einem beschränkten Teile des vegetativen Nervensystems geben.

5. Die bei Encephalitis epidemica beobachtet werdenden vegetativen Störungen sind im bedeutenden Grade durch die Veränderungen im Zentralnervensystem (Diencephalon) bedingt. Teilweise können sie von den Störungen des peripheren Nervensystems (cerebrospinalen und sympathischen), den Störungen der vollziehenden Organe selbst und den Veränderungen in den endokrinen Drüsen abhängen.

VII. Das Blutbild.

Bei der Untersuchung des Blutes bei Encephalitikern interessierte uns die Frage, ob das Blutbild bei diesen Kranken irgendwelche Besonderheiten vorstellt und worin sich dieselbe ausdrücken. Vollständig, wurde das Blut bei 20 Encephalitikern untersucht, bei denen auch noch eine Reihe anderer Prüfungen unternommen wurde (s. obenstehend.)

Methodik: Färbung nach *Giemsa*, Zählung nach *Schilling*²⁶. Die erzeugten Resultate weisen sich folgenderweise auf (s. die Tabelle):

Das Blutbild bei epidemischer Encephalitis.

Nr.	Name	Hb. %	Erythrocyten	F.I.	Leukozyten	Basophil. %	Eosinophil. %	Neutrophil.				Lympho- cyten %	Monocyten %		
								Gesamte %	Myeloc. %	Jugendl. %	Stab- kernig %				
1	L-y . . .	81	6 150 000	0,66	4 000	—	4	55	—	—	2	53	34	7	
2	Z-aff . . .	70	4 090 000	0,85	6 400	—	0,5	79,5	—	1	3,5	75	20	—	
3	P-in . . .	89	4 000 000	1,1	5 600	—	—	63	—	2,4	7	53,5	32	5	
4	M-in . . .	91	4 570 000	0,99	6 700	0,5	2	59,5	—	0,5	5,5	53,5	32	6	
5	K-wa . . .	79	4 280 000	0,93	6 200	1	1,5	56,5	—	7	12,5	37	35	6	
6	M-ow . . .	77	4 180 000	0,92	7 000	—	3	54	—	—	5,5	48,5	36,5	6,5	
7	M-wa . . .	92	4 800 000	0,95	6 800	—	2	60	—	—	4	56	35	3	
8	J-y . . .	91	4 900 000	0,92	8 100	1	4	64	4	8	14	38	25	6	
9	W-wa . . .	96	5 100 000	0,94	5 800	—	4	50	—	3	8	39	39	7	
10	P-ew . . .	95	4 950 000	0,95	7 200	1	6	63	—	2	10	51	27	3	
11	B-y . . .	89	4 750 000	0,93	7 500	—	6	52	—	2	10	40	33	9	
12	R-wa . . .	75	4 570 000	0,82	7 900	—	2	70	—	—	2	68	19	9	
13	L-wa . . .	79	4 550 000	0,87	5 800	—	3	56	—	—	3	53	33	8	
14	S-er . . .	70	4 350 000	0,8	6 400	2	2	64	—	—	7	57	25	7	
15	T-ow . . .	76	5 050 000	0,76	7 400	0,5	1	52	—	—	2	50	36	11	
16	I-wa . . .	80	5 150 000	0,78	10 100	—	1,5	72,5	—	—	4	68,5	18	8	
17	L-wa . . .	70	3 600 000	0,97	11 800	—	4	58	—	—	2,5	55,5	25	13	
18	E-g . . .	80	5 410 000	0,74	7 800	—	2	60	—	—	5	55	33	5	
19	K-wa . . .	85	4 430 000	0,96	4 200	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
20	Tsch-wa . . .	91	4 310 000	1,04	6 600	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
21	R-w . . .	—	—	—	—	—	—	—	70	—	—	3	67	20	10
22	G-w . . .	—	—	—	—	—	—	68	—	3	14	51	26	6	

Hämoglobin. In 6 Fällen erhielten wir 90 und mehr % Hb; in 3 Fällen 85—90%; in 3 Fällen 80—85%, in 5 Fällen 75—80% und schließlich in 3 Fällen 70—75% Hb. D. h. ungefähr in der Hälfte der Fälle (bei 9 von 20) erhielten wir über 85% Hb; in den übrigen schwankte das Hb zwischen 70 und 85%. Unter 70% fanden wir bei niemandem.

Das durchschnittliche Hb-Quantum bei unseren Kranken bildete 82,8%.

Erythrocyten. In 5 Fällen hatten wir 5 und mehr Millionen Erythrocyten; in 7 Fällen von 4,5—5 Millionen; in 7 Fällen von 4—4,5 Millionen; und nur in einem Falle erhielten wir 3 600 000 Erythrocyten. Mit anderen Worten in der größeren Hälfte der Fälle (bei 12 von 20) erhielten wir eine Erythrocytenmenge über 4 500 000; die andere, kleinere Hälfte gab von 4,0—4,5 Millionen Erythrocyten.

Farben-Index. In 2 Fällen konnten wir den Farben-Index über 1 wahrnehmen. In 10 Fällen F.-I. = 0,9 und höher; in 4 Fällen von 0,8 bis 0,9; in 3 Fällen von 0,7—0,8 und nur in einem Falle war der F.-I. = 0,66. Auf diese Weise in der Hälfte der Fälle erhielten wir einen ziemlich hohen Farben-Index und in 10% der Fälle einen F.-I. höher als 1.

Der durchschnittliche F.-I. bei unseren Kranken bildet 0,9 (vielmehr 0,89).

Leukocyten (Gesamtmenge). Wenn man von den Angaben *Schillings** ausgeht, so haben wir bei 13 von unseren Kranken eine normale Leukozytenmenge; bei 3 Hypoleukocytose; bei 2 Leukopenie und schließlich bei 2 Hyperleukocytose.

Basophile L. Basophilie (2%) konnten wir nur in einem Falle beobachten; in 5 Fällen finden wir von 0,5—1% Basophile, in den übrigen fehlten sie.

Eosinophile L. Ein normaler Eosinophilengehalt (2—4%) fand in 11 Fällen statt, Eosinophilie (6%) in 2 Fällen, Eosinopenie in 4 Fällen: Aneosinophilie in 3 Fällen.

Neutrophile L. Ein normaler Neutrophil-Leukocytenbefund (von 54 bis 72%) ist in 18 Fällen erhalten worden. Eine relative Neutrophilie (79,5%) und relative Neutropenie (52%) fand nur in einem Falle statt. Wobei die *segmentkernigen Neutrophilen* sich folgenderweise einteilten: in 14 Fällen von 50—70%; in 2 Fällen von 40—50%; in 3 Fällen 30 bis 40% und nur in einem Falle 75% segmentkernige Leukocyten. *Stabkernige und jugendliche Neutrophilen*: in 12 Fällen erhielten wir ein normales Quantum stabkerniger Leukocyten (2,5%), in 8 Fällen deren Steigerung (7—14%). Ungefähr in derselben Zahl der Fälle (vielmehr in 9), fanden wir jugendliche Formen, größtenteils in geringen Prozenten (0,5 bis 3%). Und schließlich in einem Falle Myelocyten.

* Wie hier, so auch im Folgenden halten wir uns der von *Schilling* angegebenen Normen.

Auf diese Weise, wenn die Gesamtmenge der neutrophilen Leukozyte in der bedeutenden Mehrzahl der Fälle die Norm nicht überschreitet, so ist eine Verschiebung des neutrophilen Blutbildes nach links eine nicht seltene Erscheinung bei chronischer epidemischer Encephalitis.

Lymphocyten. Es muß besprochen werden, was man für eine Norm für Lymphocyten hält, das in dieser Frage keine Übereinstimmung, herrscht. *Schilling* behauptet, daß „Werte über 25% (alte Grenze) sind so häufig, daß jetzt allgemein bei niedriger Gesamtzahl bis etwa 35% noch normale Grenze angenommen werden.“ Wenn man von diesen Angaben ausgeht, so erhalten wir in 13 Fällen einen normalen Lymphocytengehalt (20—35%), in 2 Fällen Lymphopenie, in 5 Fällen Lymphocytose (35—40%).

Monocyten. In 5 Fällen Monocytose, in 2 Fällen Monophenie, in 12 Fällen normalen Monocytengehalt. Wobei es notwendig ist zu bemerken, daß von 12 Fällen ungefähr in der Hälfte wir eine Monocytengrenze haben, welche die obere Normalgrenze erreicht (7—8%). Deshalb halten wir für notwendig zu bemerken, daß mehr als in der Hälfte der Fälle wir eine Monocytengrenze erhalten, welche sowie die obere Grenze erreicht, so auch die Normalgrenze überschreitet, d. h. ein Vorhandensein der Erscheinung einer relativen Monocytose.

All diese Ergebnisse zusammenfassend, können wir folgendes bemerken:

1. Hinsichtlich des roten Blutes gelingt es nicht irgendwelche scharfe Abweichungen stattzufinden. Es ist notwendig den guten Zustand wie der Erythrocyten (mehr als in der Hälfte der Fälle eine Erythrocytengrenze, die 4,5 Millionen überragt), so auch des Farbenindex (im durchschnittlichen 0,9) zu unterstreichen.

2. Das weiße Blut stellt ein ziemlich mannigfaltiges Bild vor. Hinsichtlich des gesamten Leukocytengehaltes, so sind wie die Leukocytose so auch die Leukopenie durchaus nicht oft. Was das leukocytäre Blutbild anbetrifft, so muß man zuallererst betonen, daß die Basophilie, Eosinophilie und Neutrophilie eine sehr seltene Erscheinung bei chronischer epidemischer Encephalitis vorstellen; ebenso besteht es auch mit der Neutropenie. Nicht so oft findet man auch Lymphocytose [nach *Stern*²⁷ fast in 50% der Fälle, bei uns in 25%, welcher Unterschied augenscheinlich davon abhängt, daß *Stern* für die Norm des Lymphocytengehaltes die alte Grenze (21—25%) annimmt, was den jüngsten Angaben nicht entspricht].

Ziemlich oft begegnen wir den Erscheinungen der Verschiebung des leukocytären Blutbildes nach links, was auch von anderen Autoren bezeichnet wurde (*Model* und *Wolf*²⁸, *Stern* u. a.) und die öfteste Erscheinung bei unseren Kranken ist die relative Monocytose.

3. Die zu beobachtenden Veränderungen von seiten des weißen Blutes können am leichtesten begriffen und erklärt werden, wenn man von den

Vorstellungen über die Störung einer Reihe Systemen und Organe bei epidemischer Encephalitis ausgeht (wie im Zentrum, so auch auf der Peripherie), welche an den mannigfaltigsten biochemischen Prozessen im Organismus Anteil nehmen. Aber diese Blutveränderungen bleiben rätselhaft und unverständlich, wenn man sie nur mit Lokalveränderungen im Hirn zu verbinden versucht (*Stern*).

Literaturverzeichnis (VI u. VII).

- ¹ Schoenemann: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. **105**. 1926. —
² Justschenko u. a.: Ebenda. **106**. 1926. — ³ Danielopolu: Presse méd. 1923. Nr. 3. —
⁴ Epstein: Die Reflexe des vegetativen Nervensystems. Leningrad 1925. (Russisch.) —
⁵ Nefedoff und Fokin: Russ. Klinik. 1924. Nr. 6. (Russisch.) — ⁶ Gelmann: Mosk. med. Journ. 1925. Nr. 7. (Russisch.) — ⁷ Maslow: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. **105**. 1926. — ⁸ Solowjewa und Tschedrakoff: Ebenda. — ⁹ Repine: Medico-biol. Journ. 1927. Nr. 1. (Russisch.) — ¹⁰ Mastow: Medico-biol. Journ. 1927. Nr. 1. — ¹¹ Beilin: Infektionen und Nervensystem. Red. Prof. Heymanowitsch. Charkow 1927. — ¹² Marinesco et Sager: Rev. neurol. 1926. Nr. 5. —
¹³ Guillaume: Vagotonien, Sympathikotonien, Neurotonien. Leningrad 1926. (Übersetzung.) — ¹⁴ Pletnew: Russkaja Klinika. 1926. Nr. 21. — ¹⁵ Rasumoff und Nikolskaja: Terapevtischesches Archiv. **5**. 1927. (Russisch.) — ¹⁶ Dresel: Erkrankungen des vegetativen Nervensystems. Kraus-Brugsch Pathol. **10**, 3. Teil. 1924. —
¹⁷ Mirtowski: Material. zur Lehre über das vegetative Nervensystem. Saratoff 1926. — ¹⁸ Knauer und Billigheimer: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. **50**. 1919. — ¹⁹ Kraus und Zondek: Klin. Wochensch. 1922. Nr. 22. — ²⁰ Dresel und Sternheimer: Klin. Wochensch. 1925. Nr. 17. — ²¹ Zit nach Economo: Neueres über Anatomie und Physiologie des Mittelhirns usw. Wien 1924. — ²² Serejski, Frumkin und Kaplinsky: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. **103**. 1926. —
²³ de Lisi e Businco: Riv. di patol. nerv. e ment. **30**, Fasc. V 1925. — ²⁴ Zit. nach de Lisi e Businco: Ebenda. — ²⁵ Serejski, Frumkin und Kaplinsky: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. **104**. 1926. — ²⁶ Schilling: Das Blutbild und seine klinische Verwertung. Jena 1926. — ²⁷ Stern: Die epidemische Encephalitis. Berlin 1922. — ²⁸ Model und Wolf: Moskauer med. Journ. 1925. Nr. 1.

Schlußfolgerung.

Wollen wir kurz die von uns erzeugten Ergebnisse zusammenfassen. Die Prüfung des *Kohlenhydratwechsels* zeigte uns, daß bei der Mehrzahl der Kranken mit chronischer Encephalitis wir es mit einer abnormen glykämischen Reaktion zu tun haben, die sich in einer verzögerten Rückkehr des Blutzuckers zu den Ausgangswerten, und manchmal in einer gewissen Verspätung seines Anstieges ausdrückte. Diese Besonderheiten machten sich deutlich bemerkbar bei sechsstündiger Untersuchung nach geeigneter Kohlenhydratbelastung. Wobei es sich offenbarte, daß Kranke mit verschiedenen klinischen Besonderheiten (das Überwiegen der Akinese- und Hyperkineserscheinungen) auch eigenartige Besonderheiten im Charakter der alimentären Glykämiekurve aufweisen: das Überwiegen der *Hyperglykämie* in Fällen akinetisch-hypertonischen („Hypertoniker“) das Überwiegen der *Hypoglykämie* in Fällen mit

ausgesprochenen hyperkinetischen Erscheinungen. Um die gefundenen Besonderheiten besser charakterisieren zu können, wurde von uns der Begriff vom „Quotienten der Kohlenhydratausnutzung“* eingeführt. Die durchschnittlichen Werte dieses Quotienten wiesen sich bei diesen zwei Krankengruppen als sehr verschieden auf. Bei Untersuchung der erzeugten Resultate kamen wir zu der Schlußfolgerung, daß die beobachteten Abweichungen nicht nur durch Veränderungen in den zentralen Regulatoren bedingt worden sein konnten, sondern auch durch Störungsveränderungen in den peripheren Apparaten, welche an dem Kohlenstoffwechsel Anteil nehmen (Leber usw.). Und immerhin konnten diese Angaben für die Lösung der Frage, ob es funktionale Leberstörungen bei chronischer Encephalitis gibt, nicht verwendet werden, da sie eine doppelte Deutung gestatten. Unbestimmte Resultate — hinsichtlich der Lösung der gestellten Frage — gab auch die Untersuchung des Eiweißstoffwechsels. Einige Abweichungen im Laufe dieses Wechsels konnten hauptsächlich bei Anwendung alimentärer Belastung entdeckt werden. Und dort, wo diese Abweichungen gefunden wurden, konnte man ein Vorhandensein funktionaler Leberzellenstörungen vermuten im Sinne der normalen Ausnutzung von Eiweißstoffen.

Es ist begreiflich, daß eine bestimmtere Lösung der Frage vom Zustande der Leberfunktion bei epidemischen Encephalitis wir von denjenigen Proben erwarten konnten, welche uns dicht an die Leberfunktion heranführen. In dieser Hinsicht erschien sehr interessant und demonstrativ die Chromodiagnostik der Leberfunktion mit Hilfe von Indigo-carmine. Sie zeigte, daß fast alle untersuchten Kranke eine wesentliche Verzögerung der Farbenausscheidung aufweisen. Die vorhandenen auf großem klinischen Material geprüften Schrifttumangaben lauten, daß solch eine Verzögerung der Farbzögerung der Farbstoffelimination nur bei Anwesenheit bedeutender Veränderungen im Leberparenchym möglich sein kann. Man hat Grund zu vermuten, daß diesen Veränderungen Bindegewebswucherungen und Gefäßveränderungen zugrunde liegen. Jedenfalls zeugt schon diese Probe allein mit Bestimmtheit dafür, daß unsere untersuchten Kranken eine Leberstörung besitzen. Wir bekamen ebenfalls sehr bestimmte Resultate bei Prüfung des Bilirubin- und Urobilingehaltes. Bei den meisten Kranken waren diese Stoffmengen abnorm hoch. Die Auseinanderlegung der gewonnenen Ergebnisse führt auch hier zu der mehr oder weniger wahrscheinlichen Schlußfolgerung, daß eine *Funktionsverminderung der Leberzelle selbst vorhanden ist* in einem Fall im Sinne einer Eliminationsverminderung von Bilirubin, im anderen im Sinne einer ungenügenden Umarbeitung, resp. Zerstörung des vom Darmkanal her in die Leber gelangenden Urobilins.

Alle diese Ergebnisse geben Veranlassung zum Schlusse, daß bei chronischen Formen der epidemischen Encephalitis wir zweifellos eine

* („Koeffizient des Kohlenhydratverbrauches“).

Leberstörung haben, welche sich in Verminderung dieser oder jener Funktionen gelten macht. Daß diese Erscheinung nicht eine zufällige ist, sondern einen mehr oder weniger regelmäßigen Charakter hat, ist daraus zu erblicken, daß die Mehrzahl der von uns untersuchten Kranken die einen oder die anderen Abweichungen in der Leberfunktion zeigten. Besonders deutlich tritt das bei Gegenüberstellung der bei ein und demselben Kranken mit Hilfe aller oder den meisten von uns angewandten Methoden erzeugten Resultate hervor. Zu analogen Schlußfolgerungen kommen auch *Runge* und *Hagemann** beim Studieren der Ergebnisse, welche bei Untersuchung von 9 Kranken mit Hilfe aller, von diesen Autoren angewandten, Methoden gewonnen wurden. Noch mehr bestimmte Resultate erhielten *Meyer-Bisch* und *Stern***. Die Auseinandersetzung dieser Resultate führt diese Forscher zur Schlußfolgerung über das Vorhandensein einer Leberstörung bei chronischer Encephalitis.

Der Vergleich unserer Ergebnisse deutet weiterhin darauf, daß bei den Untersuchten auch *disssozierte* Leberstörungen stattfinden können. Dies betont noch mehr die Notwendigkeit nicht eine, sondern mehrere Proben anzuwenden, welche *verschiedene* Leberfunktionen schildern können. Die größte Beständigkeit wiesen bei uns die Anzeigen auf: über die Fremdkörperausscheidung mit Galle, über die Abweichung im Gallenstoffwechsellauf.

Selten waren bei unseren Kranken die Erscheinungen der Eiweißstoffwechselstörung. Das kann dadurch erklärt werden, daß Eiweißstoffwechselstörungen nur in Fällen grober, großer destruktiver Störungen des Leberparenchyms beobachtet werden, wogegen die Veränderungen im Gallenstoffwechsel schon die Antwort auf feine Störungen sind. Vom Gesichtspunkt der gewonnenen Resultate wird es noch immer wahrscheinlicher, daß Kohlenhydratwechselstörungen auch durch die Leberstörung bedingt werden können. Schon nach dem unsere Arbeit über Kohlenhydratwechsel sich im Drucke befand, erschien die interessante Arbeit *A. Fejer* und *G. Hetényi****, welche derselben Frage gewidmet ist. Die Forscher, neben der Untersuchung der alimentären Glykämie nach Belastung von Dextrose und Lävulose, prüften auch den Gaze- wechsel (im Laufe von 3 Stunden). Der Lauf des letzten, nach diesen Autoren, ist bei Kranken mit verschiedenen residualen Erscheinungen verschieden. Die akinetisch-hypertonische Formen gaben „an Stelle einer Erhöhung eher eine Senkung des Oxygenverbrauchs“, eine Tatsache, die von den Autoren für sehr demonstrativ und bezeichnend für Leberkranke gerechnet wird. Während in Fällen mit vorhandenen Tremor umgekehrt eine Erhöhung des Oxygenverbrauchs bemerkt wird („bei diesen hingegen mit O_2 -Erhöhung war ein Tremor während des Versuches deutlich

* *Runge* und *Hagemann*: Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. **72**. 1924.

** *Meyer-Bisch* und *Stern*: Zeitschr. f. klin. Med. **96**. 1923.

*** *Fejer, A.* und *G. Hetényi*: Zeitschr. f. exp. Med. **55**, H. 1/2, S. 143.

wahrzunehmen“). Weiter: „Die alimentäre Glykämie wies in einigen Fällen dieselben Züge auf (hoher glykämischer Quotient, verzögerte Rückkehr), die wir am Leberkranken feststellen konnten“.

Auf diese Weise erhielten wir eine Bestätigung der von uns geäußerten Festsetzungen: 1. daß es notwendig ist verschiedene Formen der epidemischen Encephalitis getrennt zu studieren und im einzelnen, daß bei Kranken mit Hyperkinese wir augenscheinlich mit Steigerung der Oxydierprozesse zu tun haben, während bei hypertonisch-akinetischen Formen die Oxydierprozesse vermindert sind, und 2. daß die Störungen im Kohlenhydratwechsel auch auf die Leberstörung zurückgeführt werden können.

Wenn die Leberstörungen in der einen oder anderen Form bei epidemischer Encephalitis eine von unserem Standpunkte aus bewiesene Tatsache vorstellt, so entsteht ganz natürlich die Frage, wie der Zustand anderer innerer Organe bei derselben Erkrankung sich gestaltet. Die Lösung dieser Frage war unsere Aufgabe nicht. Ausschließlich um eine Gegeneinanderstellung mit den von uns hinsichtlich der Leber erzeugten Angaben zu erzielen, beschlossen wir bei einigen Kranken die Nierenfunktion zu prüfen, durchaus auf keine Vollkommenheit der Untersuchung, welche ebenso mannigfaltig und kompliziert ist, wie diejenige der Leber, und folglich auf keine endgültige Schlußfolgerung reflektierend.

Um uns im Zustande der Nieren zu orientieren, untersuchten wir bei 14 Kranken das Quantum des Rest-N im Blut und es wurde eine Chromocystoskopie nach *Joseph* und *Voelver* mit Indigocarmine gemacht*. Kurz gefaßt besteht diese Methode im folgenden: nach Einführung des Cystoskops und nach sorgfältiger Besichtigung der Harnblase wird dem Kranken eine Indigocarminlösung intravenös eingeführt. Mit Hilfe eines Sekundometers wird die Zeit der Farbenerscheinung aus der einen und anderen Niere genau registriert. In der Norm erscheint eine Färbung nach Verlauf $2\frac{1}{2}$ —3 Minuten, der höchste Punkt ist 5 Minuten; im allgemeinen: die Erscheinung der Färbung nach 4 Minuten weist auf eine Funktionsungenüge der gegebenen Niere (*Gottlieb*)**.

1. Reststickstoff (in mg %).

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
L-y	S-H	P-n	M-n	M-wa	K-wa	Tsch-wa	J-y	W-wa	P-w	B-y	K-wa	K-na	K-w
64,8	51,8	45,7	23,3	42,2	40,0	21,5	18,4	16,4	23,3	45,7	51,4	51,4	25,4

* Wir äußern unsere Dankbarkeit Herrn Dr. *A. Mkitrtschjanz*, Assistent der Klinik für Urologie der II. Staatsuniversität zu Moskau für die würdige Mitwirkung in der Ausführung dieser Probe.

** *Gottlieb*, J.: Wratschebnaja Gaseta. 5, 101. 1924.

2. Chromocystoskopie (mit Indigocarmen).

Nr.	Name	Die Zeit der Farbenausscheidung aus den Nieren	
		D.	S.
1	P-n	4 Minuten	4 Minuten
2	M-n	8 "	4 "
3	J-y	8 "	4 "
4	K-wa	5,5 "	5 "
5	B-sky	5 "	5 "
6	J-wa	4 "	9 "
7	G-in	5 "	7 "
8	K-ko	5 "	nach 15 Minuten nicht gefärbt

Die Menge des Rest-N kann im gewissem Grade den Zustand der Nieren charakterisieren, wenn man andere Momente ausschließt, die Rest-N-Steigerung verursachen können, wie Anwesenheit gesteigerten Eiweißzerfalls im Organismus, Herzschwäche. Wenn man als obere Normalgrenze die Ziffer annimmt, welche *O. Klein** in seiner Arbeit angibt, nämlich 40—50 mg pro 100 cem Blut, so müssen wir bei vier von uns untersuchten Kranken die Menge des Rest-N als etwas erhöht betrachten. Andererseits entdeckte auch die funktionelle Nierenprobe mit Indigocarmen bei fünf von acht untersuchten Kranken bedeutende pathologische Verzögerung der Farbenausscheidung in irgendeiner Niere. Die Ergebnisse geben den Vorwand einen Verdacht zu schöpfen, ob bei chronischer Encephalitis nicht irgendwelche Veränderungen auch von seiten anderer innerer Organe stattfinden. Für uns sind sie in dem Sinne interessant, daß sie noch mehr betonen, daß die epidemische Encephalitis in verschiedenen Stadien nicht nur eine Erkrankung des Nervensystems ist, sondern auch des ganzen Organismus (*Stern, Sepp***).

Einige Autoren, welche dasselbe Problem studierten, gehen in ihren Auseinandersetzungen ausschließlich von den Störungen aus, welche das Zentralnervensystem enthält. Logisch gestaltet es sich einfach. Da bei epidemischer Encephalitis die Störungsherde, neben anderen Stellen auch im Zwischenhirn entdeckt werden, und dieses Hirngebiet auch vegetative Funktionen trägt, so *sind alle im Organismus der Encephalitiker zu beobachtenden Veränderungen das Resultat der Störung dieses Gebietes*. Andere Autoren meinen, daß die zu beobachtenden Veränderungen das Resultat einer Störung der Innervation, Störung des Gleichgewichts Vagussympathicus, kürzer *das Resultat der Erscheinung einer Sympathico- oder Vagotonie* sind. Als Beweis werden diejenigen klinischen Erscheinungen bei den Kranken vorgeführt, welche zweifellos als vegetative bezeichnet werden können, z. B. Schwitzen, Salivation und andere,

* *Klein, Otto*: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 138, H. 1/2, S. 82.

** *Stern*: Die epidemische Encephalitis. Berlin 1922. — *Sepp*: Klinische Analyse der Nervenkrankheiten. Moskau 1927.

oder die Resultate dieser oder jener Pharmakaproben. Wobei in allen diesen Arbeiten als starke Festsetzung die Vorstellung von der sog. *Vago- und Sympathicotonie* zu figurieren fortsetzt, wie von absoluten Faktoren, die fähig sind, den Zustand des Nervensystems im ganzen zu charakterisieren.

In einer ausführlichen Auseinandersetzung dieser Begriffe, in einem dem vegetativen Nervensystem bei Encephalitikern gewidmeten Kapitel, konnten wir sehen, zu welcher aussichtslosen Verwicklung uns die Versuche führen, eine resultierende summare Vorstellung vom Zustande des vegetativen Nervensystems vom Gesichtspunkt verschiedener Proben zu geben. Fast eine vollständige Dissoziation und ein sehr geringes zweifelhaftes Kongruenzprozent. Die einzige Schlußfolgerung, welche man auf Grund eines Vergleiches der Resultate verschiedener Proben machen kann, lautet: entweder charakterisiert keine einzige Probe in Wirklichkeit den Zustand des vegetativen Nervensystems, und folglich muß nach einer neuen vollkommeneren Methode gesucht werden, oder, daß selbst der Begriff von *Vago- und Sympathicotonie* wie von etwa absolutem, ganzem, augenscheinlich der Wirklichkeit nicht entspricht. Da, wo das Schema in den Hintergrund zurücktritt und die reelle Auseinandersetzung der zu beobachtenden Erscheinungen hervortritt, ist man genötigt, sich von den erwähnten Vorstellungen abzusagen. Verschiedene Organe bei ein und demselben Individuum zeigen verschiedene „Tonuse“, es existieren komplizierte Verflechtungen, vollständige Verbindungen in den Erscheinungen des einen und anderen Systems. Wir werden der Wahrheit augenscheinlich viel näher treten, wenn wir bei Berechnung des Organismuszustandes im Sinne seiner vegetativen Tätigkeit nicht nur den Zustand dieses oder jenes vegetativen Zentrums oder dieses oder jenes vegetativen Leiters in Betracht nehmen, sondern auch, als eine sehr wesentliche Verbesserung, den gegenwärtigen Zustand des einen oder anderen peripheren Organs. Die letzten sind in ihrer Funktion nicht nur bedingt, sondern auch sie bedingen. Unter Wirkung irgendeiner Ursache den Zustand des Gleichgewichts verloren in dem einen oder anderen Grade funktionellen oder anatomischen Verlust gelitten, können sie ihrerseits direkt oder indirekt ungünstig auf die zuleitenden oder zentralregulierenden Systeme wirken und im endgültigen Resultat eine unrichtige qualitative oder quantitative Tätigkeit aufweisen.

Wir hätten diesen höchst augenscheinlichen Standpunkt besonders nach der sich breit entwickelten Lehre über Elektrolyten, über die Reaktionswirkung der Milieu auf den Lauf der Nervenprozesse hier sonst wohl nicht zu beweisen brauchen, wenn nicht die Versuche einer Reihe von Autoren an dieser Seite der Frage vorbeizugehen und alle zu beobachtenden und richtig registrierenden Erscheinungen ausschließlich auf die Störungen im zentralen oder peripheren Nervensystem zurückzuführen.

*Nehmen wir als Beispiel die Arbeit Hess und Goldsteins**. Um den Zustand der Leberfunktion bei epidemischer Encephalitis aufzuklären, bedienten sich die Autoren mit der ziemlich unlängst von *M. Großmann* vorgeschlagenen Chiniprobe. Die Resultate fielen in der bedeutenden Mehrzahl der Fälle positiv aus „und somit im Sinne von *Großmann* eine Alteration der Leberfunktion im weitesten Sinne des Wortes feststellen können“.

Auf Grund einer Reihe theoretischer Beschlüsse und Gegeneinanderstellungen (Angaben mit Peptoninjektion) aber kommen die Autoren zu der Schlußfolgerung, daß *Großmanns* Probe in ihrem Wesen nicht von Leberstörungen zeugt, sondern vom Zustand des vegetativen Nervensystems (Vagus).

Wenn man mit allen theoretischen Anschauungen und der Probenschätzung der Autoren sogar einverstanden ist, so würde es scheinen, daß die einzige Schlußfolgerung, die man daraus ziehen müßte, folgende sein würde, daß die von den Autoren angewandte Methodik für die Untersuchung der spezifischen Leberfunktion unbrauchbar ist, und daß deshalb zur Lösung der gestellten Frage man eine mehr geprüfte und für die Bestimmung der Leberfunktion vollkommen brauchbare Methodik wählen muß. Aber es wird eine ganz unpassende Schlußfolgerung gemacht: es sind keine Veränderungen in der Leber, nur Störungen im vegetativen Nervensystem. Wobei die Voraussetzungen schon à priori vorhanden sind: „Schon der Sitz der anatomischen Veränderungen bei der Encephalitis epidemica in Mittel- und Zwischenhirn, wo vegetative Zentren mit Sicherheit nachgewiesen sind, legt diesen Gedanken nahe“. Ganz dasselbe mit der Cholesterinprobe. Bei der Mehrzahl der Kranken, mit wenigen Ausnahmen, erhielten sie eine Hypocholesterinämie, was nach einigen Autoren ein Vorhandensein von Funktionsstörungen in den Leberzellen bedeuten soll. Und hier aber ziehen es die Autoren vor, in der Hypocholesterinämie das Resultat einer Vago-Sympathicotonie zu erblicken, welche sie bei ihren Kranken mit pharmakologischen Methoden oder klinischen Beobachtungen wahrnehmen konnten. Und schließlich die dritte, von den Autoren angewandte Probe, höchst empfindliche und bestimmte hinsichtlich der Charakteristik des funktionellen Leberzustandes — die Probe mit Urobilinogen —, wie wir schon erwähnten, fällt ebenfalls meist positiv aus. Irgendeine Deutung hinsichtlich dieser Probe konnten wir bei den Autoren aber nicht finden.

Wollen wir bei der Frage über die Möglichkeit sekundärer Veränderungen in der Leber unter Einwirkung von Störungen im entsprechenden Gehirnzentrum ein wenig stehen bleiben. Es unterliegt keinem Zweifel, daß im Gebiet des Hypothalamus, möglich auch im Mittelhirn, wir eine Stelle haben, woher Impulse ausgehen, die den Lauf des Stoffwechsels

* *Hess und Goldstein*: Wien. klin. Wochenschr. 1926. Nr. 41.

regulieren. Wirklich, vieles in dieser Frage bleibt noch im Gebiet mehr oder weniger wahrscheinlicher Hypothesen, vieles als festgestellte Tatsachen dargebotene, ist noch einer tüchtigen Kritik unterworfen, aber die schon zur Zeit vorhandenen Tatsachen geben Anzeichen darüber, daß die Lösung und Detaillierung der Frage, nur eine Frage der Zeit ist*.

Ob aber die Folgerung richtig ist, daß jede Wechselstörung das Resultat ausschließlich zentraler Veränderungen vorstellt? Es ist begreiflich, daß es Fälle geben kann, wo diese Kette vom Zentrum zur Peripherie und umgekehrt gerade auf der Peripherie zerrissen werden kann, und als Folge dieselbe Störung des einen oder anderen Stoffwechsels. Gerade mit solch einem Moment, wenigstens hinsichtlich gewisser Leberfunktionen, haben wir es bei epidemischer Encephalitis zu tun, was von unserem Standpunkt aus deutlich aus dem Vergleich der von uns erzeugten Resultate hervorgeht. Nehmen wir z. B. einen Fall der epidemischen Encephalitis an (solche Fälle, wie wir untenstehend sehen werden, sind in der Literatur beschrieben worden), bei denen anatomische Veränderungen in der Leber entdeckt worden sind. Vom Standpunkte zentraler Herkunft der Störungen aus müßte man annehmen, daß ein hypothetischer Teil des Hirnes, der die Leberfunktion reguliert, erkrankt ist, kürzer, man müßte das Vorhandensein eines „Leberzentrums“ annehmen, folglich auch Zentren für andere Organe, von denen „trophische“ Impulse ausgehen. In gewissem Sinne ist solch eine Meinung von *Boenheim, Fränkel*** geäußert worden. Diese Vorstellung ist aber nicht nur primitiv, sondern auch unbewiesen. Wir sind vollständig mit der Meinung von *Leyser*** einverstanden: „Nichts berechtigt zu dieser phantastischen Annahme; wir kennen nirgends ein solches tropisches Organzentrum, etwa für die Nieren oder Speicheldrüsen“. Und schließlich, wenn man eine zentrale Herkunft der Störungen im Gallenwechsel auf irgendeine Weise für möglich hält, obgleich** „über den nervösen

* Es ist die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, daß ebenso wie im Verhältnis zu den „Zentren“ der Medulla oblongata wir auch hier nicht mit isolierten Zellengruppen als „Zentren“ zu tun haben werden, sondern mit einem komplizierten assoziierenden und koordinierenden Mechanismus, dessen Anlage mehr diffus und verbreitet ist. Dafür sprechen zum Teil die Angaben über Kohlenhydratwechsel, Thermoregulation, die am meisten in der letzten Zeit studiert worden sind: Wir kennen einige Gebiete im zentralen Nervensystem, deren Störung zu fast analogen Veränderungen führt. Ob wir es hier mit einer Reihe einander untergeordneter koordinierter „Zentren“ zu tun haben oder mit einem komplizierten assoziierenden Mechanismus, ist schwer zu sagen. Die letzte Möglichkeit ist unserer Meinung nach nicht ganz ausgeschlossen, besonders wenn man sich erinnert, daß zur Bewahrung z. B. des Kohlenhydratgleichgewichtes eine kontakte, in der Zeit absolut übereinstimmende Arbeit der verschiedensten Organe — Leber, Pankreas, Nebennieren, Muskeln, Lungen u. a. — notwendig ist. Wie es nicht ist, die Frage der zentralen Regulierung des Stoffwechsels unterliegt keinem Zweifel.

** Zit. nach *Leyser*: Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. 68, Nr. 4. H. 1/2, S. 58.

Mechanismus der Beeinflussung des Urobilinstoffwechsels sind wir nicht unterrichtet", auf welche Art erklärt man dann die Resultate der Indigo-carminprobe, welche die Möglichkeit bietet, ohne jeglicher fremder Momente den Zustand des Leberparenchymus selbst zu bestimmen, ihrer Gefäße im Sinne ihrer Tätigkeit Farbstoffe durchzulassen. Oder wie erklärt man die Resultate, welche die eine oder die andere Niere hinsichtlich der einen oder der anderen Probe gab. Wir stoßen hier sofort auf große Schwierigkeiten, welche jedoch schwinden, wenn man annimmt, daß Störungen in der Leber selbst stattfinden. Und wenn es so ist, so können auch die anderen Resultate ganz begreiflich mit denselben Veränderungen erklärt werden.

Man muß nicht vergessen, wie es *Meyer-Bisch* und *Stern** anzeigen, daß eine Reihe schwerer Störungen des subcorticalen Kernsystems beobachtet wird, bei denen aber keine Veränderungen in der Leber gefunden werden. Andererseits, schon im akuten Stadium, wo noch keine Andeutungen auf Störungen der Myostatik, der Speichel- und Schweißelimination und anderer vegetative Störungen, die gewöhnlichen Gefährten der chronischen Formen vorhanden sind, nicht selten beobachtet man eine Urobilinurie, ikterische Färbung der Haut. Das alles nötigt zu vermuten, daß schon im akuten Stadium das Toxin der epidemischen Encephalitis seine desorganisierende Wirkung nicht nur auf das zentrale Nervensystem ausübt, sondern auch auf das Leberparenchym, und womöglich auch auf andere Organe.

Die in der Leber entstandenen Veränderungen, sowie auch diejenigen im zentralen Nervensystem setzen fort in der Mehrzahl der Fälle zu progressieren, wobei sie klinisch einerseits sich in der funktionellen Leberinsuffizienz offenbaren, andererseits als Tonus, Myostatik, vegetative Störungen u. dgl., Symptome, die für chronische Encephalitis bezeichnend sind. Es ist begreiflich, daß jedes von diesen Systemen, funktionell ungenügend geworden, fortsetzt auf das andere System zu wirken, die sich angedeutete Veränderungen bestärkend und die Zahl der klinischen Erscheinungen vermehrend.

Man muß auf Grund der vorhandenen Angaben denken, daß zwischen der Leber und den subcorticalen Kernen ein intimes Verhältnis existiert, welches uns näher noch nicht bekannt ist. Dieses Verhältnis wird zum Teil begreiflich, wenn man sich erinnert, daß die Leber und auch die subcorticalen Kerne, den Bestandteil der inneren Milieu des Organismus regulierend, sehr empfindlich zu allerhand Veränderungen in dieses Milieu sein müßten, und folglich, kraft ihrer funktionalen Besonderheiten sind sie in physiologischen Verhältnissen im Vergleich zu anderen Organen für die Wirkung der Toxine zugänglicher. Diese Meinung, die von *Prof. E. Sepp* unterstützt wird, kann im gewissen Grade uns die öftere

* *Meyer-Bisch* und *Stern*: Zeitschr. f. klin. Med. 96. 1923.

Verbindung der Lebererkrankungen und die subcorticalen Kerne erklären, welche wir in der Nervenpathologie beobachten.

Zum Schluß einige Worte über anatomische Veränderungen in der Leber, bei chronischer epidemischer Encephalitis. Am vollkommensten ist diese Frage in der italienischen Literatur beleuchtet und bearbeitet worden (Rossi, Buscaino, Rizzo, *Bolsi* u. a.). Leider war sie uns nicht ganz zugänglich. Eine ausführliche Auseinandersetzung der dieser Frage gewidmeten Literatur, nicht erzielend, möchten wir mit einigen Worten auf der Arbeit *Bolsi** stehen bleiben. Die Angaben verschiedener Forscher hinsichtlich anatomischer Veränderungen in der Leber bei chronischer epidemischer Encephalitis zusammenfassend, zeigt der Autor, daß in 22 untersuchten Fällen bei 20 anatomische Veränderungen gefunden wurden, welche ausgesprochenen cirrhotischen Charakter hatten. In seinen drei eigenen untersuchten Fällen konnte der Autor Erscheinungen der Degeneration von Leberzellen, Proliferation des Bindegewebes, besonders des Retikulären feststellen. Es ist dabei interessant, daß die meisten Veränderungen des Parenchyms von dem Autor um das Gefäßsystem herum gefunden wurden.

Wenn wir uns erinnern, daß im zentralen Nervensystem in Fällen chronischer epidemischer Encephalitis öfters perivaskuläre Lacunen gefunden werden, welche von Ernährungsmangel bedingt werden, so wird die Gemeinschaft der anatomischen Prozesse in verschiedenen Organen der Encephalitiker sehr wahrscheinlich. Ihnen zugrunde liegen augenscheinlich dieselben Verdickungen der Wände kleiner präcapillarer Gefäße, welche auch im Zentralnervensystem gefunden werden, Verdickungen, deren biologischer Sinn ist das Grundgewebe vor Eindringen der Toxine aus dem Blute zu schützen**. Von diesem Standpunkt her können verschiedene, von uns bei Encephalitikern beobachtete pathologische Erscheinungen eine gemeinsame Erklärung erhalten, wie: Verzögerung der Indigocarminausscheidung von der Leber, und zum Teil den Nieren Hyperbilirubinämie und Hyperurobilinurie. *Die primären Gefäßveränderungen mit folgenden größeren oder geringeren Veränderungen der Parenchymzellen, bilden augenscheinlich, den Mark aller mannigfaltigen pathologischen Erscheinungen, wie von seiten des Nervensystems, so auch von seiten anderer Organe bei Encephalitikern.* Damit wird noch einmal der Satz untersucht, daß die epidemische Encephalitis eine Krankheit nicht nur des Nervensystems, sondern des ganzen Organismus vorstellt.

Zum Schluß sprechen wir unseren Dank aus dem Herrn Prof. *E. K. Sepp* für seine wertvollen Anweisungen und Ratschläge.

* *Bolsi*: Riv. di patol. nerv. e ment. 30, Fasc. 3. 1925.

** *Sepp*: Klinische Analyse der Nervenkrankheiten. Moskau 1927.