

(Aus der Landesheilanstalt Nietleben bei Halle [Direktor: Prof. Dr. *Pfeifer*.].)

Über die diagnostische Bedeutung der Walterschen Permeabilitätsreaktion.

Von
Friedrich von Rohden.

(Mit 5 Textabbildungen.)

(Eingegangen am 22. April 1929.)

	Seite
I. Vorbemerkungen	797
Literatur. — Eigenes Material.	
Bemerkungen zur Lumbalpunktion.	
II. Methodische Fragen	800
Zur Apparatur. — Bromdarreichung und Farbton der Bromreaktion. — Beleuchtung. — Enteiweißung. — Goldbromid- und Testlösung. — Welche Liquorportion soll untersucht werden? — Beeinflussung des P.-Q. durch Ernährung, Medikamente, Fieber und durch Änderung physiologischer Bedingungen. — Permeabilität und Alter. — Permeabilität und Konstitution. — Permeabilität und „persönlicher Fehler“. — Methodik der Ablesung. — Berechnung des Permeabilitätsquotienten. — Zur Methode der Normierung. — Konstanz des Permeabilitätsquotienten.	
III. Ergebnisse	813
1. Gruppe der „Normalen“	813
2. Manisch-depressive Irresein	817
3. Schizophrenie	820
4. Paralyse	824
5. Symptomatische Psychosen	829
6. Intoxikationspsychosen	832
7. Psychosen bei Hirnerkrankungen	833
8. Psychosen des Rückbildung- und Greisenalters	835
9. Paranoia gruppe	837
10. Epilepsie	837
11. Angeborene Schwachsinnssformen	841
IV. Zusammenfassung	842

I. Vorbemerkungen.

Die Bromreaktion zur Prüfung der Permeabilität der Meningen wurde von *Walter* vor 5 Jahren angegeben (1924). Wer sich mit dieser außerordentlich interessanten und problemreichen Reaktion beschäftigt hat, wird es überraschen, daß sie anscheinend noch recht wenig angewandt wird. Der erste, der ihre Bedeutung für Genese und Diagnose der Psychosen erkannte, war *Hauptmann* (1925). In Deutschland sind dann nur *Jacobi*-

Kolle (1926) und *Störring* (1929) als Psychiater und *Sünderhauf* (1927) als erster und bisher einziger Internist gefolgt. Dann gibt es noch einen kurzen Kongreßbericht von *Braun* (1926), sowie eine Veröffentlichung von *Metzger-Hoffmann* (1927). Letztere lehnen ohne Bekanntgabe ihrer Untersuchungsergebnisse die *Waltersche* Methode ab. Neuerdings sind zwei Arbeiten von *Kant-Mann* (1928) und *Fleischhacker-Scheiderer* (1928) erschienen, die wertvolle methodische Anregungen enthalten. Hiermit sind, abgesehen von zahlreicher weiteren Mitteilungen von *Walter* und *Hauptmann*, die Veröffentlichungen aus Deutschland erschöpft. Das Ausland scheint sich dem Studium dieser neuen Methode intensiver gewidmet zu haben. Erwähnt seien die Arbeiten von *Büchlér* (Budapest, 1926), *Bau-Prussak* (Warschau, 1926), *Weil* (Lausanne, 1927), *Garoflanu* (Frankreich, 1927), *Strecker* (England, 1928), *Kral* (Prag, 1928). Von den genannten verhalten sich außer *Metzger-Hoffmann* nur *Garoflanu* völlig ablehnend. Dem Franzosen aber sind offenbar ganz grobe Fehler in der Methodik unterlaufen. Die übrigen Autoren bestätigen die *Walterschen* Befunde entweder in allen Punkten oder wenigstens teilweise.

Bei allen diesen Veröffentlichungen muß aber eines auffallen: *Die geringe Zahl der untersuchten Fälle.* Die Mehrzahl der Forscher begnügt sich mit weniger als 100 Kranken. Nur bei *Hauptmann* und *Büchlér* geht die Zahl der Untersuchten über 200 hinaus. Wenn man alle Fälle der genannten Autoren zusammenrechnet, gelangt man auf rund 1000 — ein deutliches Zeichen dafür, daß unsere Erfahrungen mit dieser neuen Methode der Permeabilitätsprüfung vorläufig noch außerordentlich dürftig sind¹. Nicht alle Autoren haben durch Veröffentlichung ihrer allzu spärlichen Untersuchungen dem Fortschritt der wissenschaftlichen Erkenntnis gedient. Die Schwierigkeiten und Fehlerquellen der Brommethode sind, wie gezeigt werden soll, viel zu groß, als daß man sich auf Grund von Untersuchungen an wenigen Dutzenden von Fällen ein begründetes Urteil über Wert oder Unwert der *Walterschen* Reaktion bilden könnte. Wer kritisch untersucht, dem wird die Erfahrung nicht erspart bleiben, daß man mit jedem neuen Fall auf immer weitere Schwierigkeiten und Unstimmigkeiten stößt, die unbedingt berücksichtigt werden müssen, wenn man aus den Bromversuchen überhaupt etwas schließen will. Worauf im einzelnen die Differenzen der Autoren zurückzuführen sind, wird weiter unten noch ausführlich zu untersuchen sein.

Unsere eigenen Erfahrungen erstrecken sich bis zum 28. III. 1929 auf 1250 Untersuchungen an 800 Kranken. Seit 4 Jahren wird grundsätzlich bei jedem neu aufgenommenen Manne die Permeabilitätsprüfung durchgeführt und nach Möglichkeit mehrere Male im Verlauf der Behandlung

¹ *Walter* selbst hat es bisher vermieden, eine Gesamtübersicht über sein Untersuchungsmaterial zu geben, jedoch werden seine Erfahrungen sich schätzungsweise auf weit über 1000 Fälle beziehen, nachdem er im Jahre 1926 800 Fälle erwähnt (Arch. f. Psychiatr. 79, 369).

wiederholt. Das Ziel war dabei, eine breite Basis zu schaffen, um zu einem empirisch gut fundierten Urteil über die Brauchbarkeit der neuen biologischen Untersuchungsmethode zu gelangen. Seit Juni 1928 wurde ich hierin von *Ziegelroth* in dankenswerter Weise unterstützt¹. Ein Vergleich unserer Befunde zeigt gute Übereinstimmung. Um die Fehlerquelle des Subjektivismus, die bei keiner biologischen Methode ganz auszuschalten ist, möglichst einzuschränken, verfahren wir seit einem halben Jahr in der Weise, daß Blut und Liquor von mir entnommen und von *Ziegelroth* ohne Kenntnis der Diagnose untersucht wird. In gewissen Fällen, vor allem wenn es sich um Paralyse oder Schizophrenie handelte, konnte dann von ihm allein aus der Farbreaktion die richtige Diagnose abgelesen werden (vgl. S. 810).

Die erste *Voraussetzung für die ausgedehnte Anwendung der Methode* ist eine schonende und schmerzlose *Lumbalpunktion*. Es ist unbedingt nötig, daß ihr der Horror eines chirurgischen Eingriffs genommen wird. Ich benutze zu diesem Zweck die von *Wechselmann* angegebene ganz dünne Punktionsnadel. Die geringe Schmerhaftigkeit des Hauteinstichs wird beseitigt durch Suggestion oder Chloräthylvereisung. Vor Morphininjektionen möchte ich warnen, weil wir aus *Sterns* experimentellen Untersuchungen wissen, daß dieses am Großhirn angreifende Alkaloid imstande ist, eine wenn auch nur flüchtige Veränderung der Permeabilitätsverhältnisse zu bewirken. Alle urteilsfähigen Patienten haben die absolute Schmerzlosigkeit der beschriebenen Technik bestätigt.

Mit Anwendung der dünnen Nadel hängt zusammen, daß die Beschwerden im Anschluß an die Punktion im allgemeinen sehr gering sind und in den meisten Fällen ganz ausbleiben. Es ist dies darauf zurückzuführen, daß der feine nadelförmige Stich in der Dura sich nach Entfernung der Nadel entweder sofort schließt oder aber nur minimalste Mengen von Liquor hindurchsickern läßt. Jedenfalls sind bei dieser Methode die Gefahren der Stichkanaldrainage und der lokalen Reizung der Meningen erheblich eingeschränkt, wie ein systematisch durchgeföhrter Vergleich der Beschwerden nach Lumbalpunktion bei Anwendung dünner und dicker Nadeln zeigt. Unter 600 mit dünner Nadel untersuchten Kranken hatten nach der Lumbalpunktion 12% leichte Beschwerden (Kopfschmerzen von kurzer Dauer), 5% größere Beschwerden (starke Kopfschmerzen von längerer Dauer und Erbrechen). Demgegenüber muß bei Anwendung der dicken Nadel mit etwa 30% erheblichen und mit noch mehr leichten Punktionsbeschwerden gerechnet werden. Außer durch Verwendung der dünnen Punktionsnadel läßt sich dem Meningismus noch dadurch vorbeugen, daß man die Untersuchten nach der Punktion $\frac{1}{2}$ l Kaffee oder Tee trinken und 1 Stunde mit tiefgelagertem Kopf auf dem Bauch liegen läßt. Die Bettruhe

¹ Die Zahl von *Ziegelroths* Untersuchungen beträgt 300 und ist in obiger Zahl von 1250 Untersuchungen einbegriffen.

ist nach Möglichkeit mindestens einen Tag lang einzuhalten. In Ausnahmefällen haben wir auch ambulante Lumbalpunktionen ohne Nachteil für die Untersuchten durchgeführt. Schließlich hat sich noch als empfehlenswert herausgestellt, nach der Lumbalpunktion mit der Brommedikation nicht sofort auszusetzen, sondern das Mittel etwa 8 Tage weiterzugeben.

II. Methodische Fragen.

Die Blut-Liquor-Schranke, deren Funktion mit der Brommethode geprüft werden soll, ist eine Schutzmembran, die im Gehirn die Flüssigkeitsströmung vom Blut zum Liquor regelt und normalerweise den Durchtritt liquorschädlicher Bestandteile des Blutes verhindert. Es handelt sich hier nicht um eine einheitliche, semipermeable Membran, sondern um ein System verschiedener anatomischer Bestandteile, von denen nach Auffassung der meisten Autoren die wichtigsten sind: *Plexus chorioidei*, Hirngefäße und Meningen. Wenn also im allgemeinen nur von der „Permeabilität der Meningen“ gesprochen wird, muß man sich darüber klar sein, daß hier eine *Pars-pro-toto*-Bezeichnung vorliegt, und daß die Durchlässigkeit des *ganzen* Membransystems gemeint ist. Es ist hier nicht der Ort, auf die Theorien einzugehen über das Wesen der Permeabilität und die Faktoren, von denen die Permeabilität abhängig sein kann. Ebensowenig beschäftigen uns hier die Probleme der Liquorphysiologie. Wir können auf Erörterung dieser theoretischen Fragen hier um so mehr verzichten, als alle für den Psychiater notwendigen Kenntnisse über Wesen, Quellen und Strömung des Liquors sich in genügender Ausführlichkeit bei *Walter*, *Hauptmann* und *Kafka* behandelt finden. Wir wenden uns daher sogleich der Besprechung praktisch wichtiger methodischer Fragen zu, wobei natürlich die Technik der *Walterschen* Originalmethode sowie ihrer *Hauptmannschen* Modifikation als bekannt vorausgesetzt wird.

So jung die Methode ist, sie krankt bereits an der *nicht einheitlichen Technik*. Es beginnt gleich schon mit der *Apparatur*. *Walter* benutzte zur Bestimmung der Bromkonzentration im Blut und Liquor zuerst das Colorimeter von *Autenrieth*, später das von *Bürcker*. Wir selbst verwenden ebenso wie *Hauptmann* den Apparat von *Dubosq-Hellige*. *Walter* und andere Autoren haben darauf aufmerksam gemacht, daß die mit verschiedenen Colorimetern gewonnenen Resultate nicht ohne weiteres vergleichbar sind. Es wird sogar eine Umrechnung der Werte von *Bürcker* und *Autenrieth* vorgeschlagen. Die letzteren sind gewissermaßen auseinandergezogen und liegen, besonders bei verminderter Permeabilität, höher als die *Bürckerschen* Zahlen. Über das Verhältnis der Ablesungen beim Colorimeter von *Dubosq-Hellige* zu denen bei anderen Apparaten besitzen wir keine Erfahrungen. Sieht man von dieser noch keineswegs geklärten Apparatenfrage ab, so ist bezüglich der Methode

selbst folgendes zu sagen: Im Gegensatz zu verschiedenen Autoren (*Jakobi-Kolle, Süntherhaft*) halte ich die *Bromreaktion für eine keineswegs einfache und problemfreie Methode*, die etwa in der Hand jedes Untersuchers sofort brauchbare Resultate liefern müßte. Im Gegenteil, sie verlangt peinlichste Exaktheit, große Geduld und Erfahrung und vor allem eine lückenlose Kenntnis aller *Fehlerquellen*, wenn einwandfreie Ergebnisse erzielt werden sollen.

Einige der *wichtigsten methodischen Schwierigkeiten* sollen im folgenden besprochen werden.

Bromdarreichung und Farbton der Bromreaktion.

Eine genaue colorimetrische Ablesung ist nur dann möglich, wenn der Bromspiegel im Blut und Liquor und damit gleichzeitig die Farbwerte der zu untersuchenden Flüssigkeiten eine bestimmte Höhe erreicht haben. Die Erfahrung hat nun gelehrt, daß erstens die Fehlerbreite der colorimetrischen Bestimmung um so größer ist, je schwächer die Farbreaktion ist (*Walter*), und daß zweitens die Ablesung um so exakter ausfällt, je mehr der Farbton der Untersuchungsflüssigkeit sich dem der Testlösung nähert. Die erste und wichtigste Voraussetzung für das Gelingen des Versuchs ist also die *Verabreichung der richtigen Brommenge*. Angestrebt werden muß für alle Untersuchungen eine möglichst gleiche Bromkonzentration im Blute. Ein Verfahren, mit dem dieses Ziel erreicht wird, also etwa in allen Fällen ein Bromtiter im Serum von 1:4000, ist noch nicht bekannt. *Walter* hatte ursprünglich als Index für die Bromdosierung das *Körpergewicht* gewählt und als tägliche Bromgabe bisher 0,03 g Brom auf 1 Pfund Körpergewicht angegeben. Es hat sich jedoch inzwischen als vorteilhafter herausgestellt, die *Körperlänge* zur Grundlage für die Berechnung der täglichen Bromgabe zu nehmen. Die Formel lautet:

$$\text{Brommenge} = \frac{\text{Körperlänge in cm}}{100} \text{ mal } 3.$$

Bei einer Körperlänge von 170 cm wären also täglich 5,1 g Brom, in 5 Tagen im ganzen also $25\frac{1}{2}$ g Brom zu verabreichen. Auf diese Weise erzielt man im allgemeinen eine Bromkonzentration im Blut von 1:1000 bis 1:2000.

Die Hauptgefahr für die Ablesung liegt nun nicht in zu großer, sondern in zu geringer Bromkonzentration. Geht nämlich die im Blut und Liquor enthaltene Brommenge unter eine gewisse Höhe herunter, so bleibt eine mehr oder weniger große Menge von Goldchlorid in der Lösung und überdeckt mit seiner gelben Eigenfarbe den ebenfalls gelben spezifischen Farbton der eigentlichen Bromreaktion. Dieser durch unzureichende Bromdosierung hervorgerufene *Farbfehler* der Untersuchungsflüssigkeit ist bei den einzelnen Colorimetern verschieden groß. Er läßt sich bei der Ablesung selbst kaum noch beseitigen, sodaß in den meisten

Fällen wohl nichts anders übrig bleiben wird, als den so gewonnenen Permeabilitätsquotienten mit einem Fragezeichen zu versehen und die Colorimetrie nach einer zweiten fünfägigen Brommedikation zu wiederholen. Viel geringer sind die Ableseschwierigkeiten, wenn die Bromkonzentration im Blut zu groß ist, wenn also bei der Zugabe von Goldchlorid eine tief bräunlichrote Färbung auftritt. Hier hilft man sich in der Weise, daß man entweder durch Wasserzusatz den zu dunklen Farbton aufhellt, oder bei ausreichend vorhandenem Serum und Liquor einen zweiten Versuch nicht mit der üblichen $\frac{1}{2}$ prozentigen Goldchloridlösung ansetzt, sondern mit einer solchen von $\frac{1}{4}$ Prozent¹.

Für die Technik der Ablesung ist also die Bromkonzentration im Blut von größter Bedeutung. Dagegen ist nach *Walter* Dauer und Höhe der Bromdarreichung ohne Einfluß auf das quantitative Verhältnis zwischen Liquorbrom und Serumbrom. Man braucht sich daher auch nicht ängstlich an eine Versuchszeit von genau 5 Tagen zu halten. Reicht die Zeit nicht aus, so muß man auf jeden zur Verfügung stehenden Tag mehr Brom verteilen. Man kann auch die Bromgabe unbedenklich für mehrere Tage aussetzen, zumal die Ausscheidung des Broms sehr langsam erfolgt. Solange wir noch nicht die Ursachen für die Differenzen in der Bromkonzentration im Blut trotz Verabreichung gleicher Bromdosen kennen, — man vermutet die Ursachen im verschiedenen Chlorreichtum des Körpers und der Nahrung, sowie in der variablen Ausscheidungsgeschwindigkeit des Broms bei verschiedenen Menschen —, solange wird es nicht gelingen, in jedem einzelnen Falle die für die Ablesung der Farbwerte optimale Bromkonzentration mit Sicherheit zu erzielen.

Beleuchtung.

Neben dem richtigen *Farbton* der zu untersuchenden Flüssigkeit ist ein wesentlicher Faktor für einwandfreie Ablesung die richtige *Beleuchtung*. Es ist erstaunlich, daß diese wichtige Frage in den bisherigen Veröffentlichungen kaum berücksichtigt wird. Bisher fehlt es an brauchbaren Anweisungen zur Erzielung der besten Beleuchtung. *Walter* bemerkt lediglich, daß das *Bürkersche Colorimeter* auch bei künstlichem Licht zu arbeiten gestattet, während dies bei *Autenrieth* kaum möglich ist. Bei *Fleischhacker* und *Scheiderer* findet sich eine Notiz, daß in zwei Fällen die Brombestimmung infolge ungünstiger Beleuchtungsverhältnisse nicht zu verwenden war. Nur *Hauptmann* geht etwas näher auf die Beleuchtungsfrage ein. Er hebt ausdrücklich hervor, daß schon die jeweilige Tagesbeleuchtung Schwierigkeiten der Ablesung mit sich bringen und Fehlresultate bedingen kann. Nicht ganz gleichmäßige Beleuchtung beider Gesichtsfeldhälften, die am Tage sehr leicht eintreten kann, führt ebenfalls nach *Hauptmann* unbedingt zu ganz verkehrten

¹ *Walter* benutzt seit langem nur $\frac{1}{4}\%$ -Goldchloridlösung. (Persönliche Mitteilung.)

Werten. Nach unseren eigenen Erfahrungen kann die Gleichmäßigkeit der Belichtung schon durch Wolken verschiedener Lichtstärke in Frage gestellt sein. Am besten lassen sich bei bedecktem Himmel die Farbwerte ablesen. Bei blauem Himmel mit ziehenden Wolken beseitigt man die Beleuchtungsgegensätze am besten durch einen transparenten Verteilungsschirm, der in dem Fensterausschnitt unmittelbar vor dem Colorimeter aufgestellt wird. Als weiterer Kunstgriff zur Erzielung gleichmäßig belichteter Gesichtsfeldhälften hat sich in einzelnen Fällen eine leichte Drehung des Colorimeters bewährt. Im übrigen empfiehlt sich, die Ablesung nach Möglichkeit zu gleichen Tagesstunden vorzunehmen. Bei uns geschieht dies zwischen 12 und 1 Uhr. Auf jeden Fall sollte ein Wechsel zwischen natürlicher und künstlicher Beleuchtung vermieden werden. Gerade der *gelbe* Farnton der Reaktion ist derartig empfindlich, daß bei Änderung der Beleuchtungsquelle mit einer Beeinflussung der Ablesung und damit gleichzeitig mit unexakten Permeabilitätsquotienten gerechnet werden müßte.

Mit den Schwierigkeiten der richtigen Bromkonzentration und Beleuchtung sind jedoch die *Fehlerquellen der Methodik* bei weitem noch nicht erschöpft. Bisher hat ebenfalls nur *Hauptmann* in dieser Beziehung zur Vorsicht gemahnt und eindringlich darauf hingewiesen, daß die Methode überhaupt noch viel zu wenig nach Richtung der Fehlerquellen ausgebaut ist. Diese sind so zahlreich, daß man sich eher über die relativ gute Übereinstimmung der Resultate als über das Gegenteil wundern muß. Wenn *Büchler* bei 62 Schizophrenen in 7 Fällen Permeabilitätsquotienten von über 6,0—8,0 findet, und der Franzose *Garoflano* bei Neurasthenikern und Hysterikern Werte von 1,0—1,95, so läßt sich mit Bestimmtheit sagen, daß hier technische Fehler vorliegen. Nur die genaueste Kenntnis der Methodik und ihrer Fehlerquellen kann vor solchen Entgleisungen schützen.

Enteiweißung.

Eine besondere Schwierigkeit bereitet nach unseren Erfahrungen, allerdings nur im Anfangsstadium der Permeabilitätsuntersuchungen, die *Enteiweißung*. Die *Waltersche* Brommethode steht und fällt mit einer absolut vollkommenen Enteiweißung. Das Filtrat kann noch so klar erscheinen: Ein Blick ins Colorimeter zeigt beim Vergleich mit der völlig klaren und schleierlosen Testlösung eine typische Opalescenz im Filtrat, wenn auch nur Spuren von Eiweiß durch das Filter mit hindurchgegangen sind. *Walter* verwendet bekanntlich zur Enteiweißung zwei Säuren, Salpetersäure und Phosphorwolframsäure. *Hauptmann* hat gezeigt, daß diese Komplikation überflüssig ist. Man kommt ganz gut mit einer Säure aus, wenn man 20%ige Trichloressigsäure verwendet. *Büchler*, *Bieling* und *Weichbrodt*, *Fleischhacker* und *Scheiderer* halten die *Hauptmannsche* Modifikation für eine Verbesserung. Allerdings muß

darauf geachtet werden, daß die Trichloressigsäure immer die nötige Konzentration hat. Da ihre Krystalle stark hygroskopisch sind, müssen diese absolut trocken gehalten und die Lösung selbst in kleinen Portionen möglichst oft erneuert werden. Schließlich kann man auch, wie wir es im Anschluß an einen Vorschlag Büchlers getan haben, zu einer 25- bis 30%igen Lösung übergehen. Hiermit gelingt erfahrungsgemäß auf jeden Fall eine vollständige Enteiweißung, wenn man sich außerdem zur Pflicht macht, nach dem Zusatz von Trichloressigsäure 5—10 Minuten mit dem Filtrieren zu warten und inzwischen einige Male kräftig umzuschütteln. Dies ist besonders beim Serum nötig, weil hier der hohe Eiweißgehalt, die unbedingt erforderliche gute Durchmischung sehr erschweren kann.

Die Einwände, die *Walter* gegen die *Hauptmannsche* Modifikation geltend gemacht hat, sind meines Erachtens nicht stichhaltig. Weder habe ich gefunden, daß die Enteiweißung besonders bei dem sehr geringen Eiweißgehalt des Liquors langwieriger ist als mit anderen Methoden, noch daß häufiges Filtrieren notwendig ist. Freilich darf man nicht jedes beliebige Filterpapier hierzu nehmen. Als völlig ausreichend hat sich uns das Filter „Nr. 602 hart“ von *Schleicher* und *Schüll* bewährt, bei dessen Verwendung Serum und Liquor nur einmal filtriert zu werden brauchen. Wenn man ganz sicher gehen will, kann man ohne jeden Zeitverlust den Liquor 2—3 mal durch das gleiche Filter hindurchlaufen lassen. In derselben Zeit ist auch die viel langsamere Filtration des Serums beendet.

Goldbromid- und Testlösung.

Die Gefahrenquelle der *geringen Haltbarkeit der Goldbromidlösung*, die nach Zusatz des Goldchlorids zur enteiweißten Liquor- und Serumlösung entsteht, halte ich nicht für erheblich, wenn nur auf zwei Punkte geachtet wird, auf die auch *Walter* bereits hingewiesen hat: Nachdem das Goldchlorid den Filtraten zugefügt ist, muß man erstens kurze Zeit abwarten, um das Maximum der Goldbromidbildung und damit der Gelbfärbung zu erfassen. Ist dieser Höhepunkt nach etwa 3—5 Minuten erreicht, dann hat zweitens die Untersuchung von Serum und Liquor rasch hintereinander zu erfolgen, um der Gefahr der Reduktion des Goldbromid zu entgehen. Diese kann nämlich, wie *Walter* gezeigt hat, von der Kittsubstanz der Glaströge ausgehen und unter Umständen eine leichte Aufhellung des Farbtone bewirken, die bei zu großem zeitlichem Abstand in der Untersuchung beider Flüssigkeiten als Fehlerquelle in Frage kommt.

Es ist selbstverständlich, daß die *Testlösung* immer frisch zubereitet werden muß. Zu diesem Zweck hält man Bromverdünnungen von 1:5000, 1:4000 und 1:2000 bereit. Es hat sich jedoch als vorteilhaft herausgestellt, nicht eine feststehende Bromkonzentration, sondern eine jedem

einzelnen Fall individuell angepaßte Konzentration der Testlösung zu verwenden. Wir legen also gar kein Gewicht mehr darauf, die Bromkonzentration der Testlösung, mit der gerade untersucht wird, genau zu kennen. Vielmehr kommt es einzig und allein darauf an, eine Testlösung zu benutzen, die in ihrer Bromkonzentration und also auch in ihrem Farbwert möglichst genau mit den zu untersuchenden Bromkonzentrationen der Serum- und Liquorlösung übereinstimmt. Ergibt sich z. B., daß bei einer Testlösung von 1:4000 die Gelbfärbung viel intensiver ist als die des Serums, so brauchen wir keine Testlösung von *bekannter* geringerer Konzentration, also etwa 1:5000, sondern wir geben einfach solange einige Tropfen Wasser zur Testlösung, bis diese in ihrem Farbton mit der Untersuchungsflüssigkeit übereinstimmt.

Welche Liquorportion soll untersucht werden?

Was bisher besprochen wurde, sind Fehlerquellen, die in der Methodik selbst liegen. Nun hat man aber bei der Beurteilung der Permeabilitätswerte eine Reihe wichtiger *akzidenteller Momente* zu berücksichtigen, die ebenfalls zu falschen Resultaten führen können. Es ist z. B. durchaus nicht gleichgültig, ob ein durch Lumbalpunktion oder Suboccipitalstich gewonnener Liquor, ob die erste oder die letzte Liquorportion für die Bromreaktion benutzt wird. Erst ganz neuerdings hat sich nämlich durch experimentelle Untersuchungen von *Fleischhacker* und *Scheiderer* herausgestellt, daß man mit einem verschiedenen Bromgehalt des Liquors zu rechnen hat, je nachdem man tief- oder hochliegende Portionen der Flüssigkeitssäule untersucht. Die methodisch außerordentlich wichtige Feststellung der Autoren, daß die zuerst entnommene Liquorportion bei fraktionierten Bestimmungen den größten Bromgehalt aufweist, ist inzwischen von *Ziegelroth* nachgeprüft und bestätigt worden. Nach diesen Untersuchungen, die demnächst veröffentlicht werden, sind die Differenzen im Bromgehalt verschiedener Liquorportionen gelegentlich so groß, daß der Permeabilitätsquotient dadurch in empfindlicher Weise beeinflußt werden kann. Wir haben Fälle, bei denen die Bromreaktion mit der ersten Liquorportion eine normale oder sogar erhöhte Permeabilität vermuten ließ, während bei Untersuchung mit der zweiten Portion sich eine Herabsetzung der Durchlässigkeit ergab. In Zukunft werden alle Bromreaktionen, die diese Verhältnisse unberücksichtigt lassen, als methodisch nicht einwandfrei zu gelten haben. Zur Erzielung vergleichbarer Resultate wird man nur die durch Lumbalpunktion gewonnene erste Liquorportion von 4—6 ccm für die Brombestimmung benutzen dürfen. Von Cysternen- und Ventrikelliqor sieht man am besten bei großen Versuchsreihen grundsätzlich ab. Das Gesamtergebnis könnte sehr fragwürdig ausfallen, wenn unterschiedslos Permeabilitätsquotienten statistisch verwertet werden, von denen man nicht weiß,

ob sie aus Lumballiquor, Cisternenliquor oder Ventrikelliquor berechnet wurden.

Es braucht nicht besonders hervorgehoben zu werden, daß der Liquor vollständig blutfrei sein muß. Schon geringe Beimengungen von Blut können unter Umständen den Permeabilitätsquotienten verändern. Man muß sich nur vergegenwärtigen, daß das Serum normalerweise dreimal mehr Brom enthält als der Liquor. Da die ersten Liquortropfen bei der Lumbalpunktion gelegentlich von geringen Blutspuren nicht ganz frei sind, schalten wir das erste Kubikzentimeter Liquor grundsätzlich von der Permeabilitätsprüfung aus. Übrigens muß auch vor der Verwendung hämolytischen Serums gewarnt werden.

Beeinflussung des P. Q. durch Ernährung und Medikamente.

Eine weitere akzidentelle Fehlerquelle wurde ebenfalls von *Fleischhacker* und *Scheiderer* aufgedeckt. Der Bromspiegel des Blutes kann nach ihren Untersuchungen durch die *Nahrung*, besonders durch *Flüssigkeits- und Chlorzufluhr* weitgehend geändert werden. Außerdem hat sich herausgestellt, daß vorübergehende Schwankungen der Wasserkonzentration in Blut und Liquor nicht immer parallel zu laufen brauchen. Der Permeabilitätsquotient als Maßstab für die Permeabilität der Meningen müßte aber, wie die Autoren mit Recht verlangen, von derartigen zum Teil rein zeitlich bedingten Faktoren unabhängig sein. Daraus ergeben sich als weitere notwendige Voraussetzungen einwandfreier Untersuchungen folgende Forderungen: Die Kranken müssen während des fünftägigen Bromversuchs einigermaßen gleichmäßig ernährt werden und sollen zum mindesten am Abend vor der Punktion weder eine reichliche Flüssigkeitszufuhr (Tee, Kakao), noch eine NaCl-reiche Nahrung (Hering usw.) erhalten. Die Punktion selbst ist möglichst bald nach dem Erwachen in den Morgenstunden in *nüchternem* Zustand vorzunehmen¹.

Ferner ist zu beachten, daß auch *Medikamente* eine vorübergehende Änderung der Permeabilität zur Folge haben können. Experimentell erforscht ist die Wirkung des Calciums. *Kant* und *Mann* haben, ausgehend von der Erfahrung, daß Calcium die Gefäße undurchlässiger macht, in 16 Fällen von Schizophrenie, Paralyse, Epilepsie und Psychopathie sehr hohe Dosen gegeben, innerhalb 48 Stunden 8—10 intravenöse Injektionen des Calcium Sandoz, und zwar jedesmal 10 ccm. In 9 Fällen zeigte sich nach der Calciumbehandlung eine deutliche Erniedrigung der Permeabilität. Es war also innerhalb kurzer Zeit eine teilweise wesentliche Abdichtung der Schranke erreicht worden. Leider haben die Autoren versäumt, nach Verlauf einiger Tage weitere Punktionen anzuschließen, um die theoretisch wie methodisch gleich

¹ Laut persönlicher Mitteilung punktiert *Walter* seit 1 Jahr ebenfalls nüchtern.

bedeutungsvolle Frage zu beantworten, wie lange diese Schrankenabdichtung anhält. Außerdem darf nicht übersehen werden, daß die Resultate dieses ersten Calciumversuchs keineswegs eindeutig sind, da 4 Fälle im wesentlichen unbeeinflußt blieben und 3 Fälle sogar eine — wenn auch nicht bedeutende — Steigerung der Durchlässigkeit zeigten. Es wäre daher auch verfrüht, therapeutische Schlußfolgerungen an diese Befunde zu knüpfen. Mit um so größerem Nachdruck jedoch muß auf Grund der Tatsache, daß in 75% der Fälle nach Calciummedikation eine Änderung des Permeabilitätsquotienten gefunden wurde, zur größten Vorsicht in der Verwendung von Medikamenten während des Bromversuchs geraten werden, zumal auch von anderen Medikamenten eine Beeinflussung der Blut-Liquor-Schranke nachgewiesen ist. So ist nach den experimentellen Untersuchungen von *Lina Stern* Morphium und Arsen imstande, ebenso wie Calcium die meningeale Permeabilität vorübergehend herabzusetzen. Ähnliches ist von Salvarsanpräparaten zu erwarten. Eine dauernde pathologische Abdichtung der Schranke wird häufig bei alkoholtoleranten Gewohnheitstrinkern beobachtet (*Hauptmann*) (vgl. S. 832). Medikamente, die eine Permeabilitätssteigerung herbeiführen, sind experimentell noch nicht erforscht. Dagegen weiß man aus Versuchen von *Heilig* und *Hoff* sowie von *Lina Stern*, daß nach Verfütterung von Schilddrüsen- und Ovarialsubstanz eine vermehrte Durchlässigkeit der Schranke zuerst für Krystalloide, nach weiterer Verfütterung auch für Kolloide eintritt. Auch von Scopolamin, Veronal und Prolongal ist nach den Versuchen von *Fleischhacker* und *Scheiderer* eine vorübergehende Änderung der Schrankenfunktion zu erwarten.

Unsere Kenntnisse von der medikamentösen Beeinflussung der Blut-Liquor-Schranke sind noch außerordentlich lückenhaft. Soviel aber ist schon heute sicher, daß wir nur dann erwarten dürfen, einen Einblick in die Beschaffenheit der Barriere bei Psychosen zu erhalten, wenn möglichst während des ganzen Bromversuchs, mindestens aber in den beiden letzten Tagen vor der Punktion, keinerlei Medikamente gegeben werden.

Beeinflussung des P. Q. durch Fieber und durch Änderung physiologischer Bedingungen.

Zu den äußeren Faktoren, von denen der Permeabilitätsquotient bei Psychosen beeinflußt wird, kann man schließlich noch *Blutdruck*, *Beschaffenheit der Gefäße und körperliche Erkrankungen*, insbesondere *fieberhafte Infektionskrankheiten* rechnen. Was z. B. das Fieber betrifft, so haben *Kant* und *Mann* nachgewiesen, daß nach Behandlung mit Neo-Saprovitam bei 10 von 11 Schizophrenen eine teilweise sogar recht erhebliche Steigerung der Permeabilität eintrat. Dasselbe gilt von Paralytikern während des Malariafebers. *Kral* fand, daß die bei progressiver Paralyse an sich schon gesteigerte Permeabilität während der Malariabehandlung

in 18 von 20 Fällen (90%) eine weitere Steigerung erfuhr, um nach Beendigung der Behandlung allmählich wieder abzusinken. Ferner hat Stern nach Bakterientoxinen ebenfalls eine Erhöhung der Durchlässigkeit gesehen. Mutermilch und Salomon beobachteten nach einer experimentell erzeugten aseptischen Meningitis eine Permeabilitätssteigerung. Diese Beispiele mögen genügen. Sie alle zeigen eindeutig, daß die im Laufe fiebigerhafter Infektionskrankheiten gefundenen Permeabilitätszahlen keineswegs identisch zu sein brauchen mit dem *spezifischen* Permeabilitätstypus der betreffenden Psychosen. Ähnliches gilt für andere innere Krankheiten, wie Cholecystitis, Lungenaffektionen, Aortitis, Nephritis und Diabetes, über deren Permeabilitätsverhältnisse Sündenhafte bemerkenswerte Feststellungen gemacht hat (vgl. S. 814).

Selbst *physiologische Vorgänge* wie Menstruation und Gravidität sind nicht ohne Einfluß auf die Blut-Liquor-Schranke (Benda, Heilig-Hoff, Stern). Über die Bedeutung des Blutdrucks für die Permeabilität fehlen noch experimentelle Untersuchungen. Es kann aber nach den bisherigen Erfahrungen als sicher angenommen werden, daß eine experimentelle Blutdrucksteigerung die Durchlässigkeit der Schranke nicht unbeeinflußt läßt. Lina Stern und ihre Mitarbeiter haben jedenfalls im Tierversuch durch Steigerung des osmotischen Drucks die Schranke für Hämolsine, Krystalloide und Kolloide durchlässiger gemacht. Diese Durchlässigkeitssteigerung blieb noch lange nach Rückkehr des normalen osmotischen Druckes bestehen. Erst wird man überhaupt einmal Untersuchungen über die Veränderung der Permeabilität durch solche gewissermaßen exogene Faktoren anstellen müssen, ehe man aus dem errechneten Quotienten Schlüsse auf die Bedeutung der Permeabilität für bestimmte Psychosen zieht.

Permeabilität und Alter.

Schließlich ist sogar die Abhängigkeit der Schrankenfunktion vom Alter behauptet worden. Fleischhacker fand bei 5 Jugendlichen und Kindern auffallend hohe Quotienten (4,50—3,70). Nach Büchler soll in der ersten Kindheit die Schranke am dichtesten sein, um im Lauf des Lebens allmählich, aber kontinuierlich abzunehmen. Büchler will 100% verminderte Permeabilität bei jugendlichen Schizophrenen und 0% bei alten Schizophrenen gefunden haben. Es ist unverständlich, wie Büchler zu diesen Zahlen gelangen konnte. Nach meinen eigenen Untersuchungen kann von einer Abhängigkeit der Permeabilität vom Alter nicht die Rede sein (vgl. S. 838). Verminderte Permeabilität wird nicht nur bei jugendlichen Schizophrenen, sondern in jedem Lebensalter angetroffen, und zwar in einem auffallend gleichen Prozentsatz. Andererseits kann erhöhte Durchlässigkeit nicht nur im Alter, sondern ebenso häufig oder vielmehr ebenso selten in der Jugend vorkommen (vgl. Tabelle 1).

Tabelle 1. Permeabilität und Alter bei 200 Schizophrenen.

Jahre	Zahl der Fälle	Permeabilität in %		
		erhöht	normal	herabgesetzt
unter 20	19	5	16	79
21—30	88	3	20	77
31—40	58	3	25	72
41—50	26	4	27	69
über 50	9	—	22	78
unter 30	107	4	20	76
über 30	93	3	24	73

Auch *Walter* und *Hauptmann* vertreten die Auffassung, daß das Alter keinen Einfluß auf die Permeabilität hat.

Permeabilität und Konstitution.

Um die Frage zu prüfen, ob die Schrankenfunktion von *konstitutionellen Faktoren* abhängig sei, wurde der Körperbau der untersuchten Schizophrenen bestimmt, wobei nur die *reinen* Körperbautypen statistisch in Frage kamen.

Tabelle 2. Permeabilität und Konstitution bei Schizophrenen.

Konstitution	Zahl der Fälle	Mittlerer P.Q.
Leptosom	46	3,50
Athletisch	22	3,63
Pyknisch	8	3,58
Dysplastisch	13	3,74

Die Übersicht (vgl. Tabelle 2) zeigt bei den drei konstitutionellen Grundformen keine irgendwie brauchbare Differenz der Quotienten. Das konstitutionelle Moment, soweit es im Körperbau in Erscheinung tritt, scheint also bei der Permeabilität der Blut-Liquor-Schranke keine Rolle zu spielen. Nur von den Dysplastikern läßt sich mit aller Reserve sagen, daß sie durchschnittlich einen etwas höheren Quotienten haben als die drei normalen Körperbautypen.

Sieht man einstweilen noch von Alter und Konstitution ab, so bleiben doch noch eine Fülle von Fehlerquellen, deren Nichtbeachtung zu schweren Irrtümern führen kann. Als dringende Forderung für die Zukunft ergibt sich aus alledem: *Ausbau der experimentellen Forschung zur Klärung der verschiedenen Ursachen der Schrankenveränderung.*

Permeabilität und „persönlicher Fehler“.

Der Vollständigkeit halber sei noch erwähnt, daß man außer den Fehlerquellen, die aus der Methodik oder aus den besprochenen akziden-

tellten Momenten erwachsen, in einer dritten Gruppe jene Fehlerquellen zusammenfassen kann, die in dem Untersucher selbst liegen. Ich denke hierbei nicht an jene Fehler, die auf Mangel an Übung und Erfahrung zurückzuführen sind, und deren Überwindung lediglich eine Funktion von Zeit und Ausdauer ist, sondern an den sog. „*persönlichen Fehler*“, der bei der Colorimetrie sich gelegentlich störend bemerkbar macht. Auch *Hauptmann* weist darauf hin, daß die wachsende Empfindlichkeit des Auges an verschiedenen Tagen die Größe des persönlichen Fehlers ganz verschieden gestalten kann. Es wäre gut, wenn jeder Untersucher die Grenzen seiner Sehempfindlichkeit für gelbe Farbtöne kennt, um hiernach seine colorimetrischen Ablesungen einzurichten.

Methodik der Ablesung.

Bei der Ablesung der Resultate an der Skala des Colorimeters kann man entweder in der Weise verfahren, daß man die Testlösung auf eine bestimmte Höhe, beispielsweise 20, einstellt und dann etwa 10 Ablesungen vornimmt; oder aber man macht 3—4 Ablesungen bei verschiedenen Höhen der Testlösungen, etwa bei Höhe 10, 15 und 30. In beiden Fällen ist dann das arithmetrische Mittel aus den Einzelablesungen zu berechnen. Uns selbst hat sich die erste Methode als völlig ausreichend bewährt. Je mehr Ablesungen vorgenommen werden, desto genauer wird natürlich der errechnete Durchschnittswert im allgemeinen ausfallen.

Vor der colorimetrischen Bestimmung empfiehlt es sich übrigens, zur Kontrolle die Farbtöne von Serum und Liquor nach Zusatz des Goldchlorids mit dem bloßen Auge zu vergleichen. Bei deutlichen Differenzen kann in der Regel sofort entschieden werden, ob eine pathologisch gesteigerte oder pathologisch herabgesetzte Permeabilität vorliegt. Wenn man typische Fälle von nichtbehandelter Paralyse und Schizophrenie nebeneinander vor sich hat, läßt sich oft schon aus dem Vergleich der Farbdifferenzen erkennen, welche Flüssigkeiten vom Paralytiker, und welche vom Schizophrenen stammen. Eine beim Zentrifugieren versehentlich einmal vorgekommene Verwechslung der Reagensgläser konnte dem Laboratoriumsgehilfen auf diese Weise ohne weiteres nachgewiesen werden. Bei diesen Farbprüfungen mit bloßem Auge kann es sich natürlich nur um grobe Annäherungswerte handeln, die niemals die Colorimetrie selbst überflüssig machen.

Berechnung des Permeabilitätsquotienten (P.Q.).

Über die Berechnung des Permeabilitätsquotienten finden sich auf fallenderweise nirgends nähere Angaben. Bei *Walter* und *Hauptmann* heißt es nur immer ganz lakonisch und für den Anfänger und Autodidakten in der colorimetrischen Methodik unverständlich: „Man berechnet den Permeabilitätsquotienten, indem man die für den Bromgehalt im Serum

gefundene Zahl mit 3 multipliziert und das Produkt durch die des Liquors dividiert.“ Im Interesse einer allgemeinen Verständigung über diese methodisch wichtige Frage verlohnt sich schon eine genauere Anweisung, die nach unseren Erfahrungen dem Anfänger manche überflüssigen Irrwege wird ersparen können.

Setzen wir:

C_1 als bekannte Konzentration der Vergleichsflüssigkeit,

C_x als gesuchte Konzentration der zu untersuchenden Flüssigkeit,

H_1 als gewählte Schichttiefe der Vergleichsflüssigkeit,

H_2 als gefundene Schichttiefe der zu untersuchenden Flüssigkeit,

so läßt sich aus der Formel:

$$C_x = \frac{C_1 \times H_1}{H_2}$$

die gesuchte Konzentration der untersuchten Flüssigkeit errechnen.

Nehmen wir beispielsweise

C_1 mit 1 : 5000 an

H_1 mit 20,

H_2 mit 18 für Serum und

mit 10 für Liquor, so ergibt sich für:

$$1) \text{ Serum } C_x = \frac{\frac{1}{5000} \times 20}{18} = \frac{1}{4500}.$$

$$2) \text{ Liquor } C_x = \frac{\frac{1}{5000} \times 20}{10} = \frac{1}{2500}.$$

Die Konzentration des Broms im Serum wäre hiernach 1:4500, die im Liquor 1:2500. Da aber im Beginn des Versuchs das Serum um das Dreifache verdünnt wurde, muß man die für das Serum gefundene Zahl noch mit 3 multiplizieren, um die wirkliche Bromkonzentration im Serum zu erhalten, also 1:1500.

Als Permeabilitätsquotient ergibt sich dann:

$$P.Q. = \frac{\text{Bromkonzentration im Serum}}{\text{Bromkonzentration im Liquor}} = \frac{\frac{1}{1500}}{\frac{1}{2500}} = 1,67.$$

Wie die Erfahrung gelehrt hat, und wie sich mathematisch ohne weiteres ableiten läßt, kann man sich übrigens in der Praxis diese ganze umständliche Berechnung ersparen. Man erhält den Permeabilitätsquotienten in einfachster Weise, wenn man die für den Liquor gefundene Schichttiefe mit 3 multipliziert und das Produkt durch die Schichttiefe des Serums dividiert. In unserem Falle also:

$$P.Q. = \frac{3 \times 10}{18} = 1,67.$$

Zur Methode der Normierung.

Es handelt sich hier um die Frage, wann ein Permeabilitätsbefund als normal, und wann er als herabgesetzt oder gesteigert bezeichnet werden soll. Beantworten läßt sie sich nur auf Grund ausgedehnter Erfahrungen an völlig gesunden Personen aller Altersstufen. Diese Erfahrungen fehlen aber bisher noch so gut wie vollständig. Welcher gesunde Mensch läßt denn auch einen fünftägigen Bromversuch mit nachfolgender Venen- und Lumbalpunktion an sich vornehmen, so harmlos diese Eingriffe auch sein mögen? An den methodischen Schwierigkeiten der Beschaffung völlig gesunden Vergleichsmaterials ist bisher die einwandfreie Festlegung der Normgrenzen gescheitert. Die Zahlen, die *Walter* als Grenzwerte angegeben hat, sind lediglich als empirische Annäherungszahlen aufzufassen, die aus Untersuchungen an normalen Beobachtungsfällen, an Neurotikern und Psychopathen sich ergaben. *Walter* nennt 43 Patienten „ohne neurologischen und psychotischen Befund“, die er als Grundlage für seine Grenzwerte benutzt. Andere Fälle stehen auch mir in der Gruppe der sog. „Normalen“ nicht zur Verfügung. Als Grenzwerte der normalen Schwankungsbreite wurden von *Walter* zuerst bekanntlich die Zahlen 2,90 und 3,30 angenommen, und zwar sollen unterhalb von 2,90 die Werte für pathologisch gesteigerte Permeabilität liegen, oberhalb von 3,30 die Werte für pathologisch herabgesetzte Permeabilität. Von dem Gedanken ausgehend, daß man die Grenzen der Norm lieber etwas zu weit als zu eng ziehen soll, hat *Walter* inzwischen die obere Grenze der Norm von 3,30 auf 3,40, schließlich sogar auf 3,50 erhöht. Auch *Sünderhauf* schlägt als Grenzwerte 2,95 und 3,50 vor. Was meine eigenen Erfahrungen betrifft, so sehe ich ebenso wie *Hauptmann* vorläufig keine Veranlassung, von den ursprünglichen Grenzwerten 2,90 und 3,30 abzuweichen. Da diese Zahlen nun einmal keine absoluten sind, hat *Hauptmann* vorgeschlagen, 3,10 als Mittelwert der Norm anzunehmen. Hiervon ausgehend unterscheidet er dann erstens Fälle mit wirklich pathologischer Steigerung bzw. Verminderung, und zweitens solche mit Neigung zur Steigerung bzw. Verminderung der Permeabilität (vgl. auch S. 822).

Die Frage der Normgrenzen ist weder in der psychiatrischen Klinik, noch in der Irrenanstalt, noch viel weniger im Tierexperiment zu lösen. Wir bedürfen vielmehr dringend der Mitarbeit anderer Kliniken. Zu denken wäre hier besonders an große Versuchsserien an chirurgisch Kranken mit äußeren Verletzungen, an Kranke mit exogenen Augen- und Hautleiden, vielleicht auch an Gonorrhöiker und Schwangere. Unter günstigen Bedingungen wird es vielleicht auch hier und dort gelingen, an gesunden Strafgefangenen derartige Untersuchungen vorzunehmen, die selbstverständlich in allen Fällen nur freiwillig sein könnten.

Konstanz des Permeabilitätsquotienten.

Zum Schluß dieses Abschnitts über methodische Fragen noch ein kurzes Wort über die Konstanz des Permeabilitätsquotienten. Nach *Walter* ist der Permeabilitätsquotient bei Gesunden absolut konstant. Er hängt weder von der absoluten Menge des gegebenen Broms, noch von der Zeitdauer der Bromdarreichung, noch vom Bromgehalt des Blutes ab. Als Beispiele für die Konstanz des Permeabilitätsquotienten seien folgende Fälle unseres eigenen Untersuchungsmateriales angeführt:

1. Brandt (Schizophrenie)	11. 9. 26 — PQ. = 3,63
	27. 4. 27 — PQ. = 3,67
2. Stachowiak (Epilepsie)	25. 11. 26 — PQ. = 3,20
	12. 10. 27 — PQ. = 3,20
3. Vogler (Schizophrenie)	11. 7. 28 — PQ. = 3,09
	29. 8. 28 — PQ. = 3,08
	15. 9. 28 — PQ. = 3,04
4. Hoffmann (Metencephalitis)	24. 11. 28 — PQ. = 3,57
	1. 12. 28 — PQ. = 3,52
	8. 12. 28 — PQ. = 3,65

Im letzteren Falle war zu Versuchszwecken das Brom 3 Wochen lang ununterbrochen gegeben und der Quotient alle 8 Tage bestimmt worden. Die Übereinstimmung ist frappant. Danach scheint jeder Mensch seinen Quotienten zu haben, der auch durch wiederholte Liquorentnahmen innerhalb kurzer Zeit nicht beeinflußbar ist (vgl. auch Fall 3, S. 828).

III. Ergebnisse.

1. Gruppe der „Normalen“.

Ich gebe zunächst eine *vergleichende Übersicht* über alle von uns bisher untersuchten Fälle. In Tabelle 3 sind getrennt nach Diagnosen 800 Fälle verarbeitet, an denen 1250 Einzeluntersuchungen vorgenommen wurden. In der Nomenklatur folgen wir der *Bumkeschen* Einteilung. Liegen mehrere Untersuchungen bei demselben Kranken vor, so ist in der Tabelle immer nur das Ergebnis der *ersten* Permeabilitätsprobe verwertet worden, und nicht etwa der im Sinne des zu erwartenden Resultates „beste“ Quotient. Was die Zahl der Fälle bei den einzelnen Psychosen betrifft, so ist diese nur bei der Gruppe der Paralytiker und Schizophrenen groß genug, um den Fehler der kleinen Zahl ausschalten zu können.

Besonders bedauerlich ist die bisher viel zu geringe Zahl von Vergleichsuntersuchungen an *Normalen*. Hieran krankt, wie bereits oben angedeutet wurde, das ganze Permeabilitätsproblem. Mit den Ergebnissen vergleichender Tieruntersuchungen wird diese empfindliche Lücke niemals befriedigend auszufüllen sein. Was man heute zu den „Normalen“ rechnet, sind größtenteils Versuchspersonen mit neurasthenischen und funktionellen Störungen, sind Neuropathen und Psychopathen, bei denen

von der Voraussetzung ausgegangen wird, daß sie von organischen Störungen im Bereich des Zentralnervensystems frei sind. Daß man aber somatisch und psychisch völlig intakte Menschen zu Permeabilitätsuntersuchungen bekommt, gehört zu den allerseltesten Ausnahmen.

Tabelle 3. Vergleichende Übersicht über das gesamte Untersuchungsmaterial.

Diagnose	Zahl der Fälle	Permeabilität					
		absolute Zahlen			Prozentzahlen		
		gestei- gert	nor- mal	herab- ge- setzt	gestei- gert	nor- mal	herab- ge- setzt
1. Gruppe der „Normalen“	35	4	28	3	11	80	9
2. Manisch-depressives Irresein	43	3	35	5	7	81	12
3. Schizophrenie	216	9	50	157	4	23	6
4. Paralyse	262	204	42	16	78	16	—
5. Symptomatische Psychosen	10	8	2	—	80	20	—
6. Intoxikationspsychosen:							
a) Alkoholismus	28	9	10	9	32	36	32
b) Morphinismus	2	1	1	—	—	—	—
7. Psychosen bei Hirnerkrankungen:							
a) Metencephalitis	19	2	5	12	11	26	63
b) Chorea Huntington	7	2	3	2	—	—	—
c) Multiple Sklerose	2	—	2	—	—	—	—
d) Hirnverletzung	5	2	3	—	—	—	—
e) Hirntumor	1	1	—	—	—	—	—
8. Psychosen des Rückbildung- und Greisenalters .	22	6	12	4	27	55	18
9. Paranoia	10	5	4	1	50	40	10
10. Epilepsie	57	19	25	13	33	44	23
11. Angeborene Schwachsinnssformen	51	11	24	16	21	47	32
12. Ungeklärte Fälle	12	4	4	4	—	—	—

Diese methodischen Schwierigkeiten werden voraussichtlich sich nur dann überwinden lassen, wenn die vorgeschlagenen Untersuchungen durchgeführt sein werden (vgl. S. 812). Jedenfalls wird man sich davor hüten müssen, die Permeabilitätswerte somatisch kranker Versuchspersonen als normales Vergleichsmaterial für Untersuchungen bei Psychosen heranzuziehen. Wissen wir doch heute noch so gut wie nichts von den Veränderungen der Permeabilität bei inneren Krankheiten. Daß die Permeabilität der Meningen nicht nur bei psychischen, sondern auch bei somatischen Erkrankungen in Mitleidenschaft gezogen werden kann, war von vornherein anzunehmen und ist auch durch Untersuchungen von Sünderhauf bestätigt worden (vgl. S. 808).

In der Literatur werden nur ganz gelegentlich vereinzelte Fälle von Untersuchungen an Neurasthenikern und Hysterikern mitgeteilt. *Jacobi-Kolle* erwähnen 2 derartige Fälle, *Kral* 4, *Büchler* 6, *Bau-Prussak* 6,

Fleischhacker-Scheiderer 7. Von diesen 25 Fällen zeigen 17 eine normale Durchlässigkeit, bei 3 ist sie herabgesetzt, bei 5 gesteigert. Walter stellt in einer seiner ersten Veröffentlichungen zum Permeabilitätsproblem eine Gruppe von 15 „normalen“ Neurasthenikern, Hysterikern, Neurotikern, Arthritikern und Luikern zusammen, die ausnahmslos über normale Quotienten zwischen 3,00 und 3,22 verfügen. An anderer Stelle erwähnt er allerdings, daß er „einige Male“ an Neurasthenikern Quotienten zwischen 3,30 und 3,40 fand. Von Sünderhaufs 19 Neurasthenikern und Hysterikern zeigen 10 eine normale, 9 eine verminderte Durchlässigkeit, wobei allerdings zu berücksichtigen ist, daß Sünderhauf die Normgrenzen zwischen 2,95—3,50 ansetzt.

Was nun unsere 35 „normalen“ Fälle betrifft, die in *Tabelle 4* nach der Größe ihres Permeabilitätsquotienten geordnet, aufgezählt sind, so setzt sich diese Gruppe zusammen aus:

19 psychogenen Störungen, davon

13 Hysterien,

5 traumatischen Neurosen,

1 Zwangsnurose,

10 Psychopathien,

3 Neurasthenien,

1 Lues latens,

1 organischer Herzfehler,

1 Simulation.

28 von diesen „Normalen“, also die bei weitem überwiegende Mehrzahl, zeigt eine normale Permeabilität; nur bei 7 Versuchspersonen weicht sie, und zwar meist sehr unerheblich, nach der positiven oder negativen Seite ab. Unter den 4 Fällen mit leicht gesteigerter Durchlässigkeit ist übrigens ein Mann (Fall 3), der als Paralytiker zur Malariabehandlung eingeliefert wurde. Gesteigerte Permeabilität ist zwar typisch für Paralyse. Da aber alle Untersuchungen auf psychischem, somatischem und serologischem Gebiet bis auf die Permeabilitätsreaktion negativ ausfielen, mußte die Diagnose Paralyse fallen gelassen werden. Hiermit ist natürlich nicht gesagt, daß nicht doch bei diesem vor Jahren an Lues behandelten Manne eine Paralyse in Entwicklung begriffen ist. Als einzigen Fingerzeig hätten wir dann vorläufig nur die gesteigerte Permeabilität.

Von den sieben außerhalb der Normgrenzen liegenden Zahlen zeigt nur Fall 1 einen Quotienten (2,61), der als deutlich von der Norm abweichend bezeichnet werden muß. Irgendwelche Erklärung kann hierfür nicht gegeben werden. Der Mann ist längst entlassen, so daß ein zweiter Bromversuch leider nicht durchgeführt werden konnte. Neuerdings haben wir uns angewöhnt, in solchen ungeklärten Fällen die Reaktion nach kurzer Zeit zu wiederholen. Unter den Fällen mit normalem Quotienten gibt es mehrere (z. B. Fall 8, 19, 20, 28), die entweder in den

Aufnahmzeugnissen als Schizophrene bezeichnet worden waren oder auch hier anfangs als solche galten. In allen diesen Fällen hatte der Ausfall der Permeabilitätsreaktion die Möglichkeit eines Irrtums bereits

Tabelle 4. Gruppe der „Normalen“.

Lfd. Nr.	Proto- koll- Nr.	Namen	Alter Jahre	Diagnose	P. Q.	Bemerkungen
1	765	Uthe	43	Rentenkampf- neurose	2,61	Aggravation + Simulation
2	581	Scholz	43	Psychopathie	2,81	—
3	980	Laurig	46	Lues latens	2,82	Paralyseverdacht nicht bestätigt
4	780	Gleißner	37	Hysterie + Lues latens	2,86	Wa.R. +
5	156	Nolde	32	Psychopathie	2,90	Kriminell, § 51 —
6	382	Radke	27	Psychopathie	2,91	—
7	115	Naß	47	Psychopathie	2,91	Alkoholismus
8	55	Butterling	47	Hysterie	2,94	Anfälle, Dämmer- zustände
9	37	Bornkessel	50	Psychopathie	2,96	kriminell, § 51 —
10	1131	Vogler	39	Hysterie	2,97	Anfälle
11	779	Bernstein	49	Hysterie	2,98	kombiniert mit Im- bezillität
12	727	Willer	37	Psychopathie	2,99	kriminell, § 51 —
13	560	Naudorf	30	traumat.Neurose	3,02	—
14	1159	Musche	28	Psychopathie	3,02	Zweifacher Sexual- mörder, § 51 +
15	1242	Hofestedt	45	Hysterie	3,02	Dämmerzustand
16	1252	Wermuth	21	Hysterie	3,05	Anfälle und Däm- merzustände
17	836	Zörner	55	Neurasthenie	3,06	—
18	553	Schmidt	41	Simulation	3,08	simulierte epilepti- sche Anfälle
19	557	Trautmann	43	traumat.Neurose	3,10	—
20	623	Schwidder	16	Psychopathie	3,12	—
21	333	Beil	32	Hysterie	3,13	Anfälle
22	104	Buro	38	Neurasthenie	3,17	Sexualverbrecher, § 51 —
23	696	Reinecke	39	Hysterie	3,19	Anfälle
24	742	Burggraf	48	Zwangsneurose	3,19	—
25	483	Rohrmann	44	traumat.Neurose	3,24	—
26	610	Mayer	43	traumat.Neurose	3,24	kombiniert mit hypo- chondrischen Sym- ptomen
27	1128	Eiling	24	Hysterie	3,25	kombiniert mit Im- bezillität, Krimi- nell, § 51 —
28	853	Schlegel	25	Psychopathie	3,27	—
29	233	Franke	30	Hysterie	3,28	Anfälle
30	922	Müller	52	organische Herz- krankheit	3,28	Alkoholismus
31	725	Grosse, Frau	25	Hysterie	3,28	Dämmerzustand
32	437	Grahmann	29	Neurasthenie	3,30	—
33	685	Wendt	23	Hysterie	3,32	Anfälle
34	514	Schwitalla	36	Hysterie	3,34	kriminell, § 51 —
35	705	Kube	21	Psychopathie	3,34	Wandertrieb

angekündigt, lange bevor Diagnose und Krankheitsverlauf die Diagnose klären konnten.

2. Manisch-depressives Irresein.

Aus der vergleichenden Übersicht (Tabelle 3) können wir entnehmen, daß inbezug auf normale Permeabilitätswerte am nächsten unserer Gruppe der „Normalen“ die Manisch-Depressiven kommen. Von 43 zeigen 35 eine Durchlässigkeit der Schranke innerhalb der Norm; nur in 3 Fällen ist sie erhöht, in 5 Fällen erniedrigt.

In der Literatur finden sich bisher nur sehr spärliche Angaben über Untersuchungen an Zirkulären. *Hauptmann* gebührt das Verdienst, als erster auf die auffallende Tatsache aufmerksam gemacht zu haben, daß die manisch-depressiven Psychosen fast nur normale Werte aufweisen. Unter seinen 16 Fällen reagierten 13 normal, was dem von uns angegebenen Prozentsatz von 81% fast genau entsprechen würde. *Jacobi-Kolle* konnten bei einer Nachprüfung die *Hauptmannschen* Befunde nicht eindeutig bestätigen. Immerhin fanden auch sie unter 29 Manisch-Depressiven bei 51,7% eine normale Permeabilität. *Hauptmann* sieht auch in diesem Prozentsatz eine Bestätigung seiner Behauptung, daß zu den typischen Fällen von manisch-depressivem Irresein eine normale Permeabilität gehört. Bei *Jacobi-Kolle* handelt es sich nämlich, wovon man sich leicht überzeugen kann, keineswegs nur um echte endogene Psychosen des manisch-depressiven Formenkreises. Vielmehr befinden sich gerade unter ihren 14 Fällen mit atypischem Permeabilitätsbefund 6 im Rückbildungsalter. Diese Zahl ist auffallend groß und gibt zu denken. Wenn man sich ein Urteil über die Permeabilität einer endogenen Psychose wie des manisch-depressiven Irreseins bilden will, darf man natürlich zu dieser Gruppe keine Depressionszustände im Klimakterium und bei Sklerose der Hirngefäße rechnen, wie es die Autoren auffallenderweise getan haben. Man muß jedenfalls daran denken, daß ein bei Senilen und Arteriosklerotikern auftretender Depressionszustand vielleicht wegen des Seniums oder der Arteriosklerose der Gehirngefäße eine pathologisch veränderte Durchlässigkeit zeigen kann. Entsprechend der bisher allgemein üblichen Gepflogenheit haben wir daher Depressionszustände des Rückbildungsalters zu den Psychosen des Präseniums und Seniums gerechnet, und nicht zum manisch-depressivem Irresein, wohin sie ihrer Ätiologie nach auch gar nicht gehören.

Es würde viel zu weit führen, alle unsere Fälle einzeln aufzuzählen; wir beschränken uns darauf, in Tabelle 5 lediglich die 8 Fälle mit atypischer Permeabilität zusammenzustellen.

Zunächst ist von 2 Fällen (Nr. 3 und 4) zu sagen, daß sie mit ihren Quotienten 2,84 bzw. 3,33 so nahe an die Grenzen der Norm heranreichen, daß von einer Steigerung bzw. Verminderung der Permeabilität im strengen Sinne noch nicht gesprochen werden kann. Ferner handelt

es sich bei Fall 2 (Permeabilitätsquotient 2,76) wahrscheinlich nicht um einen echten endogenen Depressionszustand, sondern um ein reaktives, rasch abklingendes, depressives Zustandsbild unbekannter Genese. Die Fälle 1, 5 und 6 fallen dadurch auf, daß bei Wiederholung der Reaktion

Tabelle 5. *Übersicht über die Manisch-Depressiven mit atypischer Permeabilität.*

Lfd. Nr.	Prot. Nr.	Datum der Untersuchung	Name	Alter Jahre	Diagnose	P.Q.	Bemerkungen
1	997	20. 8. 28	Gräwe	53	manisch-depr. Irresein	1) 2,60 2) 3,12	Körperbau atypisch
	1059	1. 10. 28			reaktiver (?) Depressions- zustand	2,76	
2	436	4. 4. 27	Stoll	27	rezidivierende Marie		Körperbau pyknisch-athletisch
3	558	13. 7. 27	Gerlach	63		2,84	Körperbau leptosom-pyknisch. 4. Anstaltsaufenthalt
4	826	13. 3. 28	Winzer	55	rezidivierende Depression	3,33	Körperbau athletisch. 2. Anstalts- aufenthalt
5	223	29. 10. 26	Peter	53	manisch-depr. Irresein	1) 3,40 2) 3,22 3) 3,02 4) 3,30	Körperbau atypisch. Anfangs katatonies Zustandsbild
	317	4. 1. 27					
	795	17. 2. 28					
	871	27. 4. 28					
6	374	16. 2. 27	Knape	36	rezidivierende Depression	1) 3,52 2) 3,34	Körperbau atypisch. Anfangs als Schizop- henie aufgefaßt. 2. Anstaltsaufenthalt
	617	26. 9. 27					
7	225	30. 10. 26	Kranke- mann	41	Melancholie	3,55	Körperbau pyknisch
8	746	6. 1. 28	Koch	42	rezidivierende Manie	3,62	Körperbau athletisch. 10. Anstalts- aufenthalt. Wie- derholt als Hebe- phrenie und Kata- tonie geführt

übereinstimmenderweise eine Rückkehr der Permeabilität bis zur Norm zu beobachten war. Im Fall 5 zeigte auch die 3. und 4. Wiederholung normale Permeabilitätswerte. Die Untersuchungen wurden so häufig vorgenommen, weil das Krankheitsbild anfangs sehr wenig eindeutig war und teilweise katatonieähnliche Erscheinungen bot. Der erste Permeabilitätsquotient mit leichter Tendenz zum Schizophrenietypus schien in gleicher Richtung zu deuten. Mit der Zeit aber kamen übereinstimmend mit der Rückkehr des Permeabilitätsquotienten zur Norm ganz deutlich die Symptome des manisch-depressiven Irreseins zum Vorschein. Der Mann konnte kurz nach der letzten Permeabilitätsreaktion geheilt entlassen werden. Etwas Ähnliches gilt von Fall 6. Bei

seiner ersten Aufnahme wurde er unter der Diagnose Schizophrenie geführt, die aber in wenigen Monaten ausheilte. Der Permeabilitätsquotient entsprach damals ebenfalls dem Schizophrenietypus (3,52). Während des bald folgenden zweiten Anstaltsaufenthaltes wies das Symptomenbild in Übereinstimmung mit der Permeabilität (3,34) viel deutlicher in Richtung auf das manisch-depressive Irresein. Der Verlauf der wiederum in Heilung übergehenden Psychose scheint ebenfalls gegen Schizophrenie zu sprechen. Fall 8 mit einer bereits deutlich herabgesetzten Permeabilität (3,62) geht seit seinem 14. Lebensjahr mit geringen Unterbrechungen und wechselnden Diagnosen (Manie, Hebephrenie, Katatonie, akute Halluzinose, periodische Erregung, zirkuläres Irresein) durch psychiatrische Kliniken und Landesheilanstalten. Er gehört mit seiner Kombination manischer und schizophrener Symptome zu den intermediären Mischpsychosen *Kretschmers*. Auch sein athletischer Körperbau hebt ihn aus der Reihe der typischen zirkulären Psychosen heraus. Dem Körperbauforscher wird überhaupt auffallen, daß der vom manisch-depressivem Formenkreis bevorzugte pyknische Habitus in dieser Gruppe größtenteils atypisch verlaufender Psychosen mit atypischer Permeabilität sehr selten vertreten ist, im Gegensatz zum häufigen Vorkommen des pyknischen Körperbaues bei zirkulären Psychosen mit normaler Permeabilität. Daß die Mischpsychosen zu nicht-pyknischen Formen neigen, ist schon längst bekannt (*Mauz, v. Rohden u. a.*). Vielleicht ist in Zukunft auch die Permeabilitätsreaktion berufen, in ähnlicher Weise wie die Körperbauforschung etwas mehr Licht in das noch außerordentlich dunkle Gebiet der endogenen Mischpsychosen zu bringen.

Ergänzend sei hier noch ein weiterer sehr instruktiver Fall aus der Gruppe der Manisch-Depressiven mit normaler Permeabilität erwähnt. Bei Wiederholungen der Permeabilität ergab sich durchweg eine gute Übereinstimmung der Quotienten. Nur in einem Fall (*Lautenbach*) war der Befund sehr widersprüchsvoll. Die erste Untersuchung am 15. 2. 1927 brachte einen durchaus normalen Quotienten (3,16), die zweite Untersuchung am 9. 10. 1928, einen stark erhöhten Quotienten vom Schizophrenietypus (3,92). In der Tat hatte auch das bisherige klinische Bild der rezidivierenden Manie sich inzwischen wesentlich geändert und in zahlreiche Schübe von schizophrenieähnlichem Charakter aufgelöst. Nimmt man alles zusammen: Erstens die pathologische Verdichtung der Blut-Liquor-Schranke, wie sie für Schizophrenie typisch ist, zweitens den leptosomen Körperbau und drittens die schizophrenen Komponenten des Krankheitsbildes, so wird man wohl nicht fehlgehen mit der Annahme, daß es sich auch hier um eine intermediäre Mischpsychose mit ungünstiger Prognose handelt.

3. Schizophrenie.

Wir kommen jetzt zu den beiden in ihren Permeabilitätsverhältnissen interessantesten Psychosen: Schizophrenie und Paralyse. Wenn man in der Übersichtstabelle 3 ihre Zahlen miteinander und mit denen der anderen Gruppen vergleicht, so fallen zwei charakteristische Befunde auf:

1. Bei beiden Psychosen treten die Normalwerte ganz in den Hintergrund.

2. Die Paralytiker zeigen in mehr als drei Viertel aller Fälle eine pathologische Steigerung, die Schizophrenen im Gegensatz hierzu in fast ebenso vielen Fällen eine pathologische Herabsetzung der Permeabilität.

Diese abnorme Abdichtung der Blut-Liquor-Schranke bei Schizophrenie ist ausweislich der Tabelle 3 ein Symptom, das zwar auch bei anderen Psychosen vorkommt, aber nur als untergeordneter Nebenbefund, und nicht wie bei der Schizophrenie als typischer Befund.

Wir wollen jetzt an Hand der Tabelle 6 etwas näher auf die Statistik der Permeabilitätsverhältnisse bei Schizophrenie eingehen.

Tabelle 6. Permeabilitätsverhältnisse bei Schizophrenie (♂).

		Zahl der Fälle	Permeabilität in %		
			gesteigert	normal	herabgesetzt
I.	Sämtliche Untersuchungen	317	20 = 6,3	85 = 26,8	212 = 66,9
II.	Erste Untersuchungen . .	216	9 = 4,2	50 = 23,1	157 = 72,7
III.	Höchster PQ.	216	1 = 0,4	34 = 15,8	181 = 83,8
IV.	Erste Untersuchungen (normal 2,90—3,40)	216	9 = 4,2	75 = 34,7	132 = 61,1
V.	Erste Untersuchungen (normal 2,90—3,50)	216	9 = 4,2	103 = 47,7	104 = 48,1

Die Zahl der untersuchten Fälle beträgt bisher 216, an denen im ganzen 317 Untersuchungen vorgenommen wurden (Rubrik I). Bei rund 67% erwies sich die Permeabilität als herabgesetzt. Ein deutlicheres Bild des Permeabilitätstypus erhält man, wenn man nur die bei der ersten Untersuchung in jedem Fall erhaltenen Werte zusammenstellt (Rubrik II). Von 216 Kranken zeigen dann nur 9 = 4,2% eine gesteigerte, 50 = 23,1% eine normale und 157 = 72,7% eine herabgesetzte Permeabilität. Über die Verteilung der Quotienten unterrichtet eine graphische Darstellung der prozentualen Häufigkeitswerte. Die von Störring gegebene Kurve seiner Schizophrenen ist vergleichsweise miteingezeichnet. Man sieht, die Kurven zeigen den gleichen Verlaufstypus.

Unsere häufigsten Werte liegen zwischen den Quotienten 3,31 und 3,81. Es sind im ganzen 117 von 216 Fällen. Der Scheitel der Kurve liegt zwischen den Quotienten 3,41—3,60. In diesem Bereich zählen wir allein 58 Untersuchte, also mehr als ein Viertel der Gesamtzahl. Werte über 4,10 sind außerordentlich selten. Wir fanden sie nur in 13 Fällen.

Der höchste Quotient betrug 5,08 (Fall Wunderlich). Es handelt sich hier um eine schwere und ungünstig verlaufende Schizophrenie mit ausgesprochen dysplastischem Körperbau (dysplastischer Fettwuchs).

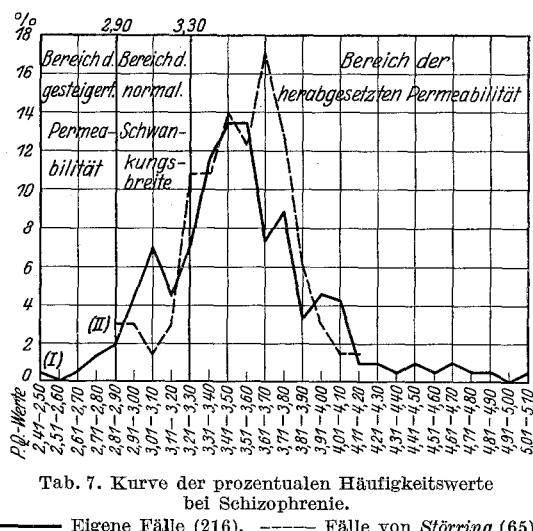
Bei 24 Schizophrenen, also in mehr als 10% der Fälle kam es vor, daß nicht beim ersten Bromversuch, sondern erst bei Wiederholung der charakteristische Permeabilitätstypus herauskam. Benutzt man diese „optimalen“ Ergebnisse in der Statistik (Tabelle 6, Rubrik III), so erhalten wir einen noch viel größeren Prozentsatz von Schizophrenen mit herabgesetzter Permeabilität (rund 84%). Jetzt bleibt nur noch ein einziger Fall mit einer leicht gesteigerten Permeabilität übrig (Fall Kasten, Permeabilitätsquotient 2,82). Der Kranke wurde einer zweiten Untersuchung nicht unterzogen, weil er allzu schnell als gebessert entlassen werden konnte. Es bleiben aber immer noch 34 Schizophrene, bei denen trotz wiederholter Untersuchung die Permeabilität sich als normal erwies.

Hierach kann zwar nicht von einer absoluten, wohl aber von einer sehr weitgehenden Korrelation zwischen Schizophrenie und herabgesetzter Permeabilität gesprochen werden. Es unterliegt nach unseren Untersuchungen

keinem Zweifel, daß die Verdichtung der Blut-Liquor-Schranke kein zufälliger, sondern ein typischer Befund für Schizophrenie ist. Die Herabsetzung der Permeabilität ist ein Bestandteil der schizophrenen Psychose.

Alle diese Schlußfolgerungen haben aber nur dann Geltung, wenn man die Grenze zwischen normaler und herabgesetzter Permeabilität bei 3,30 ansetzt. Läßt man die Grenze der normalen Schwankungsbreite erst mit dem Quotienten 3,40 beginnen, so gibt es unter unseren Schizophrenen immer noch 61% mit herabgesetzter Permeabilität (vgl. Tabelle 6, Rubrik IV). Sieht man aber auch diesen Spielraum für die Norm als zu eng an und dehnt ihn bis zum Quotienten 3,50 aus, so bleiben doch noch 48% Schizophrene übrig, die diesen schärfsten Bedingungen genügen (vgl. Tabelle 6, Rubrik V).

An diesem Beispiel ist die ausschlaggebende Bedeutung der Normgrenzen für die Beurteilung von Permeabilitätswerten zu erkennen.



Tab. 7. Kurve der prozentualen Häufigkeitswerte bei Schizophrenie.

— Eigene Fälle (216), - - - Fälle von Störring (65).

Besonders bei Vergleichen von Versuchsserien verschiedener Autoren wird man in erster Linie hierauf zu achten haben. Es ist keineswegs überflüssig, auf diese Selbstverständlichkeit hinzuweisen. Wenn wir z. B. bei *Kral* in einer Polemik gegen *Hauptmann* die Bemerkung finden, daß die Verminderung der Permeabilität nicht als differentialdiagnostisches Charakteristicum angesehen werden könne, weil sie nur in 46% ange troffen würde, so wird jeder, der die Verhältnisse nicht durchschaut, dem Autor zunächst recht geben. Erst bei näherem Zusehen stellt sich heraus, daß *Kral* eine ganz andere normale Schwankungsbreite des Permeabilitätsquotienten seinen Schlußfolgerungen zugrunde gelegt hat als *Hauptmann*, nämlich 2,90—3,50 an Stelle von 2,90—3,30 bei *Hauptmann*. Rechnet man die *Kralschen* Befunde auf die engeren Grenzwerte um, dann ergibt sich, daß *Kral*, ohne es zu wissen und zu wollen, die *Hauptmannschen* Angaben in der glänzendsten Weise bestätigt.

Zum Beweis hierfür geben wir eine vergleichende tabellarische Übersicht über die bisherigen Permeabilitätsbefunde an Schizophrenen. Die Reihenfolge der Versuchsserien richtet sich nach dem Prozentgehalt an Fällen mit herabgesetzter Permeabilität.

Tabelle 8. Vergleichende Übersicht über die bisherigen Befunde an Schizophrenen¹.

	Autoren	Zahl der Fälle	Permeabilität in %			Normgrenzen	Colorimeter
			gestei- gert	nor- mal	herab- ge- setzt		
I.	1. Störring	65	3	19	78	2,90—3,30	Bürcker
	2. von Rohden	216	4	23	73	2,90—3,30	Dubosq-Hellige
	3. Kral	50	12	20	68	2,90—3,30	Autenrieth
	4. Büchler	62	21	19	60	2,90—3,30	Autenrieth
	5. Hauptmann	100	14	32	54	2,90—3,30	Dubosq-Hellige
II.	6. Kant-Mann	16	12	38	50	2,90—3,30	Autenrieth
	7. Jacobi- Kolle	25	4	48	48	2,90—3,30	Autenrieth
III.	8. Bau-Prus- sak	11	9	63	28	?	?
	9. Weil	28	14	61	25	?	?
	10. Strecker	30	17	60	23	2,90—3,50	?
IV.	11. Braun	28	32	61	7	?	?

Aus dieser Zusammenstellung geht hervor, daß *Kral* sich nicht, wie er annimmt, in guter Übereinstimmung mit *Jacobi-Kolle* und *Weil* befindet, sondern einen noch wesentlich höheren Prozentsatz von Fällen mit herabgesetzter Permeabilität hat als selbst *Hauptmann*. Wenn ferner *Jacobi-Kolle* ebenfalls die Brommethode als Differentialdiagnosticum

¹ In dieser Tabelle fehlen die *Walterschen* Zahlen absichtlich, weil *Walter* es bisher vermieden hat, seine Befunde an Schizophrenen übersichtlich zusammenzustellen.

zwischen manisch-depressivem Irresein und Schizophrenie nicht gelten lassen wollen, so dürfen doch auch sie nicht vorübergehen an dem auffallenden Gegensatz zwischen ihren außerordentlich seltenen Fällen mit erhöhter Permeabilität (4%) gegenüber dem zwölffach höheren Prozentsatz von Schizophrenen mit herabgesetzter Durchlässigkeit (48%). Schon diese Differenz läßt es nach *Hauptmann* berechtigt erscheinen, in der Verdichtung der Blut-Liquor-Schranke ein der Schizophrenie irgendwie zugeordnetes Phänomen zu erblicken.

Wenn wir noch einen Blick auf Tabelle 8 werfen, so heben sich vier Gruppen deutlich voneinander ab. Die erste zeigt ein absolutes Übergewicht der Fälle mit herabgesetzter Permeabilität. Wie man sieht, sind in dieser Gruppe bezeichnenderweise die Autoren vertreten, die über die größten Untersuchungszahlen verfügen. In der zweiten Gruppe ist das Übergewicht nur noch relativ. Die dritte Gruppe weist zwar schon ein starkes Zurücktreten der Fälle mit herabgesetzter Permeabilität auf. Sie sind aber immer noch zahlreicher als die mit gesteigerter Durchlässigkeit. Erst in der letzten Gruppe hat sich der Permeabilitätstypus von Grund auf geändert, insofern als hier zum erstenmal die Permeabilitätssteigerung in den Vordergrund tritt. Bei den Prozentzahlen der dritten und vierten Gruppe ist allerdings zu beachten, daß die Normgrenzen hier entweder nicht bekannt sind oder zwischen 2,90 und 3,50 liegen, im Gegensatz zu den übereinstimmenden Normgrenzen der beiden ersten Gruppen zwischen den Quotienten 2,90 und 3,30. Die beiden letzten Gruppen sollten daher am besten für Vergleichszwecke ausscheiden.

Wir sind uns sehr wohl bewußt, daß eine vergleichende Zusammenstellung, wie sie in Tabelle 8 versucht wird, nur bedingten Wert hat. Abgesehen davon, daß zunächst nur solche Versuchsserien vergleichbar sind, deren Normgrenzen übereinstimmen, spielt auch das Colorimeter eine Rolle, ganz zu schweigen von den verschiedenen Modifikationen der Technik und ihren zahlreichen Fehlerquellen. Die größten Differenzen könnten sich aber aus den bekannten Schwierigkeiten einer einheitlichen Diagnosestellung beim schizophrenen Formenkreis ergeben. Auffallen muß beispielsweise, daß *Kral* in seine Gruppe „typischer“ Schizophrenien sogar Fälle mit den Diagnosen „Paranoia“, „Paranoia incipiens“ und „Paranoia originaria“ einreihet. Nur dann könnte man erwarten, bei den Permeabilitätsuntersuchungen übereinstimmende Resultate zu erzielen, wenn es sich bei allen schizophrenen Prozessen um eine einheitliche Krankheit handelte, für die eine gleiche biologische Grundlage erwiesen wäre.

Walter hatte daher durchaus recht, wenn er die Schizophrenie als ungeeignetes Untersuchungsobjekt für die Brauchbarkeit der Permeabilitätsreaktion bezeichnete. Wir können hinzufügen: Ungeeignet besonders dann, wenn es sich um kleine Versuchsreihen handelt. Gerade das zeigt doch unsere Zusammenstellung aufs deutlichste: Die Ergebnisse fallen

um so fragwürdiger aus, je kleiner die Zahl der Versuchspersonen ist. Anderseits läßt aber die Tabelle ebenso deutlich erkennen, daß alle Differenzen, die durch die genannten diagnostischen und methodischen Schwierigkeiten bedingt sein könnten, sich in dem Maße verringern, als die Zahl der untersuchten Fälle steigt.

Es ist nun ein sehr naheliegender Gedanke, der auch in der Körperbauforschung sich als fruchtbar erwiesen hat, die Fälle mit atypischer, also gesteigerter und normaler Permeabilität, auf irgendwelche psychopathologischen Besonderheiten zu untersuchen, die vor der Ausführung der Bromreaktion vielleicht übersehen wurden. Mit dieser Aufgabe werden sich spezielle Arbeiten aus unserer Anstalt befassen.

Auf die Frage einer etwaigen therapeutischen Beeinflussung der Blut-Liquor-Schranke bei Schizophrenie werden wir weiter unten noch zurückkommen (vgl. S. 831).

4. Paralyse.

Der bisher am meisten durchforschte Permeabilitätstypus ist der bei Metalues. Alle Autoren stimmen darüber überein, daß die überwiegende Mehrzahl nicht behandelter Metaluiker eine gesteigerte Permeabilität zeigen.

Tabelle 9. *Übersicht über die Permeabilitätsverhältnisse bei Paralyse nach den bisherigen Untersuchungen.*

Autoren	Zahl der Fälle	Permeabilität in %		
		erhöht	normal	herabgesetzt
1. Gendelevic-Rosenberg	17	100	—	—
2. Hauptmann	18	89	11	0
3. Jacobi-Kolle	7	86	14	0
4. Walter	46	83	13	4
5. Kral	29	79	14	7
6. von Rohden	262	78	16	6
7. Büchler	58	69	25	6
8. Bau-Prussak	11	64	36	0
9. Strecke	22	59	32	9
10. Störring	45	56	44	0
11. Weil	11	55	36	9

Tabelle 9 gibt eine Übersicht über die bisher veröffentlichten Ergebnisse von Untersuchungen an Paralytikern. Hierzu ist zu bemerken, daß die Zahlen insofern nicht ganz einwandfrei und miteinander vergleichbar sind, als nicht feststeht, wie viele Fälle bei den einzelnen Autoren behandelt und wie viele unbehandelt sind. Es hat sich nämlich herausgestellt, daß die Permeabilität gerade bei Paralyse weitgehend von therapeutischen Eingriffen abhängig ist. Dagegen bestehen hier nicht jene Schwierigkeiten, die sich aus der verschiedenen Begrenzung der normalen Schwankungsbreite für den Vergleich der Resultate bei Schizophrenen ergaben, weil nur die obere, für Schizophrenie ausschlaggebende

Grenze variabel ist (3,30—3,50). Die untere Grenze dagegen, unterhalb derer die Paralytiker größtenteils liegen, fällt bei fast allen Autoren konstant mit dem Quotienten 2,90 zusammen. Im übrigen richtet sich in der Tabelle der Reihenfolge die Untersuchungsserien wieder nach der Häufigkeit der Fälle mit erhöhter Permeabilität. Genau in der Mitte mit 78% stehen unsere Paralytiker, die inbezug auf ihre Anzahl der Summe aller übrigen Vergleichsserien entsprechen.

Aus einem Vergleich der Tabellen 8 und 9 läßt sich mit ausreichender Deutlichkeit folgendes ablesen:

1. In einer großen ungegliederten Versuchsreihe und ohne Rücksicht auf etwa vorausgegangene Behandlung findet sich bei mehr als drei Viertel aller Paralytiker eine erhöhte Permeabilität.

2. Paralyse und Schizophrenie verhalten sich in zwei grundlegenden Permeabilitätsymptomen entgegengesetzt:

Bei Paralyse ist Steigerung der Permeabilität die Regel, Herabsetzung der Permeabilität die Ausnahme.

Bei Schizophrenie ist Herabsetzung der Permeabilität die Regel, Steigerung der Permeabilität die Ausnahme.

Um zu zeigen, in welchem Grade die Durchlässigkeit der Blut-Liquorschranke von der Behandlung abhängig ist, haben wir in Tabelle 10 miteinander verglichen die Permeabilitätsverhältnisse vor und nach der Malariabehandlung, sowie nach der kombinierten Malaria-Ketarsoltherapie.

Tabelle 10. Änderung der Permeabilität bei Paralytikern durch die Behandlung.

	Zahl der Fälle	Permeabilität in %		
		gesteigert	normal	herabgesetzt
1. Vor der Behandlung .	202	90	8	2
2. Nach Malariabehand- lung	175	52	38	10
3. Nach kombinierter Ma- laria-Ketarsol-Behand- lung	105	44	43	13

Unter unseren 262 Fällen fanden sich 202, die noch keine Malariabehandlung durchgemacht hatten. Bei ihnen wurde in 90% eine abnorme Durchlässigkeit der Schranke festgestellt. Von diesen 202 Paralytikern wurden 175 nach erfolgter Malariabehandlung ein zweites Mal untersucht. Jetzt fand sich nur noch bei 52% eine Permeabilitätssteigerung. Die Zahl der Paralytiker mit normaler Durchlässigkeit hatte sich durch die Behandlung um das Fünffache erhöht. Allerdings ist auch die Zahl der Fälle mit herabgesetzter Permeabilität gestiegen. Es hat also eine ausgesprochene Rechtsverschiebung der Permeabilitätswerte im Anschluß an die Malariabehandlung stattgefunden. Diese typische Verschiebung nimmt ihren Fortgang, wenn man die Malaria-paralytiker mit

Ketarsol weiterbehandelt. Die Zahl der normalen Werte hat jetzt 43% erreicht. In einigen Fällen schießt der Heilungsprozeß im Bereich der Blut-Liquor-Schranke gewissermaßen über das Ziel hinaus, indem jetzt bei 13% die Steigerung der Durchlässigkeit einer Verminderung Platz gemacht hat.

Die Schädigung der Schrankenfunktion ist nach der *Hauptmannschen Metaluesttheorie* auf die Wirkung der allgemein-toxischen Komponente des paralytischen Gehirnprozesses zurückzuführen. Dieser toxische Faktor läßt infolge seiner Affinität zu den Gefäßendothelien eine abnorme Durchlässigkeit der Gehirngefäße und damit gleichzeitig der Blut-Liquor-Schranke zustande kommen (*Hauptmann*). Die Störung der Permeabilität kann aber nicht in allen Fällen auf einem anatomischen Dauerdefekt des Membransystems beruhen, sondern muß in reversiblen Zustandsänderungen gesucht werden. Nur unter dieser Voraussetzung ist nach *Walter* die häufige Rückkehr der normalen Permeabilität nach Malariabehandlung zu erklären.

Es fragt sich nun, ob das Wiederauftreten der normalen Permeabilität im Anschluß an die Malariabehandlung etwa mit einer Besserung der Psychose parallel läuft. Aus der Zusammenstellung in Tabelle 11 geht hervor, daß diese Frage noch keineswegs eindeutig geklärt ist.

Tabelle 11. Beziehungen zwischen Besserung der Permeabilität und Besserung der Paralyse im Anschluß an Malariabehandlung.

1. Bei *psychischer Besserung* von 82 Paralytikern war:

- a) bei 50% die früher erhöhte Permeabilität *normal geworden*,
- b) „ 46% „ „ „ „ *erhöht geblieben*,
- c) „ 4% „ „ „ „ *herabgesetzt*.

2. Bei *fehlender psychischer Besserung* von 37 Paralytikern war:

- a) bei 32% die früher erhöhte Permeabilität *normal geworden*,
- b) „ 54% „ „ „ „ *erhöht geblieben*,
- c) „ 14% „ „ „ „ *herabgesetzt*.

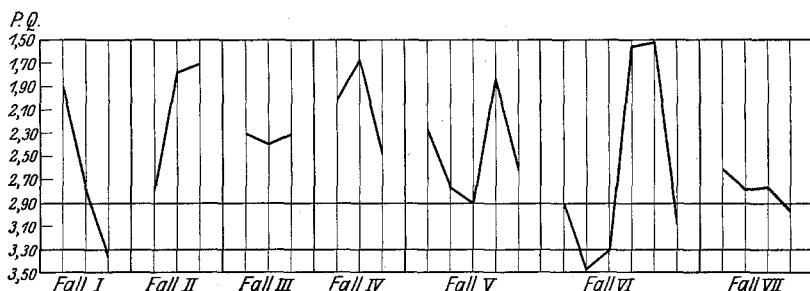
Wenn also auch in 50% der Fälle die Besserung der Schrankenfunktion von einer psychischen Besserung begleitet war, so gibt es doch fast ebenso viele Ausnahmen (46%) von dieser Regel. Eine psychische Remission kann also erfolgen, auch ohne daß die Durchlässigkeit der Schranke zur Norm zurückgekehrt wäre. Umgekehrt war bei 32% die abnorme Durchlässigkeit zurückgegangen, ohne gleichzeitige psychische Besserung. Größer allerdings ist die Zahl jener Fälle (54%), bei denen die Behandlung übereinstimmend weder auf das psychische Bild, noch auf die gestörte Schrankenfunktion einen meßbaren Einfluß gehabt hat.

Nach unseren bisherigen Erfahrungen an 119 Paralytikern zeigen also in mehr als der Hälfte aller Fälle die Permeabilitätsverhältnisse Beziehungen zum klinischen Bild, und zwar sowohl in dem Sinne, daß psychische Besserung mit Normalwerden der Permeabilität kombiniert war (41 von 82 Fällen), als auch insofern, als in 20 von 37 Fällen Psychose

und Permeabilität in übereinstimmender Weise durch die Behandlung nicht gebessert worden waren. Man wird also nicht fehlgehen in der Annahme, daß die Beschaffenheit der Blut-Liquor-Schranke einen wesentlichen Bestandteil in Pathogenese und Heilung der Paralyse darstellt.

Um Mißverständnissen vorzubeugen, sei aber ausdrücklich betont: Von Gesetzmäßigkeit kann hier vorläufig noch nicht gesprochen werden. Die Verhältnisse liegen auch keineswegs so, daß man aus dem Ausfall der Permeabilitätsreaktion irgendwelche prognostischen Schlüsse bezüglich der Wirkung der Malariatherapie ziehen kann. Wenn man nämlich Paralytiker im Verlauf der Malariabehandlung wiederholt auf die Beschaffenheit der Schrankenfunktion untersucht, so erhält man infolge der Schwankungen der Permeabilitätswerte ganz verschiedenartige Kurven.

An sieben typischen Beispielen sollen diese komplizierten Verhältnisse



Tab. 12. Permeabilitätskurven von Paralytikern.

illustriert werden (vgl. hierzu die graphische Darstellung der Permeabilitätskurven, Tabelle 12).

Fall 1. Thiers, 31 Jahre, Bürobeamter.

- 1) 28. 3. 28 P.Q. 1,90 vor Malaria,
- 2) 6. 6. 28 P.Q. 2,76 nach Malaria,
- 3) 2. 7. 28 P.Q. 3,37 nach Ketarsol.

Bei einer halluzinatorisch-hypochondrischen Form der Paralyse haben wir es hier vor der Malariabehandlung mit einer sehr großen Undichtigkeit der Blut-liquor-Schranke zu tun. Kurz nach Abschluß der Fieberkur nähert sich der Permeabilitätsquotient bereits der unteren Grenze der normalen Schwankungsbreite. Gleichzeitig hat auch die psychische Remission begonnen. Im Anschluß an Nachbehandlung mit Ketarsol (Albert 188) erweist sich bei erneuter Prüfung die Durchlässigkeit als so gut wie normal. Der Mann kann nach 4 monatigem Anstaltsaufenthalt als praktisch geheilt entlassen werden. Ein halbes Jahr später stellt er sich in bester Verfassung vor und als leistungsfähig im alten Beruf. Eine Nachprüfung der Permeabilität konnte leider nicht erfolgen.

Fall 2. Grosse, 30 Jahre, Gärtner.

- 1) 26. 10. 27 P.Q. 2,78 vor Malaria,
- 2) 29. 12. 27 P.Q. 1,78 nach Malaria,
- 3) 9. 2. 28 P.Q. 1,71 nach Ketarsol.

Bei dieser expansiven Form der Paralyse nimmt die Permeabilitätskurve einen ganz entgegengesetzten Verlauf. Sie beginnt mit einem fast normalen Wert. Erst nach der Malariabehandlung entfernt sie sich sehr deutlich von der Norm im Sinne einer pathologischen Permeabilitätssteigerung. Dies geschieht, trotzdem schon jetzt eine sehr gute Remission auf psychischem Gebiet sich bemerkbar macht. Auch nach der Ketarsolkur behält die Kurve die gleiche Tendenz nach oben, also zur abnorm gesteigerten Durchlässigkeit. Grosse wird kurz nach der letzten Permeabilitätsbestimmung geheilt entlassen.

In Fall 1 und 2 haben wir also ein typisches Beispiel und Gegenbeispiel vor uns: In Fall 1 verläuft die Permeabilitätskurve gleichsinnig mit der Remission auf psychischem Gebiet, in Fall 2 in entgegengesetztem Sinne.

Fall 3. Wunnenburg, 44 Jahre, Bierbrauer.

- 1) 24. 3. 27 PQ. 2,32 vor Malaria,
- 2) 25. 5. 27 PQ. 2,39 nach Malaria,
- 3) 13. 7. 27 PQ. 2,33 nach Ketarsol.

Ein einfach dementer Fall, dessen Permeabilitätskurve durch eine auffallende Konstanz sich auszeichnet. Weder Malaria noch Ketarsol sind imstande, irgendwelche Wirkung auf die Schrankenfunktion auszuüben. Die pathologisch gesteigerte Permeabilität bleibt während der 4 monatigen Kur völlig unverändert. Wunnenburg kann trotzdem als gebessert und arbeitsfähig im alten Beruf entlassen werden.

Fall 4. Riebach, 34 Jahre, Arbeiter.

- 1) 10. 1. 28 PQ. 2,01 vor Malaria,
- 2) 24. 2. 28 PQ. 1,68 nach Malaria,
- 3) 7. 6. 28 PQ. 2,46 nach Ketarsol.

Die Kurven 2, 3, und 4 haben die Eigenschaft gemeinsam, daß sie dauernd oberhalb der Norm im Bereich der Permeabilitätssteigerung verlaufen. Fall 4 bietet insofern etwas Neues und Charakteristisches, als im Anschluß an die Malariabehandlung ebenso wie in Fall 2 zunächst eine Verschlechterung der Schrankenfunktion eintritt, verbunden allerdings im Gegensatz zu Fall 2 mit einer Verschlechterung des psychischen Befundes. Dann aber nimmt nach der Ketarsolbehandlung die Kurve in scharfem Knick ihre Richtung zur Norm, während gleichzeitig die psychische Besserung einsetzt. Nach 5 monatigem Anstaltsaufenthalt wird Riebach gebessert und arbeitsfähig im alten Beruf entlassen.

Fall 5. Stollberg, 43 Jahre, Arbeiter.

- 1) 23. 11. 27 PQ. 2,26 vor Malaria,
- 2) 11. 1. 28 PQ. 2,76 nach Malaria,
- 3) 9. 2. 28 PQ. 2,90 nach Ketarsol.
5. 4. 28 gebessert entlassen.
19. 5. 25 zurück wegen Rezidiv.
- 4) 30. 5. 28 PQ. 1,82 vor der zweiten Behandlung.
- 5) 12. 11. 28 PQ. 2,61 nach der zweiten Behandlung.

Fall 6. Witzel, 43 Jahre, Postschaffner.

- 1) 20. 4. 26 PQ. 2,89 vor Malaria,
- 2) 26. 8. 26 PQ. 3,47 nach Malaria,
- 3) 22. 10. 26 PQ. 3,32 nach Ketarsol.
25. 10. 26 gebessert entlassen,
10. 1. 27 zurück wegen Rezidiv.
- 4) 26. 1. 27 PQ. 1,56 vor der zweiten Malariakur,
- 5) 30. 5. 27 PQ. 1,52 nach der zweiten Malariakur,
- 6) 28. 9. 27 PQ. 3,07 Schlußbefund.

Fall 5 und 6 wurden zusammen behandelt, weil sie im wesentlichen den gleichen Kurventyp zeigen. Bei beiden bessert sich im Anschluß an die kombinierte Malaria-

Ketarsol-Behandlung Psychose und Permeabilität, so daß Entlassung erfolgen kann. Nach wenigen Wochen aber kommen beide mit einem Rezidiv zurück, dem in der Permeabilitätskurve eine sehr starke Steigerung der Durchlässigkeit entspricht. Die sofort erneut vorgenommene Malariabehandlung hat in Fall 5 keinen Erfolg, trotzdem die Permeabilitätskurve sich wieder zur Norm zurückwendet. In Fall 6 tritt zunächst übereinstimmend mit einem weiteren geringeren Anstieg der Kurve psychische Verschlechterung ein. Dann aber macht sich nach Fortsetzung der Behandlung doch noch eine erneute gute Remission bemerkbar, was sich kurvenmäßig im Abfall der Permeabilität bis zur Norm dokumentiert. Der Mann konnte ein zweitesmal als defektgeheilter Paralytiker entlassen werden und hat sich in den verflossenen $1\frac{1}{2}$ Jahren draußen gut gehalten.

Fall 7. Fiedler, 37 Jahre, selbständiger Kaufmann.

- 1) 2. 3. 26 PQ. 2,60 vor Malaria,
- 2) 23. 4. 26 PQ. 2,78 nach Malaria,
- 3) 15. 6. 26 PQ. 2,76 nach Ketarsol.
23. 6. 26 geheilt entlassen.
- 4) 31. 10. 28 PQ. 2,97, ambulante Untersuchung.

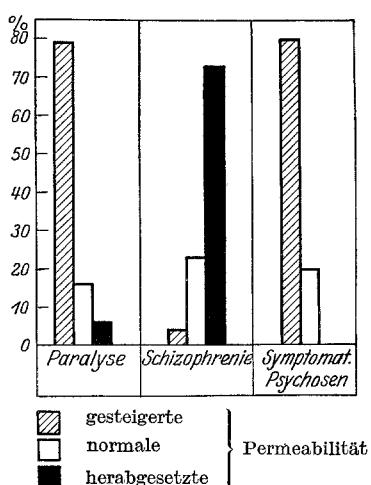
Fall 7 ähnelt in seiner Konstanz der Permeabilitätswerte dem Fall 3, nur daß diese in Fall 7 gleich von vornherein sehr nahe an der normalen Permeabilitätsgrenze liegen, ohne allerdings trotz psychischer Heilung die Norm ganz zu erreichen. Das Bemerkenswerte an diesem Fall aber ist der Permeabilitätsbefund, der gelegentlich einer ambulanten Untersuchung erhoben werden konnte, zu der Fiedler $2\frac{1}{2}$ Jahre nach seiner Entlassung sich freiwillig einfand. Jetzt endlich war nämlich ohne irgendwelche weitere Therapie die Permeabilität normal geworden, nachdem sie während der Dauer des Anstaltaufenthaltes trotz intensivster Behandlung den Bereich der pathologischen Steigerung nicht verlassen hatte. Der psychische Befund ist völlig einwandfrei. Fiedler ist Besitzer eines Zigarrenladens und hat in den verflossenen Jahren das durch seine frühere Erkrankung schwer geschädigte Geschäft wieder vollkommen in die Höhe gebracht.

Diese wenigen Beispiele mögen genügen, um die *Mannigfaltigkeit des Permeabilitätskurvenverlaufs bei Paralyse* zu illustrieren. Hiermit ist aber die Zahl der Varianten noch keineswegs erschöpft. Es würde zu weit führen, näher auf diese Verhältnisse einzugehen. Über andere Kurventypen sowie über die Häufigkeit der oben mitgeteilten Formen soll an anderer Stelle berichtet werden. Wir sind jetzt auch dazu übergegangen, ähnlich wie in Fall 7 an geheilten Malaria-paralytikern nach mehreren rezidivfreien Jahren die Brommethode in bestimmten Abständen zu wiederholen, um einen Einblick in den weiteren Verlauf der Permeabilitätskurve zu gewinnen. Einstweilen sind wir noch nicht in der Lage, irgendwelche sicheren prognostischen Schlüsse aus dem Verlauf der Permeabilitätskurve von Paralytikern zu ziehen, geschweige denn das Bestehen einer gesetzmäßigen Beziehung zwischen Permeabilität und klinischem Bild zu bestätigen, wie sie von *Walter* vermutet wird.

5. Symptomatische Psychosen.

Unsere eigenen Erfahrungen über die Permeabilitätsverhältnisse bei symptomatischen Psychosen sind vorläufig noch so gering, daß wir uns nur mit Zurückhaltung hierüber äußern können.

Wenn man die Übersichtstabelle 3 (S. 814) auf gesteigerte Permeabilitätswerte durchmustert, fällt nächst der Paralyse am meisten die Gruppe der symptomatischen Psychosen auf. Es sind damit Dämmer-, Verwirrtheits- und delirante Zustände gemeint, auch akute Halluzinosen von amentiellem Charakter, die als Begleiterscheinungen von Allgemeinleiden, bei Erkrankungen innerer Organe und bei akuten Infektionen aufgetreten waren, um meistens in kurzer Zeit in Heilung überzugehen. Mit 10 Fällen, die von uns bisher untersucht werden konnten, läßt sich nicht viel beweisen. Wenn jedoch 8 hiervon eine pathologische Durchlässigkeit der Blut-Liquor-Schranke zeigen, so gibt dies immerhin zu denken. Dieser Befund gewinnt noch an Bedeutung, wenn man ihn vergleicht mit dem Permeabilitätstypus der Paralyse einerseits und der Schizophrenie andererseits. Die Verhältnisse sind in Tabelle 13 graphisch dargestellt.



Tab. 13. Vergleichende Darstellung der prozentualen Permeabilitätswerte bei Paralyse, Schizophrenie und symptomatischen Psychosen.

Bei den exogenen Psychosen: Ebenso stark ausgesprochene Beziehung zur pathologisch gesteigerten Durchlässigkeit der Schranke.

Es fragt sich nun, ob dieser eindeutige Ausfall der Reaktion zum Wesen der symptomatischen Psychose gehört, so daß hiermit die Möglichkeit einer differentialdiagnostischen und prinzipiellen Trennung von der Schizophrenie gegeben wäre. Die Frage wird von Walter bejaht. In der Tat scheint die Hypothese von der toxischen Genese der symptomatischen Psychosen, insbesondere der Amentia, keine bessere Bestätigung finden zu können als durch die mit der Brommethode quantitativ nachweisbare Steigerung der Permeabilität (Walter). Bei Paralyse sowohl wie bei den symptomatischen Psychosen müssen wir entsprechend der Erhöhung der Durchlässigkeit ein Undichtwerden der Schranke für Substanzen annehmen, die das Zentralnervensystem schädigen. Ein wesentlicher Unterschied darf jedoch nicht übersehen werden: Bei un behandelten Paralytikern schließt sich die durchlöcherte Schranke

Diese Abbildung gestattet folgende Schlußfolgerungen:

1. Die Permeabilitätstypen von Paralyse und symptomatischer Psychose stimmen überein.

2. Beide stehen im auffälligsten Gegensatz zum Permeabilitätstypus der Schizophrenie.

3. Bei der endogenen Psychose: Deutliche Beziehung zur pathologischen Verdichtung der Blut-Liquor-Schranke.

in der Regel nicht. Das Gehirn wird vielmehr mit toxisch wirkenden Stoffen überschwemmt, bis es zu irreparablen anatomischen Defekten kommt. Bei symptomatischen Psychosen dagegen verschwinden offenbar auch ohne medikamentöse Therapie die Toxine aus dem Blut, und im Anschluß hieran sehen wir, wie nach Untersuchungen von *Walter* der Permeabilitätsdefekt nach Abklingen der psychischen Symptome wieder völlig sich ausgleicht. Ausgehend von der *Walterschen Hypothese*, daß das Defektwerden der Barriere die wesentlichste Ursache einer bestimmten Gruppe von symptomatischen Psychosen darstellt, wird man sich den *pathogenetischen Mechanismus an der Blut-Liquor-Schranke* etwa folgendermaßen vorstellen können:

Erste Phase: Giftwirkung vom Blut aus.

Zweite Phase: Undichtwerden der Schranke.

Dritte Phase: Vergiftung des Gehirns und Ausbruch der Psychose („toxische Encephalopathie“).

Der Heilungsprozeß würde dementsprechend wie folgt verlaufen:

Erste Phase: Aufhören der Giftwirkung.

Zweite Phase: Dichtwerden der Schranke.

Dritte Phase: Heilung der Psychose.

In Wirklichkeit liegen natürlich die Verhältnisse weit komplizierter als hier fiktiv angenommen wird. Wenn wirklich die Steigerung der Durchlässigkeit das Eindringen toxischer Substanzen in das Gehirn begünstigt, wäre es — worauf bereits *Kant* und *Mann* mit Recht hinweisen — nicht zu erklären, warum nur in einer beschränkten Anzahl von Fällen stärkere psychische Alterationen bei infektiösen Allgemeinerkrankungen auftreten. Theoretische Erwägungen können hier nicht zum Ziel führen, sondern nur die Erfahrung auf Grund eingehender vergleichender Untersuchungen.

Es eröffnet sich hier für die Permeabilitätsforschung ein weites Arbeitsgebiet. Zur Klärung der dunklen Beziehungen zwischen Durchlässigkeitssteigerung und Infektion wären grundsätzlich alle Psychosen, die eine Infektionskrankheit durchmachen, auf ihre Permeabilität während und nach der Krankheit zu prüfen und mit den vorher gewonnenen Quotienten zu vergleichen, womit *Kral*, *Störring*, *Kant* und *Mann* bereits begonnen haben. Ändert sich etwa die Psychose unter dem Einfluß einer vorübergehenden oder einer dauernden Permeabilitätsverschiebung? Wie verläuft z. B. die Permeabilitätskurve jener mit Malaria behandelten Paralytiker, deren Psychose im Sinne der *Gerstmannschen* Angaben eine halluzinatorisch-paranoische Zustandsänderung erfährt? Man könnte hier auch an die *therapeutische Sanierung der pathologischen Permeabilität von Schizophrenen durch spontane oder künstliche Infektionen* denken. Denn wenn die Auffassung zu Recht besteht, daß in der Ätiologie der Schizophrenie die unzureichende Ernährung des Gehirns eine Rolle spielt, wäre der

Weg einer kausalen Therapie der Schizophrenie vorgezeichnet: Offenhalten der Schranke, damit die etwa vom Körper selbst gelieferten Schutzstoffe in ausreichender Menge und Schnelligkeit die Schranke passieren und zum Gehirn gelangen (*Walter, Hauptmann*). Diese Theorie würde wesentlich gestützt werden, wenn eine Besserung dadurch erreicht werden könnte, daß die vorherige pathologische Abdichtung der Schranke durch irgendwelche therapeutischen Maßnahmen endgültig beseitigt wird. Umgekehrt müßte eine Besserung ausbleiben, wenn keine oder nur eine vorübergehende Permeabilitätssteigerung erzielt wird. Die bisherigen Mißerfolge einer Fiebertherapie der Schizophrenie würden noch nicht unbedingt gegen die Möglichkeit einer kausalen Therapie auf diesem Wege sprechen, weil bei der Auswahl der behandelten Fälle die Permeabilitätsverhältnisse bisher noch völlig unberücksichtigt geblieben sind.

6. Intoxikationspsychosen.

Es handelt sich hier eigentlich nur um Alkoholpsychosen, wovon uns 28 Fälle zur Verfügung stehen. Mit den beiden Fällen von chronischem Morphinismus mit Quotienten von 2,75 und 2,93 läßt sich vorläufig noch nichts anfangen.

Hauptmann war bei Alkoholpsychosen ein ganz verschiedener Permeabilitätstypus aufgefallen: Von seinen 20 Alkoholikern zeigten 6 eine erhöhte, 9 eine normale und 5 eine verminderte Permeabilität. Er konnte nun nachweisen, daß eine gesteigerte Durchlässigkeit der Blut-Liquor-Schranke für *Alkoholintoleranz* charakteristisch war, eine verminderte dagegen für *Alkoholtoleranz*. Wenn die Barriere der Überschwemmung des Gehirns mit Alkohol und toxischen Stoffwechselprodukten keinen ausreichenden Widerstand entgegengesetzt, sollen nach *Hauptmanns* Hypothese die typischen Alkoholpsychosen auftreten, also akuter Rauschzustand, Delirium tremens und *Korsakoffscher* Symptomenkomplex. Bei chronischen Trinkern dagegen, die viel Alkohol vertragen, fand *Hauptmann* in der Regel eine herabgesetzte Durchlässigkeit der Barriere, die möglicherweise bereits konstitutionell bedingt ist. Außerdem könnte bei diesen chronischen Trinkern, entsprechend den Tierversuchen von *Lina Stern*, die Gewöhnung an das Alkoholgift zu einer weiteren Abdichtung der schon konstitutionell wenig durchlässigen Schranke beitragen.

Bisher konnte *Büchler* die *Hauptmannschen* Befunde insofern bestätigen, als er unter 9 Fällen 3 mit gesteigerter Permeabilität fand, die alle hochgradig intolerant waren, nämlich zwei Gewohnheitstrinker und eine Korsakoffpsychose.

Bei unseren eigenen Alkoholkranken läßt sich bezüglich der Permeabilitätstypen eine gute Übereinstimmung mit *Hauptmann* und *Büchler* beobachten. Je 9 zeigten eine gesteigerte oder herabgesetzte Permeabilität, in 10 Fällen war sie normal.

Tabelle 14. *Alkoholpsychosen.*

	Zahl der Fälle	Permeabilität in %		
		gesteigert	normal	herabgesetzt
Hauptmann	20	30	45	25
Büchler	9	33,3	44,4	22,2
von Rohden	28	32	36	32
Insgesamt:	57	32	40	28

Unter den 9 Fällen mit gesteigerter Durchlässigkeit befinden sich zwei Kranke mit Delirium tremens. Die übrigen sind mehr oder weniger Intolerante mit pathologischen Rauschzuständen. Von den 10 Kranken mit normaler Permeabilität erwiesen sich die meisten als ausgesprochene chronische Trinker. Unter den 9 Fällen mit herabgesetzter Permeabilität wurden je 1 Kranke mit Delirium tremens, Alkoholparanoia und pathologischem Rauschzustand, sowie 6 chronische Alkoholisten mit deutlicher Toleranz gezählt.

Wenn also die *Hauptmannsche* Auffassung im wesentlichen bestätigt werden konnte, so scheint es doch auch hier Ausnahmen von der Regel zu geben. Jedenfalls zeigen unsere Befunde, daß Delirium tremens nicht unbedingt immer mit gesteigerter Durchlässigkeit einherzugehen braucht.

Auch hier heißt es wieder: Erfahrungen sammeln! Ehe nicht die Permeabilitätsbefunde von mehreren Dutzenden von Alkoholdelirien vorliegen, wird sich *Hauptmanns* Intoxikationstheorie nicht ausreichend begründen lassen.

7. Psychosen bei Hirnerkrankungen.

Entsprechend der *Bumkeschen* Einteilung der Geisteskrankheiten haben wir in dieser Gruppe eine Reihe von chronischen Psychosen zusammengefaßt, die auf dem Boden verschiedenartiger organischer Hirnerkrankungen erwachsen sind, und zwar handelt es sich hier um Metencephalitis, Chorea major, multipler Sklerose, Hirnverletzung und Hirntumor.

Tabelle 15. *Psychosen bei Hirnerkrankungen. (Absolute Zahlen.)*

	Zahl der Fälle	Permeabilität		
		gesteigert	normal	herabgesetzt
1. Metencephalitis . . .	19	2	5	12
2. Chorea Huntington . .	7	2	3	2
3. Multiple Sklerose . .	2	—	2	—
4. Hirnverletzung	5	2	3	—
5. Hirntumor	1	1	—	—

Wie Tabelle 15 zeigt, ist die Zahl der Fälle im einzelnen viel zu klein, als daß sich Abschließendes über den Permeabilitätstypus dieser Erkrankungsformen schon jetzt sagen ließe. Nur bezüglich der chronischen Stadien der Encephalitis scheint aus unseren Erfahrungen hervorzugehen, daß sie zu einer abnormen Abdichtung der Blut-Liquor-Schranke neigen. Denn es zeigten von unseren 19 Fällen 12 eine Herabsetzung der Permeabilität und nur 2 eine Steigerung. Damit weisen unsere Ergebnisse in der gleichen Richtung wie Walters Befunde, von dessen 18 Metencephalitikern kein einziger eine gesteigerte, die Hälfte dagegen eine herabgesetzte Permeabilität aufwies.

In der folgenden Tabelle 16 haben wir die bisherigen Permeabilitätsbefunde bei Metencephalitis zusammengestellt und sie zu den Befunden bei Schizophrenie und Paralyse in Beziehung gesetzt.

Tabelle 16¹. Vergleich der Permeabilitätsbefunde bei Metencephalitis, Metasyphilis und Schizophrenie.

Autoren	Zahl der Fälle	Permeabilität		
		gesteigert	normal 2,90—3,30	herabgesetzt
Walter	18	—	9	9
Jacobi-Kolle	2	—	1	1
Sünderhauf	1	—	—	1
Bau-Prussak	4	—	4	—
Weil	2	—	—	2
Störring	5	—	2	3
von Rohden	19	2	5	12
Insgesamt:	51	4%	41%	55%
Schizophrenie (eigene Fälle)	262	4%	23%	73%
Paralyse (eigene Fälle)	216	78%	16%	6%

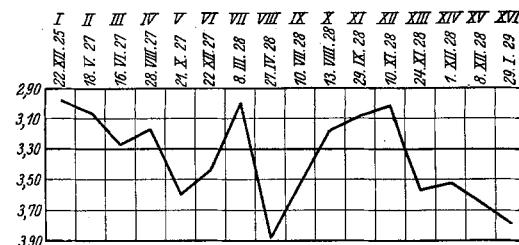
Walter hatte bereits darauf hingewiesen, daß Metasyphilis und Metencephalitis bezüglich ihres Permeabilitätstypus sich ganz entgegengesetzt verhalten, indem nämlich die typische erhöhte Permeabilität des Paralytikers beim Parkinsonsyndrom so gut wie vollständig fehlt. Aus unserer Tabelle läßt sich jedoch noch eine zweite bemerkenswerte Beziehung der Permeabilität bei Encephalitis ablesen. Mit Ausnahme von Büchler haben nämlich alle Untersucher beim Parkinsonismus einen Permeabilitätstypus gefunden, der Verwandtschaft zeigt mit dem schizophrenen. Bei beiden Psychosen gehört die pathologische Abdichtung der Schranke zur Regel und die pathologische Durchlöcherung zur Ausnahme. Weitere Untersuchungen werden zeigen müssen, ob sich aus

¹ Die 16 Fälle von Büchler konnten in dieser Zusammenstellung nicht berücksichtigt werden, weil aus seiner Übersicht nicht hervorgeht, wie viele von seinen 6 „normalen“ Fällen innerhalb der Normgrenzen von 2,90—3,30 liegen.

diesem interessanten Ergebnis irgendwelche Schlüsse auf eine Schädigung übereinstimmender anatomischer Substrate bei Schizophrenie und Parkinsonismus ziehen lassen. *Walter* sieht in der chronischen Meningitis der Encephalitiker einen wesentlichen Faktor für die Herabsetzung der Permeabilität. Wir glauben uns dieser Auffassung nicht anschließen zu können, und zwar auf Grund wiederholter Untersuchungen, die aus therapeutischen Gründen an einem chronischen Encephalitiker in kürzeren oder längeren Abständen im Laufe der letzten 3 Jahre 16 mal vorgenommen wurden.

Bei Annahme einer

chronischen Meningitis als Ursache der herabgesetzten Permeabilität wären die Schwankungen der Kurve kaum zu verstehen. Acht Permeabilitätswerte liegen innerhalb, ebensoviele unterhalb der normalen Schwankungsbreite. In keinem einzigen Fall war die Permeabilität pathologisch gesteigert. Wie die Funktionsschwankungen der Blut-Liquor-Schranke, die in der Wellenbewegung der Kurve sich plastisch darstellen, zu erklären sind, wissen wir nicht. Die klinischen Zustandsänderungen im gleichen Zeitraum sind so gering, daß sie mit den Permeabilitätsschwankungen wohl kaum in ursächlichen Zusammenhang gebracht werden können. Möglicherweise sind sie zurückzuführen auf die wiederholten therapeutischen Versuche mit künstlichem Fieber (Malaria, Sulfosin, Pyrifer), mit Arsenikuren usw. In einer Zeit, wo außer dem üblichen Scopolamin keine Medikamente gegeben wurden, wie in den letzten 2 Monaten, verläuft die Kurve auffallend konstant. Dies würde für die medikamentöse Bedingtheit der Permeabilitätsschwankungen sprechen.



Tab. 17. Permeabilitätskurve eines chronischen Encephalitikers.

8. Psychosen des Rückbildungs- und Greisenalters.

Die ersten Hinweise auf die Bedeutung der Permeabilitätsreaktion bei Alterspsychosen finden sich bei *Walter*. Er hat gezeigt, daß die Permeabilitätsprüfung uns auch auf diesem besonders schwierigem Gebiete weiter bringen kann, und zwar nicht nur in diagnostischer Hinsicht, sondern auch, indem sie neue Einblicke in die Genese der Geisteskrankheiten des Rückbildungs- und Greisenalters gewährt. *Walters* Untersuchungen ergaben nämlich, daß bei Alterspsychosen, die zu einer deutlichen Demenz geführt hatten, in einem hohen Prozentsatz die Blut-Liquor-Schranke defekt war. Dabei konnte ein Parallelismus zwischen Permeabilitätssteigerung und Verblödungserscheinungen fest-

gestellt werden. Fehlte dagegen das Symptom der Demenz, so erwies sich die Permeabilität als normal.

Diese Befunde konnten wir in weitgehendem Maße bestätigen. Wir verfügen über 22 Alterspsychosen, die in Tabelle 18 nach ihren Permeabilitätsquotienten geordnet aufgeführt werden.

Tabelle 18. *Psychosen des Rückbildung- und Greisenalters.*
(Mit Ausnahme von Fall 10 alles ♂).

Fall	Prot.-Nr.	Alter	Diagnose	Grad der Demenz 0, I, II, III	P.Q.
1	186	75	Senile Demenz	III	1,73
2	1104	71	Postapoplektisches Irresein	III	2,19
3	866	63	Postapoplektisches Irresein	III	2,42
4	9901				{ 2,53
	1041)	58	Postapoplektisches Irresein	III	{ 2,68
5	162	68	Senile Demenz	II	2,60
6	273)	71	Senile Demenz	III	{ 2,78
	1152)				{ 2,89
7	913	67	Presbyophrenie mit Zwangshandlungen	0	2,90
8	1057	71	Seniler Beeinträchtigungswahn	0	2,91
9	473	76	Seniler Verfolgungswahn	0	2,92
10	1235	57	Klimakterische Psychose	0	2,94
11	31	69	Seniler Beeinträchtigungswahn	0	2,97
12	944	45	Postapoplektisches Irresein	0	2,98
13	259	58	Präsenile Angstpsychose	1	3,00
14	328	76	Presbyophrenie (Korsakoff)	0	3,05
15	368)				{ 3,11
	545)	65	Seniler Beeinträchtigungswahn	I	{ 3,09
16	449	59	Präseniler Beeinträchtigungs-wahn	0	3,13
17	416	62	Präsenile halluzinatorische Verwirrtheit	0	3,17
18	219	73	Presbyophrenie	0	3,29
19	1140	75	Presbyophrenie	I	3,32
20	1198	80	Presbyophrenie (Korsakoff)	I	3,55
21	174	60	Präsenile Psychose	II	3,72
22	1138	77	Presbyophrenie	II	3,87

Die Übersicht zeigt mit hinreichender Deutlichkeit: *Dort, wo mit der Psychose hochgradige Verblödungserscheinungen verknüpft sind, ist die Permeabilität durchweg erhöht. Sie ist normal oder herabgesetzt, wenn die Demenz fehlt oder nur geringgradig ist.*

Es erhebt sich hier die Frage, ob die erhöhte Permeabilität für die senile Demenz von ätiologischer Bedeutung ist. Vielleicht lassen sich unsere Befunde in diesem Sinne deuten. Man müßte dann mit Walter annehmen, daß der ausschlaggebende Faktor für die erhöhte Durchlässigkeit der Blut-Liquor-Schranke bei senilen Dementen in den

degenerativen Veränderungen der Capillaren zu suchen ist. Die Folge dieser Auflockerung der Barriere wäre die Möglichkeit des Übergangs toxisch wirkender Stoffwechselprodukte in den Liquor und damit auch in die Großhirnrinde, ähnlich wie wir es für bestimmte Gruppen von symptomatischen Psychosen und Alkoholpsychosen bereits angenommen hatten.

9. Paranoiacruppe.

In dieser Gruppe sind nicht enthalten das schizophrene Paranoid und die Paraphrenie. Es handelt sich vielmehr vorwiegend um Kranke, bei denen die Wahnbildung sich folgerichtig aus der charakterologischen Eigenart einer Persönlichkeit entwickelt hat, die psychopathisch veranlagt und zur wahnsinnigen Einstellung disponiert war.

Tabelle 19. *Paranoiacruppe.* ♂.

Fall	Prot.-Nr.	Alter Jahre	Diagnose	P.Q.	Bemerkungen
1	753	31	Psychopathie mit Verfolgungs-ideen	2,30	gebessert entlassen
2	1125	37	Psychopathie mit Verfolgungs-ideen	2,33	—
3	606	50	Paranoia chronica halluz.	2,54	gebessert entlassen
4	818	37	Paranoia chronica halluz.	2,69	—
5	331	25	Paranoider Zustand bei einem Psychopathen	2,76	gebessert entlassen
6	937	46	Paranoia chronica halluz.	2,96	—
7	245	49	Paranoia	3,00	gebessert entlassen
8	1157	45	Paranoider Zustand bei einem Psychopathen	3,13	gebessert entlassen
9	593	33	Paranoia chronica halluz.	3,24	—
10	7	43	Hypochondrische Paranoia	3,60	—

Die Gruppe besteht nur aus 10 Fällen, ist also vorläufig so klein, daß sich statistisch mit ihr wenig anfangen läßt. In 5 Fällen ist die Permeabilität erhöht, in 4 Fällen normal und nur in einem Fall herabgesetzt. Sehen wir vom letzteren ab, so scheint *bei der Paranoiacruppe keine Beziehung zum Permeabilitätstypus der Schizophrenie vorzuliegen*, eine immerhin wichtige Beobachtung, deren Nachprüfung sich verlohnt.

Irgendwelche Beziehungen der Permeabilitätswerte zum Symptombild und Krankheitsverlauf ließen sich bisher nicht auffinden. Sowohl unter den Fällen mit normaler als auch unter denen mit erhöhter Durchlässigkeit der Blut-Liquor-Schranke sind Besserungsneigungen nachzuweisen. Von ersteren sind zwei, von letzteren bereits drei entlassen.

10. Epilepsie.

Die Literaturangaben über die Permeabilitätsverhältnisse bei genuiner Epilepsie sind bisher äußerst dürftig. Walter bemerkt gelegentlich und

ohne Angabe der Untersuchungszahl, daß bei Epileptikern „in der Regel“ eine normale oder herabgesetzte Permeabilität besteht. Vergleicht man die von 3 Autoren bis jetzt veröffentlichten 25 Fälle mit unserem Material von 57 Epileptikern, so zeigt sich hier eine immerhin auffallend gute Übereinstimmung.

Tabelle 20. Permeabilitätsverhältnisse bei Epilepsie. ♂.

	Zahl der Fälle	Permeabilität		
		gesteigert	normal	herabgesetzt
Büchler	6	3	2	1
Bau-Prussak	4	1	2	1
Weil	15	3	7	5
Insgesamt: von Rohden	25 57	7 = 28% 19 = 33%	11 = 44% 25 = 44%	7 = 28% 13 = 23%

Es überwiegen also die Epileptiker mit normaler Permeabilität, und zwar machen sie in beiden Vergleichsgruppen übereinstimmend 44% der Gesamtzahl aus. Wesentlich ist ferner, daß bei genuiner Epilepsie sowohl Abdichtung als auch Auflockerung der Schranke vorkommen kann, eine Feststellung, die allerdings mit Walters Auffassung nicht in Einklang zu bringen wäre. Nach unseren bisherigen Erfahrungen muß man also zusammenfassend sagen: *Epileptiker mit normaler Permeabilität werden zwar relativ am häufigsten vorgefunden, daneben aber kommen in ungefähr gleichen Prozentsätzen (rund 30%) sowohl Fälle mit gesteigerter als auch mit herabgesetzter Permeabilität vor.*

Es mußte nun untersucht werden, ob etwa die Epilepsien mit normaler Permeabilität in Verlaufsform und Symptomgestaltung sich anders verhalten als die übrigen, vor allem aber, ob Unterschiede irgendwelcher Art zwischen Kranken mit gesteigerter Permeabilität einerseits und herabgesetzter Permeabilität andererseits festzustellen waren.

1. *Alter.* Wir hatten schon im methodischen Teil (vgl. S. 808) darauf hingewiesen, daß die von Büchler behauptete Abhängigkeit der Schrankenfunktion vom Alter für unsere Schizophrenengruppe nicht zutrifft. Die nächste Tabelle 21 zeigt, wie diese Verhältnisse bei Epileptikern liegen.

Tabelle 21. Permeabilität und Alter bei Epilepsie. ♂.

Jahre	Zahl der Fälle	Permeabilität in %		
		gesteigert	normal	herabgesetzt
18—30	25	32	40	28
31—40	21	38	43	19
41—61	11	27	55	18
Insgesamt:	57	33	44	23

Nach dieser Zusammenstellung scheinen zwar im Sinne Büchlers die jugendlichen Epileptiker etwas mehr zur herabgesetzten Permeabilität zu neigen als die mittleren und älteren Jahrgänge. Es wäre aber durchaus verfehlt, wollte man in diesem Befund eine Bestätigung der Büchlerschen Auffassung sehen, wonach die Durchlässigkeit der Blut-Liquor-Schranke mit steigendem Alter zunimmt. Sogar das Gegenteil könnte aus unserer Tabelle abgelesen werden. Denn unter den Epileptikern über 41 Jahren haben wir sogar im Verhältnis *weniger* Fälle mit gesteigerter Permeabilität als unter den jüngeren Vergleichsgruppen. Diese Unterschiede, die im übrigen allein schon durch die gewählte Altersbegrenzung der Gruppen sowie durch die ganz unzulängliche Anzahl der untersuchten Fälle bedingt sein können, sind aber viel zu gering, als daß aus ihnen auf irgendwelche positiven Beziehungen zwischen Permeabilität und Alter bei Epileptikern geschlossen werden könnte.

2. *Krankheitsdauer*. Zum gleichen negativen Ergebnis gelangt man, wenn man auf Beziehungen zwischen Permeabilität und Krankheitsdauer fahndet.

Die Krankheitsdauer beträgt durchschnittlich:

bei Epileptikern mit erhöhter Permeabilität	17,6 Jahre,
bei Epileptikern mit normaler Permeabilität	16,3 Jahre,
bei Epileptikern mit herabgesetzter Permeabilität	15,0 Jahre.

Die Differenzen zwischen diesen drei Zahlen sind ebenfalls so unbedeutend, daß mit ihnen für die Beantwortung unserer Frage nichts anzufangen ist.

Tabelle 22. *Permeabilität und Krankheitsdauer bei Epilepsie*.

Krankheitsdauer	Zahl der Fälle	Permeabilität in %		
		gesteigert	normal	herabgesetzt
Bis zu 10 Jahren	15	20	53	27
11—20 Jahre	27	35	38	27
Über 21 Jahre	15	40	46	14

Hiernach könnte man also höchstens sagen, daß bei den Epileptikern, die ihr Leiden schon länger als 21 Jahre haben, die herabgesetzte Permeabilität in den Hintergrund tritt, während die erhöhte Permeabilität zunimmt.

3. *Krankheitsform*. Es kann sich hier natürlich nur um eine grob schematische Differenzierung der Krankheitsformen nach der quantitativen Seite handeln, wobei Charakterveränderung, Demenz und Häufigkeit der Anfälle als Einteilungsprinzipien zugrunde gelegt werden.

Die beiden Tabellen 23 und 24 lassen nur folgende Deutung zu: Weder psychotische Erscheinungen noch Anfälle haben ursächlich mit der Permeabilität etwas zu tun. Selbst die schwersten Epilepsieformen mit

tiefster Verblödung und täglichen Krampfanfällen entfernen sich kaum von den Permeabilitätsverhältnissen des allgemeinen Durchschnitts.

Tabelle 23. *Permeabilität und Krankheitsform bei Epilepsie.*

Charakterveränderung und Demenz	Zahl der Fälle	Permeabilität in %		
		gesteigert	normal	herabgesetzt
Angedeutet	20	35	45	20
Deutlich	29	35	41	24
Hochgradig	8	25	50	25
Insgesamt:	50	33	44	23

4. Nachdem nachgewiesen war, daß die *Zahl* der Krampfanfälle anscheinend unabhängig ist von der Beschaffenheit der Blut-Liquor-

Tabelle 24. *Permeabilität und Anfälle bei Epilepsie.*

Anzahl der Anfälle im Monat	Zahl der Fälle	Permeabilität in %		
		gesteigert	normal	herabgesetzt
1—2	22	32	50	18
3—4	17	40	40	37
5—10	11	18	45	37
Über 10	7	28	44	28
Insgesamt:	57	33	44	23

Schranke, war zum Schluß noch nachzuprüfen, ob ein *zeitlicher Zusammenhang zwischen Anfall und Permeabilität existiere*. Zu diesem Zweck wurden die Quotienten von Epileptikern verglichen, bei denen die Brommethode entweder unmittelbar nach dem Anfall oder erst nach Ablauf von drei oder mehr Tagen vorgenommen worden war.

Tabelle 25. *Beziehung des Anfalls zum Zeitpunkt der Permeabilitätsprüfung bei Epilepsie.*

Permeabilitätsprüfungen erfolgten:	Zahl der Fälle	Permeabilität in %		
		gesteigert	normal	herabgesetzt
1—2 Tage nach Anfall . .	8	37	37	26
3 und mehr Tage nach Anfall	23	36	44	20

Hiernach scheint es also für den Ausfall der Permeabilitätsprüfung gleichgültig zu sein, ob das Intervall zwischen Krampfanfall und Zeitpunkt der Untersuchung klein oder groß ist.

Untersuchungen, die im epileptischen Dämmerzustand vorgenommen wurden, haben bisher ebenfalls keine funktionelle Besonderheiten der

Blut-Liquor-Schranke erkennen lassen. Bemerkenswert in dieser Hinsicht ist der Fall Albert Schulze (Prot.-Nr. 213 und 1251). Die erste Untersuchung am 23. 10. 26 fand am Tage nach einem epileptischen Anfall statt, die zweite Untersuchung $2\frac{1}{2}$ Jahre später am 28. 3. 29 während eines schon tagelang andauernden Dämmerzustandes. Gleichwohl stimmen die Permeabilitätsquotienten überein, sie betragen nämlich 2,70 bzw. 2,71.

Zusammenfassend muß also festgestellt werden, daß *nach unseren bisherigen Untersuchungen keine Möglichkeit besteht, die bei Epilepsie vorgefundene gegensätzlichen Permeabilitätsverhältnisse zu erklären. Eine Differenzierung der Epileptiker auf Grund ihrer Permeabilitätsquotienten ist bisher nicht möglich.* Gleichwohl soll keineswegs bestritten werden, daß Beziehungen zwischen Epilepsie und Blut-Liquor-Schranke bestehen. Nach unseren Erfahrungen mit Permeabilitätsuntersuchungen bei endogenen Psychosen wäre es geradezu auffallend, wenn bei Epilepsie die funktionelle Beschaffenheit der Barriere keine pathogenetische Rolle spielen sollte. Schon die Tatsache, daß der Permeabilitätstypus der Epilepsie sich nicht nur von dem der Normalen, sondern auch von dem der beiden anderen endogenen Psychosen, Schizophrenie und manisch-depressivem Irresein, grundsätzlich unterscheidet, spricht für die Beteiligung der Blut-Liquor-Schranke an der Pathogenese der Epilepsie. Vielleicht sind unsere negativen Resultate nur auf die viel zu kleine Zahl der untersuchten Fälle zurückzuführen. Warten wir daher auch hier ab, ob nicht ein Forscher, der ein zehnfach größeres Material überschaut, zu durchaus positiven Ergebnissen in der Permeabilitätsfrage der Epilepsie gelangen wird.

11. Angeborene Schwachsinnssformen.

Für diese letzte Gruppe von Psychosen gilt Ähnliches wie für die Epilepsie. Unsere Erfahrungen sind noch viel zu gering, um klar sehen zu können. In einem undifferenzierten Material von 51 angeboren Schwachsinnigen verschiedensten Grades und Ursprungs zeigt fast die Hälfte (47%) eine normale Funktion der Blut-Liquor-Schranke, bei 21% ist ihre Durchlässigkeit gesteigert, bei 32% herabgesetzt (vgl. Tabelle 3, S. 814). Hiernach würden also die Permeabilitätsverhältnisse des angeborenen Schwachsinns sich am meisten denen der Epilepsie nähern.

Nehmen wir eine Differenzierung nach dem Grad des Schwachsinns vor, so erhalten wir folgendes Bild (siehe Tab. 26, S. 842).

Demnach können wir sagen:

1. Die mittleren Grade des Schwachsinns entsprechen in ihren Permeabilitätswerten etwa dem Durchschnitt aller Schwachsinnigen.
2. Die schweren Grade des Schwachsinns scheinen mehr einer Permeabilitätsherabsetzung zuzuneigen als die leichteren Grade. Übrigens

wird es bei der geringen Zahl der Fälle lediglich auf einem Zufall beruhen, daß die Debilen prozentualiter ebenso oft eine Erhöhung der Permeabilität aufweisen wie die Idioten eine Herabsetzung.

Tabelle 26. *Permeabilität bei angeborenen Schwachsinnssformen.*

Diagnose	Zahl der Fälle	Permeabilität in %		
		gesteigert	normal	herabgesetzt
Debilität	5	40	40	20
Imbecillität	24	21	50	29
Idiotie	12	16	42	42
Ins gesamt:	51	21	47	32

Mehr läßt sich über diese Untersuchungsgruppe vorsichtigerweise nicht sagen. Also auch hier ist noch alles im Fluß, und von endgültigen Ergebnissen sind wir noch weit entfernt.

IV. Zusammenfassung.

1. Die *Waltersche Bromreaktion* zur Untersuchung der Permeabilität der Meningen ist eine objektiv nachprüfbare biologische Methode von großer Bedeutung. Sie scheint berufen zu sein, in Diagnose, Prognose, Therapie und Pathogenese der Psychosen eine wertvolle Rolle zu spielen.

2. Die Brommethode ist eine keineswegs einfache und problemfreie Reaktion. Die eingehende Besprechung methodischer Fragen deckt eine Fülle technischer Schwierigkeiten und Fehlerquellen auf, durch die das Untersuchungsergebnis getrübt werden kann. Ausbau der experimentellen Forschung zur Klärung der Ursachen der Permeabilitätschwankungen ist dringend erforderlich.

3. Unsere Erfahrungen, die sich auf 1250 Untersuchungen an 800 Fällen beziehen, reichen bei weitem nicht aus, um Abschließendes über die Permeabilität bei Psychosen zu sagen, auch wenn wir die Befunde von *Walter* und *Hauptmann* in allen wesentlichen Punkten bestätigen könnten.

4. Wenn wir als Ergebnis unserer bisherigen Untersuchungen vier charakteristische Permeabilitätstypen aufstellen, so kann es sich hier nur um vorläufige Versuche handeln, die nicht den Anspruch auf allgemeine Gültigkeit erheben.

I. Typus der normalen Permeabilität.

Er ist charakterisiert durch Vorwiegen *normaler* Permeabilität (Permeabilitätsquotient zwischen 2,90 und 3,30) und kommt vor bei:

- a) Normalen,
- b) neuropathischen, hysterischen und psychopathischen Konstitutionen,
- c) Manisch-Depressiven.

II. Typus der gesteigerten Permeabilität.

Charakterisiert durch Vorwiegen *gesteigerter* Permeabilität (Permeabilitätsquotient unter 2,90). Vorkommen bei *exogenen Psychosen*:

- Symptomatischen Psychosen,
- Intoxikationspsychosen (Alkoholintoleranz),
- progressiver Paralyse,
- seniler Demenz.

III. Typus der herabgesetzten Permeabilität.

Charakterisiert durch Vorwiegen *herabgesetzter* Permeabilität (Permeabilitätsquotient über 3,30). Vorkommen bei:

- Schizophrenie,
- Metencephalitis.

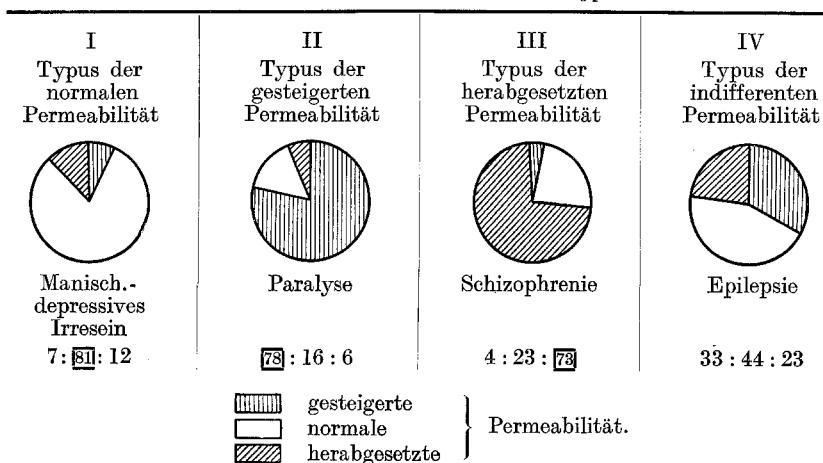
IV. Typus der indifferenten Permeabilität.

Hier fehlt die deutliche Bevorzugung einer einzelnen Permeabilitätsform. Vorkommen bei:

- Paranoia,
- Epilepsie,
- angeborenen Schwachsinnssformen.

Zum Schluß folgt die graphische Darstellung der vier Permeabilitätsarten.

Tabelle 27. Die vier Permeabilitätstypen.



Literaturverzeichnis.

- Bau-Prussak*: Zbl. Neur. **47**, 184 (1926). — *Benda*: Münch. med. Wschr. **1925**, 1686. — *Braun*: Psychiatr. neur. Wschr. **1926**, 319. — *Büchler*: Arch. f. Psychiatr. **77**, 613 (1926). — *Dattner*: Klin. Wschr. **1927**, 572. — *Fleischhacker* und *Scheiderer*: Z. Neur. **116**, 692 (1928). — *Garoflani*: Zbl. Neur. **49**, 250 (1927). — *Gendelovic* und *Rosenberg*: Zbl. Neur. **47** (1927). — *Hauptmann*: Klin. Wschr. **1925**, Nr 27 u. 34. — Dtsch. Z. Nervenheilk. **89**, 53 (1926). — Z. Neur. **100**, 332 (1926); **102**, 325 (1926). — Dtsch. Z. Nervenheilk. **100**, 91 (1927). — Mschr. Psychiatr. **69**, 243 (1928). — *Heilig* und *Hoff*: Klin. Wschr. **1924**, Nr 45. — *Jacobi* und *Kolle*: Mschr. Psychiatr. **60**, 265 (1926). — *Kafka*: Serologie der Geisteskrankheiten. *Bumke's Handbuch der Psychiatrie*. Bd. 3, Allgem. Teil III (1928). — *Kant*: Arch. f. Psychiatr. **78**, 581 (1926). — *Kant* und *Mann*: Arch. f. Psychiatr. **85**, 394 (1928). — *Kral*: Z. Neur. **115**, 158 (1928); **117**, 315 (1928). — *Metzger* und *Hoffmann*: Z. Neur. **107**, 618 (1927). — *Muttermilch* und *Salamon*: Zbl. Neur. **50**, 570 (1928). — *von Rohden*: Allg. Z. Psychiatr. **86**, 284 (1926). — Zbl. Neur. **48**, 484 (1927). — *Sündenhauf*: Z. exper. Med. **55**, 378 (1927). — *Stern* und *Lokchina*: Zbl. Neur. **48**, 553 (1927). — *Stern-Belkina*: Zbl. Neur. **51**, 752 (1928). — *Stern-Zeitlin*: Zbl. Neur. **51**, 751 (1928). — *Störring*: Arch. f. Psychiatr. **86**, 576 (1928). — *Strecker*: Zbl. Neur. **50**, 385 (1928). — *Walter*: Z. Neur. **95**, 522 (1925); **97**, 192 (1925); **99**, 548 (1925). — Mschr. Psychiatr. **60**, 283 (1926). — Dtsch. Z. Nervenheilk. **98**, 1 (1926). — Arch. f. Psychiatr. **79**, 363 (1926). — Dtsch. med. Wschr. **1926**, Nr 34. — Klin. Wschr. **1927**, 1618. — *Weil*: Schweiz. Arch. f. Psychiatr. **20**, 195 (1927). — *Wechselmann*: Med. Klin. **1924**, Nr 50.
-