

(Aus der Königl. Ungar. Pázmány Péter neurologisch-psychiatrischen Universitätsklinik in Budapest [Vorstand: o. ö. Professor Dr *Karl Schaffer*.])

## Beiträge zur Permeabilitätsschwankung der Geistes- und Nervenkranken\*).

Von

**Dr. Paul Büchler,**

Assistent der Klinik.

(*Eingegangen am 31. Mai 1926.*)

Die experimentell-pathologischen Forschungen der letzten Jahre haben uns mit einem Mechanismus von großer Bedeutung bekannt gemacht, welcher das Zentralnervensystem (ZNS.) gegen die vom Blutstrom nach dem Liquor zufließende infektiöse, toxische Substanzen und intermediäre Stoffwechselprodukte zu schützen imstande wäre. Es ergab sich nämlich, daß in den normalen Gewebsflüssigkeiten vorhandene Stoffe, wie z. B. Chloride, Harnsäure, Glucose usw., falls ihre Blutspiegelwerte ein gewisses Niveau überschreiten, leicht in den Liquor diffundieren und unter normalen wie pathologischen Zuständen als dessen Bestandteile auftreten können. Die ungehinderte und rasche Diffusion bildet jedoch kein Kriterium, daß die erwähnten Stoffe tatsächlich im Liquor nachgewiesen werden können, da der größte Teil der im Liquor angelangten Stoffe eben infolge des genannten Mechanismus quantitativ ausgeschieden wird, und wir können im Liquor nach kurzer Zeit nicht einmal ihre Spuren mehr entdecken. Die im Blutstrom injizierten Stoffe, die zwar zur Diffusion überaus geeignet sind, wie die Jodide, Ferrocyanide, Phenolsulphophthalein u. a., gelangen deshalb noch nicht in das Parenchym der Nervenelemente, während andere Stoffe, wenn sie auch eine geringere Diffusionsfähigkeit besitzen, wie Salicylate, Bromide, verschiedene Farbstoffe usw., vom Liquor ins Nervengewebe gelangen, und wir können sie schon nach einigen Minuten nach ihrer intravenösen Einspritzung sowohl im Liquor wie auch in den Nervenelementen nachweisen. Es wurde angenommen, daß die Stoffe, welche nicht in den Liquor gelangen, für das ZNS. indifferent sind, dagegen sind diejenigen, welche den Liquor passieren, die Bestandteile der normalen Gewebsflüssigkeiten. Diejenigen Stoffe, welche zwar in den Körperflüssigkeiten vorkommen, trotzdem aber in den Liquor

---

\*) Vortrag, gehalten am 17. Mai 1926 in der Psych.-Neurol. Sektion.

und so auch in die Nervenelemente eindringen, sind solche, welche die normalen Elemente der Säfte ersetzen können. Solcher ist das Brom, welches das Chlor aus dem Organismus verdrängt und es ersetzen kann, ohne den Organismus zu schädigen. Die das ZNS. schützende Einrichtung wurde meningeale Permeabilität bezeichnet. Die Permeabilität bezieht sich einerseits auf das Strömen vom Blute dem Liquor zu, andererseits auch umgekehrt. Wir können nämlich beobachten, daß auch die intraventrikulär oder subarachnoideal eingespritzten Stoffe zur schnellen Ausscheidung geeignet sind, d. h. die Permeabilität ist ein reversibler Vorgang. Anders gestalten sich aber die Verhältnisse, wenn ein Glied der Barriere, z. B. die Hirnhäute, pathologisch verändert ist und infolgedessen die Permeabilität gesteigert oder vermindert wird. Wenn die Durchlässigkeit der Meningen gesteigert wird, können vom Blute aus toxische Agenzien in das ZNS. gelangen und dessen pathologische Schädigung verursachen. Das anatomische Substrat der Permeabilität festzustellen, ist fast unmöglich, und die vielen auf diesem Gebiete angestellten Versuche haben unser Wissen in dieser Frage kaum vorwärts gebracht. Die Physiologen und Histologen halten den Plexus chorioideus, die Glia, die cerebromeningealen Capillaren, bzw. dessen Endothel, ferner das ventrikuläre Ependym, die Pia, andre wieder sämtliche dieser Faktoren für den physiologischen Komplex, der den Austausch zwischen Blutstrom und Nervensystem vermittelt, und der allgemein als Barriere bezeichnet wird. Diese Abwehrvorrichtung scheint nicht nur an ein einziges Gewebe gebunden, sondern es beruht auf dem Zusammenarbeiten verschiedener Zellkomplexe, und bei normalen Verhältnissen bildet es eine undurchlässige Sperre zwischen Blut und ZNS. Diese Barriere verhindert das Eindringen toxischer Stoffe in die Ganglien und Axonen. Eben die meningealen Entzündungsvorgänge beweisen es, daß z. B. die Plexuszellen nicht als einziger elektiver Filter aufgefaßt werden können, da die Tatsachen dagegen sprechen. Wir müssen uns in dieser Frage an die Meinungen von *Stern* und *Gautier* anschließen — die auch von *Monakow* vertreten werden —, daß funktionelle Synergie diesen Elementen die Permeabilität sichert. Betrachten wir also die einzelnen Komponente dieser Zusammenarbeit.

a) *Plexus chorioideus*. Den Begriff der *Plexuspermeabilität* treffen wir zuerst bei *Schmorl* an, der aber seine Versuche an Leichen vollzog. Somit ist ihre Beweiskraft voraus nicht unanfechtbar. *Mestrezat* schreibt im Jahre 1911 in seiner Diskussion mit *Cathelin* (*Les phénomènes de perméabilité meningeé*): . . . La perméabilité est une magnifique documentation de l'électivité de filtration de plexus. A l'état physiologique, toute perméabilité de dehors en dedans doit être rapporté aux plexus. La perméabilité de dedans en dehors utilise par contre les voies naturelles d'écoulement du liquide céphalorachidien . . . sous que la perméa-

bilité d'aucune membrane ait à intervenir". Es ist zu erwähnen, daß *Cathelin* die Gehirnhäute in jedem Falle als impermeabel betrachtet. Aus *Goldmanns* Untersuchungen geht hervor, daß nach intravenöser Injektion von Trypanblau der Plexus stark gefärbt wurde, dagegen gelangte der Farbstoff nicht in das Nervengewebe. *Kafka* fand dasselbe bei Anwendung von Uranin und betonte zugleich die große Bedeutung des Plexusendothels im Falle, wenn Antikörper in den Liquor eindringen. *Morowka* untersuchte den Plexus chorioideus von Normalen, Paralytikern, Manisch-depressiven, senil Dementen, Schizophrenen, Epileptikern und fand Hypersekretion des Endothels und Anhäufung von Fett und Chromatinkörner. Er fand oft die Acidophylie des Endothels, fibröse Veränderungen, bindegewebige Wucherung, Cholesterinanhäufung, kalkige Degeneration, Epithelnekrosen und andere patho-histologische Veränderungen. Die beschriebenen Veränderungen waren am prägnantesten bei der Paralyse zu finden. Bei senil Dementen fand er im Endothel neben Acido, basophyl, ferner Lipoidkörnchen, Zell- und Bindegewebsverarmung. Im Falle alkoholischer Erkrankungen waren Chromatopyknose und Lipoidverarmung auffallend. Im Falle von Melancholie sowie in manischen Zuständen waren Eosinophylie, fettige Degeneration des Epithels zu finden. Bei der Epilepsie waren die Epithelzellen fettig degeneriert und die Gefäßendothelien und perivasculäre Bindegewebe zeigten eine tiefgreifende pathologische Alteration. Wenn wir annehmen, daß die Plexuszellen bei der Liquorausscheidung teilnehmen — und in dieser Hinsicht können wir keinen Zweifel hegen — ferner, daß sie den Liquor derart filtrieren, daß die Zusammensetzung der Lumbalflüssigkeit beständig bleiben soll, daß sie die toxischen Stoffe ausscheidet, die liquoreignen Stoffe absorbiert, die intermediären Stoffwechselprodukte des ZNS. eliminiert, dann müßten wir bei den meisten Psychosen pathologische Schwankungen in der Permeabilität vorfinden, auch in jenen Fällen, wo wir es nach dem Stande unseres heutigen Wissens gar nicht vermuten und nach den bekannten histologischen Befunden gar nicht erwarten. Nach *Shaios* Untersuchungen sind die Plexuszellen gegen pathologische Schädigungen sehr widerstandsfähig, doch sind Bindegewebssklerose und Gefäßveränderungen ziemlich häufig. Die Aufblähung der Epithelzellen folgt erst nach der Lockerung des Bindegewebes. Es ist wichtig, daß der genannte Autor die Schutzwirkung des Plexus in Abrede stellt. *Taft* fand, daß bei der Paralyse die Gefäße und Plexus häufig obliteriert sind, das perivasculäre Bindegewebe wuchert, hingegen bleiben die ependymalen Elemente unverändert. Mit Recht stellt Verfasser die Frage, wie die Plexuszellen Liquor zu sezernieren imstande sind, da doch die Funktion der Gefäße ausgeschaltet ist. *Hinrichsmeyer* fand im Falle einer Ventrikelycyste, daß die Resektion des Plexus chor. lat. die erhöhte Liquorsekretion be-

deutend verminderte. Nach seiner Ansicht spielt der Fall die Rolle eines Experimentum crucis und beweist die sezernierende Tätigkeit der Epithelzellen. *Monakows* biochemische Auffassung — die Schutzwirkung des Plexus gegenüber toxischen Substanzen — hat *Kitabayashi* nicht bestätigen können. Er fand in 8 Fällen von Schizophrenen und teilweise Normalen Plexen, daß in normalen sowie pathologischen Fällen gleichfalls schwere degenerative Veränderungen zu finden sind und daß nur die Plexen der Neugeborenen davon frei sind. Er unterschied drei Gruppen degenerativer Prozesse, und zwar folgende: a) Veränderungen interstitieller, perivasculärer, mesodermaler Herkunft; b) Alterationen in glandulären, ependymalen Geweben; c) in den ektodermalen Gebilden. Nach seiner Ansicht wären bei schizophrenen Prozessen keine typischen bzw. spezifischen Veränderungen nachweisbar. *Monakow* nimmt außer diesen drei Hauptgruppen noch als die vierte die dysgenetische an, welche durch äußerst feine Flimmerhaare des Epithels und durch die Hypoplasie der Ventrikels gekennzeichnet wäre. Jene Veränderungen stünden in genetischen Zusammenhang mit der Hebephrenie. Aus *Zangers* Untersuchungen ausgehend — laut denen der Plexus chorioideus gegen die toxischen Einwirkungen auf das ZNS. als protektive Membran aufzufassen wäre, möchte *Monakow* die Theorie aufstellen, daß die Schizophrenie durch die Insuffizienz dieser protektiven Membran bedingt wäre. Zur Unterstützung dienten die histopathologischen Befunde der Plexen von Schizophrenen. *Monakow* betrachtet den Plexus als wichtige Schutzvorrichtung, die zur Erhaltung der konstanten Zusammensetzung der Spinalflüssigkeit dient, dabei spielt er eine wichtige Rolle in nutritiven, pathologischen und Entwicklungsvorgängen. Zusammenfassend können wir sagen, daß nach *Monakows* Auffassung der Plexus als wichtiges Abwehrsystem betrachtet werden muß, welches Toxine zerstört und dessen Eindringen in die Ganglien verhindert. Der beschädigte Plexus wäre danach gleichbedeutend mit der Schädigung des ZNS. Demgegenüber hat *Imamura* bewiesen, daß im Plexus von Erwachsenen circumsripte Sklerosen vorhanden sein können, die regressiven Metamorphosen entsprechen. In den Plexuszellen können wir oft bedeutende Veränderungen antreffen, ohne die geringsten Zeichen einer Psychose. Diese Veränderungen können also als Involutionerscheinungen aufgefaßt werden. *Yoshimura* fand gleichfalls viele Veränderungen im Endothel. *Giaccia* und *Scaglione* berichteten über celluläre Einschlüsse. Bei gleichen Krankheitszuständen beschrieben verschiedene Autoren bald Mikro-, bald Makropoplexie. In encephalitischen Erkrankungen sind bisher keine bedeutenden Veränderungen der Plexuszellen beschrieben worden. *Mott* hält den Plexus für ein Organ von innerer Sekretion. Nach der Auffassung vieler Forscher wird das Gehirn durch den vom Plexus sezernierten Liquor

ernährt. *Monakow* hat sogar jene Ansicht ausgesprochen, daß die intakte Funktion des Plexus eine Vorbedingung für das instinktive und Gefühlsleben wäre, weil, wenn die Gehirnrinde und die tieferen cerebralen Gebiete mit entsprechend zusammengesetztem Liquor nicht ernährt werden, dann können wir pathologische Äußerungen obengenannter psychischen Funktionen beobachten. Welche ungelöste Frage die Plexusphysiologie ist, geht aus *Zalkas* histologischen Untersuchungen klar hervor. Er konnte zeigen, daß parallel mit dem fortschreitenden Alter die Veränderungen des Plexus immer häufiger vorzufinden sind. In 43 untersuchten Fällen fand er oft Psammome, Bindegewebssklerosen, hyaline Entartung, circumsripte und diffuse Veränderungen usw. Seiner Meinung nach ist die Unterscheidung von normalen und sklerotischen Plexen fast unmöglich. Sklerotische Veränderungen treten schon im 41. Lebensjahr auf. Die Veränderungen, die mit dem Alter auftreten, sind mannigfaltig, und die bei verschiedenen Gehirnerkrankungen vorgefundenen Veränderungen sind gewöhnlich nicht pathognomonisch, sondern Alterserscheinungen. *Zanger* ist im vollen Rechte, wenn er behauptet, daß das Gehirnmembranproblem viel komplizierter sei, als es die meisten Forscher in den schematischen Vorstellungen erblicken mochten. Um zu zeigen, mit welchem Vorbehalt die ganze Frage zu behandeln sei, will ich nur einen Fall anführen: Nach *Siengaliewitz* ist das Leuchtgas meningotrop, hingegen das Neosalvarsan plexotrop. Warum? Welche Beweise sprechen dafür, daß diese Mittel wirklich so wirken? Zu diesem Komplex möchte ich noch hinzufügen, daß *Dujardin* vom Grade der Permeabilität sogar weitgehende prognostische und diagnostische Schlüsse ziehen möchte. Nach *Hauptmann* wäre der Plexus als das anatomische Substrat der Permeabilität zu erblicken. Er soll größeren nutritiven und entwicklungsregelnden Einfluß haben, als wir bisher geglaubt haben. Nach *Hauptmanns* Auffassung müßten wir den Liquor als eine durch den Plexus sezernierte Lymphe betrachten, welche vom Ventrikel gegen die Hirnoberfläche strömt und unterwegs mit sämtlichen cerebralen Elementen in Berührung kommt. Daraus folgt, daß jedwede Veränderung in Zusammensetzung des Liquors tiefgreifende Veränderungen des ZNS. hervorruft. Daß diese Strömung tatsächlich stattfindet, geht aus *Lina Sterns* und aus den Untersuchungen amerikanischer Forscher hervor. Von den Ventrikeln strömt der Liquor, sämtliche Zellen des Gehirns durchtränkend, in die Subarachnoidealräume, dann gelangt er in die Zysternen und vermischt sich endlich mit der Spinalflüssigkeit. Farbversuche beweisen, daß die geschilderte Strömung auch in entgegengesetzter Richtung stattfinden kann. Diese Tatsache muß bei Permeabilitätsuntersuchungen berücksichtigt werden. *Hauptmann* betont, daß außer den Plexuszellen auch das Gefäßendothel die Membrana gliae limitans perivascularis, das Ventrikelependym usw.

in Betracht gezogen werden muß. In aller Kürze habe ich jene Experimente erwähnt, welche die Rolle der Plexuspermeabilität beleuchten möchten, jedoch muß betont werden, daß bisher in der Frage nichts Sichereres festgestellt wurde und daß bejahende und verneinende Resultate in gleicher Zahl vorliegen.

b) Meningeale Permeabilität. Die Zahl der Anhänger der meningealen Permeabilität — in sensu strictiori — ist keineswegs geringer, als die der Plexuspermeabilität. Wir müssen gestehen, daß viel und triftige Gründe auch für diese Auffassung sprechen. Anstatt der meningealen Permeabilität wird oft auch die Benennung Barriere gebraucht. Wir wissen, daß unter normalen Verhältnissen die Meningen undurchlässig sind, während sie im Falle von meningealen Entzündungen durchlässig werden, so daß gewisse Substanzen in die Spinalflüssigkeit gelangen können. Auf Grund von *Dujardins* Untersuchungen wissen wir, daß in der Lumbalflüssigkeit die Albumine, Globuline, Alexine, Fibrinogen usw. sich vermehren können. Die hämatogen entstandenen Schutzstoffe können die Barriere passieren, und zwar sehr leicht im Falle ausgedehnter entzündlicher Alteration der Meningen. Nach *Dujardins* Erfahrungen ist die Permeabilitätssteigerung bei Lues cerebri nicht allzu groß, hingegen kann sie im Falle der Paralyse beträchtliche Höhen erreichen. *Dujardin* glaubt, daß Tabes und cerebrospinale Lues sich von der Paralyse durch den Permeabilitätsindex unterscheiden läßt, was sich auch im Antikörpergehalt der Spinalflüssigkeit kundgibt. *Schleißner* fand in 50 Fällen von tuberkulöser Meningitis positive Hämolyssinreaktion und glaubt er deshalb, daß die Abnahme der Hämolyssinindex ein Zeichen der klinischen Besserung wäre. Die genannte Reaktion fiel in sämtlichen Fällen von Meningitis serosa negativ aus, und dasselbe gilt für die Fälle von Encephalitis, Chorea, Epilepsie, Diplegia spast. usw. Hier ist am Platze zu erwähnen, daß *Kafka* in Fällen von I. und II. Lues positive Hämolyssinreaktionen beobachteten konnte. Nach *Targowla* und *Peyre* können wir in der Diagnose der Paralyse den *Dujardinschen* Index nur dann verwerten, wenn dieser höher ist als  $1/10$ . Für eine wahre Verteidigerin der wirklichen meningealen Permeabilität gilt *Zylberlast-Zand*, die im Aufsatze, betitelt „Role protecteur de la pie-mère et des plexus choroides“ folgenden Gedankengang entwickelt. Dem ZNS. fällt im Organismus eine besondere Rolle zu, die in die Haut oder in Blutstrom injizierten Stoffe — seien sie therapeutischer oder toxischer Herkunft — gelangen infolge der Schutzwirkung nicht, oder nur in geringen Mengen, in die nervösen Elemente. Zwar hielten *Kafka*, *Sicard*, *Rothlin*, *La Valle* und andere diesen Mechanismus als durch die Meningen bedingt, doch entbehren ihre Auseinandersetzungen jeder Beweiskraft. Nach *Schmorl* unterscheiden sich voneinander Lumbal- und Ventrikularflüssigkeiten hauptsächlich im Globulingehalt, dessen

Grund darin zu suchen wäre, daß in der Höhe des Plexus Globuline in den Liquor nicht hineingelangen können. In Fällen, wo Lumbal- und Ventrikularliquor keine Verschiedenheit an Globulingehalt aufweisen, wurde die Erkrankung des Plexus angenommen. Es gibt jedoch Fälle, wo der Unterschied fehlte und der Plexus trotzdem als intakt sich bewies. Wir müssen also die Barriere anderswo suchen und nach Autors Meinung entspricht diese Stelle den Meningen. Für die wahre Permeabilität bezeichnet *Mestrezat* die „perméabilité choroidien“ und wendet sich scharf gegen die rein meningeale Auffassung. Im Jahre 1913 zeigte *Goldmann* mittels vitaler Färbung, daß die Meningen und Plexus gleichfalls impermeabel sind. Mit schwangeren Versuchstieren experimentierend, konnte er weder im ZNS der Mutter, noch in dem des Fetus Farbstoff nachweisen, hingegen färbte sich die Placenta und der Plexus chorioideus beiderseits gleichfalls stark. Von diesen Ergebnissen ausgehend, dachte *Goldmann*, daß dem Plexus eine elektive Schutzwirkung zufällt. Nach *Zylberlast-Zand* beweisen aber die angeführten Experimente die Plexus-schutzwirkung noch nicht, weil, solange die Placenta von ganzer Menge des mütterlichen Blutes durchströmt wird, passiert das Blut nur zum kleinen Teil das ZNS. Verfasserin polemisiert mit den die Plexustheorie verteidigenden *Frazier*, *Stern* und *Gautier*, *Goodsmit*, *Winkler* usw., welche behaupten, daß die in den Liquor gelangenden Stoffe von dem Plexus, Ependym und Glia aufgenommen werden, und eben darum sind diese Elemente für das Substratum anatomicum der Barrière protectrice anzusehen. Nach *Stern* und *Rothlin*, weiterhin nach *Monakows* Meinung wirkt das in die Kleinhirnsubstanz unmittelbar eingespritzte Curare nicht so schnell und intensiv, als das in die IV. Kammer gespritzte. *Zylberlast-Zand* erklärt im letzten Falle die fulminante Wirkung des Curare aus der Nähe der lebenswichtigen Zentren und lehnt die Auffassung ab, daß die Wirkung von dem Liquor aus entfaltet wäre. Nach *Zylberlast-Zand* verliert die Plexuspermeabilität bei strenger Kritik an Bedeutung. Verfasserin kann die Meinung verschiedener Autoren nicht teilen, daß das Plexusepithel das intravenös verabreichte Trypanblau zu absorbieren fähig wäre, und weist auf zahlreiche eigene negative Ergebnisse. Sie meint, daß die Gefäße des Plexus und die des Rückenmarkes von der Norm abweichen, da nach *Obersteiners* Schildereiung die Gefäße des Plexus zwar großes Lumen besitzen, doch stimmen die Gefäßwände mit denen der Capillaren überein. *Testut* schreibt den in das Rückenmark hineinziehenden Gefäßen capilläre Eigenschaften zu. Autorin wandte für Vitalfärbung Trypanblau, Tusche, Zinnober usw. an. Nach Resektion des Plexus verursachte sie die Läsion der Pia mittels Lappenbildung, Verletzung oder starke lokale Abkühlung. Bei den Versuchstieren (2 Kaninchen, 2 Hunde, 4 Affen) verursachte die Entfernung des Plexus gar keine Krankheitserscheinungen, und somit

wurde die Behauptung, daß der Plexus lebenswichtig sei, völlig gestürzt. Nach Entfernung des Plexus gelangten fremde Stoffe nicht ins Nervengewebe, hingegen bei Verletzung der Pia drangen die genannten Stoffe leicht in das ZNS. ein. Auf Grund der interessanten Ergebnisse faßt Verfasserin ihre Resultate folgend zusammen: 1. Das Plexusepithel übt gegen fremde Substanzen keine Schutzwirkung aus. 2. Die schützende Wirkung ist an die Pia gebunden. 3. In der Pia sind die Histiocyten jene spezifischen Zellen, die die vitalen Farbstoffe resorbieren. Diese Zellen werden hauptsächlich neben den Arterien gefunden. Zusammenfassend schreibt sie so: „En resumé, nous pouvons dire que la pie-mère avec ses histiocytes représentant pour nous le substratum anatomique de la barrière protectrice du tissu nerveux“.

c) Vasculäre Permeabilität. Ein Teil der Verfasser bringt das Ependym, die Glia und das Endothel der Gefäße mit der Permeabilität in kausale Beziehung. *Zanger, Schlopfer, Sicard, Goldmann* fanden in dem Blutstrom injiziertes Methylenblau, Trypanblau im Plexus und in den arachnoidealen Räumen. *Wislocki und Putmann* in dem Ependym, doch die Gehirnsubstanz blieb in jedem Falle ungefärbt. Nach *Stern* gelangen schädlich wirkende Agenzien nur dann in das ZNS., wenn sie den Plexus ch. und das Ependym passieren können. Die in die Ventrikel direkt eingespritzten toxischen Substanzen verursachen den Tod des Versuchstieres. Nach *Stern* werden Jod, Salvarsan, Ferrocyanüre, Uranin, Trypanblau vom Plexus zurückgehalten, hingegen brechen Brom, Salicyl, Pikrinsäure, Morphium, Adrenalin, Santonin usw. die Liquor-Blutschranke durch und gelangen ins Gehirn, wo sie chemisch nachweisbar sind. Nach *Goodsmits* Auffassung soll auch die glöse Grenzmembran für physiologische Abwehr dienen. *De Toni* spritzte in den IV. Ventrikel von Versuchshunden Jodnatrium ein und bestimmte mittels der Kalomel-Bindehautreaktion die Absorptionsdifferenz zwischen der subcutanen und intraventrikulären Applikation. Ähnlichen Untersuchungen unterzog er zwei gesunde und zwei an tuberkulöser Meningitis leidende Kinder. Die Ausscheidungsdauer betreffend konnte er erhebliche Differenzen nicht beobachten. In den Lumbalsack von Hunden spritzte er Kalomel — in der Form einer feinen Emulsion — ein, gleichzeitig wurde auch subcutan Jodnatrium eingespritzt. Nach kurzer Zeit wurde die Sektion vorgenommen und dabei festgestellt, daß das Kalomel sich in Jodquecksilber umwandelte. Daraus folgt, daß die Meningen auch unter normalen Verhältnissen durchgängig sind. Nach *Halburtons* Untersuchungen werden die fremden Stoffe aus den Zysternen rasch, aus dem Lumbalsack verzögert ausgeschieden. Nach *Weichbrodt* und *Biling* hängt die Nachweisbarkeit dieser Stoffe davon ab, wie rasch sie aus dem Liquor ausgeschieden werden. Nach *Weichbrodt* hängt die Permeabilität von der Quantität der zur Resorption gelangen-

den Stoffe ab, so von dem Arsen; Salicyl geht in großen Dosen durch. Die vom Blute rasch ausgeschiedenen Stoffe können den Liquor nicht passieren, hingegen jene, welche lange im Blute kreisen, können auch in den Liquor übergehen. Hier erwähne ich, daß *Walter* im Falle hochgradiger Anämie eine enorm gesteigerte Permeabilitätserhöhung fand. Nach *Biling* soll die Verbindung zwischen Blut und Liquor für corpusculäre sowie gelöste Substanzen frei sein. Bei entzündlichen Vorgängen des ZNS. ist der Durchgang bedeutend erleichtert. Nach Joddarreichung können wir Jod im Liquor nicht nachweisen, weil die Ausscheidung des Jodes sehr rasch vor sich geht. Wenn aber organisches Jod gegeben wird, können wir das Jod auch im Gehirne vorfinden. Die Undurchlässigkeit für Jod scheint daher nur relativ zu sein. *Bilings* Aufsatz referierend bemerkt *Walter*, daß die Ergebnisse nicht unanfechtbar sind, weil beim Bearbeiten des Gehirnes aus den Gefäßen und Bindegewebe Jod in das Untersuchungsmaterial gelangen kann. Nach *Yerwell* soll Uranin in der Dose von 0,03 g nicht in den Liquor übergehen, hingegen bei Meningitiden — per os oder intramusculär angewendet — verursacht es in der Spinalflüssigkeit Fluorescenz. *Francziszek Walter* dosierte 25 Hautkranken Fluorescein-Natrium (Uranin) und beobachtete, daß innerhalb  $1\frac{1}{2}$ —7 Stunden im Urin Fluorescenzerscheinung entstand. Dasselbe gilt für Lues I., II., und III. Manche Autoren bedienten sich zu Permeabilitätsuntersuchungen der Hämolsinreaktion. *Castan*, *Laborde* und *Riser* versuchten dadurch den Sitz der Permeabilität festzustellen, daß sie in verschiedenen Höhen fraktionierte Liquorextraktionen vornahmen (in Portionen von 3 cm<sup>3</sup>). Die erste Portion stammte vom lumbo-sacralen, die letzte von ventrikulärem Liquor (in der Höhe des Plexus). Vorher gaben sie den Versuchstieren Harnstoff. Sie fanden, daß in sämtlichen Portionen fast die gleichen Mengen von Ureum nachzuweisen war. Davon folgt logisch, daß das Ureum in jedem Segmente übergegangen ist, d. h. die Durchlässigkeit ist von der Nähe des Plexus unabhängig. Der durch Suboccipital- und Lumbalpunktion gewonnene Liquor zeigte die gleichen Mengen von Ureum. Wenn sie unterhalb der Zysterna cerebellomedullaris den Duralsack unterbanden und isolierte Punktionen vornahmen, fanden sie oberhalb und unterhalb der Ligatur die gleichen Mengen von Harnstoff. Die Autoren meinen, daß die Permeabilität mit den Gefäßen und namentlich mit den Capillaren in Zusammenhang steht und sprechen deshalb von vasculärer Permeabilität. Sie konnten weiterhin zeigen, daß neurotrope, nicht toxische, isotonische Substanzen im Liquor mikrochemisch nachweisbar sind; sie können ins Nervenparenchym eindringen, jedoch bleiben sie immer in der Nähe des perivasculären Gewebes. Wenn man verschiedene Substanzen, Methylenblau, Trypanblau, Ferrumammoniumcitrat und Ferrocyanid, direkt ins Cavum subarachnoideale einspritzt,

wird das Nervengewebe kaum imbibiert. Im Falle die Injektion lumbal vorgenommen wird, dann werden die hinteren und vorderen Wurzeln gleichmäßig imprägniert, hingegen bleibt die weiße Substanz fast intakt; am Rande der grauen Substanz — entsprechend den Gefäßen — wird eine imprägnierte Schicht beobachtet (gaines perivasculaires). Wenn die Injektion in der Höhe der Cortex vorgenommen wird, dann färben sich die tangentialen Fasern, hingegen bleiben die großen Pyramidenzellen unberührt. Die ventrikulär oder subarachnoideal eingespritzten Substanzen werden bald von den pialen Gefäßen ausgeschieden; die intraparenchymatos verabreichten Stoffe verweilen infolge langsamer Ausscheidung lange im Nervengewebe, weil dort die Liquorzirkulation sehr langsam vor sich geht. Das beweist: die Imprägnation des Nervengewebes soll ein passiver Vorgang sein. Die Imprägnation stellt ein rein physikalisches Geschehen dar und unterscheidet sich von der postmortalen Imbibition gar nicht. Die passive Imbibition geschieht immer im perivaskulären Gewebe, und sie steht mit der Menge des Farbstoffes, mit der Zeit der Berührung und mit der Fläche, auf welcher der Farbstoff mit den Zellen in Berührung kommt, in Proportion. So erklärt sich die Tatsache, daß hauptsächlich die weiße Substanz des Rückenmarkes, die oberflächlichen bulbären Kerne, die Wurzeln des Rückenmarkes jene Teile des ZNS. bilden, die in erster Reihe von in den Liquor gelangten toxischen Stoffen zu leiden haben. Neurotrope Stoffe, wie z. B. Diäthylamine, Somnifen, Allylisopropylsäure usw. intravenös eingespritzt, gelangen plötzlich ins ZNS., was sich durch den plötzlichen Eintritt des Schlafes kundgibt. Es wäre schwer zu verstehen, daß diese Narkotica erst in den Liquor gelangen müssen, um ihre Wirkung auf das ZNS. entfalten zu können. Wir können also annehmen, daß die Gefäße den Zutritt fremder Elemente in den Liquor verhindern. Die Gefäßwand stellt nicht eine einfache Membran dar, sie ist ein Schutzorgan des osmotischen Gleichgewichtes, des Austausches und ist für gleichen Substanzen spezifisch permeabel oder undurchlässig. Es soll erwähnt werden, daß Spatz gleichfalls für den Sitz der Permeabilität das Gefäßendothel anspricht.

Betrachten wir jetzt die Gefäßwand, inwiefern sie für die Permeabilität in Betracht gezogen werden kann.

*Anitschkow* wies nach, daß nicht nur die Kontraktibilität und Elastizität der Gefäße deren alleinige Eigenschaft ist, sondern als weiterer Faktor die Permeabilität noch dazukommt. Als weitere Eigenschaft der Gefäßwandungen muß noch die Tendenz zur Imbibition hervorgehoben werden, was *Petroff* mittels Trypanblau nachweisen konnte. Es ist auffallend, daß diese Eigenschaft den Venen noch in höherem Maße zukommt. Die Strömung erfolgt vom Lumen aus gegen die Adventitia, und das Endothel ist sogar für Lipide durchgängig. Nach

*Glasumoff* soll an einigen Stellen die Durchlässigkeit sogar gesteigert sein. Unter pathologischen Verhältnissen kann die Permeabilität der Gefäße erhöht oder vermindert sein. *Solojeus* Untersuchungen hatten gezeigt, daß die artifiziell geschädigten Gefäßwände die Lipoide durchlassen. Wir sehen also, daß die vasculäre Permeabilität auch von physiologischem Gesichtspunkte nicht abgelehnt werden kann. Sämtliche Zellen des Organismus nehmen an dem Stoffwechsel teil, sie nehmen aus ihrer Umgebung gelöste Substanzen auf und geben solche den benachbarten Elementen ab. Aus *de Wries'* und *Pfeiffers* grundlegenden Untersuchungen geht es klar hervor, daß die Zellmembranen der Pflanzen für die meisten Stoffe nur in geringem Grade permeabel sind, für die vitalen Stoffe am wenigsten. Daß wir im Organismus nicht überall die identischen Permeabilitätsbedingungen vorfinden, schließen wir daraus, daß in verschiedenen Gewebssäften dieselben Stoffe in verschiedener Konzentration vorhanden sind. Der Permeabilitätsgrad der Membranen zeigt auch unter physiologischen Verhältnissen große Schwankungen. Der vasculären Theorie möge am ehesten entsprechen, daß bei der Paralyse die Spirochäten eine perivasculäre Anhäufung zeigen. *Braun* fand bei meningealen Reizerscheinungen Arsen im Liquor (Salvarsanbehandlung). Durch die vasculäre Theorie können die Farbversuche von *Goldmann*, *Marinesco* und *Draganescu*, *Marinesco* und *Minea*, weiterhin von *Lafora* erklärt werden. Nach intralumbal unternommener Trypan- und Methylenblaueinspritzung wurden die Wurzeln des Rückenmarkes, die Gebilde der Gehirnbasis, die *Nervi optici*, die Gehirnconvexität, die Meningen, das Bindegewebe, die Gefäße und die Glia gleichfalls homogen gefärbt. Meiner Ansicht nach sprechen diese Resultate für eine passive Imbibition. Quecksilber und Wismutverbindungen dringen nie in den Liquor ein. Die Anhänger der meningealen Permeabilitätstheorie bringen vor, daß die intravenöse Behandlung der epidemischen Genickstarre erfolglos ist und Erfolg nur von der lumbalen Behandlung zu erwarten wäre. Ob diese Behauptung wirklich stichhaltig sei, mag dahingestellt werden. *Dandy* und *Blackfan* fanden, daß Fremdkörper von den meningealgefäßen absorbiert werden. *Salomon* schreibt der lokalen Absorption eine Bedeutung zu. Autore haben bei intravitaler Berlinerblaubildung den Farbstoff im Lumen der Gefäße fixiert vorgefunden. Bei intraventrikulärer Applikation drang der Farbstoff nicht in die Nervenelemente ein, bei subarachnoidealer Anwendung aber färbte sich nur die unmittelbare Umgebung, welche mit dem Farbstoff in enge Berührung kam. Das Eindringen des Farbstoffes ist neben den Gefäßwandungen zu beobachten. Die gefärbten Streifen sind dabei sehr charakteristisch. Die Geschwindigkeit der Absorption hängt weiter von dem Blutdruck ab. In den Ependymzellen wurde oft Farbstoff vorgefunden.

Wir sehen also, daß der Begriff der meningealen Permeabilität seiner Benennung nicht entspricht. Obzwar die Mehrzahl der Autoren den Plexus als Sitz der Permeabilität ansieht, gibt es Meinungen, nach welchen das Gehirnparenchym an und für sich ein Schutzorgan bildet. Es ist bis jetzt noch nicht bekannt, ob der Liquor ein Filtrat oder ein Transsudat sei. Nach *Fleischmann* können verschiedene Stoffe — wie bei der Gelbsucht das Urobilinogen —, falls sie im Serum in erhöhter Konzentration vorhanden sind, sogar bei normalen Permeabilitätsverhältnissen in dem Liquor erscheinen. Das entspricht auch meinen Erfahrungen. Wenn wir vom anatomischen Substrat der Permeabilität absehen, können wir das Eindringen fremder Substanzen in den Liquor nach *Goldmanns*, *Sterns* und *Gautiers* Untersuchungen folgend vorstellen: Toxische Substanzen üben aufs ZNS. schädliche Wirkungen nur dann aus, wenn sie aus dem Blute in den Liquor gelangen können. Die neurotropen Substanzen sollen eben diejenigen sein, welche die Barriere leicht passieren. So können wir auch das Eindringen der intermediären Stoffwechselprodukte vorstellen. Da aber sämtliche Experimente auf Tierversuchen fußen, kann man die Resultate nicht ohne weiteres in die menschliche Pathologie übertragen. Es scheint das eine sicher zu sein, daß eine jede Zelle des ZNS. vom Liquor durchtränkt wird und eine jede Veränderung in der Zusammensetzung des Liquors schädliche Wirkungen auf die Funktion des ZNS. entfalten kann. Von *Goldmanns* Untersuchungen erfuhren wir, daß das intravenös eingespritzte Trypanblau von den Plexuszellen absorbiert wird, hingegen bei intraspinaler Injektion das Nervensystem gefärbt wird. *Spatz* und *Hauptmann* gaben Kaninchen intrazisternöse Farbstoffinjektionen und konnten feststellen, daß am intensivsten die Gebilde der Basis cerebri, Bulbus olfactorius, Sehnerv, Mittelhirn, Oblongata und Ammonhörner gefärbt wurden, während die Convexität und die übrige Gehirnsubstanz nicht gefärbt wurde. Im Rückenmark zeigten die hinteren Wurzeln und Substantia gelatinosa die intensivste Färbung. Nach *Hauptmann* sollen diese Farbstoffversuche die Histogenese der Tabes und Opticusatrophie hinreichend erklären. Nach *Hauptmanns* Auseinandersetzungen wäre die Tabes durch allgemeine, vom Liquor vermittelte Intoxikation und nicht von lokalen Spirochätenansiedlungen zu erklären. Die Tinktion des Mittelhirnes möge als Erklärung der toxogenen Pupillenstarre dienen. Die verschiedenen und von vielen Autoren ausgeführten Untersuchungen mit Pyramidon, Diuretin, Äsculin, Urotropin, Aceton, Chloroform, Alkohol, Dextrose, Trypaflavin, Eucupin und mit verschiedenen Farbstoffen gaben keine einschlägige, sondern sehr differente Resultate. Die erwähnten Divergenzen auszuschalten, hatten einige Autoren angenommen, daß die Permeabilität unter physiologischen Verhältnissen und auch endogenerweise eine

Veränderung erleiden kann. *Heilig* und *Hoff* fanden, daß die Permeabilität am ersten Tage der Menstruation 10 mal so hoch ist wie unter normalen Verhältnissen. Diese Erhöhung pflegt erst vom dritten Tage ab allmählich zurückzugehen. *Hauptmann*, auf Grund der Erhöhung der Permeabilität bei Menstruierenden in Betracht, daß während der Periode der Wert des Blut- und Liquorzuckers steigt, möchte die nervösen und psychischen Störungen der Menstruierenden mit der erhöhten Permeabilität in Einklang bringen. Für die Intoxikationstheorie spricht *Walters* Beobachtung, daß in urämischen Zuständen die Permeabilität erhöht ist. Mein diesbezüglicher Fall wies aber normale Permeabilität auf. *Hauptmann* schlug vor, das Salvarsan in Urotropin — in diesem permeablen Stoffe — zu lösen, daß dadurch das Salvarsan leichter ins ZNS. gelangen könne. Er schlägt vor, bei Krankheiten, wo wir therapeutische Agenzien ins ZNS. bringen wollen, eine künstliche Permeabilitäts erhöhung zustande bringen. Nach *Stern* und *Gautier* sind jene Stoffe, welche auf das ZNS. direkt einwirken können, im Liquor immer nachzuweisen. Sie wirken intralumbal gegeben viel intensiver, als intravenös angewendet. Die subarachnoideal gegebenen Stoffe dringen nur in dem Falle ins ZNS. ein, wenn sie vorher im Kammerliquor erscheinen. Nach genannten Autoren ist also das Hauptkriterium der Einwirkung auf das ZNS., ob sie im Liquor erscheinen oder nicht.

Die Permeabilität kann normal, erhöht oder vermindert sein. Wir kennen laut *Sterns* Untersuchungen Stoffe, die die Permeabilität in positiver oder negativer Richtung zu beeinflussen imstande sind. Die Permeabilität fand man bei Tierversuchen durch Diphtherie und Tuberkulose-toxine erhöht, durch Alkohol und weniger intensiv durch Morphium vermindert, was nach *Hauptmanns* Auffassung die Angewöhnung genannter Gifte erklären könnte. *Hauptmann* denkt bei der Genese der symptomatischen Psychosen auf die Rolle der erhöhten Permeabilität und will die permeabilitätsverringende Wirkung des Arsens therapeutisch ausnützen.

Der Frage, die Permeabilität aus pathologischem Gesichtspunkte zu prüfen, standen früher große Schwierigkeiten entgegen, da eine verlässliche quantitative Methode nicht zur Verfügung stand. Bisher war nur so viel bekannt, daß manche Stoffe in den Liquor übergehen können, andere nicht und daß bei verschiedenen Krankheitszuständen die Permeabilität erhöht ist oder nicht. Die Farbstoffversuche und die Hämolysinreaktion entsprachen nicht den Erwartungen und erst die *Waltersche* Brommethode setzte uns in die Lage, die Permeabilitätsverhältnisse richtig beurteilen zu können. Es soll erwähnt werden, daß die erste quantitativ brauchbare Methode die Uraninprobe (*Kafka* und *Thiel*) war, mittels dieser Methode fand man folgende Indexe:

Normale Indexe: 1:2000, bei Paralyse 8 Stunden nach Uranin 1:750000  
 12—14 „ „ „ „ 1:250000

*Thiel* fand bei Tabesparalyse den Wert 1:400000 — 1:800000, bei Paralyse 1:300000 — 1:1000000, bei Encephalitis 1:700000 — 1:950000, bei Schizophrenie, Lues cerebri usw. 1:200000 — 1:330000. *Yersild* fand im Falle von Lues 3—4 Stunden nach Eingabe von 5 g Uranin, daß es im Liquor dreimal so schnell erschien, wie normal. Bei Lues fanden einige Autore positive, andere negative Ergebnisse. Die Resultate schwankten innerhalb großen Grenzen. *Hald* fand, daß die im Liquor erscheinende Urotropinmenge durch normale und pathologische Zustände der Meningen oder des Liquors nicht beeinflußt wird.

Die *Waltersche* Brommethode schaltet die bisherigen Fehlerquellen aus und ist derart empfindlich, daß Brommengen im Liquor im Verhältnis 1:18000 — 1:20000 noch nachweisbar sind. Die effektiven Verdünnungen schwanken zwischen 1:1000 — 1:10000. Nach *Kafka* soll das Erscheinen des Broms im Liquor nicht regelmäßig sein, sondern es erscheint im Liquor erst nach längerer Dauer. Dies ist jedoch nach *Walter* nicht stichhaltig, weil innerhalb 2—5 Tagen die Spinalflüssigkeit mit Brom gesättigt wird. Es ist sicher, daß bei verschiedenen Individuen das Brom in verschiedenen Mengen und nicht während der gleichen Zeit in den Liquor übergeht. Bei *Walters* Methode ist die absolute Menge des diffundierten Broms gleichgültig; hier kommt es nur auf die Verhältnisse zwischen Blut- und Liquor-Bromgehalt an. Und eben das ist das größte Verdienst *Walters*. Nach Untersuchungen von *Frey* und *Wyß* verhält sich das Brom im Organismus nicht als fremder Stoff. Das Brom substituiert und verdrängt allmählich das Chlor im Organismus, erscheint in sämtlichen Gewebssäften, Sekreten und Exkreten. Die Ausscheidung des Broms geht ziemlich verzögert vonstatten, und das Brom kann selbst nach der Dosierung 6 Wochen im Liquor nachgewiesen werden. Nach *Walters* Erfahrungen erhöht sich allmählich der Brom-Blutspiegel und der des Liquors bei peroraler Bromdarreichung, bis es das maximale Niveau erreicht. Nach *Walter* soll die Ausscheidung innerhalb 2—3 Wochen geschehen, hingegen nach meinen Erfahrungen kann man nach 6 Wochen im Liquor Brom nachweisen. Mittels der Brommethode ist das Brom bequem und mit genauer Pünktlichkeit zu bestimmen. Der einzige Nachteil wäre, daß bei plötzlichem Aufhören mit der Bromdarreichung die Symptome eines Meningismus auftreten können, was wir auch einmal beobachten konnten. Ich glaube aber, daß man die Erscheinungen eher der Punktionszuschulden kommen lassen kann. Bei unseren Arbeiten haben wir die wohlbewährte *Hauptmannsche* Modifikation (mit *Stuber*) verwendet.

*Hauptmann* veränderte die Originalmethode folgend: Er gab den Kranken 5 Tage lang dreimal pro Pfund 0,01 g Natrium bromatum und unternahm am 6. Tage die Lumbalpunktion. Die Fällung des Eiweißes geschieht mittels einer 20 proz. Trichloressigsäurelösung. Nach Zentri-

fugieren des Blutes wird zu 4 cm<sup>3</sup> des Serums 8 cm<sup>3</sup> destilliertes Wasser und 2,4 cm<sup>3</sup> der Trichloressigsäurelösung zugegeben; dies läßt man  $\frac{1}{4}$  Stunde lang stehen und dann filtriert man. Zu 8 cm<sup>3</sup> des Liquors wird 1,6 cm<sup>3</sup> Trichloressigsäurelösung pipettiert und filtriert. Für vollständige Enteiweißung soll die richtige Konzentration der Trichloressigsäurelösung eingehalten werden, sonst entsteht bei Zugabe des Goldchlorids eine Trübung, was die einwandfreie Ablesung stört. Ich habe selbst mit der 20proz. Trichloressigsäurelösung vollkommene Enteiweißung nicht erzielen können, verwandte daher erst 25proz., dann 30proz. Lösung, wobei immer eine vollständige Enteiweißung erreicht wurde. Bei Anwendung von 20proz. Lösung, auch wenn wir einen analytischen Filter gebrauchten, war das Filtrat oft trüb, oder opalescent. Falls wir die Konzentration erhöhten, war das Filtrat nach einmaligem Filtrieren wasserklar. Zu jedem cm des Filtrats wird 0,2 cm Goldchlorid ( $\frac{1}{2}\%$ ) gegeben und das entstehende braune Goldbromid colorimetrisch nach 5 Minuten bestimmt. Die Testlösung wurde immer frisch bereitet und der Vergleichskeil in 1:5000, 1:4000, 1:2000 und 1:1000 Verdünnungen vorrätig gehalten. So konnten wir bei minimalen Brommengen die Fehlerquellen, welche bei der Ablesung am unteren Teil des Vergleichskeiles entstehen können, aufs Minimum reduzieren. Bei Vergleichsuntersuchungen erzielte ich vortreffliche Resultate. Das Blut enthält dreimal so viel Brom wie der Liquor. Hier spielt die absolute Brommenge keine Rolle. Da das Blut dreimal verdünnt wird, müssen wir den erhaltenen Blutwert mit drei multiplizieren und den Blutwert mit dem des Liquors dividieren. Den so entstandenen Wert nannte *Walter* Permeabilitätsquotient (P.Q.). Der P.Q. schwankt nach *Walters* Feststellungen unter normalen Verhältnissen zwischen 2,9—3,3. Wenn die Permeabilität erhöht ist, gelangt viel Brom in den Liquor und wird deshalb der P.Q. niedriger als der Normalwert, hingegen bei niedriger Permeabilität steigt der P.Q. über 3,3. Zwischen Permeabilität und P.Q. besteht ein verkehrtes Verhältnis. *Walter* fand, daß die Fälle von Neurasthenie, Coxitis, Psychopathie, Hysterie, Hypochondrie, Aortitis, Erschöpfungszuständen, Rheumatismus, Lues II mit normalen P.Q. einhergehen, jedoch ist die P.Q. für einzelne Krankheiten nicht von pathogenetischer Bedeutung. Verminderte Permeabilität fand er bei amyotrophischer Lateralsklerose, bei Schizophrenie, Chorea, hereditärer Ataxie usw. Das Verhalten des P.Q. geht jedoch nicht parallel mit den anderen Liquorreaktionen und hängt auch von denen nicht ab. Zellvermehrung, Globuline, Lymphocytose, positive WR. involvieren noch keine erhöhte Permeabilität und umgekehrt bei erhöhter Permeabilität können die pathologischen Reaktionen des Liquors negativ ausfallen. *Walter* meint, nicht die pathologischen Reaktionen verursachen die Veränderung der Permeabilitätserscheinungen, sondern der pathologi-

sche Prozeß selbst, welcher die andere Abweichung zustande bringt. Ich muß erwähnen, daß die Modifikation von *Hauptmann* viel besser ist, als die ursprünglichen Enteiweißungen *Walters*. Dies ist schon daraus ersichtlich, daß *Walter* die Ausfällungen immer mit anderen Methoden vornahm, d. h., er selbst war mit den Resultaten nicht zufrieden.

Die Fehlerquellen können in unvollkommener Enteiweißung und in nicht frisch hergestellten Testlösungen ihre Erklärung finden. Wie wir sehen, wurden bei meinen Arbeiten diese Fehlerquellen völlig berücksichtigt. Für weitere Fehler kann *Walters* Ansichten nach das Authenriethsche Colorimeter Anlaß geben. Bei Verwendung des Ein-tauchscolorimeters von *Bürker* erzielte er bessere Resultate. Ich verwende seit Jahren den Authenriethschen Colorimeter, welcher mir stets gute Dienste leistete und dessen Handhabung ich derart erlernte, daß ich es nicht gerne entbehren möchte. Es war auch kein Grund vorhanden, da ich bei Verwendung mehrerer Keile befriedigende Resultate erzielen konnte. Jene Befürchtungen *Walters*, je mehr wir uns vom normalen PQ.-Werte positiver oder negativer Richtung entfernen, die Fehler desto größer werden, kann ich nicht bekräftigen. Bei Verwendung mehrerer Vergleichskeile können wir die Fehler, die bei Ablesung in unteren Keilteilen entstehen können, ausschalten. Selbst bei äußerst verdünnten Bromlösungen erhielt ich nicht erheblichere Differenzen, wie das bei anderen Methoden vorkommen kann. Die Auffassung *Walters*, daß die Kittsubstanz des Keiles das Goldbromid reduzieren kann, fällt bei Anwendung frischer Lösungen weg. Eine wesentliche Reduktion konnte ich, selbst bei längerem Stehen, nicht beobachten. Daß bei der Reinigung des Keiles die Kittsubstanz sich gelockert hätte, konnte ich nicht beobachten, trotzdem, daß ich schon jahrelang mit denselben Keilen arbeite. *Walter* hält die *Bürker*-Werte richtig, jedoch liefert er dafür keine Beweise. Trotzdem, daß aus meinen Arbeiten die Fehlerquellen womöglich ausgeschaltet waren, lege ich doch kein besonderes Gewicht darauf, weil es schon der Anblick der Reaktionen verrät, ob die Permeabilität gesteigert oder vermindert ist. Daß man mit dem Authenriethschen Colorimeter nur bei Tageslicht arbeiten kann, bildet keinen Nachteil. Wir haben die Punktionen immer in der Frühe vorgenommen und danach sofort die Untersuchungen. Der Ausgang der Reaktionen hängt — meiner Ansicht nach — allein von der sorgfältigen und sauberen Arbeit ab. Die Bromdarreichung folgte nach den Angaben *Walters*. Wenn die Bromsaturation des Liquors erreicht wurde, konnte man im Ausfall der Reaktion bei weiterer Bromdarreichung keine wesentliche Änderung erzielen. Nach *Walter* ist der PQ. bei Gesunden absolut konstant, sie hängt weder von der absoluten Menge des gegebenen Broms, noch von der Zeitspanne der Bromdarreichung ab. Was die weiteren Ein-

zelheiten anbelangt, muß ich auf die einschlägigen Arbeiten *Walters* und *Hauptmanns* verweisen.

Die von mir unternommenen Versuche erzielten, zu ermitteln, inwie weit die Permeabilitätsvorgänge mit der Pathogenese der Neurosen und Psychose in Zusammenhang zu bringen sind. Ich wollte nachprüfen, ob die *Hauptmannsche* Intoxikationstheorie stichhaltig sei. Vor allem war unser Zweck, nachzuforschen, ob die Permeabilität durch gewisse Zustände, Krankheiten und Medikamente überhaupt zu beeinflussen ist. Vor allem möchte ich mit der Frage der Menstruation beginnen. *Heilig* und *Hoff* fanden in den ersten drei Tagen der Menstruation eine erhöhte Permeabilität, die allmählich zur Norm wiederkehrte. Wie erwähnt wurde, bringt *Hauptmann* die Permeabilitätsverhöhung der Menstruierenden mit nervösen und psychischen Erregungssymptomen in kausale Beziehung. Meine diesbezüglichen Untersuchungen beziehen sich auf 42 weibliche Kranke, deren zwei noch nicht menstruiert haben. In 9 Fällen blieb die Menstruation seit Beginn der Krankheit aus, in 10 Fällen ist schon die Klimax eingetreten. So blieben nur 21 Fälle übrig. Von diesen menstruierten während der Untersuchung 14 Pat. nicht, so daß während der Menstruation nur 7 Fälle zur Untersuchung gelangen konnten. Die Verhältnisse der Menstruation sind folgend gestaltet:

A. Permeabilitätsverhältnisse der eben Menstruierenden:

Die Permeabilität erhöht in 2 Fällen:	28,57%
"      " vermindert " 4 "   57,1,5%	0
"      " normal " 1 "   14,28%	0
Die Permeabilität erhöht in 5 Fällen:	35,72%
"      " vermindert " 4 " : 28,56%	0
"      " normal " 5 " : 35,72%	0
Die Permeabilität erhöht in 6 Fällen:	60%
"      " vermindert " 1 " : 10%	0
"      " normal " 3 " : 30%	0
Die Permeabilität erhöht in 0 Fällen:	0%
"      " vermindert " 7 " : 77,78%	0
"      " normal " 2 " : 22,22%	0

Es ist auffallend, daß die Mehrzahl der hohe Permeabilität zeigenden Kranken im hohen Alter und an Gefäßerkrankungen leidende Frauen waren. Demgegenüber fielen die niedrige Permeabilitätswerte zeigenden Kranken in die Gruppe der jungen amenorrhöischen Schizophrenen. Ich konnte keinen wesentlichen Einfluß der Menstruation auf die PQ. beobachten. Die Ergebnisse zeigten keine wesentliche Differenz denen gegenüber, die bei einzelnen Krankheitsgruppen sonst zu finden waren. Unter normalen Verhältnissen sind weitere Kontrolluntersuchungen nötig.

Folgende Gruppe bezieht sich auf die Lues secundaria. Nach *Walters*

sowie *Hauptmanns* Beobachtungen soll die nicht nervöse Lues auf die Permeabilität keine modifizierende Einwirkung ausüben. Nach *Hauptmann* soll eine Permeabilitätserhöhung bei Lues nie vorgekommen sein. Die mit Salvarsan oder Wismut behandelten Fälle, wo die Permeabilität anfangs erhöht war, konnte man oft eine Verringerung feststellen. Unsere Lues-Fälle ohne Lues nervosa zeigten folgendes:

Die Permeabilität erhöht in 3 Fällen:	33,33%
"      " vermindert " 2 " : 22,22%	
"      " normal " 4 " : 44,45%	

Die zwei niedrigen Werte von 9 Fällen beziehen sich auf Schizophreniker, die normalen auf funktionelle Neurosen, die erhöhten auf Arteriosklerotiker. In sämtlichen Fällen war der Liquorbefund normal und klinische Zeichen einer Lues nervosa waren nicht vorhanden.

Nach langdauernder Arsenbehandlung wurden in 9 Fällen Versuche angestellt. Die Ergebnisse sind folgende:

Die Permeabilität erhöht in 2 Fällen:	22,22%
"      " vermindert " 6 " : 66,67%	
"      " normal " 1 " : 11,11%	

Die mit erhöhter Permeabilität einhergehenden Fälle beziehen sich auf mit Gefäßveränderungen einhergehende Fälle, die niedrigen auf Neurosen. Es scheint, daß das Arsen tatsächlich die Permeabilität vermindern kann. Dafür sprechen mehrere Fälle von Paralyse, in welchen die erhöhte Permeabilität scheinbar durch Salvarsan herabgesetzt wurde. In einigen Fällen waren die PQ.-Werte sogar über 3,30 gestiegen. Wir können also die Sternsche Auffassung, daß das Arsen permeabilitätserniedrigend wirkt, bestätigen.

Die Tuberkulose soll auch permeabilitätserhöhend wirken. In 11 Fällen haben wir Permeabilitätsbestimmungen ausgeführt; die Diagnose wurde immer mit Röntgendifurchleuchtung gesichert. Die Resultate waren folgende:

Die Permeabilität erhöht in 4 Fällen:	36,36%
"      " vermindert " 3 " : 27,28%	
"      " normal " 4 " : 36,36%	

Wir sehen also, daß die verschiedenen Ergebnisse gleichmäßig verteilt sind, Konsequenzen können deshalb nicht abgezogen werden.

Jetzt gehen wir auf Auseinandersetzungen über, welche die infektiösen und toxischen Krankheiten betreffen. Nach *Hauptmann* soll die Ursache der symptomatischen Psychosen in der Permeabilitätserhöhung hervorruhenden Wirkung der Intoxikation bzw. der Infektion zu suchen sein. Infolge der gesteigerten Permeabilität gelangen Toxine, Gifte, intermediäre Stoffwechselprodukte usw. in den Liquor und rufen durch ihre schädliche Wirkung auf das ZNS. symptomatische Psychosen her-

vor. *Hauptmann* fand in zwei, *Walter* in einem Falle erhöhte Permeabilität bei symptomatischen Psychosen. Wir haben in einem Falle von symptomatischer Psychose verminderte Permeabilität gefunden. Das Krankheitsbild entsprach im übrigen einer mit Verwirrtheit einhergehenden Schizophrenie. Nach meiner Ansicht ist hier der pathogenetische Faktor weder in der Infektion, noch in der Erschöpfung, sondern in der angeborenen Disposition zu suchen. Es soll bemerkt werden, daß in solchen Fällen Partus, Wochenbett, Lactation, Infektion usw. nur auslösende Momente sind, den wahren Grund müssen wir in der psychopathischen Gegebenheit der Kranken suchen. Es steht außer Zweifel, daß in Fällen symptomatischer Psychosen die familiäre Belastung fast immer nachzuweisen ist, ebenso wie bei anderen exogenen Psychosen. In diesen Fällen scheint allein die Belastung eine Rolle zu spielen und anderen Faktoren kann man nur die Rolle der Kondition zuschreiben.

Von den alkoholischen Erkrankungen wurden 4 chronische Trinker, 2 Fälle von Delirium tremens, 2 mit alkoholischer Psychose untersucht. Die Ergebnisse sind:

Die Permeabilität erhöht in 3 Fällen: 33,34%
„ „ vermindert „ 2 „ : 22,22%
„ „ normal „ 4 „ : 44,44%

Bei 2 Deliranten wurden während des Deliriums und nachher in geordnetem Zustande, resp. vor der Entlassung Untersuchungen vorgenommen. Wir konnten folgende Werte beobachten:

- a) Im Delirium war PQ.: 3,60  
nachher war PQ.: 3,27
- b) Im Delirium war PQ.: 3,41  
nachher war PQ.: 3,35

In beiden Fällen sahen wir also im Delirium niedrige Permeabilität, nachher das Normale nicht erreichende Werte.

*Hauptmann* fand in Fällen von Alkoholismus die PQ.-Werte zwischen 2,51—3,96, dabei wurden auch normale Werte beobachtet. In unseren Untersuchungen erhielten wir Werte zwischen 2,16—3,60, was *Hauptmanns* Werten gut entspricht. Nach *Hauptmanns* Beobachtungen sollen jene Potatoren, die erhöhte Permeabilitätsverhältnisse aufweisen, alkoholintolerant sein, hingegen die chronischen Säufer zeigen verminderte Permeabilität. *Hauptmann* meint, daß jene Trinker, welche erhöhte Permeabilität zeigen, schon nach minimalem Alkoholgenuss intolerant werden. Bei solchen können durch die permeablen Meningen toxische Substanzen und wahrscheinlich durch Leberfunktionsstörungen frei werdende Stoffwechselprodukte in das ZNS. hineingelangen und so soll auch das Delirium entstehen. Daß der Alkohol selbst Delirium nicht hervorzurufen vermag, beweisen die Abstinenz-

delirien, welche dann auftreten, wenn der Alkohol aus dem Organismus schon ausgeschieden ist. Die Ursache der Alkoholintoleranz muß in der Durchlässigkeit der Barriere gesucht werden. Die Theorie scheint die Tatsachen gut zu erklären. Eine Stütze wäre dafür, wenn wir während des Deliriums immer niedrige PQ.-Werte finden könnten und nach Abklingen des Deliriums die normalen Werte wiederkehrten. Unsere eigenen Erfahrungen sprechen jedoch nicht dafür. Wir fanden in zwei Fällen von floridem Delirium sehr hohe PQ.-Werte, hingegen bei chronischen Trinkern, die nicht delirierten, sehr niedrige. Mit einem Worte hatten die Deliranten verminderte, chronische Trinker erhöhte Permeabilität. Während meiner Leberfunktionsprüfungen konnte ich nachweisen, daß Trinker in überwiegender Mehrzahl Leberfunktionsstörungen aufweisen, ohne ein Delirium zu haben. Die Frage der Alkoholtoleranz ist ebenfalls auf konstitutioneller Basis zu suchen. Daß aber im Delirium oder in einer Alkoholpsychose die konditionellen Faktoren in Stoffwechselstörungen zu suchen sind, scheint mir außer Zweifel zu stehen. Es soll hier noch erwähnt werden, daß *Hauptmann* in zwei Fällen von alkoholischer Polyneuritis erhöhte Permeabilität fand, wobei im Liquor entzündliche Erscheinungen nicht vorhanden waren. Wir müssen also sagen, daß auf Grund unserer eigenen Erfahrungen wir die Intoxikationstheorie *Hauptmanns* nicht bestätigen können. Nach *Hauptmanns* Beobachtungen soll die Alkoholtoleranz nach Commotio cerebri sinken. Unter 8 Fällen fand er 6 mal unternormale Werte; der PQ. sank bis zu dem Wert 2,15. Diesbezüglich haben wir keine Erfahrungen gesammelt, jedoch scheint diese Tatsache zugunsten der Intoxikationstheorie zu sprechen.

Von den Intoxikationen scheint der Morphinismus nach *Sterns* Erfahrungen Permeabilitätsverminderung herbeizuführen. Wir haben bei Morphinisten folgende Resultate erhalten:

Die Permeabilität erhöht in 1 Fall: 25%
„ „ vermindert „ 3 Fällen: 75%
„ „ normal „ 0 „ : 0%

Wir fanden tatsächlich in  $\frac{3}{4}$  Teil der Fälle Permeabilitätsverminderung.

Von den infektiösen Erkrankungen hatten wir 16 Fälle von Encephalitis zu untersuchen Gelegenheit gehabt. Hier wurden gefunden:

Die Permeabilität erhöht in 7 Fällen: 43%
„ „ vermindert „ 3 „ : 19,37%
„ „ normal „ 6 „ : 37,50 %

In der Mehrzahl fanden wir eine erhöhte und normale, nur in 19,37% eine verminderte Permeabilität.

Sechs Fälle von Epilepsie boten folgendes:

Die Permeabilität erhöht in 3 Fällen: 50%
„ „ vermindert „ 1 Fall: 16,66%
„ „ normal „ 2 Fällen: 33,34%

Hier entsprechen die Resultate fast der obigen Gruppe. Wir konnten bei organischen Erkrankungen keine Gesetzmäßigkeit entdecken.

Die Permeabilität erhöht in 3 Fällen: 42,86%

„ „ vermindert „ 3 „ : 42,86%

„ „ normal „ 1 Fall : 14,28%

Bevor wir jetzt auf die eigentlichen Untersuchungen übergehen, welche die luetische, schizophrene und vasculäre Hauptgruppe betreffen, müssen wir erwähnen, daß insgesamt 205 Kranke untersucht wurden, und zwar in 252 Fällen. Die Untersuchungen von 42 Weibern und 163 Männern gaben im allgemeinen folgende Resultate:

Die Permeabilität erhöht in 44,87%

„ „ vermindert „ 33,18%

„ „ normal „ 21,95%

Die untersuchten Fälle sollen erst tabellarisch zusammengestellt werden.

Tabelle 1. *Allgemeine Übersicht.*

Diagnose	Zahl der Fälle	Permeabilitäts-Quotienten										
		1,5	2	2,5	2,9	3,3	3,5	4	4,5	5	7	8
Taboparalysis . .	12	—	—	2	3	4	—	2	—	1	—	—
Paralysis . . . .	46	—	1	17	12	9	1	4	2	—	—	—
Tabes . . . . .	9	—	—	—	8	1	—	—	—	—	—	—
Lues cerebri et spinalis . . . . .	4	—	—	2	1	1	—	—	—	—	—	—
Encephalitis epid.	16	—	—	—	7	6	1	1	—	—	—	1
Alkoholerkrankung u. a. Intoxikation <sup>1)</sup>	9	—	—	3	—	4	1	1	—	—	—	—
Schizophrenie . .	62	1	1	2	8	12	7	18	5	—	1	4
Arteriosklerose u. Encephalopathie	9	—	—	3	3	1	—	2	—	—	—	—
Dementia senilis	9	—	—	3	3	1	—	2	—	—	—	—
Neurasthenie, Hy.	5	—	—	1	1	2	—	—	—	—	—	—
Oligophrenie . .	3	—	—	—	2	—	1	—	—	—	—	—
Epilepsie . . . .	6	—	—	—	1	2	2	—	—	—	—	—
Klimakterialstörung	1	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—
Zykllothymie . .	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1
Organische Erkrankung <sup>2)</sup> . . . .	7	—	—	1	2	1	1	1	—	—	—	—

Anmerkung: PQ. 1,5 — 2,9 erhöht, 3,3 normal, 3,5 — 8 vermindert.

Hier finden wir außer den erwähnten noch einen Fall von Bleivergiftung mit Tremor und neurasthenischen Erscheinungen, weiterhin einen Fall von Urämie mit Schrumpfniere. Im ersten Falle war die PQ. 2,76, im zweiten 3,50. Bis der erste Fall für *Hauptmanns* Intoxikationstheorie spricht, spricht die zweite dagegen. Die Resultate bei Psycho-neurosen, Oligophrenie sind aus der Tabelle ersichtlich.

<sup>1)</sup> 1 Fall von Bleivergiftung, 1 Fall von Urämie.

<sup>2)</sup> Sclerosis polyinsularis, Tumor cerebri, Neuralgia V., Paralysis pseudobulbaris, Dystrophia muscularum, Ischialgie.

In der Gruppeluetischer Krankheiten sind Tabesparalyse, Paralyse, Tabes, Lues cerebri und Meningitis luetica abgesondert besprochen. Untersucht wurden 12 Fälle von Tabesparalyse, 46 von Paralyse, 9 von Tabes, 4 von Lues cerebri bzw. spinalis. *Hauptmann* fand unter 18 untersuchten Paralytikern 16 mit erhöhter Permeabilität, wo der tiefste Wert 1,77 PQ. war. In eigenen Fällen beobachteten wir als extrem niedrigen Wert PQ. 1,56. Die normalen Fälle *Hauptmanns* lagen an der unteren Normalgrenze; der eine stand eben nach einer Salvarsanbehandlung, der zweite nach einer Recurrensterapie, und klinisch befanden sich beide in Remission. Nach *Hauptmann* sollen klinisches Bild und PQ. Parallelismus zeigen. Die positiven Fälle waren chronisch und nicht behandelt. In 3 Fällen von Tabes konnte er immer eine erhöhte Permeabilität beobachten (bis zu dem Werte von 1,46 PQ.). Im Liquor war Pleocytose nicht vorhanden. *Hauptmann* nimmt an, daß die Krisen mit der Erhöhung der Permeabilität in Zusammenhang stünden. Er glaubt, daß Paralyse und Tabes mit lokaler Spirochäteose nicht zu erklären wäre und die erhobenen histopathologischen Befunde eher toxischen Vorgängen entsprechen würden. Er schreibt dies nicht der Rolle der Spirochätenendotoxine zu, sondern glaubt eher an die Wirkung von Eiweißspaltprodukten, welche im Organismus während der Verdauung entstehen und infolge der erhöhten Permeabilität in den Liquor übergingen. Das Durchdringen der Toxine geschieht leicht durch die metaluetisch erkrankten Meningen. So will er die Läsion des ZNS. erklären und nennt den Vorgang „Weg über den Liquor“. *Hauptmann* spritzte suboccipital Kaninchen Paralytikerserum ein und fand im Anfang des Versuches in den hinteren Wurzeln entsprechend der Redlich-Obersteinerschen Stelle, später in den Gollschen Strängen Marchische Schollen. Da auch normale Sera die gleichen Veränderungen hervorzurufen imstande waren, konnte er bei systematischen Degenerationen nur an das Mitwirken eiweißartiger Produkte denken. Bei Anwendung normaler Sera waren die Veränderungen geringer und man konnte dabei die Randdegeneration erkennen. Nach seiner Auffassung spielen in der Pathogenese der Tabes spezifische Toxine keine Rolle. Der pathogenetische Faktor ist die erhöhte Permeabilität. Bei erhöhter Permeabilität dringt das normale Serum in den Liquor und schädigt dadurch das Rückenmark. Vom Blute aus erfolgt die Schädigung nicht. Bei anderen toxischen Cerebrospinalerkrankungen, welche mit erhöhter Permeabilität einhergehen, kann man ebenfalls Randdegeneration beobachten. *Spielmeyer* rief Randdegeneration mittels endolumbaler Stovaineinspritzung hervor. *Hauptmann* wirft die Frage auf, ob man die Krisen, die paralytischen Anfälle, Tabespsychosen und symptomatischen Psychosen usw. nicht aus erhöhter Permeabilität ableiten könnte. Die *Weil-Kajkasche Hämolysereaktion* ist keine Permeabili-

tätsreaktion im wahren Sinne, weil sie bei positivem Ausfall der Brommethode fehlen kann. *Hauptmann* und *Walter* betonen, daß die Permeabilitätsreaktion mit den anderen Reaktionen nicht parallel einhergeht. *Hauptmann* versuchte die toxische Tabestheorie mit *Spielmeyers* Farbversuchen zu unterstützen, da bei diesen ganglienwärts von der Redlich-Obersteinerschen Stelle der Nervus radicularis nicht gefärbt wurde. Deshalb wenden sich genannte Autoren gegen die Theorie *Richters*. Sie behaupten, wenn man Affen und Hunden intrazisternös Serum einspritzt, dann entsteht bei der hinteren Wurzeleintrittsstelle eine Degeneration. Diese ist scharf abgegrenzt und steigt von hier allmählich in die hinteren Stränge. Wenn wir zu dieser Frage Stellung nehmen wollen, müssen wir erst entscheiden, ob die Permeabilitätserhöhung in jedem Falle der Tabes gesetzmäßig vorhanden ist. Bei der Zusammenfassung der Schlüsse komme ich auf diese Frage noch zurück.

Nach *Walters* Erfahrungen sollen die Luesfälle, welche weder neurologische, noch serologische Symptome zeigen, mit normalen Permeabilitätsverhältnissen einhergehen. Bei der Meningitis luetica hängt der PQ. immer von dem entzündlichen Prozeß ab. Bei ausgedehnter Entzündung erhöht sich die Permeabilität, hingegen bei Rückgang des Prozesses nähert sich der PQ. den normalen Werte. In Paralyse fand *Walter* in hoher Prozentzahl erhöhte Permeabilität und glaubt, daß zwischen dem klinischen Bild und PQ. ein enger Parallelismus besteht. Er sah in einigen Fällen malariabehandelter Paralytiker, daß bei guter Remission der PQ. normalisiert wurde. Er hob hervor, daß die Reaktion von den übrigen serologischen Reaktionen ganz unabhängig ist und sich wesentlich von der Hämolsinreaktion unterscheidet. *Walter* fand in Tabesfällen ebenfalls erhöhte Permeabilität, hingegen bei hereditärer Ataxie und amyotrophischer Lateralsklerose normale Werte. Das einschlägige Material *Walters* besteht aus 18 Paralytikern, 2 Tabikern, 6 Fällen von nicht nervöser Lues, 5 Fälle von Lues cerebri, 3 von nicht befestigter Diagnose. Bei malariabehandelten Paralytikern konnte er bei guter Remission die Besserung des PQ. auch dann konstatieren, wenn die anderen serologischen Reaktionen sonst positiv ausfielen. Diejenige Beobachtung *Walters* ist wichtig, daß in 6 Fällen trotz des klinischen Bildes und der serologischen Reaktionen normaler PQ. zu finden war, d. h., es sind Fälle, wo bei Paralyse die Barriere ungeschädigt ist. *Walter* meint, in diesen Fällen sei ein Stillstehen der Progression anzunehmen. Wir wissen nicht, daß bei Paralyse diese Permeabilitäts erhöhung vor Ausbruch der Krankheit bestanden hat. *Walter* gibt zu, daß der PQ. nach Besserung des entzündlichen Prozesses sich dem Normalen nähern kann, er erreicht aber den normalen Wert nie. Was ich für wichtig halte, ist jene Äußerung *Walters*, daß es sich aller Wahrscheinlichkeit nach um Gefäßveränderungen handelt. Er unterstützt

diese Meinung damit, daß die Gehirnarteriosklerose, arteriosklerotische Schrumpfniere, arteriosklerotische Nephritiden, senile Demenz ebenfalls mit erhöhter Permeabilität einhergehen können. In diesen Fällen kann die Permeabilität enorm erhöht sein, ohne dem, daß die Meningen irgendwelche entzündliche Alteration zeigen möchten. *Walters* Resultate lauten zusammenfassend folgend: Oft zeigt das klinische Bild und PQ. einen Parallelismus. In Paralyse kann man oft erhöhte Permeabilität feststellen. Zwischen PQ. und sonstigen serologischen Reaktionen besteht kein Parallelismus. Lues, falls sie keine nervösen Erscheinungen und negativen Liquor aufweist, beeinflußt die Permeabilität nicht. Bei Meningitis luetica hängt die PQ. allein von den Entzündungserscheinungen ab. Endarteritis luetica geht nicht immer mit Erhöhung der Permeabilität einher. Malariabehandlung wirkt auf die Permeabilitätsverhältnisse günstig ein. Die Brommethode unterscheidet sich prinzipiell von der Hämolsinreaktion, und diese kann nicht als Permeabilitätsreaktion angesehen werden.

In meinen Untersuchungen werden die Tabesparalysefälle gesondert betrachtet, weil die Tabesparalyse nach unseren klinischen Erfahrungen für anhaltende Remissionen viel geneigter ist und scheint daher einen benigneren Ablauf zu haben, als die sonstigen Formen der Paralyse. Aus unserem klinischen Material können wir ersehen, daß nach Malariabehandlung die Mehrzahl die remittierten Taboparalytiker betrifft. Erst betrachten wir die tabellarische Zusammenstellung der luetischen Erkrankungen.

#### Tabesparalyse, inbegriffen die Paralyse:

Die Permeabilität erhöht in 35 Fällen:	68,96%
"      " vermindert " 10 " : 5,80%	
"      " normal " 13 " : 25,24%	

#### Fälle von Tabesparalyse:

Die Permeabilität erhöht in 5 Fällen:	41,67%
"      " vermindert " 3 " : 25,00%	
"      " normal " 4 " : 33,33%	

#### Fälle von reiner Paralyse:

Die Permeabilität erhöht in 30 Fällen:	67,83%
"      " vermindert " 7 " : 15,22%	
"      " normal " 9 " : 16,95%	

#### Neun Tabesfälle:

Die Permeabilität erhöht in 8 Fällen:	88,89%
"      " vermindert " 0 " : 0,00%	
"      " normal " 1 Fall: 11,11%	

#### Vier Fälle von Lues cerebri und spinalis:

Die Permeabilität erhöht in 3 Fällen:	66,67%
"      " vermindert " 0 " : 0,00%	
"      " normal " 1 Fall: 33,33%	

Von obigen ist es ersichtlich, daß die höchste Prozentzahl der erhöhten Permeabilität auf die Tabes fällt, dann folgt die Paralyse, die luetischen Erkrankungen des ZNS. und zuletzt die Tabesparalyse, was auf Grund von *Hauptmanns* Meinung dafür sprechen würde, daß in der Tabesparalyse die meningeale Affektion relativ seltener ist als bei anderen Krankheitsformen luetischer Erkrankungen. Es ist auffallend, daß eben die Fälle der Tabesparalyse diejenigen waren, die nach antiluetischer Behandlung die normalen Permeabilitätswerte erreichten, oder sie annäherten. Sollte diese Erscheinung mit der relativen Benignität der Tabesparalyse in Zusammenhang stehen? Die meisten Fälle verminderter Permeabilität fallen ebenfalls der Tabesparalyse zu. Was die normalen Werte anbelangt, zeigt die Tabesparalyse nebst Lues cerebri die günstigsten Verhältnisse. Aus eigenen Untersuchungen ging es hervor, daß bei der Paralyse sehr oft erhöhte Permeabilität zu finden ist, doch treffen wir verminderte und normale Permeabilitätswerte in so hoher Prozentzahl, daß daraus eine Gesetzmäßigkeit abzuleiten oder sogar die Berechtigung für eine Intoxikationstheorie aufzustellen als übereilt angesehen werden muß. Unsere Erfahrung mit der Malaria-behandlung hat gezeigt, daß jene Fälle, welche mit Salvarsan behandelt wurden, gesondert zu werten sind, weil die permeabilitätsverringерnde Wirkung des Arsens in Betracht gezogen werden muß. Bei der Mehrzahl der mit Malaria behandelten Paralytiker wurde noch eine kombinierte Salvarsan-Wismut-Kur eingeleitet und eben deshalb reihen wir in diese Gruppe nur solche Fälle ein, die Salvarsankur nicht durchgemacht haben. Bei Salvarsanbehandelten wurde die Untersuchung vor der Entlassung vorgenommen. Leider konnten wir also rein malaria-behandelte Paralytiker nur in 27 Fällen untersuchen. Nach Malaria-behandlung fanden wir folgende Werte:

Die normale Permeabilität erhöhte sich in 3 Fällen: 11,11%

„ „ „ verminderte „ „ 6 „ : 22,22%

„ „ „ blieb normal „ 3 „ : 11,11%

Die erhöhte Permeabilität blieb erhöht in 5 Fällen: 18,52%

„ „ „ verminderte sich „ 1 Fall: 3,70%

„ „ „ normal geworden „ 2 Fällen: 7,40%

„ verminderte „ wurde erhöht „ 4 „ : 14,80%

„ „ „ normal „ 2 „ : 7,40%

„ „ „ blieb vermindert „ 1 „ : 3,72%

Lehrreicher ist, die absoluten Werte zu vergleichen.

Die Permeabilität erhöht in 12 Fällen: 44,44%

„ „ vermindert „ 9 „ : 33,33%

„ „ normal „ 6 „ : 22,22%

Wir sehen also, daß im Verhältnis zu den mit Salvarsan behandelten Paralytikern die Zahl der erhöhten Permeabilität wesentlich abnahm, dagegen erhöhte sich die Zahl der mit niedriger Permeabilität. Wir

können also sagen, bei Malariabehandlung wird der hypothetische Filter dichter, was in therapeutischer Hinsicht nicht ohne Belang zu sein scheint. Jetzt vergleichen wir die nur mit Malaria behandelten Fälle mit denjenigen, die Kuhmilch-Wismut, oder die eine Malaria-Wismut-Behandlung erhielten.

Acht Fälle nach Milch-Wismutbehandlung gaben folgende Ergebnisse:

Die Permeabilität erhöht in 2 Fällen: 25%
„ „ vermindert „ 2 „ : 25%
„ „ normal „ 4 „ : 50%

Sieben Fälle nach Malaria-Wismutbehandlung gaben folgende Resultate:

Die Permeabilität erhöht in 5 Fällen: 71,43%
„ „ vermindert „ 0 „ : 0,00%
„ „ normal „ 2 „ : 28,57%

Bei der Milch-Wismutbehandlung sahen wir, daß die Fälle von erhöhter Permeabilität von 69% auf 25% sanken. Wenn wir den *Hauptmannschen* Standpunkt vertreten würden, dann müßten wir infolge dessen die Proteintherapie bevorzugen. Da das Wismut bekanntlicherweise auf die Permeabilität keinen Einfluß ausübt, können wir die Permeabilitätsverminderung nicht auf die Kosten der Malaria schreiben, sondern auf die bekannte permeabilitätsverringernde Wirkung des Salvarsans, resp. des Arsens. Daß aber das Salvarsan bei Paralyse in therapeutischer Hinsicht nicht viel leistet, steht heute schon ohne Zweifel.

Der PQ. hängt nach meinen Untersuchungen weder vom Zell-, noch vom Globulingeinhalt des Liquors ab, so daß ich in dieser Beziehung *Walters* Erfahrungen beistimmen kann. Hingegen können wir in dieser Hinsicht *Walter* nicht recht geben, daß klinische Remission und Normalisierung des PQ. einen Parallelismus aufweisen. Oft begegneten wir nämlich Fällen mit stark erhöhter Permeabilität und guter klinischer Remission und umgekehrt. Ich erwähne es, daß in einigen Fällen in höchst dekrepiden Zuständen normale oder niedrige PQ.-Werte beobachtet wurden, und wir beobachteten sogar einen Fall, — ante Exitum — in welchem normaler Wert zu finden war. Nach meinen Beobachtungen müssen wir eine jede Auffassung, welche aus serologischen Befunden prognostische Schlüsse ziehen möchte, schroff ablehnen.

Jetzt gehe ich auf die schizophrene Gruppe über. Wir müssen im klaren sein, daß in dieser Gruppe viel nichthomogene und nichtzusammengehörige Elemente vermischt sind, die nicht durch die ätiologische Einheit, sondern durch die terminale Verblödung miteinander verknüpft werden. Wenn wir aber davon absehen wollen, können wir doch die initialen, floriden und mit terminaler Verblödung endenden Stadien der Schizophrenie nicht einer einheitlichen Betrachtung unterziehen.

Deshalb unterscheide ich drei Untergruppen. Von 62 untersuchten Schizophrenen gehörten 10 ins initiale, 14 ins floride (Acme) und 38 in das terminale Stadium, dessen Permeabilitätsverhältnisse sich folgend gestalteten:

Die Permeabilität erhöht in 13 Fällen: 20,97%  
 „ „ vermindert „ 37 „ : 59,68%  
 „ „ normal „ 12 „ : 19,35%

Gegenüber der Paralyse sehen wir, daß bei der schizophrenen Gruppe die Mehrzahl solche Fälle betrifft, welche mit Permeabilitätsverminderung einhergehen. Die Teilfragen sind aus der tabellarischen Zusammenstellung ersichtlich.

Tabelle 2. *Schizophrene Gruppe.*

Diagnose	Zahl der Fälle	P. erhöht		P. normal		P. vermindert	
		Fall	%	Fall	%	Fall	%
Dementia simplex	14	5	35,79	1	7,14	8	57,14
Hebephrenie . .	9	—	—	2	22,22	7	77,78
Katatonie . . .	3	—	—	2	66,66	1	33,33
Dementia stuporo- rosa . . . .	4	1	25	1	25	2	50
Dementia para- noïdes . . . .	27	6	22,22	4	14,81	17	72,88
Dementia halluci- natoria . . . .	5	1	20	2	40	2	40
<i>Erscheinungsformen:</i>							
Initial . . . .	10	1	10	4	40	5	50
Florid . . . .	14	2	14,28	1	7,14	11	78,58
Terminale Ver- blödung . . . .	38	10	26,32	7	18,42	21	55,26

Die Tabelle betrachtend, sehen wir, daß in größter Prozentzahl der Schizophrenen verminderte Permeabilität zu beobachten ist. Wir begreifen also verkehrten Verhältnissen, wie bei der Paralyse. Im initialen Stadium sehen wir nur 50—55% Verminderung, in dem floriden 78,5%. Nach Krankheitsformen wiesen die meisten niedrigen Werte die Hebephrenie und Dementia praecox paranoides auf, die wenigste Permeabilitätsverminderung fällt auf den Stupor und merkwürdigerweise auf die halluzinatorischen Formen. Nach *Hauptmanns* Theorie sollten wir eben bei den lebhaft halluzinierenden Kranken Permeabilitätsverminderung finden. Wenn wir aber im Sinne *Hauptmanns* annehmen, daß die Erregung der Gehirnrinde toxisch bedingt sei, d. h. die erhöhte Permeabilität die Halluzinationen verursachen würde, dann täuschen wir uns, weil in dieser Gruppe die halluzinatorischen Formen am wenigsten eine erhöhte Permeabilität aufweisen. Zweifellos finden wir bei Schizophrenie in großer Prozentzahl verminderte Permeabilitätswerte. Nach *Hauptmanns* Theorie würde die Schizophrenie durch das Dichtwerden des

hypothetischen Filters verursacht sein, da in diesem Falle das ZNS. nicht genügend ernährt wird.

Schon *Walter* fiel es auf, daß in der Schizophrenie oft eine verminderte Permeabilität zu treffen sei. Die Frage wurde zuerst von *Monakow* aufgestellt, der in der Dementia praecox den Plexus chorioideus oft pathologisch verändert vorfand und daher annahm, daß die Ursache der Krankheit durch die erhöhte Durchlässigkeit des Plexus bedingt sei. In seiner ersten Mitteilung bezog sich *Hauptmanns* Untersuchungsmaterial auf 24 Schizophrene, von denen bei 17 (83,33%) eine verminderte Permeabilität vorlag. In seiner zweiten Mitteilung berichtete er schon über 78,13% verminderte Permeabilitätswerte. *Hauptmann* hält die verminderte Permeabilität gerade für Schizophrenie charakteristisch, gibt jedoch zu, daß in diesen Fällen zwischen dem klinischen Bild und dem PQ. kein Parallelismus besteht. Er warnt deshalb, aus dem Permeabilitätsgrad prognostische Schlüsse zu ziehen. Seinen Ansichten nach geben eben die frischen und verblödeten Fälle die höchsten PQ.-Werte. Der Schizophrenie gegenüber hob *Hauptmann* nachdrücklich hervor, daß bei manisch-depressivem Irresein immer normale Werte zu bekommen sind. In 15 Fällen von Depression fand er einmal unter- und von einem obernormalen Wert. In einem unserer Fälle von cyclischer Depression war die PQ. 5,23, also die Permeabilität stark vermindert. Nach *Hauptmann* kann diese biologische Methode, wenn sie sich einbürgern könnte, bei der Differentialdiagnose der Schizophrenie und des manisch-depressiven Irreseins gute Dienste leisten. Unsere Erfahrungen können aber die differentialdiagnostische Brauchbarkeit dieser Methode nicht bekräftigen. Wir haben im Laufe unserer Untersuchungen keine solche Momente gefunden, welche in *Hauptmanns* Sinne die Pathogenese der Krankheit beleuchten könnten. Daß bei Schizophrenen in jeder Richtung biochemische Veränderungen zu finden sind, ist schon lange bekannt, doch können wir nicht behaupten, daß diese Störungen die Psychosen hervorrufen und nicht nur Folge der cerebralen Erkrankung sind. Wir müssen dabei festhalten, daß die Schizophrenie auf Grund erblicher Belastung und bei Individuen entsteht, dessen ZNS. einen Locus minoris resistantiae bildet. Es steht außer Zweifel, daß bei mit minderwertigem NS. belasteten Personen toxische Agenzien und Stoffwechselprodukte — als konditionelle Faktoren — die Prädilektions schichten der Gehirnrinde schädigen können.

Hier soll erwähnt werden, daß *Jacobi* und *Kolle* 25 Schizophrene und 29 Manisch-Depressive mit folgendem Resultate untersucht haben:

Bei Schizophrenie war die Permeabilität in 4% erhöht, 48% normal, 48% vermindert.

Bei Manisch-Depressiven in 20% erhöht, in 51,7% normal und in 27,6% vermindert.

Das sind Werte, die neben meinen und gegen *Hauptmanns* Behaup

tungen sprechen. Doch muß ich erwähnen, daß meiner Ansicht nach manche Fälle manisch-depressiven Irreseins in die Gruppe der Schizophrenen gehören. Die Verfasser kommen zu der Schlußfolgerung, daß in der Schizophrenie öfters Permeabilitätsverminderung zu finden ist, als bei Manisch-Depressiven. Die Methode kann man zur Differentialdiagnose nicht verwenden. Ich erwähne, daß genannte Autoren bei zwei Fällen von *Encephalitis epidemica* einmal normale, andersmal erhöhte Permeabilität fanden.

*Walter* fand bei 56 Fällen 48 mal normale, oder verminderte Werte, 8 waren unter  $PQ$ . 2,90. Leider bleibt uns die Zahl, wie oft er normale Werte fand, unbekannt.

Jetzt gehen wir auf die vasculären und auf die mit Alterserscheinungen einhergehenden Krankheiten des ZNS. über. Hierher werden auch die ohne psychische Erscheinungen einhergehenden Gehirnarteriosklerose, die postapoplektischen Zustände und die *Encephalopathien* gerechnet. Hier wurde auch auf die rein neurologischen Gefäßerkrankungen, senile Demenz und auf die arteriosklerotische Depression Rücksicht genommen. Untersucht wurden 18 Fälle, deren Permeabilitätsverhältnisse sich folgend gestalteten:

Die Permeabilität erhöht in 14 Fällen: 77,76%
„ „ vermindert „ 3 „ : 16,68%
„ „ normal „ 1 „ : 5,56%

In dieser Gruppe herrscht die Permeabilitätserhöhung. Es scheint, das Alter und die Erkrankung der Gefäße bringt Permeabilitätserhöhung mit sich. Wir haben deshalb unsere Aufmerksamkeit auf den Zusammenhang des Alters mit der Permeabilität errichtet. Schon *Walter* deutet darauf hin, daß Permeabilität und Zustand der Gefäße miteinander in Beziehung stehen, und es ist leicht möglich, daß eben die Gefäße jene Faktoren sind, die die Permeabilitätsverhältnisse determinieren. Da ich oft bei jungen Individuen verminderte Permeabilitätswerte fand, durchsah ich nochmals mein Untersuchungsmaterial und stellte die Permeabilitätsverhältnisse in verschiedenen Altern zusammen. Bevor ich aber über meine diesbezüglichen Erfahrungen berichten möchte, wollte ich noch einige Bemerkungen zu den vasculären Krankheiten zufügen. Intravital sind wir über die pathologisch anatomischen Verhältnisse im Gehirne nicht sicher unterrichtet, so können wir im Leben nicht immer sicher entscheiden, ob es sich um eine wahre senile Demenz oder um eine arteriosklerotische Veränderung handelt. Noch verwickelter sind die Verhältnisse in präsenilen Zuständen. Wir wissen es, daß mit vorgeschrittenem Alter die Gefäße sich verändern. Deshalb wäre es notwendig, festzustellen, ob im physiologischen Senium Permeabilitäts erhöhung vorhanden ist oder nicht. *Walter* konnte es in mehreren Fällen nicht nachweisen. Er meint auf Grund von Obduktionsbefunden, daß

die Gefäßsklerose und die Permeabilitätserhöhung nicht immer parallel gehen. Seiner Meinung nach gehen die Veränderungen der großen Gefäße mit neurologischen, die der kleinen mit psychischen Veränderungen einher. Im allgemeinen besteht ein enger Parallelismus psychischen Defektes und PQ. Die Durchlässigkeit hängt hauptsächlich von den Capillaren ab. Bei Agonie steigt die Permeabilität. Spatz sucht ebenfalls in den Gefäßen das anatomische Substrat der Permeabilität. Nach Walter läßt im hohen Alter die erhöhte Permeabilität nicht immer auf senile Demenz denken. Die Gefäßveränderungen können auf Meningitiden, toxische Vorgänge und auf andere Krankheiten zurückgeführt werden. Die sollen die eigentliche Ursache der Depressionen sein. Nach Walter könnte die Brommethode zwischen senilen und präsenilen Psychosen in differentialdiagnostischer Hinsicht entscheiden. Bei letzteren ist die Permeabilität nicht erhöht. Nach meinen Erfahrungen ist das aber nicht zutreffend.

Ich habe drei Hauptgruppen aufgestellt und in diesem Rahmen das Verhältnis zwischen Alter und Permeabilität untersucht. Die Hauptgruppen sind Paralyse, Schizophrenie und Involutionserkrankungen.

Tabelle 3. *Die Permeabilität bei Paralyse dem Alter nach.*

Alter	Zahl der Fälle	P. erhöht		P. normal		P. vermindert	
		Fall	‰	Fall	‰	Fall	‰
25 — 30	2	1	50	1	50	—	—
30 — 35	8	3	37,50	4	50	1	12,5
35 — 40	13	5	38,75	3	22,5	5	38,75
40 — 45	12	6	50	2	16,67	4	33,33
45 — 50	9	7	77,78	2	22,22	—	—
50 — 55	5	5	100	—	—	—	—
55 — 60	6	5	83,33	1	16,37	—	—
60 — 65	2	2	100	—	—	—	—
65 — 70	1	1	100	—	—	—	—
	58	35		13		10	

Wir sehen also im Falle von Paralyse, daß mit zunehmendem Alter die Permeabilitätserhöhung immer zahlreicher wird, und parallel damit nehmen die normalen und verminderten Werte ab. Über 45—50 Jahren fällt das schon auf. Von nun an wird die Prozentzahl der Erhöhungen sehr zahlreich, und in den 50er Jahren erreichen die Werte schon 100‰. Wir sehen also, daß *Hauptmanns* Ergebnisse von den meinigen sich nicht wesentlich unterscheiden. Wenn aber das Alter auch in Betracht gezogen wird, stellt sich heraus, daß die höheren Permeabilitätswerte auch dem Prozent nach höher werden. Falls das Alter und der Zustand der Gefäße neben der spezifischen Infektion die Ursachen der Permeabilitätserhöhung wären, dann würden wir bei Schizophrenen, wo die Ge-

fäße intakt sind, die verkehrten Verhältnisse vorfinden. Werfen wir also einen Blick auf die folgende Zusammenstellung.

Tabelle 4. *Die Permeabilität der Schizophrenen dem Alter nach.*

Alter	Zahl der Fälle	P. erhöht		P. normal		P. vermindert	
		Fall	%	Fall	%	Fall	%
10 — 20	11	—	—	1	9,10	10	90,90
20 — 25	14	—	—	4	28,52	10	71,43
25 — 30	9	—	—	2	22,22	7	77,78
30 — 35	7	2	28,57	—	—	5	71,43
35 — 40	13	6	46,15	2	15,38	5	38,74
40 — 45	2	—	—	2	100	—	—
45 — 50	3	2	66,66	1	33,33	—	—
50 — 55	1	1	100	—	—	—	—
55 — 60	2	2	100	—	—	—	—

Wir sehen also tatsächlich, daß in jüngeren Jahren die niedrigen Permeabilitätswerte hohen Prozentsatz erreichen, und bei vorgeschriftem Alter nehmen die hohen PQ.-Werte an Zahl bedeutend ab. Bei chronischen, veralteten Schizophrenen über das 40. Lebensjahr kam verminderte Permeabilität nicht vor. Es ist wahrscheinlich, daß auch in diesen Fällen die Gefäßalterationen — welche auch klinisch nachzuweisen sind — am Ausbleiben der Erhöhung die Schuld tragen. Sehr interessant ist, daß wir über das 50. Lebensjahr nur erhöhte Permeabilität fanden. Die Kranken wurden noch in jugendlichem Alter auf die Klinik aufgenommen und wurden durch viele Jahre beobachtet, so daß die Diagnose der Schizophrenie außer Zweifel steht.

Tabelle 5. *Die Permeabilität bei vasculären Erkrankungen dem Alter nach.*

Alter	Zahl der Fälle	P. erhöht		P. normal		P. vermindert	
		Fall	%	Fall	%	Fall	%
45 — 50	3	1	33,33	—	—	2	66,66
50 — 55	1	—	—	—	—	1	100
55 — 60	3	2	66,66	1	33,33	—	—
60 — 65	2	2	100	—	—	—	—
65 — 70	1	1	100	—	—	—	—
70 — 75	3	3	100	—	—	—	—
75 — 80	2	2	100	—	—	—	—
80 — 85	3	3	100	—	—	—	—

Wir können die drei Fälle mit Permeabilitätsverminderung nicht erklären. Solche Fälle sind aber in Arbeiten *Walters* auch zu finden. Mit dem Alter einhergehende Permeabilitätserhöhung kann man aber wohl beobachten. Noch lehrreicher wäre es, wenn wir, vom Krankheitsbilde absehend, sämtliche untersuchten Fälle einer einheitlichen Analyse unterzögen.

Tabelle 6. Die Permeabilität dem Alter nach.

Alter	Zahl der Fälle	PQ. 1—2,80		PQ. 2,8—2,9		PQ. 2,9—3,3		PQ. 3,3—3,4		PQ. 3,4—8,0	
		Fall	%	Fall	%	Fall	%	Fall	%	Fall	%
5—10	2	—	—	—	—	—	—	—	—	2	100
10—20	13	1	7,69	1	7,69	2	15,38	—	—	9	69,24
20—30	42	6	14,29	5	11,9	12	28,58	1	2,38	18	42,84
30—40	64	19	26,68	6	9,37	16	25,4	3	4,69	20	30,86
40—50	48	24	50	2	4,17	12	25	4	8,33	6	12,5
50—60	24	17	70,82	—	—	3	12,51	—	—	—	16,67
60—70	8	7	87,5	—	—	—	—	—	—	1	12,5
70—80	2	2	100	—	—	—	—	—	—	—	—
80—90	2	2	100	—	—	—	—	—	—	—	—

Anmerkung: PQ. 1,0 — 2,80 erhöhte Permeabilität,  
 PQ. 2,80 — 2,90 hypernormale Permeabilität,  
 PQ. 2,90 — 3,30 normale Permeabilität,  
 PQ. 3,30 — 3,40 subnormale Permeabilität,  
 PQ. 3,40 — 8,0 verminderte Permeabilität.

Wir sehen aus der Tabelle, daß unter 10 Jahren die verminderte Permeabilität die Regel ist. Mit dem vorgeschrittenen Alter nimmt sie immer ab, und vom 70. Lebensjahr ab gibt es weder normale noch verminderte Permeabilität. Nach 10 Jahren steigt die Zahl der erhöhten Permeabilität. Die Zusammenstellung zeigt klar, daß, vom Krankheitsbild gänzlich abgesehen, das Lebensalter eine eminente Rolle auf die Verhältnisse der Permeabilität ausübt. Daraus können wir folgern, daß die Permeabilität durch das Alter und durch den Zustand der Gefäße determiniert wird. Selbstverständlich kann die isolierte Erkrankung der Gefäße des ZNS. schon allein eine Erhöhung in der Permeabilität hervorrufen. Für den dritten determinierenden Faktor muß der Blutdruck angenommen werden, welcher bei Gefäßalteration die Serumbestandteile passiv in den Liquor hineinpreßt. Bei hohem Blutdruck ist der Liquordruck demgemäß hoch. Zum Vergleich haben wir die Höhe des Liquordruckes gewählt. Da zum Teil der Liquor mittels Suboccipitalpunktion gewonnen wurde, haben wir nur jene Fälle in Betracht gezogen, wo die Spinalflüssigkeit mittels Lumbalpunktion entnommen wurde. Solche Untersuchungen konnten wir in 111 Fällen unternehmen.

Der Liquordruck war erhöht in 62 Fällen:

Die Permeabilität erhöht in 36 Fällen: 61,25%  
 „ „ vermindert „ 11 „ : 17,78%  
 „ „ normal „ 13 „ : 20,97%

Der Liquordruck war normal oder vermindert in 49 Fällen:

Die Permeabilität erhöht in 9 Fällen: 18,37%  
 „ „ vermindert „ 24 „ : 48,38%  
 „ „ normal „ 16 „ : 32,63%

Während bei gesteigertem Liquordruck erhöhte Permeabilitätswerte in hoher Prozentzahl zu finden waren, bekamen wir bei normalem

und niedrigem Liquordruck in 18% erhöhte Permeabilitätswerte. Das eine steht fest, daß bei erhöhtem Liquordruck in hoher Prozentzahl erhöhte Permeabilitätswerte zu finden waren.

Zuletzt möchten wir unseren Erfahrungen gemäß den möglichen Vorgang beim Blut-Spinalflüssigkeitsaustausch zwar hypothetischerweise, aber doch die Tatsachen vor Augen haltend, auseinandersetzen. Nach dem Gesagten spielen bei Permeabilitätsveränderungen Gefäßalterationen und Tension, weiterhin die Zusammenwirkung beider Faktoren, eine wichtige Rolle. Bei Krankheiten, wo bei Lumbalpunktion die Lumbalflüssigkeit mit hohem Drucke, oft im Strahle, strömte, wie z. B. bei der Paralyse, Gehirngeschwulst, Meningitiden usw., war der Permeabilitätswert stark erhöht. Daraus folgt, daß die Permeabilitätsverhältnisse in erster Reihe von physiko-chemischen Vorgängen, also von der Permeabilität der Gefäße, Osmose, Diffusion, Filtration, Imbibition usw. abhängen. Es ist gleichgültig, welcher Herkunft auch die Gefäßalterationen sind; möge die Permeabilitätserhöhung von einer Infektion, Intoxikation oder von der Involution abhängig sein und möge sie auch eine Durchlässigkeit bedeuten, mögen fremde Substanzen tatsächlich in den Liquor übergehen, bedeutet dies alles noch nicht, daß die eindringenden Stoffe wahrlich die Erkrankung des ZNS. herbeigerufen haben. Daß die liquorfremden Stoffe normalerweise nicht in die Spinalflüssigkeit gelangen können, scheint mit dem Gefäßendothel in Zusammenhang zu stehen. Das Endothel ist für die meisten Stoffe schon physiologisch undurchlässig. Bei erhöhtem Druck, im Falle entzündlicher oder degenerativer Veränderungen, verliert das Gefäßendothel seinen semipermeablen Charakter. Von nun an gelten nur für die Filtration gültige Gesetze. Bei hohem Druck werden in dem Blute kreisende Substanzen einfach durch die Gefäßwand gepreßt. Erhöhte, normale, niedrige Permeabilität kann bei jeder Krankheit, sogar auch physiologischerweise vorkommen. Der Grund ist in den anatomischen Veränderungen und aus den folgenden pathophysiologischen Vorgängen zu suchen. Mit dem vorgeschrittenen Alter folgen schon die Gefäße, infolge degenerativen oder entzündlichen Erkrankungen, nicht den Gesetzmäßigkeiten der Osmose, sondern denen der Imbibition. Wenn die Gefäßveränderungen hochgradig sind, dann genügt schon eine mäßige Druckerhöhung, daß die im Serum gelösten Substanzen in den Liquor gelangen sollen. Bei hohem Druck genügt schon eine mäßige Gefäßalteration, um die Permeabilitätserhöhung zum Vorschein kommen zu lassen. Gefäßalteration und Blutdruck müssen also nicht kongruent sein. Diese wären also die rein mechanischen Vorgänge. Es kann aber zu einer temporären, einer plötzlich einsetzenden und bald abklingenden Permeabilitätserhöhung Anlaß geben. Solche können bei Emotionen, Stimmungsänderungen, Schwankungen des Affektlebens entstehen. Die klimak-

terische und menstruelle Blutdruckerhöhung ist längst bekannt. Daß die sogenannten symptomatischen Psychosen mit Permeabilitäts erhöhungen einhergehen können, finde ich für selbstverständlich, da diese Krankheiten, teils toxisch, teils infektiöser Natur, Gefäßveränderungen verursachen können und die psychischen Erscheinungen, bei vorhandener Disposition, auslösen. Ob dann die schädlichen Stoffe unbedingt den Liquor passieren müssen und von dort aus das ZNS. angreifen, ist nicht bewiesen. Die Permeabilitätsverminderung kann bis jetzt noch nicht befriedigend erklärt werden. Seit *Zalkas* Untersuchungen wissen wir, daß vom dritten Lebensjahr eine regressive Metamorphose des Plexus chorioideus beginnt. Mit fortschreitendem Alter werden die pathologischen Veränderungen immer zahlreicher. Wahrscheinlich sind im Kindesalter und in der Pubertät die Gefäße des ZNS. noch ziemlich intakt. Ich glaube, daß hohe PQ.-Werte wahrscheinlich die normalen Werte repräsentieren, welche also oberhalb der Grenze 3,30 liegen. Mit der vorgesetztenen Metamorphose werden die Gefäße den im Blutserum gelösten Substanzen gegenüber allmählich widerstandsloser. Später finden wir wieder die Werte von 2,90—3,30, die bis zu einem gewissen Alter dann konstant bleiben. Ich glaube, eben die extrem hohen PQ.-Werte sind diejenigen, welche der infantilen, also physiologischen Permeabilität entsprechen. Die angegebenen Normalwerte seien schon Zeichen einer langsamem Abnutzung des Kreislaufsystems. Sie sind als Involutionsscheinungen zu werten. Bei Schizophrenie könnte man die niedrigen Permeabilitätswerte vielleicht als infantile Entwicklungshemmung, als Zeichen einer gestörten Pubertät denken. Das Gefäßsystem würde danach bei infantilen und puerilen Zuständen, sowie auch in der Pubertät die Rolle eines dichten Filters spielen. In diesem Alter entspricht das Endothel noch ihren physiologischen Anforderungen. Vom Pubertätsalter angefangen, wird das Gefäßsystem dauernd schädlichen Einflüssen, Intoxikationen, dem Alkohol- und Tabakgenuss, Infektionen, später alimentären Schädigungen ausgesetzt, so daß es allmählich abgenutzt wird, teilweise verliert es dadurch seine physiologischen Eigenschaften. Daß eine dauernde oder transitorische Funktionsschädigung des ZNS. entstehen könne, muß eine angeborene Schwäche oder ungenügende Resistenz des nervösen Apparates vorhanden sein. Es wird nicht allzu selten beobachtet, daß bei erhöhter Permeabilität weder psychische Anomalien noch funktionelle Schädigung des ZNS. nachzuweisen sind. Bei Tabes finden wir fast immer die Erkrankungen der Aorta und sonstiger Gefäße vor. Die Gefäßschädigung kann auch in diesem Falle die erhöhte Permeabilität einwandfrei erklären. Es ist mir durchaus unverständlich, warum die vom Blute aus in den Liquor dringenden liquorfremden Substanzen eben nur die Wurzeleintrittszone befallen

sollen. Wenn bei der Tabes eine wirklich toxische Elektivität bestehen würde, wäre das im Organismus etwas Außergewöhnliches. Die *Richtersche* Auffassung erscheint mir als viel plausibler, entspricht sie doch unserer pathologischen Denkweise. Aus lokaler Erkrankung können wir den tabischen Prozeß wohl erklären, hingegen sprechen für die Intoxikationstheorie nur einige Tierversuche, deren Befunde aber zur menschlichen Tabes nichts Gemeines haben. Außerdem sind die bei den Experimenten angewandten Stoffe größtenteils das ZNS. schwer schädigende Substanzen. Von vitalen Färbungen aus kann man die Histogenese der Tabes überhaupt nicht beurteilen. Daß bei luetischen Erkrankungen des ZNS. nebst lokaler Spirochätose auch toxische Vorgänge eine Rolle spielen können, möchte ich nicht im geringsten in Abrede stellen.

Ich bin dessen wohl bewußt, daß meine Auseinandersetzungen nur von theoretischer Bedeutung sind. Meine Erklärungen stehen aber mit den gegebenen Tatsachen in Einklang und entsprechen eher den Erfahrungen der Pathophysiologie als die Intoxikationstheorie *Hauptmanns*. Nach meinen Untersuchungen scheint die sogenannte Permeabilität kein besonderer Abwehrmechanismus, des ZNS. zu sein. Sie liefert für einzelne Krankheiten keine charakteristischen Werte. Die Permeabilitätsverhältnisse können zu pathologischen Erklärungen nicht zugezogen werden. Ein großes Verdienst *Walters* ist die Einführung der Brommethode zur Prüfung der wahren Permeabilität. Jedoch sind noch Nachuntersuchungen nötig, weil die Permeabilitätsverhältnisse gesunder Erwachsener noch nicht völlig geklärt sind. In der Zukunft wäre noch zu forschen, wie sich die PQ.-Werte von Säuglingen, Kindern und von physiologischen Greisen gestalten. Ich glaube, daß die *Waltersche* Brommethode die normale und pathologische Physiologie mit vielen interessanten und wichtigen Tatsachen bereichern wird.

#### Literaturverzeichnis.

- Anitschkow*: Klin. Wochenschr. **2**, Nr. 47. 1925. — *Bieling* und *Weichbrodt*: Dtsch. med. Wochenschr. 1925, Nr. 14; Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. **65**, 1922; Med. Klinik 1925. — *Bieling*: Dtsch. med. Wochenschr., Jg. 51, Nr. 14. 1925. — *Büchler*: Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. **73**, H. 5. 1925. — *Cestan*, *Laborde* et *Riser*: Presse méd. **2**, Nr. 80. 1925; Rev. neurol. **1**, Nr. 1. 1924. — *Dujardin*: Scalpel **77**, Nr. 7. 1924; Journ. de neurol. **21**, Nr. 2. 1921. — *Emden* und *Lange*: Klin. Wochenschr., Jg. 3, Nr. 4. 1924. — *Fischer*: Med. Klinik 1923, Nr. 45 u. 84. 1923. — *Goldmann*: Beitrag zur Physiologie u. Pathol. d. Plexus chorioideus u. d. Hirnhäute. — *Heilig* und *Hoff*: Klin. Wochenschr. 1924. — *Jacobi* und *Kolle*: Monatsschr. f. Psychiatrie u. Neurol. **60**, H. 5/6. 1926. — *Hauptmann*: Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 43; Jg. 4, Nr. 34. 1925; Jg. 4, Nr. 27. 1925; Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychol. **100**, H. 2/3. 1925.; Med. Klin. 1923, Nr. 45/46; Schweiz. Arch. f. Neurol. u. Psychiatrie **3**, **4**, **5**, **8**, **13**. — *Haliburton*: Nederlandsch tijdschr. v. geneesk., 1. u. 2. Hälfte, Jg. 66, 2, Nr. 11. 1922. — *Kafka*: Med. Klinik 1910; Zeitschr. f. d. ges.

Neurol. u. Psychiatrie. **76**, H. 1/2. 1922. — *Kitabayashi*: Journ. of nerv. a. mental dis. **56**, Nr. 1. 1922. — *Monakow*: Festschr. f. d. Ramon y Cajal **2**. 1922. — *Morowka*: Proc. of the roy. soc. of med. **14**, Nr. 10. 1921. — *Münzer*: Med. Klinik 1925, Jg. 21, Nr. 28. und *Singer*: ebenda Jg. 21, Nr. 7. 1925. — *Marinesco* und *Draganescu*: Presse méd. 1925, 1, Nr. 9. — *Policard*: Journ. de méd. de Lyon **2**, Nr. 40. 1921. — *Schleißner*: Med. Klinik 1921. — *Saito*: Arb. a. d. neurol. Inst. d. Wiener Univ. — *Stern*: Schweiz. Arch. f. Neurol. u. Psychiatrie 1921. — *Spät*: Med. Klinik 1922. — *Targowla* et *Peyre*: Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris **38**, Nr. 28. 1922. — *De Tomi*: Rif. med., Jg. 39, N. 2. 1923. — *Walter, Friedrich*: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **47**. 1919; **95**, H. 3/4. 1925; **97**. 1925; **99**, H. 3/4. 1925; Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 42; 1925, Nr. 17; Monatsschr. f. Psychiatrie u. Neurol. **28**. 1910; **60**, H. 5/6. 1926; Münch. med. Wochenschr., Jg. 72, Nr. 2. 1925. — *Walter, Frantisek*: Przeglad dermatol. Jg. 19, Nr. 4. 1924. — *Zalka*: Magyar orvosi arch. **26**, H. 1. 1925. — *Zylberlast-Zand*: Rev. neurol. **2**, Nr. 3. 1924. — *Yerwell*: Brit. med. journ. Nr. 3344. 1925. — *Taft*: Arch. of neurol. a. psychol. **7**, Nr. 2. 1922. — *Wislocki* und *Putmann*: Americ. journ. of anat. **29**. 1921.

---