

*(Aus der psychiatrischen Klinik und dem physiologischen Institut der Universität Bern.)*

## DIE GENUINE EPILEPSIE UND DIE ROLLE DES ARSENS FÜR DIE AUTOINTOXIKATION

VON

Dr. med. MARIE IMCHANITZKY-RIES,  
gew. I. Assistenzärztin  
an der psychiatrischen Universitätsklinik Bern.

---

Die physiologische Bedeutung des Arsens, auf welche ich gemeinsam mit Dr. J. Ries in Nr. 20, 1912, der Münchener medizinischen Wochenschrift hinwies, äußert sich am deutlichsten im Zustandekommen der Menstruation. Die Rolle des Arsens im Körperhaushalte beschränkt sich jedoch nicht allein auf die Vorgänge im Sexualapparate. Wir lenkten schon damals die Aufmerksamkeit auf die Ähnlichkeit der Arsenmelanose mit gewissen Hautpigmentierungen und verschiedenen Dermatosen hin. Im selben Zusammenhange besprachen wir das Aussetzen der Menses während der Lactation, wobei unserer Meinung nach die Brustdrüsen die sonst von der Uterusschleimhaut besorgte Arsenausscheidung übernehmen. Auch das Auftreten eklamptischer Anfälle führten wir auf eine Autointoxikation zurück.

Die Ähnlichkeit der Krämpfe, welche bei der Eklampsie und Epilepsie einerseits und bei der akuten Arsenvergiftung andererseits auftreten, veranlaßte mich, nach denselben Methoden, nach welchen wir die Uterusschleimhaut chemisch analysierten, das Blut Epileptischer zu untersuchen. Das Blut wurde in Mengen von 50 cm<sup>3</sup> durch Aderlaß bei Gesunden, Epileptischen und anderen psychisch Kranken entnommen. Nach Zerstörung der organischen Substanz prüfte ich den Rückstand im Marsh-

schen Apparate auf Arsen. Es zeigte sich, daß das Blut Gesunder, wie dasjenige von an Dementia praecox Leidenden arsenfrei war. Das Blut Epileptischer dagegen zeigte übereinstimmend in allen Fällen mehr oder weniger starken Arsengehalt. Das Blut von Patienten, die 3 bis 6 Anfälle täglich hatten, war stark arsenhaltig und zeigte bei der Marshschen Probe deutliche, dunkelbraune Arsenringe, während das Blut anderer Patienten, welches im Intervall entnommen wurde und welche nur einige Anfälle monatlich hatten, weniger Arsen enthielt: die Arsenringe waren bedeutend schwächer ausgeprägt. In einem solchen Falle gelang es mir, einen stärkeren Ring nur durch Verwendung von 100 cm<sup>3</sup> Blut zu gewinnen. Eine Patientin, welche seit vielen Jahren an schweren epileptischen Anfällen leidet, war für mich besonders interessant. Die Krämpfe treten bei ihr immer nur einige Tage vor der Menstruation auf, um mit Eintritt der Periode aufzuhören. Ich entnahm ihr zweimal Blut: in der Anfallszeit enthielt es Arsen, das am letzten Tage der Menstruation entnommene zeigte davon kleinste Spuren.

Der Arsengehalt des Epileptikerblutes ist im Marshschen Apparate leicht nachzuweisen, ich möchte aber, bevor ich auf die pathologische Bedeutung des Arsenbefundes übergehe, noch auf eine physiologisch interessante Tatsache aufmerksam machen. Die Gerinnbarkeit des Epileptikerblutes steht nämlich in Übereinstimmung mit seinem Arsengehalt. Während bei der Gerinnung arsenfreien Blutes der rote Blutkuchen nach einiger Zeit eine deutliche Menge hellen Serums abscheidet, sieht man beim Epileptikerblut die ganze Blutmasse gleichmäßig erstarren und nur minime Spuren rötlicher Flüssigkeit auspressen. Ganz dasselbe Bild sah ich bei Zusatz einiger Tropfen einer 1% Arsenlösung zu 2 cm<sup>3</sup> normalen Blutes. Auch *Heinz* beobachtete einen Unterschied zwischen arsenhaltigem und arsenfreiem Blute. Er nimmt an, daß durch Arsenvergiftung im Blute sehr viel Fibrinferment entsteht, so daß solches Blut trotz Zusatz von Pepton oder Blutegelextrakt doch gerinnt.

Die oben beschriebene Erscheinung zeigt graduelle Unterschiede, je nach der im Blute vorhandenen Arsenmenge.

Man kann auf diese Weise erstens das Blut Epileptischer unter sich vergleichen und nach dem Bilde der Gerinnung auf die Menge des Arsengehaltes approximativ schließen und zweitens aus einer Reihe von geronnenen Blutproben das epileptische, d. h. arsenhaltige herausfinden.

Das Epilepsiegift muß sich im Blute aufhalten, das war schon lange für Viele klar. *Albu, Carlo Ceni, P. Cololian, Voisin* und *Petit* konnten experimentell die toxischen Eigenschaften des Blutserums Epileptischer nachweisen. Die Natur der eigentlichen Giftstoffe war aber unbekannt. Nachdem es mir gelungen ist Arsen im Epileptikerblute zu finden, zeigten sich verschiedene Übereinstimmungen zwischen den Erscheinungen, die bei Arsenvergiftung im Blute auftreten und dem Epilepsieblute. Auf die Ähnlichkeit des Gerinnungsbildes habe ich oben schon hingewiesen. Sowohl bei Arsenvergiftung, wie bei der Epilepsie während des Anfalles, ist die Widerstandskraft der roten Blutkörperchen herabgesetzt (*E. Foa, De Buck*). *Lewin* weist auf intravitale Blutgerinnung bei Tieren, die Arsen erhalten haben hin, auch *Heinz* bezieht die durch Arsenik entstehenden pathologischen Veränderungen hauptsächlich auf Gefäßverlegungen. Die Thromben nach Arseninjektionen sind gemischt, sie bestehen aus roten und weißen Blutkörperchen, aus Blutplättchen und Fibrin. Durch Austritt von roten Blutkörperchen bildet sich ein hämorrhagischer Infarkt, und dauert die Vergiftung fort, so entstehen an diesen Stellen Nekrosen. Auch *Filshne-Silbermann* beschreiben die bei Arsenvergiftung infolge Auflösung roter Blutkörperchen auftretenden Thrombosen und Infarzierungen. *Turner* sieht die bei Epileptischen im Gehirn zu findenden Blutplättchenthromben und kleinen Rindenblutungen als Ursache des Anfalles an.

*Hénoque* berichtet von einer Verminderung der Reduktionsfähigkeit des Oxyhämoglobins bei den Epileptikern. *Féré* bringt dies mit dem Vorhandensein einer geringeren

Menge von Oxyhämoglobin im Blute in Verbindung. Diese Verminderung des Oxyhämoglobingehalts scheint mit den Anfällen in einem gewissen Zusammenhang zu stehen: in den 24 Stunden, welche dem Einzelanfälle folgten, sank die Oxyhämoglobinmenge oft um 1 bis 2% und kehrte erst an den folgenden Tagen zur Norm zurück. Nach Serien von Anfällen, oder nach Erregungsperioden überschritt diese Verringerung 3%. *K. Inouye* und *T. Saiki* führen auf Grund ihrer Untersuchungen die Ursache der Epilepsie auf einen Sauerstoffmangel zurück, andererseits wirkt nach *Lauder-Brunton* das Arsen hemmend auf die Sauerstoffaufnahme des Blutes und vermindert die Kohlensäurebildung. Nach *H. Meyer* und *R. Gottlieb* beruht die Wirkung des Arsens auf dessen Fähigkeit, das Protoplasma an der Verwertung des Sauerstoffs zu hindern. Nach *I. Joly* und *B. de Nabias* bewirkt das Einatmen von Arsenwasserstoff ein Auflösen der roten Blutkörperchen, gleichzeitig verwandelt sich das Oxyhämoglobin teilweise in Methämoglobin. Die respiratorische Kapazität des Blutes und des Lungengaswechsels wird herabgesetzt. Arsen läßt sich in diesem Blute nachweisen. Die neuesten Untersuchungen über die Wirkung des Arsens auf die roten Blutzellen die *M. Onaka* ausführte zeigen, daß die arsenige Säure der Blausäure bezüglich Wirksamkeit auf die Oxydation kaum nachsteht. Sie hemmt schon bei einer Konzentration von  $\frac{1}{7000}$  normal, in noch geringerer Menge bei anämischen Blutzellen. Auch *M. de Biehler* findet, daß die Oxydationsfähigkeit des Körpers durch die Einwirkung des Natriumkakodylats leidet; eingeführtes Benzol wird in geringerem Umfange in Phenol verwandelt. In Übereinstimmung hiermit steht die Phenolurprobe von *Florence* und *Clement*, welche beim Epileptiker ein vermindertes Oxidationsvermögen für Benzol während des Anfalles gefunden haben.

Der bei der Epilepsie auftretende Sauerstoffmangel führt zu starker Dyspnoe, welche mit Krämpfen verbunden ist, diese sind nach *Araki*, *Inouye* und *Saiki* die Ursache des Auftretens

von Milchsäure im Harn. *H. Meyer* und *Morishima* fanden im Blute mit Arsen vergifteter Hunde und Katzen auch Milchsäure. *Nothnagel* und *Rosbach* beschreiben die Wirkung des Arsens auf die Atmung bei Warmblütern folgendermaßen: „Zuerst nimmt die Zahl und bei großen Gaben auch die Tiefe der Atemzüge zu, infolge einer direkten Erregung des Atmungszentrums und der Vagusendigungen in den Lungen. Sodann aber wird die Atmung immer schwächer und langsamer durch Lähmung des Atmungszentrums. Wenn schließlich die Atmungsmuskeln der Brust und des Unterleibs nur noch minimal funktionieren, werden die des Gesichts noch stark erregt, so daß die Nasenflügel und der Mund sich bei der Inspiration weit öffnen. Nach *Lesser* sind die Störungen der Atmung von den Kreislaufverhältnissen unabhängig. Die Schilderung der Symptome der von *Belmondo* als „Respiratorische Epilepsie“ bezeichneten Anfälle, ist der soeben beschriebenen Arsenwirkung außerordentlich ähnlich. Bei der respiratorischen Epilepsie tritt als einzige motorische Erscheinung heftige Dyspnoe auf. Man sieht manchmal eine vorübergehende apnoische Periode der Dyspnoe vorausgehen. Die Anfälle sind durch vollkommene Bewußtlosigkeit gekennzeichnet und gehen in tiefen Schlaf über, währenddessen die Atmung noch schwer und unregelmäßig erscheint. Mit solchen Anfällen können auch die gewöhnlichen epileptischen Krämpfe abwechseln.

Nachdem jetzt das Arsen im Blute nachgewiesen ist, sind auch die interessanten experimental-bakteriologischen Versuche *V. Tirellis* erklärlich. *Tirelli* hat die Erfahrungstatsache, daß Epileptische bei schweren Verwundungen während eines Anfalles keine Eiterinfektion erleiden, geprüft. Seine Versuche zeigten, daß das Blut Epileptischer gegen den *Staphylococcus* widerstandsfähiger ist, als normales Blutserum.

*Voisin*, *Petit*, *Albu*, *Krainsky* u. a. konnten feststellen, daß das Blutserum aus der Anfallszeit der Epileptiker giftig ist, besonders toxisch ist es für Epileptiker in der anfallfreien Zeit (*De Buck*). Eingehend hat sich mit

dieser Frage *Carlo Ceni* befaßt. Er stellte fest, daß der spezifisch toxische Stoff im Blutserum des Epileptikers durch Hitze nicht im geringsten verändert werde. Der Arsennachweis macht diesen Befund verständlich. Weiter fand *Ceni*, daß das Blutserum Epileptischer schon einige Zeit vor Ausbruch einer Verschlimmerungsphase stärker giftig wird. Daraus schließt er, daß diese verstärkte Giftigkeit in Beziehung gebracht werden muß zur Ursache der Verschlimmerung. Auch meine Resultate stimmen hiermit überein: das Blut ist periodisch vor und während den Anfällen stärker arsenhaltig, als in der Zwischenzeit.

Daß die Epilepsie wenigstens in gewissen Fällen eine Stoffwechselkrankheit ist, bei welcher im Blute giftige, anfallauslösende Stoffe kreisen, nehmen auch *Binswanger*, *Kräpelin*, *H. Vogt*, *Weber* u. a. an. Auch die Cerebrospinalflüssigkeit wurde auf ihre Toxizität von verschiedenen Forschern untersucht. Das Ergebnis der Versuche *Pellegrinis* ist im ganzen folgendes: die Cerebrospinalflüssigkeit der Epileptiker hat hervorragend toxische Eigenschaften. Einspritzung derselben ruft beim Meerschweinchen schwere Erscheinungen hervor, die sich bis zu einem epileptischen Zustand steigern. Die Cerebrospinalflüssigkeit Epileptischer ist also krampferzeugend. Die unmittelbar nach einem Anfall gewonnene Cerebrospinalflüssigkeit hat diese Eigenschaften in viel höherem Maße, als die außerhalb des Anfalls, lange nach einem solchen gewonnene. Diese Giftigkeit rührt aber nicht von der Anwesenheit von Bakterien her, denn *Pellegrini* zeigte weiter, daß Fleischbrühe- und Gelatinkulturen der Cerebrospinalflüssigkeit Epileptischer ein vollkommen negatives Resultat ergaben. Auch *Roger Subsol* kommt zum Schlusse, daß während der Krisen die Cerebrospinalflüssigkeit Epileptischer sehr giftig und krampferregend ist.

Selbstverständlich wurde auch der Harn Epileptischer auf seine toxischen Eigenschaften geprüft. So haben *Voisin* und *Petit* nach der Methode von *Bouchar*d den Urotoxischen

Koeffizienten untersucht und fanden nach dem Anfall eine Vermehrung des Uringiftes (Hypertoxicité), vor und während dem Anfall war der Harn weniger giftig (Hypotoxicité). *Krainsky* konnte im Harne Epileptischer Carbaminsaures Ammoniak nachweisen, *Nencky* und *Pawlow* zeigten, daß bei Carbaminsäurevergiftung epileptische Krämpfe auftreten können. Die theoretischen Schlußfolgerungen *Krainskys* wurden von *Weber* einer Kritik unterworfen. *Weber* wies darauf hin, daß im Harne Epileptischer sowohl Aceton (von *Jaksch*, *Wagner* u. a.), Indican wie Scatol zu finden sind und daß der Zusammenhang zwischen der Harnsäureausscheidung und Carbaminsäurebildung sich nicht ohne weiteres auf die komplizierten Stoffwechselverhältnisse des Menschen übertragen lassen. In Übereinstimmung mit *Krainsky* geht auch nach *Caro* den Anfällen eine Verminderung der Harnsäure voraus, doch führt die Harnsäure wie dies *Tinlemann* finden konnte, trotz künstlicher Überschwemmung des Körpers zu keinen Konvulsionen. *Donath* hält die Giftwirkung basischer Stoffwechselprodukte (Cholin) für die Ursache der epileptischen Krämpfe. Arsen wird im Harne teilweise als organische Verbindung in Form einer oder mehrerer arsenhaltiger Basen ausgeschieden. *Féré* konstatiert die bemerkenswerte Tatsache, daß Kaninchen, welchen steriler Epileptikerharn intravenös injiziert wurde, zwar lebend blieben aber Paraplegien mit trophischen Störungen der Haut, Haarausfall und Ulcerationen zeigten. Die chronische Arsenvergiftung führt zur fettigen Entartung mit Erhöhung des Eiweißzerfalles (*Tappeiner*). Die Abbauprodukte der Epileptischen weisen auch darauf hin. Nach *Gottlieb* und *Meyer* wird Arsen nach subcutaner Applikation zum größten Teil (10 bis 19%) im Harne und nur ein kleiner Teil (3 bis 4%) im Darne ausgeschieden. Nach *Heffter*, *Hausmann* u. a. gelangt nach Arsenverfütterung ein größerer Teil im Kot, ein kleinerer (4 bis 14%) im Harn zur Ausscheidung, während der sehr bedeutende Rest (20 bis 80%) überhaupt in den Ausscheidungsprodukten nicht nachgewiesen wurde.

Wichtige Ausscheidungsstellen für das Arsen sind aber außer dem Darne und den Nieren die Milchdrüsen, die Uterusschleimhaut und die Prostata, der Hautdrüsenapparat und die Epidermoidalgebilde (Haare, Nägel). Auch für die Ausscheidung des Epilepsiegiftes kommt dem Hautdrüsenapparat eine wichtige Rolle zu. Während des Anfalles tritt, wie allgemein bekannt, eine vermehrte Schweißsekretion auf. Der Schweißmangel (Trockenheit der Haut und der Haare) während der Krämpfe wurde von vielen Autoren als trophische Störung aufgefaßt. *Reinhard* erwähnt ein epileptisches Kind, welches von Zeit zu Zeit eine Änderung der Haarfarbe nach den Anfällen darbot. Nach *Battistelli* sollen die Epileptiker seltener ergrauen und kahl werden. *Griesinger* und *Emminghaus* wiesen zuerst auf die epileptoide allgemeine oder lokalisierte Hyperhidrosis hin, welche ohne die geringste Veranlassung plötzlich mit oder ohne Schwindel auftritt. *Binswanger* beschrieb kurzdauernde ödematöse Schwellungen umschriebener Hautpartien, er rechnet auch diese zu den epileptoiden Zuständen. Ferner gehören hierher jene eigentümlichen Anfälle von plötzlicher Verfärbung der Hautdecken an einzelnen Körperstellen; die Haut wird ziegelbis braunrot, bronzefarben, trocken und schilfrig. *Binswanger* erwähnt noch als trophoneurotische Störung die plötzlich während des Anfalles auftretenden Urticariaeruptionen. Auch ich bemerkte bei vielen Epileptikern zirkumskripte Hautpigmentationen.

Die toxischen Eigenschaften des Schweißes wurden von *Cabitto* untersucht. Er injizierte Kaninchen den Schweiß von Epileptikern und fand, daß der in der Prodromalperiode eines Anfalles abgesonderte Schweiß entschieden toxische und krampferregende Wirkungen hat, die sich mit dem Herannahen des Anfalles steigern und unmittelbar nach dem Anfall verschwinden. Einen Tag nach dem Anfall und in den freien Intervallen wirkt der Schweiß Epileptischer nicht anders als der Gesunder. *Mairer* und *Ardin-Delteil* bestätigten die Beobachtungen *Cabittos* und



fanden weiter, daß es sich hierbei nicht um eine „Osmocivität“ handeln kann, denn für den zur Zeit der Paroxismen sezernierten Schweiß lag der Gefrierpunkt bei  $-0,48^{\circ}$  bis  $-0,56^{\circ}$ , während der interparoxismale Schweiß bei  $-0,40^{\circ}$  gefror. Übereinstimmend geben sowohl *Nothnagel* wie *Kobert* das Auftreten von Schweißen bei Arsenvergiftung an und wurde das Arsen auch im Schweiß nachgewiesen. Die Nebenwirkungen des Arsens auf die Haut sind schon seit langem bekannt. Eine ausführliche Beschreibung derselben findet sich bei *Lewin*. Er gibt als Folge örtlicher oder innerer Arsenanwendung Hautverfärbungen, Erytheme, Papeln, Urticaria, Vesikeln und Pusteln und sonstige Dermatosen an.

Aus den toxikologischen Untersuchungen über das Arsen geht übereinstimmend hervor, daß demselben ein eminent wichtiger Einfluß auf das Zentralnervensystem zuzuschreiben ist. Der Vergiftete wird nach dem Verschlucken des Giftes, nach *Nothnagel*, von einem zusammenschnürenden Gefühle im Hals, Kopfschmerz, Geruch- und Geschmackstörungen, großem Angstgefühl infolge von Schweratmigkeit, allgemeiner Cyanose, Bewußtseinverlust, Delirien und Krämpfen befallen. Bei sehr großen Gaben können gastritische Erscheinungen ganz fehlen, und es tritt der Tod ein unter den zerebralen Erscheinungen eines plötzlichen Collapsus oder unter epileptiformen Krämpfen. In einem Falle, den *Lewin* beschreibt, in dem wegen Psoriasis große Dosen von Arsen genommen worden waren, stellten sich allerlei nervöse Symptome und schließlich Konvulsionen ein. Nach *R. von Jaksch* treten tonische Krämpfe der unteren, später auch der oberen Extremitäten und Cyanose auf. Auch nach *Böhm* führt das Arsen zu Delirien und eklamptischen Anfällen (paralytische Form der Vergiftung).

Die epileptiformen Anfälle nach Salvarsanbehandlung, welche *F. Lesser* beschreibt und über welche mir auch *N. Ossokin* aus seiner Praxis mündlich berichtete, erscheinen nach dem vorausgesagten verständlich. Es ist erwiesen, daß noch Monate nach einer intravenösen Sal-

varsaninjektion Arsen ausgeschieden wird, und nach Untersuchungen von *Frenkel-Heiden*, *Navassart*, *Ullmann* u. a. eine Aufspeicherung dieses Arsenpräparates in der Leber wahrscheinlich gemacht wird. Aus diesem Grunde können die epileptoiden Anfälle nicht nur Tage — sondern Monate lang nach der Injektion durch Freiwerden des Arsen toxisch wirken. Die von *Spiethoff* bisher beobachteten Fälle zeigten, daß Salvarsan intravenös bei Epileptikern keine Krämpfe auslöste. Interessant ist die Beobachtung *Lewins*, daß ein durch Alkohol geschwächter Körper der Arsenvergiftung besonders zugänglich ist. Eigentümlich sind die Befunde *Scolosuboffs*, der sowohl bei chronischer wie bei akuter Arsenvergiftung dreißigmal mehr Arsen im Gehirn und verlängertem Marke als in der Leber und den Muskeln fand. Dieses elektive Arsenspeicherungsvermögen der stark lecithinhaltigen Nervensubstanz läßt sich, nach den Untersuchungen *D. Vitalis* in der Weise erklären, daß die Arsensäure im Organismus komplexe Verbindungen, ähnlich den Lecithinen, bildet, die sich in gleicher Weise isolieren lassen und statt der Phosphorsäure Arsensäure enthalten.

Das hervortretende Merkmal der Arsenwirkung ist eine schwere Kreislaufstörung. Die experimentelle Analyse hat ergeben, daß abgesehen von unmittelbarer Schwächung des Herzmuskels auch die Gefäßnervenzentren an Erregbarkeit verlieren. Die kontraktile Elemente der Kapillaren sind völlig gelähmt, so daß in ihnen und dem zugehörigen Venennetz sich das Blut ansammelt und staut (*Pistorius*, *Heubner*). Die Folgen der Kapillarlähmung sind reichliche Transsudation von fibrinöser Flüssigkeit, zahllose kapilläre Ecchymosen und Auswanderungen weißer Blutkörperchen. Außer der fettigen Degeneration im Darne tritt solche namentlich in der Leber, in den Nieren und dem Herzen auf. Die vasomotorische Lähmung der gesamten Gefäß- und Lymphkapillaren hat eine starke Hyperämie zur Folge. Die gestörte Zirkulation führt zur Erstickung des zentralen Nervensystems, zu Krämpfen und

Lähmungen, doch wurde gezeigt, daß dem Arsen auch eine unmittelbare Giftwirkung auf das zentrale Nervensystem zuzuschreiben ist.

Bei der Sektion zeigen die Organe außer den entzündlichen Darmveränderungen die oben besprochene fettige Entartung der Leber, Nieren und des Herzmuskels; ferner sieht man Hyperämie und Ecchymosen am Endocardium, an den Meningen und im Gehirne, in dessen Ventrikeln wässrige Ergüsse auftreten (*R. Kobert*). Nur in den Fällen von sogenannter reiner Cerebrospinalaffektion können die Veränderungen am Darne, der Leber und den Nieren fehlen. Bei chronischer Arsenvergiftung konnte *Popoff* an Tierversuchen diffuse Myelitis der grauen und weißen Substanz finden. Es sei noch erwähnt, daß nach *Kreißig* bei der Arsenvergiftung außer kleinen Blutungen keine weiteren pathologischen Veränderungen im Rückenmark bei Kaninchen und Hunden sich nachweisen lassen. Vacuolenbildung, Trübung, Schwellung usw., die von anderen Autoren als pathologisch angesprochen worden sind, finden sich auch bei normalen Tieren.

Wenn wir jetzt zum Vergleiche die Sektionsbefunde der Epilepsie, besonders diejenigen aus dem Status epilepticus betrachten, so sieht man eine außerordentliche Übereinstimmung. *Lubimow* veröffentlichte nachstehendes Sektionsprotokoll eines im Status epilepticus Verstorbenen:

„Die Sektion ergab Hyperämie in den Hirnhäuten. Zahlreiche Blutpunkte in der weißen Substanz. Graue Substanz intensiv gefärbt. Mikroskopische Untersuchung zeigt sehr starke Füllung der Gefäße bis in die kleinsten Verzweigungen. Diapedesis der Leucocyten. Zahlreiche Blutungen in der weißen und grauen Substanz des Gehirns und im verlängerten Mark. Die Nervenzellen zeigen verschiedene Stadien der Degeneration und sind von Leucocyten umgeben. Vermehrung der Gliazellen. Tangentialfasern vermindert und degeneriert“. Verfasser hebt besonders die enorme Hyperämie und Blutstase während des epileptischen Anfalls hervor.

Die pathologische Anatomie hat bis jetzt eine genügende Erklärung für die Epilepsie nicht finden können. In verschiedenen Fällen wurden bei der Sektion im Schädel grobe Störungen gefunden, ganz richtig bemerkt hierzu *Weber*, daß diese Befunde die periodische Wiederkehr der Anfälle nicht erklären können. *Voisin* und *Petit* haben im Status epilepticus die Parese eines Beines beobachtet und kurz darauf die Sektion machen können, sie fanden eine starke Blutfüllung der Gefäße an dem entsprechenden, motorischen Rindenfeld, sonst keine gröbere Veränderung. Es ist klar, daß derartige Zirkulationsstörungen sich rasch reparieren und dann auch die Parese zurückgeht und daß eine nachher vorgenommene Sektion ein völlig negatives Ergebnis hat. Eine Sektion, die *Weber* veröffentlicht, ergab außer starker Hyperämie der Gehirnrinde nur akute Herz-, Leber- und Nierenverfettung. *Weber* macht weiter aufmerksam, daß die scheinbar ganz intakte Hirnrinde Epileptischer bei der mikroskopischen Untersuchung kleinste Blutaustritte zeigte. Bei 14 seiner im epileptischen Status verstorbenen Kranken zeigten sich entweder schon makroskopisch die Gefäße der Rautengrube stark gefüllt und von Blutaustritten umgeben oder es ergaben sich bei der mikroskopischen Untersuchung auf Schnitten durch die Medula oblongata größere und kleinere Blutungen auch um die Nervenkerne und in denselben, so daß einzelne Ganglienzellen völlig zerstört waren. Weiter sieht man an den feineren und feinsten Gefäßen der Hirnrinde häufig Spuren frischer und älterer Entzündung in Gestalt von Endothelwucherungen der Intima oder der Lymphscheide, Verdickung der Gefäßwand usw.

Dieselben Veränderungen wie *Weber* und *Kozowsky* konnten auch *Binswanger* und *N. Orloff* in den Hirngefäßen konstatieren, und zwar Erweiterung, Überfüllung und kleine Blutaustritte. Außerdem sahen letztere Forscher Anhäufungen von Pigment, welche sie als aus früher stattgefundenen epileptischen Anfällen herrührend, auffassen, wobei die Blutkörperchen zerfallen waren und das Pigment in

die Gliazellen eintrat. *Obersteiner* und andere Autoren fassen die Pigmentbildung als degenerativen Prozeß der Ganglienzellen selbst auf.

In den Fällen wo die Epilepsie nicht längere Zeit dauerte und ohne psychische Veränderungen vor sich ging — ist das Gliawachstum nach *Binswanger* und *Orloff* nur unbedeutend — dagegen ist in älteren Fällen das Gliawachstum auffallend stark.

Zahlreiche Sektionsergebnisse berichten über lokale Zerstörung nach Embolie, Thrombose (*Horsley*), Erweichung der weißen Substanz und zirkumskripter Entzündung. Ebenso oft ist intrakranielle Hyperämie und Hirnödem beobachtet worden. Diese Sektionsergebnisse stimmen mit den Befunden bei den Arsenvergiftungen überein und sprechen für die Arsenautointoxikation als ätiologisches Moment in der Genese der Epilepsie.

Aber auch ein tausendjähriger Volksglaube wird in eigentümlicher Weise durch den Arsenbefund im Epileptikerblute beleuchtet. Bei den verschiedensten Völkern (und zwar sowohl bei Christen, Mohamedanern wie Heiden) wurde und wird der Epileptiker als heilig angesehen. Als Bestätigung dieses Glaubens galt das Nichtverwesens ihrer Leichen. Bedenkt man, daß die Leichen Arsenvergifteter bei der Exhumation die sogenannte Mumifikation zeigen, welche sich durch die von *Conze* nachgewiesene antiseptische Wirkung des Arsens am leichtesten erklären läßt (*R. Kobert*), so muß man zugeben, daß die Volksbeobachtung hier richtig gewesen ist.

Wenn ich jetzt auf die Beziehungen übergehe, welche zwischen der Epilepsie und dem Genitalapparate bestehen, so möchte ich vor allem auf den deutlichen Einfluß, den die Pubertät und das Climakterium auf den Ausbruch der Krankheit ausüben, hinweisen.

*Madder* behauptet, daß er sich kaum eines Falles irgendeiner Form von weiblicher Epilepsie erinnern könnte, bei welchem nicht ein Zusammenhang mit irgendeiner Störung der sexuellen Funktion bestanden hätte. Auch der durch

*Féré* zitierte Fall von *Terrillon* zeigt, daß bei schon bestehender Epilepsie die sexuellen Vorgänge und insbesondere das Fortpflanzungsgeschäft einen wesentlichen Einfluß auf den Verlauf des Leidens besitzen.

Der große Zusammenhang zwischen der Menstruation und der Periodizität der epileptischen Krämpfe ist bekannt.

*Binswanger* zählt diejenige Form der Epilepsie, bei der periodisch wiederkehrende Anfälle auftreten zum menstrualen Typus. Er wird am häufigsten bei jungen Mädchen beobachtet, welche zur Zeit der Pubertätentwicklung zugleich mit dem erstmaligen Auftreten der Menstruation an Epilepsie erkrankt sind. Die folgenden Anfälle entwickeln sich dann regelmäßig zur Zeit der Menstruation, am heftigsten kurz vor dem Auftreten der menstrualen Blutung, seltener im Verlauf oder nach Beendigung derselben. Dieser menstruelle Typus kann mehrere Jahre, ja dauernd bestehen.

Doch auch im weiteren Verlaufe des Lebens bei vollentwickelter Geschlechtsreife können Störungen der Menstruation epileptische Krämpfe hervorrufen. *Viallon* meint, daß der durch die Menstruation hervorgerufene toxische Zustand in gewissen Fällen von psychischen Symptomen (Verwirrtheit) und von epileptischen Krämpfen begleitet sein kann.

Einen besonders charakteristischen Fall veröffentlichte *Levi-Bianchini*: Bei einer vollständig gesunden Frau trat im 31. Lebensjahre zum erstenmale ein typisch-epileptischer Anfall auf, nachdem die bis dahin regelmäßig einsetzenden Menses ausgeblieben waren. Von jener Zeit ab wird sie nicht mehr menstruiert, verfällt aber regelmäßig gerade zur Zeit, in der eigentlich die Menstruation einzusetzen hätte, in epileptische Krampfanfälle und sich daran anschließende Dämmerzustände. Die Epilepsie scheint vollkommen an die Stelle der Menses getreten zu sein — die Zwischenräume zwischen einem Anfall und dem andern sind dieselben, die Dauer derselben entspricht vollkommen der Dauer der Menstruation, und diese selbst ist nicht wieder in die Erscheinung getreten.

Nach den Erfahrungen von *Binswanger* lassen sich psychisch-epileptische Äquivalente der Krämpfe am reinsten bei jugendlichen weiblichen Individuen nachweisen, welche an dem menstruellen Typus der Wiederkehr epileptischer Insulte, und zwar vollentwickelter Anfälle leiden. Hier wird man besonders bei länger dauernder klinischer Beobachtung einschlägiger Krankheitsfälle die Erfahrung machen können, daß zuweilen die zur Zeit der Periode meist serienweise auftretenden Anfälle durch einen ausgeprägten epileptischen Dämmerzustand, bald mit vorwaltender Denkhemmung (Stupor), bald mit halluzinatorischen Erregungszuständen ersetzt werden.

Beachtenswert ist auch die Übereinstimmung des zeitlichen Verlaufs dieser psychisch-epileptischen Anfälle mit dem der bei anderen Menstruationsepochen zu beobachtenden konvulsivischen Attacken. Sie treten gleichmäßig an demselben Tage der menstrualen Kongestion (bald vor, bald mit der Blutung einsetzend) auf und endigen auch auf gleiche Weise. Hier wird man nicht umhin können, der Ansicht zuzustimmen, welche zuerst von *Maudsley* ausgesprochen wurde, daß diese Äquivalente ganz gleiche Entstehungsbedingungen haben wie die konvulsivischen Attacken.

Wenn man zur Erklärung dieser Erscheinungen die Ergebnisse unserer Arbeit über die arsenspeichernde Funktion der Uterindrüsen als Ursache der Menstruation heranzieht, so versteht man, daß bei Störung der Uterindrüsentätigkeit die durch die Nahrung täglich aufgenommenen Arsenmengen nicht ausgeschieden werden und sich im Blute summieren. Selbstverständlich muß angenommen werden, daß erstens auch die übrigen Arsenausscheidungsorgane mangelhaft funktionieren und zweitens, daß die nervösen Elemente überempfindlich für die Schwankungen des Arsengehaltes im Blute sind. Was das erstere anbelangt, so konnte *Féré* Verschiedenheiten zwischen den Papillarlinien der Haut bei Epileptikern und Gesunden nachweisen. Auf die Wichtigkeit des Hautdrüsenapparates für die Arsen-

ausscheidung habe ich schon oben hingewiesen. Und was die nervösen Organe anbelangt, so hat schon *Weber* in seiner vorzüglichen Arbeit darauf aufmerksam gemacht, daß auf ein durch hereditäre oder prädisponierende Momente geschädigtes Gehirn bei den verschiedenen Erkrankungen des Organismus giftige Stoffwechselprodukte desselben in der Weise einwirken, daß schließlich der Symptomkomplex der Epilepsie zustande kommt.

Es ist auch verständlich, daß sowohl bei einer Erkrankung der Arsenspeicherungs- wie auch bei einer Störung der Arsenausscheidungsorgane (Uterus, Prostata, Haut usw.) therapeutisch zugeführte Arsenmengen, nachdem sie ein gewisses Quantum überschritten haben, nicht mehr zur Ausscheidung gelangen, sich mit dem schon im Körper vorhandenen summieren und ihre toxischen Wirkungen entfalten. Daher wirken bei einem im Körper vorhandenen Arsendepot Atoxyl, Salvarsan und andere Arsenpräparate nach der Einverleibung toxisch. Die Sehnervenatrophie, welche nach Arseninjektionen auftritt, erinnert an die mit Amenorrhoe und Sehnervenatrophie verbundenen Hypophysentumoren, welche von *Axenfeld*, *Jamaguchi* u. a. beobachtet wurden.

*Müller* publiziert fünf Fälle, welche beweisen, daß dauernde Amenorrhoe das früheste Symptom einer Erkrankung an Tumor cerebri, auch bei Lokalisation der Geschwulst im Kleinhirn und im Occipitallappen, darstellen und dadurch gelegentlich eine beginnende Schwangerschaft vortäuschen kann. Es sind im wesentlichen drei Möglichkeiten einer gegenseitigen Beeinflussung zerebraler Erkrankungen und Menstruationsstörungen gegeben: 1. Das Gehirnleiden als eine Folge der Menstruationsstörung (ältere Anschauung), 2. ein mehr koordiniertes Verhältnis derart, daß eine gemeinsame Schädlichkeit die Grundursache der Geschwulst ist und gleichzeitig mittelbar oder unmittelbar auch Menstruationsstörungen verursacht, 3. Abhängigkeit der Amenorrhoe von der zerebralen Herderkrankung. Nach *Müllers* Ansicht scheint es, daß mit besonderer Vor-



liebe die Geschwülste der Hypophysis und der ihr benachbarten basalen Bezirke sowie solche Tumoren verschiedenen Sitzes, die mit frühzeitiger Entwicklung eines starken Hydrocephalus und raschen Verfall des Sehvermögens einhergehen, durch eine initiale Amenorrhoe sich ankündigen.

Wichtig ist nach *Lewin* der Nachweis, daß Arsen in die Muttermilch übergeht. Schon im Jahre 1838 konnte es *Thomson* nach Eingabe von Jodarsen finden (*The Lancet*, 1838—1839, Vol. I, pag. 176). Spätere Analysen der Muttermilch von Frauen, die *Solutio Fowleri* erhalten hatten, lieferten fast immer positive Ergebnisse. Man gab z. B. einer Säugenden je 8 mg Arsen täglich, 6 Tage hindurch und fand dann 0,001 g Arsen in 100 g Milch (!). Anlaß zu einer solchen Untersuchung gab die bemerkenswerte Beobachtung, daß eine mit Arsen vergiftete Frau durch Säugen ihres Kindes während ihrer Vergiftung ihr Kind tötete. Auch bei Kühen wies man nach Arseneinführung das Metalloid in der Milch und der Butter nach. Die günstigen Heilerfolge bei Säuglingen mit hereditärer Syphilis, deren Mütter Salvarsaninjektionen bekommen hatten und selbst ihre Kinder stillten, sind nach dem Vorhergehenden verständlich. Vereinzelt negative Befunde in der Menschenmilch sind dem gegenüber bedeutungslos und vielleicht auf die Art der Arsennachweismethode zurückzuführen. Merkwürdig ist auch hier die Übereinstimmung mit der Epilepsie. Bei Aufzählung der prophylaktischen Aufgaben, welche dem Arzte bei der Behandlung neuropathisch veranlagter Kinder im allgemeinen erwachsen, führt *Binswanger* schon im Jahre 1899 in seinem grundlegenden Werke über die Epilepsie an erster Stelle an, daß die epileptische Mutter ihr Kind nicht selbst stillen soll.

Wir haben in der oben zitierten Arbeit über die Ursache der Menstruation schon darauf hingewiesen, daß den arsenspeichernden Funktionen der Uterindrüsen eine hohe physiologische Bedeutung zukommt. Schon die ge-

ringsten Arsenspuren dienen im Sinne *Starlings* als Reizmittel für das Gewebewachstum, sie befördern den Fettansatz im Unterhautzellgewebe, die Blutbildung und das Knochenwachstum; anderseits verringern sie, wie wir oben gesehen haben, das Sauerstoffbedürfnis bedeutend, was für den Fötus nur von Vorteil sein kann (*J. Ries*). Nach der Geburt besteht das Arsenbedürfnis des Säuglings wegen des schnellen Wachstums weiter fort und die Brustdrüsen übernehmen die Funktion der Uterusschleimhaut. Wir sehen daher beim Säugling sich ein Arsendepot aufspeichern und es konnte gezeigt werden, daß in der Gesamsubstanz eines Neugeborenen verhältnismäßig mehr Arsen vorhanden ist als im Muttertier. Die prophylaktische Forderung *Binswangers* ist daher mehr als gerechtfertigt, denn es ist verständlich, daß die arsenhaltige Milch der Mutter beim neuropathisch veranlagten Neugeborenen toxisch und krampferregend wirken muß. Die Kinderkrämpfe und Lähmungen können meiner Ansicht nach auf den Arsenüberschuß zurückgeführt werden. Interessant ist der Befund *P. Matthes*, daß die Blutgerinnungszeit bei Schwangeren bedeutend verkürzt ist. Über die Ursachen dieser Erscheinung ließen sich keine Anhaltspunkte aus der klinischen Beobachtung gewinnen. Meine Untersuchungen über die Gerinnbarkeit des Epileptiker- und des Arsenblutes scheinen dem analog zu sein.

Beim intensiven allgemeinen Wachstum wird das von der Mutter empfangene Arsendepot bald zum Körperaufbau verbraucht und es entwickelt sich daher ein Mangel. Kinder, besonders über fünf Jahre alt, vertragen relativ größere Dosen als Erwachsene und brauchen größere Mengen, um Heilwirkungen bei Hautkrankheiten zu zeigen (*Anderson*). Greise, bei welchen die Haut und die übrigen Ausscheidungsorgane verändert sind, vertragen am wenigsten Arsen. Beim Weibe beginnen, nachdem ein Teil der Entwicklung abgeschlossen und sich ein Arsenüberschuß ausgebildet in der Pubertät die Uterindrüsen zu funktionieren. Falls aber die Uterusschleimhaut ungenügend ausgebildet oder er-

krankt ist, summiert sich das durch die Nahrung immer wieder aufgenommene Arsen auch hier und führt zum menstrualen Typus der Epilepsie. Auf die Genese der epileptoiden Anfälle während der Schwangerschaft haben wir in der vorerwähnten Arbeit über die Menstruation schon hingewiesen. Auch die Erscheinungen des Klimakteriums wurden dort im Zusammenhang mit der Arsenretention besprochen.

Auf die vielfachen Beziehungen zwischen der Epilepsie und den Genitalfunktionen einerseits, den innersekretorischen Drüsen andererseits wurde in letzter Zeit oft hingewiesen. Genau kann ich hier darauf nicht eingehen und möchte nur an dieser Stelle anführen, daß in der Schilddrüse *Gautier* und *Bertrand* Arsen nachgewiesen haben. *Fürth* und *Schwarz* konnten in dieser Drüse Cholin finden. Das in der Glandula Thyreoidea 8 bis 10 mal mehr Jod enthalten ist als in den übrigen Organen wird wohl allgemein bekannt sein. Auch der Thymus wurde eine spezifische Arsenspeicherung zugeschrieben. Besonders eingehend ist der Einfluß der Nebenschilddrüsen auf das Zustandekommen von Krämpfen studiert. Auch hier finden sich Beziehungen zum Genitale. So beschreibt *Bidel* eine Tetanieform, bei welcher der Epithelkörperursprung im Tierexperimente bewiesen und welche nunmehr auch beim Menschen in der gleichen Weise erklärt werden kann, unter dem Namen der Maternitätstetanie welche schon lange bekannt ist. Die nahen Beziehungen zwischen der Tetanie und der Tätigkeit der weiblichen Generationsorgane (Menstruation, Gravidität, Laktation) sind vom klinischen Standpunkte wiederholt hervorgehoben worden. Nachdem im Tierversuche gesehen worden ist, daß nach partieller Parathyreoidektomie, die völlig symptomelos überstanden wird, eine Gravidität oder die Laktation zum Ausbruche einer Tetanie führen kann, ist der Schluß naheliegend, daß auch beim Menschen eine latent vorhandene Epithelkörperinsuffizienz die Basis bildet, auf welcher durch Veränderungen in der Tätigkeit der Generationsorgane und dadurch gesetzten Stoffwechselalterationen die manifeste Tetanie ausgelöst wird.

Eine weitere Tetanieform, bei welcher die Epithelkörpergenese auf Grund bereits vorliegender anatomischer Befunde diskutiert werden kann, ist die sogenannte Kindertetanie. Nach *Theodor Gött* spricht manches dafür, daß die letzte Ursache für die Entstehung der Krämpfe in einer — sei es nun angeborener, sei es durch mancherlei Schäden erworbenen Insuffizienz der Epithelkörperchen zu suchen ist. Wir hätten dann anzunehmen, daß ein im intermediären Stoffwechsel entstehenden und durch die normale Tätigkeit der gesunden Epithelkörperchen unschädlich gemachter Stoff beim Tetaniekranken infolge des Ausfalles der Epithelkörperchenfunktion nicht unschädlich gemacht, so daß er (entweder unmittelbar oder wahrscheinlicher mittelbar auf dem Umweg über den Mineral- und Kalkstoffwechsel) seine die Erregbarkeit des Nervensystems steigende Wirkung zu entfalten vermag. Die einheitliche pathogenetische Auffassung aller Tetanieformen des Menschen wird heute von vielen Klinikern vertreten.

Meine bisherigen Untersuchungsergebnisse (über den Arsengehalt und die dadurch bedingte veränderte Gerinnbarkeit des Epileptikerblutes) verglichen mit den zitierten Angaben der Literatur, führen mich zum Schlusse, daß die Epilepsie eine Krankheit des gestörten Arsenstoffwechsels ist. Über die eigentlichen Ursachen der Störung können vorläufig nur Vermutungen angestellt werden. Es ist wahrscheinlich, daß die Organe, welche physiologisch die Speicherung und Regulierung der Arsenausscheidung besorgen — insuffizient werden. Die durch die Nahrung oder therapeutisch zugeführten und allmählich summierten Arsenmengen zirkulieren, statt sich an einzelnen Stellen abzulagern, fortgesetzt im Blute und bedingen hierdurch eine Schädigung der weniger widerstandskräftigen Gewebe (Kapillaren). Kleinste Blutergüsse im Gehirn, verbunden mit einer direkten Giftwirkung, lösen Krämpfe aus. Profuse Schweiße, Darm- und Blasenentleerungen, der Eintritt der Menstruation und jedes andere Wieder-

einsetzen der Arsenausscheidungsfunktion führt zum Aufhören, beziehungsweise zum Nichteintritt, zur Koupierung der Anfälle.

Auch die Frage, in welcher Form das Arsen im Körper zirkuliert, ist noch nicht geklärt. Daß das Arsen nach den Untersuchungen von *Vitali* im Organismus komplexe Verbindungen, ähnlich den Lecithinen bildet, welche statt der Phosphorsäure, Arsensäure enthalten, habe ich schon erwähnt. Auch *Ph. Fischer* und *J. Hoppe* haben gezeigt, daß arsenhaltige Lecithine vorkommen. Nach *Gautier* scheint das Arsen auch in den Nucleinen organisch gebunden vorzukommen.

Genauer über die Rolle des Lecithins im Zelleben des Organismus ist nicht bekannt. Nach *Abderhalden* ist es möglich, daß es gewissermaßen die anorganischen Nahrungsstoffe mit den organischen verknüpft. Einen gewissen Aufschluß über die Funktionen des Lecithins geben die Versuche mit dem Kobragifte von *S. Flexner* und *H. Noguchi*, welche zeigten, daß dieses Gift auf vom Serum befreite Erythrocyten nicht einwirkt, bei geringstem Serumzusatz aber das Hämoglobin aus den Blutkörperchen diffundiert (Hämolyse). Das Serum kann nach *P. Kyes* durch minimale Spuren Lecithin ersetzt werden, Lecithin wirkt nur in Verbindung mit dem Gifte hämolytisch. *Abderhalden* meint, daß das Lecithin imstande ist Gifte zu aktivieren. Interessant ist in diesem Zusammenhange die von *J. H. Schultz* festgestellte Tatsache, daß bei der Epilepsie vor und während des Anfalles die paradoxe Erscheinung auftritt, daß, obzwar die Zahl der Erythrocyten vermindert ist, der Hämoglobingehalt normal bis übernormal gefunden wird, nach dem Anfall kehrt das Blutbild zur Norm zurück. Diese Divergenz zwischen der Zahl der roten Blutkörperchen und dem Hämoglobingehalte könnte auf Hämolyse bezogen werden.

Ich meine, daß die Gruppe der Lecithine (sowohl Phosphor als Arsenhaltige) nicht nur Aktivatoren für Fermente und Gifte sind, sondern ihnen auch eine wichtige biologische

Schutzwirkung für den Organismus zukommt. Beim Zerfalle der Lecithine entstehen Fettsäuren, Glycerolphosphor- bzw. Arsensäure und Cholin, so daß angenommen wird, daß im dreiwertigen Alkoholglycerin nur zwei Hydroxyle durch Fettsäurereste ersetzt sind, während das dritte Hydroxyl mit Phosphorsäure verbunden ist.

Die Phosphorsäure ist gleichzeitig mit einer Base, dem Cholin, gekuppelt. Nach Arsengebrauch findet man dasselbe im Harn teilweise als organische Verbindung in Form einer oder mehrerer arsenhaltiger Basen, es wäre wichtig, daß von *Donath* in der giftigen Cerebrospinalflüssigkeit der Epileptiker gefundene Cholin zu prüfen, ob es nicht als Zerfallsprodukt des Lecithins an Arsen gebunden ist.

Berücksichtigt man die ähnlichen chemischen und pharmakologischen Eigenschaften des Arsens und des Phosphors, so erscheint die Vermutung gerechtfertigt, daß diese Abbaustoffe des Lecithins im Organismus baktericyd wirken müssen. Daß die organischen Arsenverbindungen für den Organismus weniger giftig sind, wurde schon von *Bunsen* bei der Kakodylsäure gezeigt. Die arsenhaltigen Basen des Organismus können daher im Sinne *Ehrlichs* mehr „parasitotrop“ als „organotrop“ sein. Das aber auch hier, wie sonst in der Pathologie, eine physiologische Funktion, durch Steigerung, pathologisch werden kann ist nicht auszuschließen. In unserem Falle kann z. B. ein gesteigerter Lecithinzerfall zur Bildung von größeren Mengen arsenhaltiger Basen führen, welche dann „organotrop“ werden und den Körper schädigen.

Normalerweise wird der Körper, meiner Ansicht nach, vor der toxischen Einwirkung des Arsens durch das, einen integrierenden Bestandteil der Pflanzen- und Tierzellen, der tierischen Flüssigkeiten (Blut und Lymphe) bildendes, Magnesium geschützt. „Die Funktionen des Magnesiums im Haushalt der Tiere sind uns noch nicht genau bekannt, es scheint zum Calcium in ähnlichen Beziehungen zu stehen, wie Natrium und Kalium unter sich“ (*Abderhalden*). Wir

wissen, daß das basische Metall Magnesium in organischen Verbindungen eine ungemein große Verbindungsfähigkeit besitzt. Die Lecithine stehen in nächster Beziehung zu den Fetten. Wird eine Fettsäure unter Einwirkung von freien Basen herbeigeführt, dann erhält man nicht die freien Fettsäuren, sondern deren Salze, welche Seifen genannt werden. Die Natron- und Kaliseifen sind in Wasser leicht löslich, während die Verbindungen von Fettsäuren mit alkalischen Erden (Kalk-, Baryt- und Magnesiaseifen) in Wasser unlöslich sind. Auf der Schwerlöslichkeit der Arsenmagnesiumverbindungen beruht die Anwendung der *Magnesia Usta* bei Arsenvergiftungen. Da die Magnesia abführend wirkt, entfernt sie also auch auf diese Weise das schwerlöslich gemachte Gift aus dem Körper. Die gleichzeitige physiologische Anwesenheit des Magnesiums und Eisens (*Antidotum arsenici*, *Fuchs!*) im Körper ist bemerkenswert. *J. Aloy* fand, daß Calcium und Magnesium im Körper sehr ungleich verteilt sind, und das Magnesium sich reichlicher in kalkarmen Geweben findet. Er zeigte, daß im Gehirn z. B. auf 14 mg Calcium, 72 mg Magnesium kommen. In den Blutkörperchen sind Spuren Calcium und 0,05 mg Magnesium, im Serum dagegen fand er auf 80 mg Calcium nur 24 mg Magnesium. In den Knochen auf 21000 Calcium nur 450 Magnesium. Alles in Milligramm auf 1 kg frische Substanz berechnet. Im Zusammenhange hiermit sind die Untersuchungen von *S. J. Meltzer* besonders interessant. Er und seine Schüler konnten durch eine große Zahl von Versuchen feststellen, daß das Magnesium Bewegungen, Erregungen und Erregbarkeit herabsetzen und vollständig hemmen kann. Der Antagonismus zwischen Calcium und Magnesium zeigt sich besonders deutlich darin, daß die Hemmung, welche durch Magnesium bewirkt wird, durch geeignete Zuführung von Calcium in der kürzesten Zeit aufgehoben wird. Die von *Meltzer* gefundene depressive Wirkung der Magnesiumsalze betrifft gleichstark die sensible, sensorische und motorische Sphäre. So wurde bei einem Menschen durch

subkutane Einspritzung von  $MgSO_4$  eine tiefe Narkose herbeigeführt, die bei guter Atmung einige Stunden anhält. Intraspinale Einspritzungen von  $MgSO_4$  sind jetzt bei Menschen schon in einer ziemlich großen Zahl von Fällen ausgeführt worden. Namentlich geschah dies in Fällen traumatischen Tetanus. In allen Fällen brachte nach *Meltzer* die Einspritzung völlige Muskeler schlaffung hervor, gefolgt in mehreren Fällen von Koma.

Nach dem derzeitigen Stand unserer Kenntnisse unterliegt es aber keinem Zweifel, daß gerade bei der Epilepsie eine Gleichgewichtsstörung auch des Magnesiumstoffwechsels vorliegt. Unter anderen fanden *Audenino* und *Bonelli*, daß bei Epileptikern die Ausscheidung des Magnesiums und Calciums um 0,5 bis 0,9% vermindert war. Die Befunde von *Meltzer* lassen vermuten, daß den Magnesiumsalzen therapeutisch bei der Behandlung der Epilepsie eine wichtige Rolle zukommen muß. Selbstverständlich muß hierbei unterschieden werden zwischen der allgemein günstigen Wirkung der Abführmittel auf die Epilepsie und der spezifischen Magnesiumwirkung.

Durch das liebenswürdige Entgegenkommen Prof. Dr. *W. von Speyr*, Direktor der psychiatrischen Klinik, ist es mir ermöglicht, in diesem Sinne Versuche anzustellen, über deren Ergebnisse ich später zu berichten hoffe.

Zum Schlusse möchte ich für die Genese der genuinen Epilepsie selbstverständlich nicht dem Arsen allein die einzige Verantwortung für das Zustandekommen der Krämpfe beimessen. So könnte z. B. ein Mangel an Magnesium ein Übergewicht der Arsenwirkung herbeiführen, wenn die Quantität des letztern die physiologischen Grenzen nicht übersteigt. Daß, neben dem Arsen in den gleichen Organen immer beträchtliche Mengen von Jod und Phosphor gefunden werden, darf nicht außer Acht gelassen werden. Jod und Arsen ergänzen sich scheinbar im Organismus. Ein Übergewicht oder ein Mangel des einen dieser lebenswichtigen Stoffe führt sofort ins pathologische



Gebiet. *A. Monéry* fand z. B., daß bei schwachsinnigen Personen oder Kretins der Jodgehalt der Schilddrüse minimal, während bei geistig anormalen und solchen Individuen, die an Exzitationszuständen leiden, derselbe übernormal ist. Normal enthält die Gl. Thyreoidea beim Menschen 0,15 mg Arsen und 4 mg Jod. Beim Morbus Basedowii (Jodvermehrung) wirken Arsen und Phosphorpräparate günstig. Myxödomatöse vertragen sie, wie bekannt, schlecht. Verschiedene Jodpräparate haben ausgesprochen zerebrale Wirkungen. Bei der Jodoformanwendung sind häufig Halluzinationen, Verfolgungswahn, Selbstmordversuche, Verwirrtheit und Tobsuchtanfälle beobachtet worden. Aus letzteren Angaben sieht man, daß eine Vermehrung des Jodes in den zirkulierenden Körperflüssigkeiten psychiatrisch höchst interessante Phänomene hervorruft. Der Jodgehalt des normalen menschlichen Blutes beträgt 0,02 mg pro Kilo. Arsen konnte im normalen Blute nicht gefunden werden. Im Menstrualblute ist der Jodgehalt bedeutend vermehrt (0,94 pro Kilo), gleichzeitig findet sich im selben, wie schon oben erwähnt, Arsen 0,17 bis 0,33 mg pro 1 kg (*Gautier*). Der günstige Einfluß des Jodes auf die Epilepsie ist mehrfach erwähnt worden. Wahrscheinlich beruht derselbe ebenfalls auf der gleichen Ursache, wie die von *Richet* beobachtete Abnahme der Anfälle bei Chlorhunger und gleichzeitigem Ersatz des Chlors durch das im Atomgewicht nächst schwerere Brom (*Mendelejew's* Reihe der Halogene: Fl.: 19. Cl.: 35,45. Br.: 79,96. J.: 126,85).

Die Untersuchungen *Gautiers* zeigen aber, daß dem Organismus in der Nahrung die größten Arsenmengen gerade mit dem Chlornatrium zugeführt werden. In einem Kilogramm weißen Kochsalzes fand *Gautier* 30 mmg Arsen, 1 kg graues Kochsalz enthält 450tausendstel Milligramm und im Kochsalze aus Oran konnte er gar pro Kilogramm 0,05 g nachweisen. Ein Liter Meerwasser aus 5943 m Tiefe enthält 800 mmg Arsen. Seinewasser 5 mmg. Jedenfalls sollten diese Zahlen bei der Beurteilung

der günstigen Erfolge des „Chlorhungers“ in der Epilepsiebehandlung durch kochsalzfreie Diät mit berücksichtigt werden. Aus den Resultaten der Versuche von *J. H. Padtberg* und von *Wahlgren* ergibt sich, daß die Haut (wie beim Arsen, *Gautier*) ein chlorspeicherndes Organ ist. Bei chlorreicher Ernährung befindet sich  $\frac{1}{8}$ , bei Chlorarmen über  $\frac{1}{4}$  des gesamten Körperchlors in der Haut; der Rest ist größtenteils im Blut, Muskeln, Skelett und Darm enthalten. Nach intravenöser Kochsalzinfusion werden bis zu 77% des im Körper retinierten Chlors in der Haut gespeichert, der Rest findet sich größtenteils im Blute. Bei kochsalzarmer Ernährung sinkt der Chlorgehalt des Körpers um 11 bis 21%. Das abgegebene Chlor entstammt zum größten Teile (60 bis 90%) der Haut, trotzdem diese nur etwa 16% des Körpergewichts ausmacht.

Die Ergebnisse dieser Versuche zeigen, daß bei der Epilepsie der Hautpflege eine außerordentliche Wichtigkeit zugebracht werden muß. Schwitzkuren würden die Ausscheidung des Arsens aus dem Körper begünstigen (Toxizität des Schweißes). Auf Anregung der Nieren- und Darmtätigkeit sollte das größte Gewicht gelegt werden. Auch die Nahrung der Epileptiker sollte nach den Analysenergebnissen *Gautiers* reguliert werden. *Gautier* fand, daß im Durchschnitt ein Pariser Einwohner täglich 0,33 mg Jod und 20,09 mmg Arsen aufnimmt. Die Zahlenangaben über den Arsengehalt der einzelnen Nahrungsmittel ist in den betreffenden Originalarbeiten nachzusehen. An dieser Stelle möchte ich nur auf den hohen Arsengehalt des Fleisches 0,7 bis 1 mmg und der Kartoffeln 1,12 mmg, des Rotweines (Narbon) 0,89 mmg, alles pro 100 g Substanz hinweisen. Der Gehalt mancher Seetiere an Arsen ist sehr bedeutend. Die Gesamtsubstanz einer Languste z. B. enthält pro 100 g 45,3 mmg. Die therapeutisch wichtigsten Zahlenangaben aus *Gautiers* Untersuchungen finden sich auch zitiert in unserer Arbeit über die Menstruation.

Zur Entstehung der genuinen Epilepsie können daher

nach den Ergebnissen meiner Analysen verschiedene Momente beitragen. Der Arsenbefund im Blute der Epileptiker zeigt, daß bei denselben wahrscheinlich eine ererbte Degeneration der Arsenspeicherungs- und Ausscheidungsorgane vorliegt und gleichzeitig eine verminderte Widerstandskraft der nervösen Elemente vorhanden sein muß. Die allmähliche Summierung des durch die Nahrung oder medikamentös aufgenommenen Arsens bedingt die Periodizität. Auch der von *Svante Arrhenius* beobachtete Einfluß der Lufterlektrizität auf die Häufigkeit und Periodizität der Anfälle ist eine gewisse Bedeutung nicht abzuspüren. Die Spitzenwirkung der Haare, welchen schon mehrfach eine Beziehung zur Elektrizität beigelegt wurde, im Zusammenhange mit *M. Kurzmans* Versuchen, die zeigten, daß Substitutionsderivate des Fluoresceins das Vermögen haben, die Oxydation der arsenigen Säure im Lichte zu beschleunigen, lassen auf eine bisher noch unklare Rolle der Sensibilatoren des Körpers (Haut-, Haar-, Blut- und Gallenpigmente) schließen (*J. Ries*).

Es gereicht mir zur angenehmen Pflicht, Herrn Prof. Dr. *H. Kronecker* für die Erlaubnis im „Hallerianum“ arbeiten zu dürfen, Herrn Prof. Dr. *W. v. Speyr* für die Überlassung des klinischen Materials und Herrn Dozent Dr. *E. Fankhauser* für seine liebenswürdige Unterstützung bei den Funktionen an dieser Stelle danken zu können.

#### LITERATUR.

- Aberhalden, E.*, Lehrbuch der physiologischen Chemie. 1909.  
 — und *Le Count*, Die Beziehungen zwischen Cholesterin, Lecithin, Kobragift, Tetanustoxin, Saponin und Solanin. Zeitschr. f. experim. Path. und Therapie. Bd. 2, 1905.  
*Albu*, Über die Autointoxikationen. Berlin 1895.  
*Aloy, J.*, Sur la répartition du calcium et du magnésium dans l'organisme du chien. Compt. rend. Soc. biolog. 54, 601 bis 605.

- All*, Über das Entstehen von Neurosen und Psychosen auf dem Boden chronischer Magenkrankheiten. Arch. f. Psychiatrie Bd. 24, 1892.
- Zur Behandlung der Epilepsie. M. med. Woch. 1894, Nr. 12 u. ff.
- Andenino* und *Bonelli*, Ausscheidung und Resorption des Calciums und Magnesiums bei Epileptikern. Gazz. med. ital. 53, Nr. 29, 299.
- Alzheimer*, Ein Beitrag zur pathologischen Anatomie der Epilepsie. Monatsschr. f. Psych. u. Neurol. Bd. IV, 1898.
- Arrhenius, Svante*, Die Einwirkung kosmischer Einflüsse auf physiologische Verhältnisse (Einfluß der Lufterlektrizität auf die Epilepsie). Skandinavisches Archiv für Physiologie. 1898.
- Axenfeld*. Neurolog. Zentralbl. 1903. Sehnervenatrophie und Menstruationsstörungen bei basalen Hirntumoren. pg. 608.
- Battistelli, J.*, Il Sistema pilifero nei normali e nei de generati. Archivio di psich. etc. pg. 1, 1900.
- Belmondo, E.*, Dissociazione dei moviment, respiratori toracici e del diaframma durante l'accesso epilettico. Estratto dal volume pubblicato in onore del Prof. P. Albertoni nel suo 25 osini versario cattefratico Bologna.
- Bertrand, G.*, Sur la recherche et sur la preuve de l'existence de l'arsenic chez les animaux Ann. de chimie et de physique 7. Série 29.
- Biberfeld, J.*, Ergebnisse der experimentellen Toxikologie in den „Ergebnissen für Physiologie“. Asher & Spiro. 1912.
- Biedl, A.*, Innere Sekretion. 1910.
- Biehler, Mathilde de*, Über die pharmakologische Wirkung des Natriumkakodylats. Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Thérap. 17, 65.
- Binswanger*, Kritische und experimentelle Untersuchungen über die Pathogenese des epileptischen Anfalls. Archiv für Psych. Bd. XIX.
- Epilepsie. Nothnagels Pathologie und Therapie Bd. XII, 1899.
- Bouchard*, Leçons sur les maladies de l'autoxin-toxication. Paris 1897.
- Cabitto*, La tossicità del sudore degli epilettici. Rivista sperimenti di Freniatria S. 36 und Il bagno d'aria calda dell' epilessia S. 52.

- Caro*, Über die Beziehungen epileptischer Anfälle zur Harnsäureausscheidung. Deutsche med. Wochenschrift 1900, 308—310.
- Ceni, Carlo*, Über das Wesen und die Spezifität der im Blutserum der Epileptiker enthaltenen toxischen Stoffe. Zentralblatt für Nervenheilkunde 1905, pg. 213.
- Cololian, P.*, La toxicité du sang dans l'épilepsie Archives de Neurologie Nr. 39, Bd. VII, pg. 177.
- De Buck, D.*, Pathogenie und Diagnose der Epilepsie. Bull. d. l. Soc. de médec. ment. de Belgique 1907, 51—77, 100—39 und 818—231.
- Donath, Jul.*, Über die Stoffe, die bei der Auslösung des epileptischen Anfalles eine Rolle spielen. Orvosi Hetilap 51, 55 und deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde 32, 231—63.
- Féré*, Die Epilepsie, Deutsch von Ebers. Leipzig 1896.
- Fischer, Ph. und J. Hoppe*, Das Verhalten organischer Arsenpräparate im menschlichen Körper. Münchn. med. Wochenschrift 56, 1459—61.
- Flexner, S. und H. Noguchi*, Snake Venom in relation to Haemolysis, Bacteriolysis and Toxicity. Journal of experim. Medicine. Vol. 6, Nr. 3, 1902.
- Florence, J. E. und P. Clément*, Die Phenolurinprobe beim Epileptiker. Compt. rend. 149, 368—70.
- Foa, E.*, Versuche über die Widerstandskraft der roten Blutkörperchen bei den Epileptikern. Annuario Mamc. Provinciale Ancona Anno IV u. V.
- Fürstner*, Zur Pathologie gewisser Krampfanfälle. Archiv für Psych. Bd. XXVIII, 1896.
- Gautier, A.*, Sur l'existence normale d'arsenic chez les animaux et sa localisation dans certains organes. Compt. rend. 129, 929—936.
- und *P. Clausmann*, Alimetarer Ursprung des normalen Arsen beim Menschen. Compt. rend. 139 (101—8) Ann. chim. phys. (5) 8, 385. Bull. soc. chim. (3) 27 (1030, 1902).
- Goitein, S.*, Über den Einfluß verschiedener Calcium- und Magnesiumzufuhr auf den Umsatz und die Menge dieser Stoffe im tierischen Organismus. Pflügers Aren. 115, 118—51.
- Gött, Th.*, Die Krämpfe des Kindesalters. Jahreskurse für ärztliche Fortbildung. Heft 6. 1911.
- Handelsmann, J.*, Experimentelle und chemische Untersuchungen über das Cholin und seine Bedeutung für die Entstehung

- epileptischer Krämpfe. Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde 35, 428—51.
- Heffter*, Über das Verhalten des Arseniks im Organismus. Therap. Monatsh. 13, 613.
- Jaksch, R. v.*, Die Vergiftungen. Nothnagels Pathologie und Therapie. 1897.
- Über Acetonurie und Diaceturie. Berlin 1885.
- Jakobson*, Über Autointoxikationspsychosen (mit Literatur). Zeitschr. f. Psychiatr. Bd. 51.
- Jamaguchi, H.*, Ein Beitrag zur Pathologie des Sehnerven bei Hirnerkrankungen: Sehnervenatrophie und Menstruationsstörungen bei basalen Tumoren. Klin. Monatschr. f. Augenheilkunde, Beilageheft, XLI. Jahrgang, pg. 180.
- Imchanitzky-Ries, Marie* und *Julius Ries*, Die Arsen speichernde Funktion der Uterindrüsen als Ursache der Menstruation. München, Med. Wochenschrift Nr. 20, 1912.
- Inouye, K.* und *F. Saiki*, Über das Auftreten abnormer Bestandteile im Harn nach epileptischen Anfällen mit besonderer Berücksichtigung der Rechtsmilchsäure. Zeitschr. f. physiol. Chemie 37, 203—218.
- Joli, J.* und *B. de Nabias*, Über die physiologische Wirkung von Arsenwasserstoff. Compt. rend. 110, 666—667, 1890.
- Kobert, R.*, Toxikologie. 1887.
- Krainsky*, Zur Pathologie der Epilepsie. Allg. Zeitschrift für Psychiatrie. Bd. 54, 1897.
- Kurzmann, M.*, Über die osmotischen Eigenschaften des Substitutionsderivate des Fluoresceins und ihr Vermögen die Oxydation der arsenigen Säure im Lichte zu beschleunigen. Diss. Münch. 1909, pg. 26.
- Kyes, Preston*, Über die Wirkungsweise des Kobragiftes. Berliner klin. Wochenschr. Nr. 38/39, 1902.
- und *Hans Sachs*, Zur Kenntnis der Kobragift aktivierenden Substanzen. Berliner klin. Wochenschrift Nr. 2—4, 1903.
- Lecithin und Schlangengift. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 41, 1904.
- Lauder-Brunton*, Handbuch der allgemeinen Pharmakologie und Therapie. 1893.
- Lesser, F.*, Epileptiforme Anfälle bei Salvarsan. Berliner klin. Wochenschr. Nr. 13, 1912.
- Levi-Bianchini, M.*, Epilessia catameniale. Archivio di Psych., med. leg. ed Antropol. Vol. XXVII, Fasc. IV—V.

- Levin, L.*, Nebenwirkungen der Arzneimittel. 1893.
- Lubimow*, Über pathologisch-anatomische Alterationen des Gehirns beim Status epilepticus. Wratsch Nr. 9, Russisch 1900.
- Mairet und Ardin-Delleil*, Giftigkeit des Schweißes der Epileptiker. *Compt. rend. soc. biolog.* 52, 1046—1048.
- Marchesini, R.*, Beitrag zur Kenntnis der Wirkung der Eisensalze, des Arseniks, des Jodkaliums und des frischen Hämoglobins auf das Blut. *La clinica medica ital.* 1898, Ao 37.
- Matthes, P.*, Über die Blutgerinnungszeiten der Schwangerschaft. *Münchener med. Wochenschr.* 57, 1882.
- Meltzer, S. J.*, Einiges zur Physiologie und Pharmakologie des Magnesiums und Calciums. *Deutsche med. Wochenschrift* 1909, Nr. 45.
- Meyer, H. und R. Gottlieb*, Die experimentelle Pharmakologie. 1910.
- Monéry, A.*, Neue Studien über den Stoffwechsel des Jods im Haushalt und über die Funktion der Thyreoidea. *Journ. de physiol.* 7, 611.
- Müller, Ed.*, Über die Beeinflussung der Menstruation durch zerebrale Herderkrankungen. *Neurolog. Zentralblatt* Nr. 17, pg. 790.
- Neu, M.*, Epilepsie und Gravidität. *Monatschr. f. Geburtsh. und Gynäk.* XXVI.
- Nothnagel, H. und M. J. Roßbach*, Arzneimittellehre. 1880.
- Onaka, M.*, Über die Wirkungen des Arsens auf die roten Blutzellen. (*Zeitschrift f. physiol. Chemie.* LXX, S. 233.)
- Orloff*, Zur Frage der pathologischen Anatomie der genuinen Epilepsie. *Arch. f. Psych.*, Bd. XXXVIII, Heft 2, 1904.
- Padtberg, J. H.*, Über die Bedeutung der Haut als Chlordepot. *Archiv für experim. Path. u. Pharmak.* 63, 60—69.
- Pellegrini*, Die Toxizität der Cerebrospinalflüssigkeit von Epileptischen. *Riforma med.* 1901, Nr. 55.
- Reich, Paul*, Über die Wirkung des Arsens auf die roten Blutkörperchen. *Ing. Diss. München* 1899.
- Ries, Julius*, Das Wesen und die Chemotherapie der bösartigen Geschwülste vom Standpunkte der Entwicklungsphysiologie. *Schweizer Rundschau für Medizin* Nr. 13, 1912.
- Ries, Julius und Ries-Imchanitzky, Marie*, Die arsenspeichernde Funktion der Uterindrüsen als Ursache der Menstruation. *Münchener med. Wochenschr.* Nr. 20, 1912.

- Roux, Jean Ch.*, Die Wirkungen halben Chlorhungers bei der Behandlung der Epilepsie. *Compt. rend. soc. biolog.* 52, 278—280.
- Schäfer, Guillaume F.*, Untersuchungen über das normale Vorkommen von Arsen im menschlichen Körper. *Annal. chim. analyt. appl.* 12, 32—58.
- Schmidt, Hans*, Die aromatischen Arsenverbindungen. 1912.
- Schultz, J. H.*, Über das Verhalten der Alkaleszens des Blutes und der weißen und roten Blutkörperchen bei Nerven- und Geisteskranken. *Monatschr. f. Psych. u. Neurol.* XXII, 1907.
- Simon, J.*, Die pharmakologische Wirkung des Magnesiums. *Archivio di Farmacologia e Therapeutica* 12, 250.
- Spiethoff*, Salvarsan und Nervensystem. *Münchener medicin. Wochenschr.* Nr. 20, 1912.
- Sola, G. und O. Rossi*, Zur Frage über einige angebliche toxische und therapeutische Eigenschaften des Blutserums von Epileptikern. *Neurolog. Zentralbl.* 22, 852—862.
- Subsol, Roger*, Über die Cerebrospinalflüssigkeit in der idiopathischen Epilepsie. Thèse de Paris 1903 (Nageotte).
- Tappeiner, H. v.*, Arzneimittellehre. 1901.
- Tintemann, W.*, Harnsäure und epileptischer Anfall. *Monatschrift f. Psych. u. Neurol.* 25, 508—29.
- Tirelli, Vitige*, La résistance des Epileptiques aux blessures Sullo disvulnerabilita degli epileptici. *Annali di Freniatria e Sc. aff.* Decemb. 1902.
- Trepsat, L.*, Epilepsie et menstruation. *L'Encéphale* 1908, Nr. 6.
- Unverricht*, Über die Epilepsie. *Volkmanns Sammlung klin. Vorträge* Nr. 196, 1897.
- Viallon*, Contribution à la pathogénie des troubles psychiques et convulsivants provoqués au exagérés par la menstruation. *Annales de gynécol.* LVII, pg. 85, 1902.
- Vitali, D.*, Umwandlung der arsenigen Säure im Organismus. *Chem. Zentralbl.* 1893, II, pg. 96.
- Voisin et Petit*, De l'intoxication dans l'épilepsie. *Arch. d. Neurol.* 1895, Nr. 98 ff.
- Wagner, J. v.*, Über Psychosen auf Grundlage gastrointestinaler Autointoxikation. *Wiener klin. Wochenschr.* Nr. 10, 1896.
- Weber*, Neue Anschauungen über die Autointoxikation bei der Epilepsie. *Münchener med. Wochenschr.* Nr. 26, 1898.
-