

(Aus dem Serologischen Laboratorium [Leiter: Professor *Kafka*] der Psychiatrischen Klinik und Staatskrankenanstalt Friedrichsberg.)

## Die Toxizität des Serums Geisteskranker.

Von

Professor Dr. Max Kastan.

(Eingegangen am 4. Oktober 1926.)

Daß schon das Serum normaler Personen unter bestimmten Umständen, z. B. während der Menstruation, toxisch wirken kann, ist eine Tatsache, welche unter anderm bereits von *Weichbrodt* erwähnt wird. Daß im Serum Kräcker toxische Stoffe kreisen, wird daher niemand wundernehmen. Auffällig ist nur und für die Auffassung der Krankheitssymptome bedeutungsvoll, daß nicht alle Krankheitszustände die Eigentümlichkeit besitzen, das Serum toxisch zu gestalten. Im Bereich der Psychosen, wo man von überall her Ausgangspunkte gesucht hat, um einen Einblick in das Werden des Krankheitsprozesses zu gewinnen und wo man lange bestrebt gewesen ist, auf allen gangbaren Wegen die Frage Krankheit oder Symptomenkomplex zu lösen, gibt es nach den bisherigen Untersuchungen *Weichbrodts* ganz verschiedene, im Verlauf absolut nicht übereinstimmende Krankheitsbilder und Krankheiten, denen doch das eine gemeinsam ist, daß ihr Serum toxisch wirkt. Andererseits verzeichnet derselbe Autor die eigentümliche Tatsache, daß innerhalb einer Krankheitseinheit verschiedene Unterformen sich durch eine besonders hohe Toxizität des Serums auszeichnen. Bei anderen Krankheiten hat sich das Serum *Weichbrodt* nie als toxisch erwiesen. Ganz besonders deutlich soll die toxische Wirkung bei Epileptikern kurz vor dem Anfall, worüber auch von *M. Meyer* Untersuchungen vorliegen, sein und ebenso das Serum derjenigen Dementia praecox-Kranken, bei denen das Leiden unter starken halluzinatorischen Erscheinungen beginnt oder zunächst ein hysterisches Gepräge hat oder unter den Anzeichen der Motilitätspsychose im Sinne *Kleists* verläuft. Nicht toxisch hingegen sollen die Seren von arteriosklerotischen, manisch-depressiven und degenerativen Psychosen sein. Träfe dies zu, so wäre je nach dem Bestehen eines bestimmten Krankheitsbildes und nach dem Ausfall der Untersuchung auf Toxizität des Serums eine begrüßenswerte diagnostische Stütze gewonnen, z. B. bei positivem Ausfall und dem Vorliegen eines hysterisch gefärbten Symptomenbildes. Dabei müssen wir hervorheben,

daß als toxisches Serum das von *Weichbrodt* bezeichnet wird, das in einer Dosis von 1 ccm verabfolgt innerhalb 24 Stunden den Tod einer Maus hervorruft. Ob man diese enge Fassung beibehalten soll, ist fraglich. Wir haben z. B. beobachtet, daß der Tod der Maus erst nach 26 Stunden eintrat, daß aber schon innerhalb der ersten 24 Stunden der sichere Eindruck vorherrschte, daß das Versuchstier zugrunde gehen müsse.

Außer *Weichbrodt*, der auch eine Methode zur Prüfung der Toxizität an Lupinensamen angegeben hat, haben über die toxischen Substanzen des Serums von Dem. praecox-Kranken noch *Berger* und andere Versuche angestellt, die alle schon einer älteren Zeit angehören. Jüngeren Datums aber ist die experimentelle Toxizitätsforschung, die sich mit dem Epileptikerserum befaßt hat. Merkwürdigerweise hat *de Crinis*, der die epileptischen Erscheinungen ja als eine Art Anaphylaxie ansieht, den Nachweis eines Anaphylatoxins nie im Tierversuch erbracht. *Meyer*, der die toxische Wirkung schon mit dem Zeitraum in Zusammenhang gebracht hat, der zwischen Serumentnahme und Anfall liegt, hat später gemeinsam mit *Brühl* die auffälligen Schwankungen des Gesamteiweißgehaltes des Serums der Epileptiker als vielleicht wichtig hingestellt und betont, daß bei den mit starken motorischen Erscheinungen einhergehenden Fällen das Gesamteiweiß des Serums nach dem Anfall besonders niedrig ist. Von wesentlicher Bedeutung scheint mir die am klarsten von *Vollmer* ausgesprochene These von der Störung des Säurebasengleichgewichts im Serum Epileptischer zu sein, die vor dem Anfall eine Alkalose, nach dem Anfall eine Acidose wahrscheinlich macht, so daß die weiter unten geschilderten eigenen Versuche von uns im Sinne einer Säurevergiftung aufzufassen sind. Weiterhin haben *Alexander* und *Trevisanello* bei Meerschweinchen nach Injektionen epileptischen Serums und Liquors motorische und Allgemeinerscheinungen (Zittern, Krämpfe, Hypothermie), manchmal auch den Tod des Versuchstieres auftreten sehen. In den Versuchen von *Trevisanello* scheint allerdings nicht auszuschließen, daß mechanische Momente einen Teil der Symptome hervorriefen, da die Einspritzungen subdural erfolgten. *Préda-Popea* hat eine kombinierte Methode angewandt — intraperitoneale, nach 24 Stunden intravenöse Einverleibung von ein Drittel der ersten Dosis —, und damit fast immer Hunde und Meerschweinchen verenden sehen.

Wir haben unsere Versuche an mehr als 50 Mäusen angestellt, und dabei in der Hauptsache die Seren von Dementia praecox-Kranken, Epileptikern, konstitutionellen Psychopathen, Encephalitis lethargica-Kranken, in einigen Fällen auch von Imbezillen, Apoplektikern, Kranken mit Störungen in den basalen Ganglien nicht entzündlicher Art und Senilen verwandt.

Es ist verständlich, daß die Einverleibung einer verhältnismäßig so großen Quantität artfremden Serums auch dann nicht ohne Einfluß auf den Gesamtorganismus bleibt, wenn am Versuchstier keine sonstigen groben Veränderungen des Verhaltens wahrgenommen werden und vor allen Dingen nicht der Tod eintritt. Wir haben in einer ganzen Reihe von Fällen das Blut der Versuchstiere vor und eine Stunde nach der Injektion des Patientenserums untersucht und dabei regelmäßig eine ganz erhebliche Verschiebung des Blutbildes gefunden, die von dem schließlichen Ausgang des Versuches völlig unabhängig war. Es handelt sich dabei nicht nur um eine mäßige Hyperleukocytose, sondern um ein immer feststellbares, sehr starkes Absinken der Lymphocyten, z. B. von 74 auf 35 oder von 80,5 auf 46 oder von 64 auf 25,5% und ein Ansteigen der polymorphkernigen Zellen in demselben Ausmaße.

Eine Tabelle möge zeigen, wie konstant diese Verschiebungen eingetreten sind.

		Neutroph. %	Lymphoc. %	Monoc. %	Eosinoph. %
Dem. praec.	vor Inj.	30	68	2	
	nach Inj.	63	34,5	2,5	
Dem. praec.	vor Inj.	33	65,5	1,5	
	nach Inj.	51	47,5	2,5	
Epil. ....	vor Inj.	19,5	80,5		
	nach Inj.	51	46		
Paral. agit.	vor Inj.	18	79	2,5	0,5
	nach Inj.	52,5	44	3,5	
Hyst. ....	vor Inj.	34	64		
	nach Inj.	74,5	25,5		
Dem. paran.	vor Inj.	12	88		
	nach Inj.	47	53		
Imb. u. schiz. Schub	vor Inj.	33,5	66,5		
	nach Inj.	64	36		

Alle anderen Versuche entsprachen diesen Ergebnissen.

Wir möchten ferner hervorheben, daß, wenn auch nicht der Tod des Versuchstieres eintrat, so doch sein äußeres Verhalten sehr erheblich gegen das vor der Injektion abwich. Die meisten Tiere blieben ruhig in einer Ecke sitzen mit geschlossenen Augen, atmeten angestrengt, verloren ihre alte Lebhaftigkeit, machten bei Berührungen nur wenig Abwehrbewegungen, vermochten sich, auf die Seite gelegt, nicht recht umzudrehen, zogen auch schleppend bei langsamem Gehen die Hinterbeine nach, was aber vielleicht durch eine bei der Einspritzung zustande gekommene Verletzung des Ischiadicus oder durch Druckwirkung der großen Flüssigkeitsmenge auf seinen Stamm eine Erklärung findet. Besonders bemerkenswert sind vielleicht noch einige

Stellungs- und Bewegungsstörungen am Kopfe der Versuchstiere. So ließ sich bei einer mit Epileptiker serum gespritzten Maus, die 12 Stunden später starb, eine Seitwärtswendung des Kopfes, bei einer mit Dementia-praecox-Serum injizierten, die lebend blieb, 40 Minuten nach Injektion merkwürdige Schüttelbewegung des Kopfes feststellen. Im übrigen klangen alle diese Erscheinungen, wenn nicht der Tod herbeigeführt wurde, nach etwa 20 Stunden ab. Wo sie überhaupt nicht auftraten, das Tier also unverändert lebhaft blieb, handelte es sich um Serum von psychopathischen Persönlichkeiten, um das Serum eines Apoplektikers und das eines an Paralysis agitans Erkrankten.

Übersehen wir die zu unseren Untersuchungen herangezogenen Sera unter Ausscheidung derjenigen Versuche, bei denen der Tod durch äußere Ursache, z. B. Gefäßverletzung beim Einstechen mit folgender Blutung, bezogen werden kann, so sind die einzelnen Krankheiten in folgender Weise beteiligt:

19 Dementia praecox,

12 Epilepsie,

6 psychopathische Konstitutionen,

3 senile Psychosen,

3 Encephalitis lethargica,

je 2 Alkoholisten und Paralysis agitans-Kranke und je 1 Imbeziller und Apoplektiker.

Es wirken tödlich die Seren:

von 8 Dementia praecox (davon 1 nach mehr als 24 Stunden),

von 4 Epileptikern,

von 3 psychopathischen Konstitutionen (davon 1 nach mehr als 24 Stunden,

von 2 Senilen,

von 1 Encephalitis lethargica,

ferner das Serum des Imbezillen und eines Alkoholisten.

Besonders hervorhebenswert erscheint uns, daß alle die Epileptiker-Sera toxisch wirkten, die in einem Zeitraum von 24 Stunden nach dem letzten Anfall entnommen waren, während der der Entnahme zunächst folgende Anfall erst nach einem zeitlich größeren Intervall eintrat. Es erscheint ja an sich auch durchaus begreiflich, wenn nicht alle toxisch wirkenden Substanzmengen aus dem Serum sofort durch den Ablauf eines Krampfanfalles ausgeschieden werden. Nicht nur die klinisch noch nach dem Anfall oft nachweisbare Ausscheidung von Eiweiß im Harn, die ja auf einen nicht plötzlich zur Norm umkehrenden Zustand des Nierenparenchyms zurückgeführt werden kann, sondern auch das Vorhandensein postparoxysmaler Verwirrtheitszustände sprechen in diesem Sinne.

Die Ergebnisse, die sich aus den mit den Seren Dementia praecox-Kranker angestellten Versuchen zeigten, stimmten insofern mit den von *Weichbrodt* festgestellten überein, als eine Kranke, deren Leiden mit einem hysterisch ausschenden Symptomenkomplex begann, ein sehr stark toxisch wirkendes Serum hatte. Von den mit ausgesprochener Hyperkinese einhergehenden Krankheitsfällen, deren Seren wir zu untersuchen Gelegenheit hatten, wirkte nur eines toxisch, es stammte von einer Kranken, die gleichzeitig besonders viel verbigerierte.

Hingegen finden wir uns nicht in Übereinstimmung mit *Weichbrodt*, wenn wir unsere Resultate bei den halluzinatorisch beginnenden Fällen übersehen. Hier wirkten nur fünf toxisch, während sechs andere wohl zu den vorher geschilderten Erscheinungen der Ermüdung führten, aber nicht den Tod verursachten.

Ganz besonders auffällig erscheint uns aber, daß auch Seren sicher psychopathischer Persönlichkeiten, bei denen nicht von einer chronischen Veränderung der Persönlichkeit und einer irreparablen anatomischen Alteration der Nervenzellen gesprochen werden kann, die Versuchstiere töteten. Das gleiche gilt von den Seren Seniler, die auch im Gegensatz zu *Weichbrodt*s Feststellungen toxisch (in seinem Sinne) wirkten. Vielleicht spielt hier der Umstand eine Rolle, daß es sich um mesodermale Hirnstörungen im Gegensatz zu den ectodermal verursachten arteriosklerotischen Veränderungen handelt.

Mit den hier wiedergegebenen Versuchsergebnissen, zu denen übrigens noch nachgetragen sei, daß bei Epileptikern die Viscosität, der Eiweißquotient und die Refraktionsverhältnisse bei aktivem und inaktiviertem Serum nichts Besonderes, vor allem keine Unterschiede zwischen dem Gehalt des Serums an Substanzen, die diese Eigenschaften beeinflussen, während und nach dem Anfall erkennen ließen, wollten wir uns nur einen allgemeinen Überblick über die Serentoxizität verschiedener Krankheitsgruppen und die Beziehungen dieser Toxizität zu einigen Symptomen verschaffen. In dieser Beziehung verweisen wir noch einmal auf die immer wieder gefundene Tatsache, daß das Serum von Epileptikern, nach dem Anfall entnommen, den Tod der Mäuse herbeiführte, und wollen auch erwähnen, daß bei besonderen die Dementia praecox auslösenden Ursachen wie Lactation, Puerperium, soweit unsere geringen Zahlen zu einem Schlusse, besser wohl zu einem Eindruck, berechtigen, die Toxizität groß ist. Es bliebe weiterhin zu erforschen, welche Serumanteile den toxischen Einfluß ausüben. Daß inaktiviertes Serum nicht mehr toxisch wirkt, finden wir schon bei *Weichbrodt* hervorgehoben. Unserer Ansicht nach müßten sich aber auch die Forschungen auf ein weiteres Gebiet von Krankheiten ausdehnen. Es wäre z. B. denkbar, daß bei den Infektionskrankheiten das Serum eine andere Wirkung ausübt, wenn sich eine

sogenannte symptomatische Psychose anschließt, als ohne solche Folgeerscheinungen. Wichtig wäre auch die Untersuchung der Seren von Deliranten, deren Krankheit mit epileptiformen Anfällen beginnt, und die zu vergleichen wären mit den Seren von Epileptikern, deren Anfälle durch Alkoholgenuss ausgelöst werden können. Schließlich könnte man vielleicht auch der von Georgi aufgestellten Vermutung, daß primär in ihrer Resistenz geschwächte Rindenteile (bei Epileptikern) zum Auftreten der Anfälle in Beziehung stehen, auf Grund von Serenuntersuchung Stellung nehmen, da es ja auch vorstellbar ist, daß toxische Serumbestandteile eine besondere Affinität zu verschiedenen Gebieten der Hirnrinde und wohl auch des zentralen Graus haben. Ebenso dürfte es eine interessante Aufgabe sein, festzustellen, ob in der Gravidität, wo man nach den neueren Untersuchungsmethoden allem Anschein nach das Eintreten einer Eklampsie voraussagen kann, die Serumtoxizität bei normal verlaufender Gravidität fehlt, bei Eklampsie besteht.

Zusammenfassend können wir folgende zwei stets beobachtete Erscheinungen an erster Stelle hervorheben: erstens wirkt die Injektion jeden Serums, unabhängig davon, ob das Versuchstier getötet wird oder nicht, auf dessen Blutbild im Sinne einer Verschiebung zugunsten der neutrophilen weißen Blutkörperchen im Zeitraum von einer Stunde.

Zweitens: Das Serum von Epileptikern, innerhalb einer Frist von 24 Stunden nach dem Krampfanfall entnommen, ist immer stark toxisch; im Intervall entnommenes Serum kann toxisch wirken, muß es aber nicht.

Drittens: Die Seren von halluzinierenden und motorisch erregten hyperkinetischen Dementia praecox-Kranken sind nicht immer toxisch; bei hysterisch gefärbten Krankheitsbildern der Dementiae praecox scheint Toxizität die Regel zu sein.

Viertens: Auch Seren von Psychopathen und Senilen wirken toxisch.