

Die Fieberbehandlung der Dementia praecox mit Pyrifer.

Von

Dr. A. Vallejo Nágera,

Chefarzt der psychiatrischen Militärklinik Ciempozuelos, konsultierender Arzt am Psychiatrischen Sanatorium San José, Ciempozuelos, Direktor der neuropsychiatrischen Abteilung des Hospital Militar de Urgencia, Madrid.

(Eingegangen am 15. Juni 1929.)

Die Ergebnisse der rein psychotherapeutischen Methoden, wie etwa der einfachen Suggestion, der Psychoanalyse, der Hypnose, der Individualpsychologie und anderer ähnlicher, können nicht sehr hervorstechend sein, wenn es sich um Katatoniker in voller psychischer Blockierung handelt oder um erregte Hebephrene, die ganz in ihren deliranten Vorstellungen befangen sind. Dagegen kann die Umwandlung der psychischen Krankheit in eine somatische mit Hilfe eines Mittels, das z. B. hohes Fieber erzeugt, Bresche in den Autismus legen und den Kranken mit der Wirklichkeit wieder in Berührung bringen, abgesehen davon, daß die dabei hervorgerufenen Organreaktionen Umstellungen im Stoffwechsel oder im Zusammenspiel der Hormondrüsen bedingen, welche imstande sind, in günstigem Sinne das geschädigte biologische Substrat zu verändern, das sich in den launenvollen Syndromen der Schizophrenie kundgibt.

Wir müssen bis auf *Galen* zurückgehen, um in dessen Schriften die erste Angabe darüber zu finden, daß ein interkurrenter fieberhafter Prozeß den Verlauf einer Geisteskrankheit zu verändern vermag. Diese empirische Kenntnis vom Heilwert des Fiebers machten sich die Ärzte des Altertums und des Mittelalters zunutze; jedoch erst *Wagner v. Jauregg* und *Rosenblum* schufen den wissenschaftlichen Unterbau dafür. Die Arbeiten des hervorragenden Wiener Psychiaters sind heute allgemein bekannt, und seine Methode der Überimpfung der Malaria bei progressiver Paralyse hat mit voller Berechtigung Eingang in die moderne Praxis gefunden.

War so das Problem der Paralysebehandlung gelöst, so richteten sich nunmehr die Bemühungen der Irrenärzte gegen jene geheimnisvolle Krankheit, die wir Dementia praecox heißen, oder besser gesagt gegen die Gruppe der sog. schizophrenen Prozesse, deren Ätiologie uns vollständig unbekannt ist.

Zahlreich sind die vorgeschlagenen Behandlungsweisen, jedoch mit keiner von ihnen ließen sich endgültige Erfolge erzielen, wie wir in verschiedenen unserer Arbeiten zeigen konnten. Aber der wiederholte

Fehlschlag berechtigt uns keineswegs, die Hände in den Schoß zu legen und der Krankheit in ihrem Fortschreiten bis zur Demenz freien Lauf zu lassen.

Von allen angewandten Heilweisen ist die Fieberbehandlung diejenige, welche uns bei der Schizophrenie die besten Ergebnisse gebracht hat. Wir haben Typhusvaccine in steigenden Dosen verwendet, um eine Reihe von Fieberanfällen — in der Regel 10 Anfälle — hervorzurufen und haben bei 25 Schizophrenen folgende Ergebnisse erzielt:

Krankheitsform	Fälle	Remission	Besserung	Zweifelhaft	ohne Erfolg
Halluzinose	8	3	2	—	3
Katatonie	11	2	1	3	5
Andere Formen . .	6	3	1	—	2
zusammen	25	8 (32%)	4 (16%)	3 (12%)	10 (40%)

Das Prozentverhältnis der Remissionen übersteigt bei weitem das der Spontanremissionen oder dasjenige anderer Behandlungsmethoden, woraus zu ersehen ist, daß die Fieberbehandlung komplexe organische Veränderungen hervorruft, die imstande sind, die schizophrene Halluzinose und die katatonischen Prozesse zum Nachlassen zu bringen.

Trotzdem haben unsere Versuche das therapeutische Ziel nicht erreicht, und zwar deswegen, weil sich die fiebererzeugende Wirkung der Typhusvaccine rasch erschöpfte, obwohl wir die Dosen nach zweckmäßiger Berechnung steigerten. Da gewisse Schwierigkeiten es uns nicht ermöglichen, uns sensibilisierte Vaccinen zu beschaffen, mit denen wir nach den Regeln der Technik *Menningers v. Lerchenthal* (3 Serien zu je 10 Anfällen) hätten vorgehen können, hoffen wir mit ziemlicher Ungeduld, daß ein fiebererzeugendes Mittel im Handel erscheine, das unschädlich, einfach in der Anwendung und sicher in der Wirkung ist.

Mittel, mit denen sich Fieberreaktionen hervorrufen lassen, sind in den letzten Jahren mehrere in den Handel gekommen: Vaccineurin, Saproviton, Dmelcos und Pyripher. Von Versuchen mit Saproviton haben wir Abstand genommen, weil Todesfälle veröffentlicht wurden, die auf pyogene Bakterien zurückzuführen sind, welche in dem Präparat enthalten sind. Das Vaccineurin scheint zu wenig erprobt, daß man es intravenös anwenden könnte. Die Dmelcosvaccine hat die unangenehme Eigenschaft, starke Schweißausbrüche hervorzurufen, außerdem pflegt seine Wirkung mit der 3. oder 4. Injektion erschöpft zu sein.

Verschiedene deutsche Arbeiten, die in kurzer Zeit nacheinander erschienen sind, versichern, daß das Pyripher ein sicheres, fiebererzeugendes, Mittel darstelle, und angesichts mehrfacher Bürgschaften für seine Unschädlichkeit entschlossen wir uns zur Verwendung der von der darstellenden Firma erhaltenen Versuchsmengen.

Pyrifer besteht aus bakteriellen Eiweißstoffen, welche man aus der Kulturflüssigkeit bestimmter nichtpathogener Bakterien der Coligruppe erhält. Die Methode der Gewinnung behält sich die das Pyrifer herstellende Firma Physiologisch-chemisches Laboratorium Hugo Rosenberg, Freiburg, vor. Das Präparat ist im Handel in Ampullen, welche steigende Dosen von 50—5000 Millionen Keimen pro Kubikmillimeter (1 Million = 1 pyrogene Einheit) enthalten. Die Ampullen sind serienweise mit römischen Ziffern bezeichnet, und es ist schwer, sich in der Dosis zu irren. Die Einspritzung muß unbedingt intravenös erfolgen, gewöhnlich jeden 2. Tag eine, in nüchternem Zustande.

Man beginnt mit 50 Einheiten (Stärke I), kann aber, wenn es sich um Kinder, Frauen oder sehr geschwächte Individuen handelt, auch mit der Hälfte dieser Dosis anfangen. Dann wird mit der jeweils höheren Stärke fortgesetzt, etwa bis III oder IV, wobei die Fieberreaktion bereits 39,5 zu überschreiten pflegt. Für die Folge sind der Zustand des Kranken und die erzielte Fieberreaktion maßgebend, ob die ganze folgende Dosis oder nur $\frac{2}{3}$ oder die Hälfte von ihr zu injizieren sind. Bei unseren Fällen, wobei es sich um junge Leute handelt, haben wir stets die vollständige Serie angewandt, ohne daß wir Störungen infolge der Hyperpyrexie zu beklagen gehabt hätten. Der einzige Zwischenfall bestand im Auftreten von Erbrechen und Herpes labialis der Unterlippe (3 Gruppen von Bläschen, jede von 2 cm Durchmesser) bei der VI. Dosis. Die Kranken ertrugen die Fieberanfälle ausgezeichnet und das Mittel hat sich als vollständig unschädlich erwiesen.

Hinsichtlich seiner fiebererzeugenden Wirkung kann man von einem sicheren Erfolg des Mittels in 80% der Fälle sprechen. Nur bei zwei Kranken gingen die Temperaturen nicht höher als 39°. Der Anstieg des Fiebers findet bei jeder Injektion gleichmäßig statt und die Fieberwirkung erschöpft sich nicht, wenngleich die bei den letzten Einspritzungen erzielte Temperatur bis zu einem halben Grad gegenüber der bei der 8. Injektion erreichten Höhe abzusinken pflegt.

Unsere Versuche bezogen sich in der Hauptsache auf schizophrene Kranke, und zwar, da wir allein die Wirksamkeit des Pyrifer als fiebererzeugendes Mittel zu erproben beabsichtigen, nicht auf die Heilwirkung des Fiebers bei Schizophrenie.

Kasuistik.

Fall 1. Agitierte Schizophrenie. J. M. M., Legionär, 30 Jahre. Vorgeschichte ohne Besonderheit. Unstet, erregt, aggressiv, negativistisch, Inkohärenz, Perseveration, Ideenflucht, mangelnde Konzentration, Affektlabilität. Fieberbehandlung; intravenöse Injektionen von Pyrifer (vollständige Serie). Temperaturen zwischen 39° und 40,5°. Während der Fieberperiode beträchtliche Zunahme der Agitiertheit. Am Ende der Behandlung ruhiger und fügsamer, arbeitet in seiner Schneiderwerkstatt, ißt mit besserem Appetit. Einige Tage später von neuem unruhig, erregt, negativistisch. In seinen Äußerungen anscheinend nicht mehr so zusammenhanglos. Murmelnd, ideenflüchtig.

Fall 2. Hebephren-katatonische Schizophrenie. F. P. A., Soldat, 22 Jahre alt. Ohne Vorgeschichte. Am Tag der Aufnahme desorientiert, unzugänglich, verwirrt, inkohärent. Motorische Unruhe, geht unaufhörlich auf und ab, spricht für sich, weint dann; zerstört Kleider und Glasgegenstände seines Zimmers. Therapie: prolongiertes Dauerbad und Dauernarkose (wiederholte Sommifeninjektionen), um den Erregungszustand ausreichend zu dämpfen. Einige Tage danach von neuem erregt, jetzt von hypomanischer Färbung. Unter diesen Umständen jetzt Beginn der Fieberbehandlung mit Pyrifer (vollständige Serie). Zehn Fieberanfälle zwischen 39,6 und 40°. Affektlabilität, motorische Unruhe, Manieriertheit. Unvollständige Remission.

Fall 3. Katatonische Schizophrenie. R. del M. M., Soldat, 22 Jahre. Großvater und Urgroßvater Alkoholiker, Vater schwachsinnig, Mutter neurotisch. Patient immer furchtsam und entschlußlos gewesen. Beginn der jetzigen Erkrankung mit einem Selbstmordversuch, Mutismus und Negativismus. Apathie, psychischer und motorischer Hemmung. Bei der Aufnahme in die Klinik negativistisch, nimmt katatonische Stellungen an und behält sie bei; autistisch, mutacistisch, gleichgültig. Fieberbehandlung mit Pyrifer, vollständige Serie; 10 Anfälle zwischen 39 und 40°. Am Schluß der Behandlung bedeutend gebessert, klar, orientiert, arbeitet, kehrt mit seinen Kameraden, verhält sich normal. Vollständige Remission.

Fall 4. Schizophrenie Halluzinose. M. V. V., Sergeant, 24 Jahre. Vater Trinker, Mutter Epileptikerin (?). Eigene Vorgeschichte ohne pathologische Besonderheiten. Schwierigkeiten beim Lernen in der Schule. Die jetzige Erkrankung begann mit einem Messerangriff auf seinen Kameraden; einige Tage nach Einschließung im Kerker Untätigkeit, Apathie, Gleichgültigkeit, dabei orientiert und geordnet. Am Tag der Aufnahme in die Klinik amimisch, euphorisch-stuporös, abulisch, autistisch; wächserne Biegsamkeit und Denkhemmung, aber orientiert und geordnet. Delirant-paranoide Zustände, Sinnestäuschungen, über die er nichts aussagt, auf die aber aus seinem Benehmen geschlossen werden kann. Wegen seiner Unruhe und Aggressivität muß ihm ein Fixationsabsceß gesetzt werden, worauf sich sein Verhalten bessert und er sich der Anstaltsordnung einfügt. Da eine Remission nicht zu erzielen ist, werden einen Monat später Injektionen von hypertoniischer Zuckerlösung vorgenommen (dreimal wöchentlich eine Ampulle zu 10 cem). Affektlabilität, Stereotypien, Autismus, grundloses Lachen, Selbstgespräche unter sinnlosen Bewegungen, kindisches Benehmen. Fiebertherapie, vollständige Serie von Pyrifer; 11 Anfälle zwischen 39° und 40,6°. Wird nach hinreichender Besserung entlassen, ohne daß jedoch die (vom Pat. nicht zugegebenen) Sinnestäuschungen völlig aufgehört hätten.

Fall 5. Katatonische Hebephrenie. J. A. T., Soldat. Vater Alkoholiker, Mutter in der Irrenanstalt gestorben. Von Jugend auf Kopfschmerzen; betrank sich öfter. Jetzige Erkrankung begann mit paranoider Auslegung von Anspielungen. Am Tag der Aufnahme in die Klinik negativistisch, verzweifelt, niedergeschlagen (weint während der Untersuchung), desorientiert, psychisch gehemmt, verschlossen, mutlos. Katatonische Haltung. Klagt über Gehörstäuschungen, gibt an, auch Gesichtstäuschungen gehabt zu haben. Fiebertherapie, vollständige Pyriferserie. Nur zwei Anfälle von höchstens 39°. Wenig gebessert.

Fall 6. Hebephrenie. J. L. M., Soldat. Vorgeschichte unbekannt. Gleichgültig, verächtlich, unfähig, formlos; Paramimie, stereotypes Blinzeln, Negativismus. Allopsychisch orientiert, Verlust der autopsychischen Orientierung; Manieriertheit, Bewegungsstereotypien, unmotiviertes stupides Lächeln. Intelligenztest (Yerkes) = 1,0. Delirante Erscheinungen; leidet an Denkstörungen, „er könne nichts zeigen, will seine Gedanken nicht sagen wegen Verschlimmerung“. Weigert sich, Angaben über seine Familienverhältnisse zu machen. Fieberbehandlung: ganze Pyriferserie. Bei der 6. Einspritzung Erbrechen und Herpes labialis (3 Bläschen-

gruppen von je 2 cm Durchmesser an der Unterlippe). Still, autistisch, arbeitet etwas. Wird entlassen in annähernd demselben Zustand wie bei der Aufnahme.

Fall 7. Hebephrenie. J. R. P., Soldat. Ohne bemerkenswerte Vorgeschichte. Die Erkrankung begann vor einem Jahre mit Negativismus, sonderbarem Verhalten, Sinnestäuschungen und mangelnde Anpassungsfähigkeit an die familiäre Umgebung. Bei der Aufnahme sehr schlecht gestimmt, formlos, unflätig, apathisch, zusammenhanglos. Einförmiger Gedankenkreis auf Grund seiner wahnhaften Schädigungsideen. Klagt über Gesichtssinnestäuschungen. Erotische und paranoide Komplexe. Fieberbehandlung mit Pyrifur; 10 Anfälle zwischen 38° und 39,4°.

Fall 8. Schizophrenie Halluzinose. J. V. M., Sergeant, 26 Jahre. Vater starb an einem Anfall von Alkoholismus. Von seinen 12 Brüdern lebt keiner mehr. Dreimal an Schanker erkrankt. Vor Betreten der Abteilung bleibt er einen Augenblick lachend und vor sich hinsprechend an der Türe stehen. Habitus eines Halluzinanten; gestikuliert, grimassiert, zeigt läppische Miene. Der Gesichtsausdruck wechselt sprunghaft, zeigt entgegengesetzte Seelenzustände. Orientiert, zusammenhanglos, nicht ganz klar. Schizophrenes Denken, Ideenflucht. Erregungszustand, der die Anwendung von Schlafmitteln nötig macht. Intravenöse Einspritzungen von Manganchlorür (50 ccm in 15 Injektionen). Im Verlauf von 4 Monaten etwas Besserung. Orientiert, geordnet, etwas unklar, etwas korrekter im Benehmen, spricht und lacht allein, der pathologischen Vorgeschichte entsprechend. Intelligenztest (Yerkes) = 1,0. Fieberbehandlung mit Pyrifur (vollständige Serie); die Temperaturen steigen schrittweise von 36,5—40,5; 8 Anfälle bis etwa 39°. Während der Zeit der Fiebertherapie ist Pat. deprimiert, äußert, daß er nicht arbeiten könne, weil ihn die Einspritzungen sehr müde machten. Beginnt plötzlich zugänglicher und mitteilbarer zu werden, verkehrt mit seinen Kameraden. Einen Monat später spricht er von der verflissenen Krankheit, gibt an, sich so kräftig wie nie zu fühlen, Sinnestäuschungen und Kopfschmerzen sind verschwunden, wünscht seine Entlassung zu erhalten und zum Dienst zurückzukehren. In schriftlichen Äußerungen noch Anzeichen von Denkspaltung. Wird in voller Remission entlassen, die, wie uns mitgeteilt wird, anhält.

Fall 9. Episodischer schizophrener Erregungszustand. L. S. R., Gendarm, 23 Jahre. Mutter neurotisch. Schon vorher in der Klinik wegen unordentlicher Führung. Am Tag der Aufnahme psychomotorische Erregung, Desorientiertheit, Verwirrtheit, Manieren, stupides Lächeln, Euphorie, Ermüdbarkeit der Aufmerksamkeit, Beschleunigung des Gedankenablaufes. Intelligenztest (Yerkes) = 1,44. Fixationsabsceß; der Erregungszustand legt sich etwas; hypomanisch, desorientiert, verwirrt, unklar. Dysthymische Reaktionsweise, kindisches Verhalten. Zur Verbesserung des Ernährungszustandes dreimal wöchentlich 10 ccm einer 10%igen Calciumchlorürlösung. Etwas ruhiger und geordneter. Fiebertherapie mit Pyrifur, ganze Serie; die Temperaturen gehen nicht über 39° (Pat. wurde vorher mit intravenösen Injektionen von Typhus vaccine behandelt). Einen Monat nach Beginn der Fieberbehandlung ist Patient orientiert, klar und korrekt. Entlassung in voller Remission, welche anhält.

Fall 10. Katatonischer Erregungszustand. Maria C., 19 Jahre. Die Krankheit begann vor zwei Jahren mit verworrenem Gebaren, Autismus und Negativismus. In unserer Beobachtung zeigt sich Patientin stuporös und katatonisch erregt. 15tägige Dauernarkose; danach keine Besserung. Fieberbehandlung mit Pyrifur. Venenaplasie macht Injektion der ganzen Serie zur Unmöglichkeit. 5 Anfälle zwischen 39,0 und 40,4°. Der Zustand hält unverändert an.

Wir sehen, daß sich die Methode in 4 Fällen als wirksam erwiesen hat und daß die Wirkung der Fieberanfälle in 4 weiteren Fällen gering war, während 2 Kranke keinen Nutzen aus der Methode ziehen konnten.

Man muß sich dabei vor Augen halten, daß die Kranken unserer Kasuistik aus den schwereren Fällen unserer Klinik ausgewählt waren; einige von ihnen waren bereits ohne Erfolg anderen leukocytenvermehrenden oder fiebererzeugenden Behandlungsmethoden unterzogen worden. Bei einem der Kranken stieg das Fieber nicht einmal bis 39°; trotzdem kam eine Remission zustande, welche ohne Zweifel auf die geringen Fieberanstiege zurückzuführen ist, die um 38,5 schwankten. Ein anderer Patient, bei welchem die Temperatur niedrig geblieben war, verließ die Klinik in annähernd demselben Zustand, in welchem er aufgenommen worden war. Man kann sich diese Tatsache so erklären, daß im 1. Fall das Fieber lediglich die bereits durch vorausgegangene Eiweißinjektionen vorbereitete Remission auslöste, während im anderen Fall der Kranke einer nicht ausreichenden Fieberbehandlung unterzogen wurde. Wir glauben daher, daß man darauf beharren muß, mehrere Reihen von Fieberanfällen hervorzurufen, bis die Remission eintritt.

Wir haben Pyrifor auch in einem Falle von progressiver Paralyse angewandt, wo die Malaria beim 2. Anfall spontan erlosch und erhielten dabei eine völlige Remission, welche bereits fast 1 Jahr anhält. Angesichts der Tatsache, daß wir Pyrifor in diesem Falle mit Erfolg verwandten, mag es erlaubt sein, einige kurze Betrachtungen über die Anwendung des Mittels bei Paralyse anzustellen.

Die unermüdlichen Untersuchungen *Wagners v. Jauregg* haben zu der Schlußfolgerung geführt, daß die bei Paralyse weniger wirksamen Fiebermittel solche sind, die keine Infektionen hervorrufen (Proteine), während die Stoffe bakterieller Herkunft wirksam sind und am meisten noch die Infektion selbst. Die Praxis hat bestätigt, daß in der Tat die Malariaimpfung allen anderen Infektionen zur Herbeiführung einer Remission bei Paralyse überlegen ist, und daß die sonstigen Infektionen (Sodoku und Recurrens) ihrerseits wieder verschiedene fiebererzeugende Mittel (Vaccine usw.) an Wirksamkeit übertreffen.

Man hat jedoch nicht immer die Möglichkeit, dem Paralytiker Malaria zu überimpfen, oder der Kranke befindet sich in einem Zustand, in welchem er eine so schwere Infektion wie die Malaria nicht ertragen könnte; in solchen Fällen muß dann eben ein anderes fiebererzeugendes Mittel gebraucht werden. Hinsichtlich der Auswahl eines solchen erlauben uns unsere ausgedehnten Erfahrungen das Urteil, daß Pyrifor am sichersten in der Wirkung ist, dabei am unschädlichsten und für die Patienten am wenigsten mit Belästigungen verbunden. *Siemerling* beobachtete bei seinem ersten Versuche Kopfschmerzen, Erbrechen, Schmerzen in den Beinen und Herzschwäche, Erscheinungen, welche nichts besonderes bedeuten, da sie bei Tabes und Paralyse an und für sich leicht auftreten, während sie hingegen bei anderen, körperlich robusteren Individuen, wie wir bei den Schizophrenikern gesehen haben, zu den Ausnahmen zählen.

Andere Indikationen für Pyrifer bei progressiver Paralyse bieten solche Fälle, bei welchen (wie in einem unserer Fälle) die Malariaüberimpfung nicht angeht, oder wenn es sich als nötig erweist, den Paralytiker nochmals mit Malaria zu behandeln und dabei keine so hohen Temperaturen mehr erzielt werden können, wie sie sonst bei Malaria auftreten.

Ich bin der Ansicht, daß Pyrifer das Eiweißpräparat der Zukunft zur Behandlung der Tabes ist. Es ist bekannt, daß bei dieser Krankheit die therapeutischen Indikationen nicht so unbedingt sind wie bei Paralyse, und daß, je nach dem klinischen Bild und dem Krankheitsverlauf, entweder die spezifische Behandlung, die Fiebertherapie, oder beide gleichzeitig, oder auch keine von beiden in Betracht kommt. Wo aber die Fieberbehandlung angezeigt ist, muß ein weniger gefährliches Mittel als die Malariaimpfung angewandt werden, da die Tabes ja nicht die ungünstige Prognose bietet wie die Paralyse. Unter den bekannten Mitteln, welche wir angewandt haben, verdient das Pyrifer den Vorzug.

Schlußfolgerung.

Pyrifer ist ein sicheres wirksames und unschädliches Mittel zur Fiebererzeugung; es ermöglicht die Hervorrufung einer Reihe von Fieberanfällen um 40° herum.

Literaturverzeichnis.

Siemerling, E.: Zur Behandlung der progressiven Paralyse und Tabes mit Pyrifer. Dtsch. med. Wschr. 1928, Nr 50. — *Segerath, F.* und *R. Hofer*: Über die Fieberbehandlung mit Pyrifer. Ther. Gegenw. 1928, Nr 8. — *Zahler, H.*: Fieberbehandlung der Tabes dorsalis. Med. Welt 1928.
