

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

Der Einfluß der Malariabehandlung auf das humorale Paralysesyndrom und auf die Permeabilität der Blutliquorschranke¹.

Von

Friedrich von Rohden, Lothar Ziegelroth und Hildegard Wolter.

(Eingegangen am 11. Juni 1931.)

Inhaltsübersicht.		Seite
I.	Umgrenzung der Aufgabe	127
II.	Material und Methoden.	128
III.	Ergebnisse	130
	1. Humorale Atypien	130
	2. Reaktionsausfall und Zeitfaktor	133
	3. Die humoralen Reaktionen und ihre verschiedene therapeutische Beeinflußbarkeit	135
	4. Relation zwischen humoralem Paralysesyndrom und Permeabilität der Blutliquorschranke	139
	5. Prognostische Bedeutung der humoralen Längsschnittsanalyse	145
	6. Prognostische Schlußfolgerungen	155
IV.	Zusammenfassung.	160

I. Umgrenzung der Aufgabe.

Es ist nicht beabsichtigt, im folgenden die ganze Problematik des humoralen Paralysesyndroms² vor und nach der Malariabehandlung aufzurollen. Dafür halten wir unser Material von 437 behandelten Paralytikern mit einer Beobachtungszeit bis zu 7 Jahren immer noch nicht für ausreichend genug. Nur wer wie *Gerstmann*, *Dattner*, *Joßmann*, *Plaut*, *Kafka* oder *Kirschbaum* über mehrere Tausende von Fällen verfügt mit lückenlosen Längsschnittsanalysen, die ein Jahrzehnt teilweise schon überschreiten, wird in der Lage sein, ein abschließendes Urteil über die klinische Bedeutung der Blut- und Liquorphänomene bei der Infektionsbehandlung der Paralyse abzugeben. Ohne auf theoretische Fragen einzugehen, werden wir uns hier darauf beschränken, einige

¹ Diese Arbeit ist Herrn Professor *Pfeifer*, unserem verehrten Chef, zu seinem 60. Geburtstag gewidmet.

² Das humorale Paralysesyndrom *Kafkas* umfaßt außer den Liquorreaktionen auch die Blutuntersuchungen.

wichtige Teilprobleme praktischer Art aus dem ganzen Fragenkomplex herauszugreifen und an der Hand unserer Untersuchungsergebnisse zu beleuchten. Hierbei soll mehr, als es sonst in humoralpathologischen Arbeiten zu geschehen pflegt, auf die Bedeutung der Permeabilitätsreaktion und auf ihre Beziehungen zu den übrigen Blut- und Liquorreaktionen eingegangen werden.

Gleichzeitig stellen unsere Mitteilungen eine Ergänzung dar zu der Arbeit von *Pfeifer-von Rohden* über „6 Jahre Malariatherapie der Paralyse in der Landesheilanstalt Nietleben“¹. Die Veröffentlichung der serologischen Befunde war damals unterblieben, weil die Absicht bestand, weitere Erfahrungen über den Einfluß der Fiebertherapie auf das humorale Paralyse-syndrom und die Funktion der Blutliquorschranke zu sammeln. Als vorläufiges Ergebnis unserer damaligen Erfahrungen mit humoralen Längsschnittanalysen war mitgeteilt worden, daß die Seroreaktionen keine eindeutigen Beziehungen zum endgültigen klinischen Ergebnis zeigen, sondern in erster Linie abhängig sind von einem sekundären Moment, nämlich von dem Intervall zwischen Malariainfektion und Untersuchung. Je größer dieser zeitliche Abstand, um so günstiger der serologische Befund, und zwar nicht nur bei den klinisch und praktisch geheilten Fällen, sondern auch bei den verschiedenen Graden der Defektheilung und sogar bei den klinisch unveränderten und verschlechterten Fällen. Wir standen also damals unter dem Eindruck einer geringen prognostischen Bedeutung des humoralen Paralyse-syndroms. Außerdem hatte *von Rohden*² schon früher festgestellt, daß wir einstweilen noch nicht in der Lage sind, irgendwelche sicheren prognostischen Schlüsse aus dem Verhalten der Permeabilitätskurve bei Paralytikern zu ziehen, geschweige denn das Bestehen gesetzmäßiger Beziehungen zwischen Permeabilität und klinischem Bild zu bestätigen, wie sie von *Walter* vermutet worden waren.

II. Material und Methoden.

Es stehen uns hier zur Verfügung die Untersuchungsergebnisse an 437 Malariaparalytikern. Ein Unterschied zwischen reinen Malariafällen und Paralytikern mit kombinierter Behandlung wird nicht gemacht. Größtenteils liegen *Blut- und Liquorlängsschnitte* vor mit zahlreichen jahrelang fortgesetzten Einzeluntersuchungen. Die Reihenuntersuchungen setzen sich zusammen aus 3—10 *Querschnittsanalysen*.

Wir geben zunächst eine gruppenweise geordnete Übersicht über unser Untersuchungsmaterial, wobei wir uns des von *Pfeifer-von Rohden*³ benutzten Einteilungsprinzips bedienen.

¹ *Pfeifer-von Rohden*: Dtsch. Z. Nervenheilk. 117; 118; 119, 409, Anmerkung.

² *von Rohden*: Arch. f. Psychiatr. 87, 824 ff.

³ *Pfeifer-von Rohden*: a. a. O., Tabelle 3, S. 429.

Tabelle 1. *Ergebnisse der Malariabehandlung nach dem Stand vom Mai 1931.*

	Gruppenbezeichnung	Absolute Zahlen			Prozentzahlen			Vergleichsziffern nach dem Stand von Ende 1929 %
		Männer	Frauen	Ins-gesamt	Männer	Frauen	Ins-gesamt	
I.	Vollremissionen . . .	30	3	33	8,3	4,0	7,6	10,0
II.	Teilremissionen (Defektheilungen)	183	51	234	50,5	68,0	53,5	51,3
IIa.	Berufsfähig im alten oder gleichwertigen Beruf mit herabgesetzter Leistungsfähigkeit	52	11	63	14,4	14,7	14,4	12,7
IIb.	Berufsfähig im untergeordneten Beruf . .	62	18	80	17,1	24,0	18,3	19,3
IIc.	Nicht berufs- oder entlassungsfähig	41	16	57	11,3	21,3	13,0	12,0
IId.	Nicht entlassungs- aber beschäftigungsfähig .	28	6	34	7,7	8,0	7,8	7,3
III.	Unverändert	59	7	66	16,3	9,3	15,1	12,7
IV.	Verschlechtert	17	10	27	4,7	13,3	6,2	5,7
Va.	Gestorben an Malaria	11	2	13	3,0	2,7	3,0	3,3
Vb.	Gestorben an anderen Krankheiten	62	2	64	17,2	2,7	14,6	17,0
Insgesamt		362	75	437	100,0	100,0	100,0	100,0

In diesem Zusammenhang können wir uns auf wenige Bemerkungen zur Tabelle 1 beschränken. Wie aus den vergleichsweise herangezogenen Ziffern der *Pfeifer-von Rohdenschen* Übersicht von Mitte 1929 hervorgeht, ist eine wesentliche Verschiebung der Behandlungsergebnisse nicht eingetreten. Das Einzige, was auffällt, ist der Rückgang der Ziffer der Vollremissionen von 10% auf 7,6%. Da dieses Defizit von 2,4% als Überschuß im Bestand der Teilremissionen in Erscheinung tritt, ist die *Gesamtziffer der Remissionen in beiden Vergleichsperioden mit 61% die gleiche geblieben.*

Bei der humoralen Prüfung dieser 437 Fälle beschränkten wir uns auf die Wa.R. im Serum und Liquor, auf die 3 Globulinreaktionen nach *Nonne-Apelt*, *Pandy* und *Weichbrodt*, sowie auf die Lymphocytenzählung in der Cerebrospinalflüssigkeit. Die Normo-Mastixreaktion sowie die *Nissl-Kafka*-, *Sachs-Georgi*- und *Meinicke*-Reaktionen müssen im folgenden unberücksichtigt bleiben, da diese Methoden erst seit einem Jahr in den Arbeitsplan mit einbezogen sind. Wir stützen uns also im wesentlichen auf die klassischen „4 Reaktionen“ *Nonnes*. Dazu kommt noch die Permeabilitätsreaktion nach der *Walterschen* Brommethode, die sich

uns seit 7 Jahren in der Modifikation von *Hauptmann* unter Benutzung des Colorimeters von *Dubosq-Hellige* gut bewährt hat¹.

Die nach Abschluß der Malariabehandlung erhobenen humoralen Befunde wurden in $\frac{1}{2}$ —1 jährigen Zwischenräumen kontrolliert. Bei den entlassenen Paralytikern ist die ambulante Vornahme der Lumbalpunktion mit ganz dünnen Nadeln auf keinerlei Schwierigkeiten gestoßen.

Allerdings darf in diesem Zusammenhang nicht unerwähnt bleiben, daß bei den klinisch geheilten und gebesserten Paralytikern sich gelegentlich ähnliche Lumbalpunktionsbeschwerden bemerkbar machen, wie wir sie in erster Linie bei Schizophrenen zu sehen gewohnt sind. Diese Erscheinung ist um so auffallender, als die gleichen Kranken *vor* der Malariakur keine Ausnahme von der alltäglichen Erfahrung bilden, daß unbehandelte Paralytiker die Liquorentnahme aus dem Lumbalkanal im allgemeinen sehr gut vertragen. Die Gründe für diese merkwürdige Änderung der Toleranz gegenüber dem Liquorverlust sind unbekannt. Möglicherweise besteht hier ein gewisser Zusammenhang zwischen dem Zustand der Blutliquorschranke und der Verträglichkeit der Lumbalpunktion. Denn es muß doch auffallen, daß gerade *die* Kranken im allgemeinen am schwersten unter den Nachwirkungen des Liquorverlustes zu leiden haben, deren Blutliquorschranke pathologisch *abgedichtet* ist, nämlich die Schizophrenen, am wenigsten oder gar nicht dagegen *die* Kranken, deren Blutliquorschranke eine pathologisch *erhöhte* Permeabilität aufweist, nämlich die unbehandelten Paralytiker. Nun ist aber bekanntlich als Folge der Infektionsbehandlung eine Herabsetzung der ursprünglich erhöhten Schrankendurchlässigkeit bei Paralytikern eine sehr häufige Erscheinung. Der Permeabilitätsquotient pflegt in diesen Fällen, wie wir noch sehen werden, Werte anzunehmen, die sich von denen der Schizophrenen nicht mehr unterscheiden. Möglicherweise haben wir in diesen tiefgreifenden anatomischen und funktionellen Veränderungen im Bereich der Blutliquorschranke die Erklärung zu suchen für die auch von *Gerstmann*² an liquorsanierten Malariaparalytikern beobachteten Lumbalpunktionsbeschwerden.

III. Ergebnisse.

1. *Humorale Atypien.*

Wenn man feststellen will, ob und in welcher Weise das humorale Paralysisyndrom durch die Malariatherapie beeinflusst wird, empfiehlt es sich, von der Erfahrung auszugehen, daß es eine Reihe von *Fehlerquellen* gibt, durch welche die Bewertung der Befunde getrübt werden kann.

¹ Die Ausführung der Permeabilitätsreaktion lag in den Händen der drei unterzeichneten Autoren. Die Wassermannuntersuchungen erfolgten bis zum Jahre 1930 im hygienischen Institut der Universität Halle, seitdem in der serologischen Abteilung der Prosektur der Landesheilanstalt Nietleben (Oberarzt Dr. *Rotter*).

² *Gerstmann*: Die Malariabehandlung der progressiven Paralyse. 2. A. 1928, S.158.

Tabelle 2. Unbehandelte Paralytiker mit negativer Wa.R. im Blut.

Nr.	Name	Mal.-Nr.	oddn. G	Datum der Untersuchung	Blut Wa.R.	Liquor Wa.R.	Nonne	Pandy	Weichbrodt	Zellen	P. Q.	Bemerkungen
1	Rei.	80	IIb.	22. 5. 25 10. 6. 25 23. 7. 25	Ø Ø Ø	+++ +++ +++ Eigenhemmung	+++ +++ +	+++ +++ Ø	+++ +++ +++	28/3 45/3 10/3	.	Nervenklinik nach Malaria Jerichow
2	Gru.	88	IIb.	30. 6. 25 18. 9. 25 4. 11. 25	Ø Ø Ø	+++ +++ +++ Eigenhemmung	+++ +++ +	+++ +++ +++	+++ +++ +++	92/3 27/3 0	.	nach Malaria nach Malaria
3	Ha.	90	Va.	18. 12. 25 9. 4. 25	Ø Ø	+++ +++ +++ Eigenhemmung	+++ +++ +++ +	+++ +++ +++ +	+++ +++ +++ +	20/3 112/3 22/3	.	nach Malaria nach Malaria Nervenklinik
4	Ro.	98	III.	11. 11. 25 7. 1. 26 12. 5. 26	Ø Ø Ø	+++ +++ +++ Eigenhemmung	+++ +++ +++ +	+++ +++ Ø Ø	+++ +++ Ø Ø	20/3	.	Nervenklinik Nervenklinik Nervenklinik
5	Zie.	161	IIc.	26. 2. 25 17. 4. 25 13. 5. 25	Ø Ø Ø	+++ +++ +++ Eigenhemmung	+++ +++ +++ +	+++ +++ +++ +	+++ +++ +++ +	64/3 37/3 108/3	.	nach Malaria nach Malaria Rezidiv
				2. 12. 26 14. 2. 27 8. 8. 27	Ø Ø Ø	+++ +++ +++ Eigenhemmung	+++ +++ Ø Ø	+++ +++ Ø Ø	Ø Ø Ø Ø	9/3 6/3 7/3 5/3	2,10 2,85 3,04 3,25 3,63	nach Malaria nach Malaria nach Malaria 28. 4. 31 entlassen
6	Ho.	239	IIb.	11. 3. 30 10. 2. 31	Ø Ø	+++ +++ +++ Eigenhemmung	+++ +++ Ø Ø	+++ +++ Ø Ø	+++ +++ Ø Ø	30/3 15/3 31/3 116/3	1,97 2,85 2,53 2,72	nach Malaria nach Malaria nach Malaria
7	Str.	348	III.	22. 10. 29 23. 7. 29	Ø Ø	+++ +++ +++ Eigenhemmung	+++ +++ +++ +	+++ +++ +++ +	+++ +++ +++ +	8/3 114/3 46/3	3,23 2,64 2,89	nach Malaria
8	Strun.	370	IIId.	24. 12. 29	Ø	+++ +++ +++ Eigenhemmung	+++ +++ +++ +	+++ +++ +++ +	+++ +++ +++ +	28/3	2,58	nach Malaria
9	Wo.	384	IIc.	27. 2. 30	Ø	+++ +++ +++ Eigenhemmung	+++ +++ +++ +	+++ +++ +++ +	+++ +++ +++ +	28/3	2,36	nach Malaria
10	Li.	447	IIa.	28. 1. 31 28. 4. 31	Ø Ø	+++ +++ +++ Eigenhemmung	+++ +++ +++ +	+++ +++ +++ +	+++ +++ +++ +	17/3		

Hier ist zunächst an jene häufigen und nur anscheinend *atypischen Paralyssyndrome* zu denken, die ihre Erklärung in einer der Malariatherapie vorausgegangenen antisiphilitischen Behandlung finden. Weniger bekannt und durchsichtig dagegen ist die Tatsache, daß auch frische, *unbehandelte Paralyss Atypien des serologischen Bildes* aufweisen können, denen keineswegs immer Atypien im klinischen Bilde zu entsprechen brauchen (*Kafka*¹). Diese humorale Atypie bei typischen Paralyss besteht in erster Linie in einer negativen Wa.R. des Blutes, die neben einer sehr stark positiven Wa.R. des Liquors auftreten kann.

Von unseren etwa 400 nachweislich unmittelbar vor der Malariakur nicht antisiphilitisch vorbehandelten Paralytikern hatten 10 bei wiederholten Untersuchungen eine negative Wa.R. im Blut. Wir geben im folgenden eine Übersicht über diese 10 Fälle.

Besonders interessant und ausgiebig untersucht ist Fall 5 (Zie.). Er kam nach einer im Jahre 1918 durchgemachten Syphilis am 5. 2. 25 in die Nervenlinik Halle. Dort bestand sofort Paralyseverdacht, aber die Wa.R. im Blut fiel am 26. 2. und am 17. 4. 25 negativ aus. Die Lumbalpunktion scheiterte trotz wiederholter Versuche am Widerstand des ängstlich-erregten Kranken. Indessen verlief die Psychose so überraschend günstig, daß die Diagnose Paralyse fallen gelassen und von der geplanten Recurrensimpfung Abstand genommen wurde. Z. konnte am 17. 4. 25 ohne Behandlung als gebessert entlassen werden. Die Spontanremission hielt jedoch nicht lange vor. Bereits 4 Tage später wurde der Kranke in einem schweren psychotischen Zustand erneut der Nervenlinik zugeführt. Am 13. 5. 25 gelang endlich in Narkose die Lumbalpunktion. Jetzt ergab sich bis auf die immer noch negative Wa.R. im Blut ein typisches humorales Paralyssyndrom im Liquor. Die sofort eingeleitete Recurrensbehandlung besserte den psychischen und humoralen Befund. Jedoch sehr bald trat ein zweites Rezidiv ein, so daß der Kranke in ungeheiltem Zustande am 16. 11. 26 der Landesheilanstalt Nietleben zugeführt wurde. Die Blut- und Liquoruntersuchung ergab hier fast genau den gleichen Befund wie vor der Recurrensbehandlung in der Nervenlinik. Jetzt setzte die Malariabehandlung ein, die, wie Tabelle 2 zeigt, sofort eine Besserung und nach 3 weiteren Jahren eine zweimal kontrollierte Sanierung des Liquorbildes herbeiführte. Am 28. 4. 31 konnte Z. in befriedigender Defektheilung entlassen werden.

Sehr instruktiv im Liquorlängsschnitt des Falles Zie. ist übrigens auch der Verlauf der Permeabilitätskurve. Trotz der erfolgten Recurrensbehandlung ist die Permeabilität zunächst erhöht geblieben (P.Q. = 2,10). Im Anschluß jedoch an die Malariakur setzt eine langsam aber stetig zunehmende Abdichtung der abnorm durchlässigen Blutliquorschranke ein, bis schließlich die Permeabilität die nach Malariabehandlung typischen übernormale Werte erreicht, ein Zeichen für die erzielte überkompensierende Abdichtung der Blutliquorschranke.

Der Fall Zie. gibt ebenso wie unsere übrigen 9 Paralytiker mit negativem Blutwassermann in Tabelle 2 erneut Veranlassung, dringend davor zu warnen, bei Paralyseverdacht sich auf die Verwertung einer einzigen humoralen Reaktion zu beschränken. *Kafka*² bezeichnet das

¹ *Kafka*: Serologie der Geisteskrankheiten. In Bumkes Handbuch der Psychiatrie. Bd. 3, S. 290.

² *Kafka*: Serologische Methoden, Ergebnisse und Probleme in der Psychiatrie. Aschaffenburgs Handbuch der Psychiatrie. Allg. T., 1. Abt., 2. T., S. 112.

Versagen einer oder mehrerer Reaktionen bei positivem Ausfall der anderen als *Dissoziation*. Mit der Zusammenstellung von humoralen Syndromen wird den diagnostischen Fehlschlüssen, die aus dieser Erscheinung der Dissoziation erwachsen könnten, in geeigneter Weise begegnet.

Im übrigen wird man bei Atypien des humoralen Bildes niemals unterlassen, genauer nach etwa vorausgegangenen Behandlungen zu forschen. In zahlreichen Fällen haben sich bei unsern Paralytikern erst auf Grund von Dissoziationsercheinungen im humoralen Bild derartige Feststellungen machen lassen. Z. B. konnte bei *allen* liquornegativen Paralytikern mit gleichzeitiger positiver Wa.R. im Blut eine vorausgegangene Fieberbehandlung nachgewiesen werden. Mit anderen Worten: Im Gegensatz zum Blutwassermann war der Liquorwassermann bei *allen* unbehandelten Kranken vor Einleitung der Fieberkur positiv.

Ähnliches gilt von den 3 Globulinreaktionen: Negative Globulinreaktionen kommen neben positiver Wa.R. so gut wie nie vor. Dagegen begegnet man nicht so selten (in etwa 10% der Fälle) einer normalen Zellzahl bei positivem Ausfall aller anderen Liquorbefunde. Recht häufig findet sich dieses Symptom kombiniert mit normaler Permeabilität, während bei allen jenen Kranken, deren Permeabilität vor der Malariakur gesteigert ist — und das ist bei 84% der Fall — in ähnlicher Weise auch die Zellzahl eine pathologische Erhöhung aufweist.

Primär im Blut und Liquor völlig negative Paralysen fehlen auch in unserem Material nicht. In jedem dieser Fälle ließ sich jedoch die vorausgegangene Fieberbehandlung nachweisen. In der Literatur wird allerdings gelegentlich von Paralysen mit negativem Blut- und Liquorbefund berichtet. Sofern man in diesen außerordentlich seltenen Fällen eine Behandlung mit Sicherheit ausschließen kann, dürfte es sich hier nach *Kafka* um stationär gewordene Prozesse handeln, bei denen nur die Untersuchungen aus dem floriden Stadium fehlen.

2. Reaktionsausfall und Zeitfaktor.

Viel wesentlicher als die Kenntnis dieser humoralen Atypien ist bei der diagnostischen und prognostischen Verwertung des serologischen Paralyse-syndroms die Berücksichtigung des *Zeitfaktors*. Aus den meisten Statistiken über Beeinflussung des humoralen Bildes durch die Malaria-behandlung läßt sich nicht erkennen, welcher Zeitraum zwischen Infektion und Liquoruntersuchung liegt. Alle statistischen und kasuistischen Mitteilungen über serologische Besserungen aber, die den Zeitfaktor unberücksichtigt lassen, sind wertlos. Dies gilt z. B. für die im übrigen vorbildlich sorgfältigen Untersuchungen von *Kihn*¹. Wenn er beispielsweise feststellt, daß bei 52 von seinen 100 Paralytikern der cytologische Befund negativ wurde, bei 19% die Globulinreaktion, bei 9% die Wa.R.

¹ *Kihn*: Die Behandlung der quartären Syphilis mit akuten Infektionen. München 1927, Tabelle 13, S. 228.

im Liquor und nur bei 2% die Wa.R. im Blut, so gewährt diese Zusammenstellung zwar einen Einblick in die graduelle Abstufung der therapeutischen Beeinflussbarkeit bei den einzelnen Reaktionen; für prognostische Erwägungen und zu Vergleichen mit den Ergebnissen anderer Autoren aber sind diese Zahlen unbrauchbar, eben weil sie das Intervall zwischen therapeutischem Eingriff und serologischer Kontrolle völlig außer acht lassen.

Um die tiefgreifende Abhängigkeit des humoralen Paralysesyndroms vom Zeitpunkt der Untersuchung aufzuzeigen, haben wir in Tabelle 3 alle Fälle unseres Materials zusammengestellt, bei denen wiederholte Kontrollen in regelmäßigen Intervallen möglich waren.

Tabelle 3. Zeitliche Abhängigkeit des humoralen Paralysesyndroms vom Untersuchungstermin.

	Saniert	Gebessert	Un- verändert	Ver- schlechtert	Günstiges Ergebnis	Un- günstiges Ergebnis
	%	%	%	%	%	%
Nach Entfieberung	0,6	52,1	45,5	1,8	52,7	47,3
Im 1. Halbjahr						
nach der Kur	1,9	71,9	24,4	1,8	73,8	26,2
Im 2. Halbjahr	3,0	72,8	21,2	3,0	75,8	24,2
Im 2. Jahre	12,2	75,5	10,2	2,1	87,7	12,3
Im 3. Jahre	16,7	69,0	14,3	—	85,7	14,3
Im 4.—6. Jahre	42,6	53,2	2,1	2,1	95,8	4,2

Charakterisiert wird das humorale Bild durch die obengenannten 6 Reaktionen, also Wa.R. in Blut und Liquor, Nonne-Apelt, Pandy, Weichbrodt und Zellzahl.

Aus Tabelle 3 geht hervor, daß nur bei 0,6% der Fälle bereits unmittelbar nach der Entfieberung eine völlige Sanierung eingetreten ist, 1—6 Monate später sind es rund 2%, 7—12 Monate später 3%; nach dem 2. Jahre zählen wir bereits 12% Blut- und Liquornegative, im 3. Jahre sind 17%, schließlich im 4.—6. Jahre 43% als serologisch geheilt zu bezeichnen.

Ziemlich genau entgegengesetzt verläuft die Kurve der durch die Malariabehandlung serologisch *unbeeinflussten* Fälle. Ihre Zahl beläuft sich kurz nach der Entfieberung noch auf 45%, $\frac{1}{2}$ Jahr später zählen wir nur noch 24%, im 2. Jahre 10% usw. Bei der Schlußkontrolle erweist sich nur einer unter 47 Paralytikern im humoralen Bilde als unverändert.

Auffallend hoch liegt der Prozentsatz der humoralen *Besserungen* nach Abschluß der Fieberkur. Unsere Tabelle weist 52% aus, bei denen entweder Abschwächung einzelner oder sämtlicher Reaktionen oder sogar Sanierung einzelner Reaktionen festzustellen war. Überraschend schnell erfolgt, wie weiter unten noch gezeigt werden soll, die Sanierung vor allem bei dem cytologischen Befund und der Permeabilität. *Ver-*

schlechterungen in Blut- und Liquorbefund nach der Malariabehandlung gehören ausweislich unserer Zusammenstellung in allen Phasen der Kontrollprüfung zu den größten Ausnahmen.

Wenn man die sanierten und gebesserten Fälle als „günstiges Ergebnis“ der Malariabehandlung zusammenfaßt und den unveränderten und verschlechterten Fällen als „ungünstiges Ergebnis“ gegenüberstellt, so ergibt sich eine ganz ausgesprochene Abhängigkeit des humoralen Paralyssyndroms vom Zeitpunkt der Untersuchung. Kurz nach der Entfieberung ist bei rund 53% der behandelten Paralytiker ein günstiges Ergebnis festzustellen, das mit den Jahren sich noch fortlaufend bessert bis zu einem Maximum von fast 96% nach einem 4–6jährigen Intervall. Wenn man nur lange genug mit der Nachkontrolle warten kann, vermißt man also nur bei 4% der Behandelten eine günstige Beeinflussung des Blutliquorbefundes.

3. Die humoralen Reaktionen und ihre verschiedene therapeutische Beeinflußbarkeit.

Nach diesem Gesamtüberblick wollen wir auf die Veränderungen eingehen, welche die einzelnen Elemente des humoralen Paralyssyndroms durch die Malariatherapie erfahren. Da ist zunächst eine auffallend *mangelhafte Korrelation* im Verhalten der einzelnen Reaktionen zueinander zu beobachten: Einige lassen sich überraschend schnell in günstigem Sinne beeinflussen, andere dagegen setzen der Sanierung stärksten Widerstand entgegen. Jeder Reaktion kommt offenbar eine andere biologische Bedeutung zu. Man wird daher bei ihrer Bewertung und ihrer Benutzung zu prognostischen Zwecken vorsichtig differenzieren müssen.

Tabelle 4. *Malariaeinfluß auf Blut- und Liquorreaktionen im 1.–6. Jahr nach der Fieberbehandlung. Prozentsatz der Sanierungen in den einzelnen Reaktionen.*

	I. Absolute Zahlen der untersuchten Fälle							II. Prozentzahlen der sanierten Fälle						
	Serum W.a.R.	Liquor W.a.R.	Nonne	Pandy	Weich- brodt	Zellen	Permea- bilität	Serum W.a.R. %	Liquor W.a.R. %	Nonne %	Pandy %	Weich- brodt %	Zellen %	Permea- bilität %
Vor der Kur .	407	401	407	407	398	407	281	2,4	0	1	0,5	2	10	16
Im 1. Halbjahr nach der Kur	287	287	287	287	275	287	216	10	6	17	10	17	62	58
Im 2. Halbjahr	108	108	108	108	107	108	86	25	14	28	19	27	79	57
Im 2. Jahr. .	54	54	54	54	54	54	40	22	31	37	19	33	80	80
Im 3. Jahr. .	41	41	41	41	41	41	37	39	46	44	27	46	83	87
Im 4.–6. Jahr	56	56	56	56	39	56	50	63	70	66	39	72	88	90

Aus Tabelle 4 lassen sich die *Unterschiede in der Beeinflußbarkeit der einzelnen Reaktionen* durch das Malariafieber gut erkennen. Für jede der

7 Reaktionen wird zunächst die absolute Zahl der jeweils untersuchten Kranken aufgeführt, wobei die Differenzierung in unsere 5 Erfolgsgruppen I—V vorläufig noch unterbleibt. Ferner ist verzeichnet der Prozentsatz der sanierten Reaktionen. Die Zellzahl bezeichnen wir hier als saniert, wenn nicht mehr als 15/3 Zellen vorgefunden wurden. Die Permeabilität ist bekanntlich bei Paralyse in einem hohen Prozentsatz der Fälle gesteigert, der Permeabilitätsquotient (P. Q.) zeigt also niedrige Werte unter 2,90. Die Permeabilität gilt in diesem Zusammenhang als saniert, sobald der P. Q. die 2,90-Grenze übersteigt. Wir fassen also hier unter den „sanierten“ Fällen zusammen sowohl die Paralytiker mit normaler Permeabilität (P. Q. 2,90—3,30), als auch die Fälle mit herabgesetzter Permeabilität (P. Q. über 3,30). Endlich wird in der Tabelle noch unterschieden zwischen den Reaktionsergebnissen vor der Malaria-behandlung und den Befunden, die in zeitlich verschiedenen Intervallen nach der Kur erhoben wurden.

Wir deuteten bei Besprechung der humoralen Atypien und Dissoziationserscheinungen bereits an (vgl. S. 133), daß schon vor dem *Malariafieber* bemerkenswerte Unterschiede zwischen den einzelnen Reaktionen sich beobachten lassen. Hier sind die zahlenmäßigen Beweise. Als positiv in allen 401 nicht vorbehandelten Fällen erwies sich lediglich die Wa.R. im Liquor. Fast ebenso empfindlich sind die beiden Globulinreaktionen nach *Pandy* und *Nonne-Apelt*, während die *Weichbrodtsche* Probe mit 20% negativen Ausfällen schon vor der Kur auf ungefähr gleicher Stufe steht wie die Wa.R. im Blut. Den höchsten Prozentsatz von Versagern zeigte in diesem Stadium der Untersuchung einerseits die Zellzählung (10%), andererseits die Permeabilität mit sogar 16% normalen, bzw. übernormalen Werten.

Hiernach kann man also unter dem Gesichtspunkte des negativen Reaktionsausfalles schon vor der Behandlung 3 Stufen unterscheiden:

1. Stufe: Liquor-Wa.R., Pandy, Nonne mit 0—1% Versagern,
2. Stufe: Weichbrodt und Blut-Wa.R. mit 2—2,4% Versagern,
3. Stufe: Zellen und Permeabilität mit 10—16% Versagern.

Mit anderen Worten: *Liquor-Wa.R. in Verbindung mit den beiden Globulinreaktionen nach Pandy und Nonne erweisen sich immer noch als die zuverlässigsten Indikatoren für eine unbehandelte Paralyse; die Weichbrodtsche Globulinreaktion läßt ebenso wie die Wa.R. im Blut schon öfter im Stich, während der diagnostische Wert der Zellzählung und der Permeabilitätsreaktion relativ am niedrigsten einzuschätzen ist.*

Wie sieht nun das humorale Bild unmittelbar oder wenige Monate nach der Entfieberung aus? Die Tabelle 4 zeigt einwandfrei, daß ein auffallender Gegensatz besteht zwischen der therapeutischen Beeinflußbarkeit des cytologischen Befundes und der Permeabilität einerseits und dem Verhalten der übrigen Reaktionen andererseits. Die Pleocytose

ist schon in diesem frühesten Stadium der Behandlung in 62% der Fälle verschwunden, die Permeabilität bei 58% normal oder übernormal geworden. Dagegen bewegt sich die Sanierung der Wa.R. und Globulinreaktionen noch in sehr bescheidenen Grenzen. Der Liquorwassermann erweist sich mit nur 6% Sanierungen noch immer am widerstandsfähigsten. Nicht viel besser steht es mit dem Blutwassermann und der *Pandyschen* Reaktion (10% Sanierungen). Verhältnismäßig noch am leichtesten beeinflussbar erweisen sich Nonne und Weichbrodt (17% Sanierungen).

Unsere oben aufgestellten 3 Wertigkeitsstufen lassen sich also kurz nach der Behandlung noch deutlich voneinander abgrenzen. Nur insofern ist eine kleine Verschiebung eingetreten, als zur Gruppe der am schwersten beeinflussbaren Reaktionen die Wa.R. im Blut hinzugetreten ist, während jetzt dafür die *Nonnesche* Reaktion zusammen mit der *Weichbrodtschen* die 2. Stufe bildet.

Das Bild sieht jetzt so aus:

1. Stufe: Liquor-Wa.R., Pandy, Blut-Wa.R. mit 6—10% Sanierungen.
2. Stufe: Nonne und Weichbrodt mit 17% Sanierungen.
3. Stufe: Permeabilität und Zellen mit 58—62% Sanierungen.

Aus Kontrolluntersuchungen, die $\frac{1}{2}$ —1 Jahr nach Abschluß der Malariakur vorgenommen werden, läßt sich entnehmen, daß die Sanierungstendenz zwar gute Fortschritte gemacht, daß aber in der Reihenfolge der Beeinflussbarkeit der einzelnen Reaktionen sich immer noch nichts Wesentliches geändert hat, wie folgende Übersicht zeigt:

1. Stufe: Liquor-Wa.R. und Pandy mit 14—19% Sanierungen.
2. Stufe: Serum-Wa.R., Weichbrodt und Nonne mit 25—28% Sanierungen.
3. Stufe: Permeabilität und Zellen mit 57—79% Sanierungen.

Erst im Verlauf des 1. und 2. Jahres nach der Malaria tritt eine beachtenswerte Verschiebung in der Reihenfolge der Reaktionen ein. Die Fortschritte, die innerhalb dieses 2jährigen Zeitraumes in Richtung auf die Sanierung gemacht werden, sind zwar nicht zu verkennen, jedoch durchweg auffallend gering. Eine Ausnahme hiervon bildet lediglich die Wa.R. im Liquor. Der Widerstand, den diese Reaktion bisher der Sanierung entgegensetzen konnte, scheint gebrochen zu sein. Die Zahl der Fälle mit saniertem Liquor ist plötzlich auf mehr als das Doppelte gestiegen, von 14% auf 31%! Dies hat zur Folge, daß jetzt die Wa.R. im Liquor sogar häufiger negativ gefunden wird (31%) als die Wa.R. im Blut (22%), während das Sanierungsverhältnis der beiden Reaktionen zueinander bisher gerade umgekehrt war. Aus diesen Verschiebungen resultiert folgende Abstufung des Sanierungserfolges:

1. Stufe: Blut-Wa.R. und Pandy mit 19—22% Sanierungen.
2. Stufe: Liquor-Wa.R., Nonne und Weichbrodt mit 31—37% Sanierungen.
3. Stufe: Permeabilität und Zellen mit je 80% Sanierungen.

Diese nunmehr eingetretene bessere Heilungstendenz des Liquors gegenüber dem Serum setzt sich auch in den folgenden Jahren durch. Demgegenüber fällt auf, daß die Sanierung der *Pandyschen* Reaktion im Vergleich mit den übrigen Befunden nur sehr geringe Fortschritte macht. Am Schluß unserer Beobachtungsreihe ergibt sich folgendes Bild in der humoralen Sanierung:

1. Stufe: *Pandysche* Reaktion mit nur 39% Sanierungen.
2. Stufe: Serum-Wa.R., Nonne, Liquor-Wa.R. und Weichbrodt mit 63—72% Sanierungen.
3. Stufe: Zellen und Permeabilität mit 88—90% Sanierungen.

Diese Diskrepanz zwischen *Pandyscher* Reaktion einerseits und der *Nonneschen* und *Weichbrodtschen* Reaktion andererseits ist möglicherweise mit der Tatsache in Zusammenhang zu bringen, daß nach *Walter*¹ nur die beiden letzteren reine *Globulinreaktionen* sind, während *Pandy* auch bei hoher *Albuminkonzentration* einen schwach positiven Ausfall zeigt.

Überblicken wir die Mannigfaltigkeit der Befunde, die aus Tabelle 4 abgeleitet werden konnte, so ist zusammenfassend folgendes zu sagen:

1. Die Abhängigkeit des humoralen Befundes vom Zeitintervall zwischen Malariaimpfung und Untersuchungstermin läßt sich für alle Reaktionen nachweisen, ist aber für die einzelnen Reaktionen sehr verschieden groß.
2. Von vornherein am leichtesten beeinflussbar sind Pleocytose und Permeabilität. Ihre Sanierung eilt der Besserung der nicht entzündlichen Liquorsymptome weit voraus. Diese bevorzugte therapeutische Beeinflussbarkeit von Pleocytose und Permeabilität läßt sich nicht nur unmittelbar nach der Entfieberung, sondern in zunehmendem Maße durch alle Phasen der Untersuchung hindurch bis zu ihrem Abschluß verfolgen. Schließlich kann nach 4—6 Jahren bei 88% der Malaria-paralytiker das Abklingen der Pleocytose und bei 90% die „Sanierung“ der Blutliquorschranke festgestellt werden. Diese Parallelität zwischen Zellvermehrung und Steigerung der Permeabilität ist besonders bemerkenswert gegenüber der von *Krey*² nachgewiesenen mangelnden Parallelität zwischen Permeabilitätssteigerung und *experimentell* erzeugter Pleocytose.
3. Am schwersten sanierbar ist die *Pandysche* Reaktion. Selbst 4—6 Jahre nach der Malariakur ist sie noch in 61% der Fälle positiv.
4. Die beiden Globulinreaktionen (Nonne und Weichbrodt) nehmen zusammen mit den Wa.R. in Blut und Liquor in bezug auf das Sanierungstempo eine Mittelstellung ein. Alle 4 Reaktionen sind im 4.—6. Nachmalariajahr nur in etwa $\frac{2}{3}$ der Fälle negativ geworden.
5. Im ersten Jahr nach Abschluß der Malariakur ist die Wa.R. im paralytischen Liquor verhältnismäßig schwerer zu beeinflussen als im

¹ *Walter*: Die Blutliquorschranke. 1929.

² *Krey*: Z. Neur. 123, 391—399.

Serum. Erst vom 2. Jahre an ändert sich dieses Bild in der Weise, daß sich eine größere Resistenz in der Rückbildung des Blutwassermann (63% Sanierungen) bemerkbar macht gegenüber der besseren therapeutischen Beeinflussbarkeit aller Liquorreaktionen einschließlich der Wa.R. (66—72% Sanierungen)¹.

6. Von dieser temporären Verschiebung zwischen den beiden Wa.R. abgesehen, ergibt sich als Gesamtergebnis: Die Sanierung der beiden Wa.R. und der beiden reinen Globulinreaktionen (Nonne und Weichbrodt) verläuft in annähernd gleichem Tempo. Demgegenüber ist das Sanierungstempo der Pleocytose und Permeabilitätsreaktion bedeutend beschleunigt, das der *Pandyschen* Reaktion bedeutend verlangsamt.

4. Relation zwischen humoralem Paralyssyndrom und Permeabilität.

Im vorausgehenden Abschnitt konnte gezeigt werden, daß die Permeabilitätsreaktion gewisse Beziehungen zur Pleocytose hat insofern, als beide Reaktionen viel früher als alle übrigen der therapeutischen Beeinflussbarkeit durch das Malariafieber zugänglich sind. Diesen Beziehungen soll im folgenden weiter nachgegangen werden. Wir fragen: Verläuft die Permeabilitätsreaktion unabhängig von den übrigen Reaktionen oder läßt sich nachweisen, daß die Besserung der Blutliquorschranke mit der Sanierungstendenz der übrigen Reaktionen parallel läuft?

Im Anschluß an *Walter, Hauptmann, Büchler* u. a. hatte *von Rohden*² schon früher gezeigt, daß die Malariatherapie einen tiefgreifenden Einfluß auf die Schrankenfunktion ausübt, und zwar in der Weise, daß die gesteigerte Durchlässigkeit zunächst einen Ausgleich und im Anschluß daran eine Überkompensation erfährt. Ob es für den Heilungsprozeß von Bedeutung ist, daß die abnorm durchlässige Schutzmembran, welche die Flüssigkeitsströmung vom Blut zum Liquor regelt, abgedichtet wird, ist noch nicht genügend erforscht. Man nimmt jedoch im Anschluß an die *Hauptmannsche* Metaluestheorie an, daß durch diese Abdichtung den toxischen Substanzen des paralytischen Hirnprozesses der Übertritt aus dem Blut in das Zentralnervensystem gesperrt oder wenigstens erschwert wird. Dadurch soll es zu einem Stationärwerden der Paralyse kommen (*Kral*³). Es hat sich übrigens nachträglich herausgestellt, daß während des Malariafiebers der Herabsetzung der Permeabilität eine Steigerung vorausgeht, und zwar soll letztere mit der Anzahl der Fieberanfälle parallel laufen (*Blum*⁴). Es wäre sehr wichtig zu wissen, ob

¹ Dieser letztere Befund stimmt gut überein mit den Angaben *Gerstmanns* a. a. O. S. 159.

² *von Rohden*: Über die diagnostische Bedeutung der *Walterschen* Permeabilitätsreaktion. A. a. O. S. 824. Weitere Literatur über die Permeabilität bei Paralyse s. dort und bei *Walter*, Die Blutliquorschranke. 1929.

³ *Kral*: Beitr. ärztl. Fortbildg. 8, Nr 26 (1930).

⁴ *Blum*: Z. Neur. 126, 202—208.

gerade diese vorübergehende Steigerung für den Effekt der Malaria-behandlung von Bedeutung ist oder nicht. Auch auf diese Frage läßt sich eine eindeutige Antwort noch nicht geben (*Kral*¹).

Wir sehen also als Folge des Malariafiebers eine zweiphasige Reaktion an der Blutliquorschranke verlaufen: 1. *Während des Fiebers* eine vorübergehende weitere Steigerung der an sich schon pathologisch gesteigerten Permeabilität; 2. *nach dem Fieber* zunächst eine Wiederherstellung der anfänglichen Permeabilitätsverhältnisse und im Anschluß daran eine langsam bis zur Norm zunehmende Abdichtung der Schranke. Dieser reparierende Abdichtungsprozeß an der Schutzmembran greift jedoch in zahlreichen Fällen gewissermaßen über das Ziel hinaus, mit dem Ergebnis, daß die Permeabilität der Malariaparatytiker schließlich nicht mehr gesteigert oder normal, sondern *herabgesetzt* ist.

Die anatomischen Grundlagen dieser Funktionsänderung, die sich in zwei zeitlich unmittelbar aufeinanderfolgenden Phasen an der Blutliquorschranke während und nach der Malariabehandlung abspielt, sind neuerdings von *Bruetsch*² eingehend studiert worden. Er hat darüber auf dem Breslauer Kongreß des Deutschen Vereins für Psychiatrie (April 1931) an der Hand ausgezeichnete Präparate berichtet. Nach dem vorläufigen Referat dieses Vortrages erfährt die Endothelzelle der Hirnrindencapillaren während der akuten Malaria eine morphologisch sichtbare Stimulation, die sich mit den veränderten Permeabilitätsverhältnissen während und nach der Malariabehandlung in Beziehung bringen läßt. Während des Malariafiebers ist die Durchlässigkeit der an sich schon pathologisch permeablen Gefäßwand des Paralytikers noch weiter gesteigert. Diese Beobachtung steht im Einklang mit der hauptsächlich von Physiologen nachgewiesenen Tatsache, daß endotheliale Stimulation und erhöhte Permeabilität parallel gehen. *Nach* dem Abschluß des Malariafiebers wird diese durch das Plasmodium maximal erhöhte, aber reversible Permeabilität wieder reduziert, was sich gleichfalls an anatomischen Veränderungen an der Gefäßwand der Hirnrindencapillaren nachweisen läßt.

Aus Tabelle 4 war hervorgegangen, daß unsere Permeabilitätsuntersuchungen an 281 Paralytikern eine „Sanierung“ der Permeabilität bei 90% der Fälle ergaben, wenn nur das Intervall zwischen Malaria-behandlung und Untersuchungstermin lang genug war. Da nun die übrigen Reaktionen, wenn auch in anderem Tempo, ebenfalls Sanierungstendenzen zeigen, lag von vornherein die Annahme nahe, daß es möglich sein müßte, gewisse Korrelationen aufzuzeigen zwischen der Permeabilität einerseits und den übrigen Bestandteilen des humoralen Paralyssyndroms andererseits. Das ist in der Tat der Fall, wie aus Tabelle 5 hervorgeht.

¹ *Kral*: a. a. O.

² *Bruetsch*: Psychiatr.-neur. Wschr. 1931, Nr 17, 203.

Tabelle 5. Beziehungen zwischen Permeabilität und humoralen Paralyse-reaktionen.

		Zahl der Reaktionen	Permeabilität		
			vor Malaria nicht saniert oder gesteigert %	nach Malaria	
				saniert	
				normal %	herabgesetzt %
Blut Wa.R.	nicht saniert	612	59	23	18
	saniert	161	28	26	46
				72	
Liquor Wa.R.	nicht saniert	624	61	22	17
	saniert	144	18	28	54
				82	
Nonne	nicht saniert	607	63	22	15
	saniert	167	13	29	58
				87	
Zellzahl	gesteigert	404	74	15	11
	normal	381	27	33	40
				73	

Wir haben hier zwar nicht für alle Reaktionen, sondern zunächst nur für die wichtigsten „4 Reaktionen“ die Beziehungen zur Permeabilitätsreaktion nachgeprüft. Zum Aufbau der Tabelle ist noch folgendes zu bemerken: Die mitgeteilten Ziffern beziehen sich nicht auf die Anzahl der Malariafälle, sondern auf die Gesamtheit der Querschnittsanalysen, soweit bei diesen gleichzeitig mit den „4 Reaktionen“ die Permeabilitätsprüfung erfolgt war. Diesen Bedingungen entsprechen 281 Fälle. Wenn also in der Übersicht 775 Blut-Wa.R., 768 Liquor-Wa.R., 774 Nonne-reaktionen und 785 Zelluntersuchungen verwertet werden, so bedeuten diese Zahlen, daß durchschnittlich 2—3 humorale Querschnittsanalysen bei jedem einzelnen der 281 Paralytiker vorliegen. Um die Verhältnisse nicht unnötig zu komplizieren, haben wir in diesem Zusammenhang von einer zeitlichen Differenzierung der Reaktionen Abstand genommen. Unterschieden wurde lediglich zwischen positivem und negativem Ausfall der Reaktion, mit anderen Worten: zwischen „nicht saniert“ und „saniert“.

Vor der Malaria zeigt sich nun folgendes:

1. Bei positiver Wa.R. im Blut ist die Perm. in 59% pathologisch gesteigert
2. „ „ Wa.R. im Liquor „ „ „ „ 61% „ „
3. „ „ Nonne-Reaktion „ „ „ „ 63% „ „
4. „ „ Zellzahl „ „ „ „ 74% „ „

Nach der Malaria:

1. Bei sanierter Wa.R. im Blut ist die Perm. in 72% ebenfalls saniert
2. „ „ Wa.R. im Liquor „ „ „ „ 82% „ „
3. „ „ Nonne-Reaktion „ „ „ „ 87% „ „
4. „ „ Zellzahl „ „ „ „ 73% „ „

Aus diesen Prozentwerten geht deutlich genug hervor, daß die Korrelation zwischen den humoralen Reaktionen und der Permeabilität gar nicht einmal so gering ist, jedenfalls viel größer, als man bisher annahm. Wenn es auch anfänglich nach den Untersuchungen, die unmittelbar nach der Entfieberung vorgenommen wurden, den Anschein hatte, als ob die Permeabilitätsreaktion und die übrigen Reaktionen unabhängig von einander verlaufen, so zeigt sich doch bei den Längsschnittanalysen je länger je deutlicher, daß von einer solchen Unabhängigkeit nicht die Rede sein kann, daß vielmehr die humoralen Reaktionen mit der Permeabilitätsreaktion in rund 75% der Fälle korreliert sind. Eine 100%ige Korrelation hatte niemand erwartet. Sie besteht ja auch nicht einmal zwischen den einzelnen Komponenten des humoralen Paralyse-syndroms untereinander.

Bemerkenswert ist die relativ geringe Verschiebung, die die Korrelationswerte durch die Malariabehandlung erfahren. Wie nach den bisherigen Ergebnissen (vgl. Tabelle 4) zu erwarten war, sind vor der Malariabehandlung am deutlichsten miteinander korreliert Permeabilität und Zellzahl: In 74% aller Fälle ist mit einer pathologisch gesteigerten Durchlässigkeit der Blutliquorschranke auch eine pathologisch gesteigerte Zellzahl verknüpft. Diese nahe Beziehung wird auch durch die Malariabehandlung nicht verändert. Dagegen kommt bei den Wa.- und Nonnereaktionen nach der Sanierung die Korrelation zur Permeabilität klarer zum Vorschein als in unsaniertem Zustand vor der Malariabehandlung.

Auf Grund der hier nachgewiesenen Häufigkeitsbeziehungen möchten wir daher im Gegensatz zu *Walter*¹ und *Störriing*² nicht von einer weitgehenden Unabhängigkeit des Permeabilitätsquotienten von den einzelnen Liquorreaktionen sprechen. Wir können vielmehr darauf hinweisen, daß gerade *Walter* es gewesen ist, der als erster auf eine Tatsache aufmerksam gemacht hat, die uns gegen seine eigene Auffassung zu sprechen scheint. Er bemerkt nämlich, daß er bisher keinen Fall von Metalues gesehen habe, wo nach Normalwerten aller übrigen Reaktionen noch eine nennenswerte Permeabilitätssteigerung bestanden hätte. Wie recht *Walter* mit dieser Beobachtung gehabt hat, werden wir gleich zeigen. Wenn sich aber nachweisen läßt, daß die Sanierung aller übrigen Reaktionen regelmäßig verknüpft ist mit einer sanierenden Abdichtung der Blutliquorschranke, so kann man doch wohl nicht gut von einer „Unabhängigkeit“ des Permeabilitätsquotienten vom humoralen Paralyse-syndrom sprechen. Daß hier ein Widerspruch besteht, ist selbstverständlich auch *Walter* nicht entgangen. Vielleicht sind unsere Untersuchungen geeignet, diesen Widerspruch zu beseitigen.

¹ *Walter*: a. a. O. S. 146.

² *Störriing*: Arch. f. Psychiatr. 86, 570.

Bei der theoretischen und praktischen Wichtigkeit der *Walterschen* Beobachtung haben wir sie an unserem Material nachgeprüft und durchaus bestätigt gefunden.

Unter unseren 437 Malariaparatytikern fanden sich 29, die als völlig oder nahezu völlig blut- und liquorsaniert bezeichnet werden können. In Tabelle 6 sind sie zusammengestellt.

Tabelle 6. *Permeabilitätswerte bei blut- und liquorsanierten Paratytikern nach Malariabehandlung.*

Lfd. Nr.	Name und Alter	Malaria-Nr.	Remissions-Gruppe	Wa.R. Blut	Wa.R. Liquor	Nonne	Pandy	Weichbrodt	Zellen	Monate nach Malaria	P. Q.
1	Ku. 47 Jahre	70	I.	—	—	—	+	—	8/3	48	3,34
2	Fie. 37 Jahre	117	I.	—	—	—	++	—	9/3	54	2,97
3	Schna. 40 Jahre	439	I.	—	—	—	++	—	6/3	46	3,71
4	La. 32 Jahre	411	IIa.	—	—	—	++	—	.	14	3,76
5	So. 34 Jahre	147	IIb.	—	—	—	++	—	10/3	2	3,28
6	Gie. 48 Jahre	16	IIc.	—	—	—	+	—	2/3	47	3,43
7	Mü. 46 Jahre	157	IIc.	—	—	±	—	—	1/3	48	3,63
8	Zie. 37 Jahre	161	IIc.	—	—	—	—	—	5/3	50	3,63
9	Sta. 43 Jahre	204	IIc.	—	—	—	+	—	2/3	24	3,03
10	Bo. 34 Jahre	219	IIc.	—	—	—	+	—	14/3	24	4,87
11	Mo. 40 Jahre	228	IIc.	—	—	—	—	—	3/3	48	3,70
12	Schw. 31 Jahre	33	IId.	—	—	—	±	—	11/3	77	3,71
13	Ho. 35 Jahre	130	IId.	—	—	—	—	—	6/3	45	3,26
14	Hö. 22 Jahre	192	IId.	—	—	—	±	—	7/3	45	3,80
15	Lei. 31 Jahre	304	IId.	—	—	—	+	—	4/3	25	4,25
16	Me. 46 Jahre	42	III.	—	—	—	±	—	6/3	63	4,29
17	Se. 32 Jahre	43	III.	—	—	—	—	—	4/3	74	4,54
18	Sti. 49 Jahre	51	III.	—	—	—	—	—	5/3	61	3,75
19	Za. 27 Jahre	74	III.	—	—	—	±	—	3/3	70	4,31
20	Bon. 37 Jahre	81	III.	—	—	—	—	—	2/3	56	5,15
21	Mau. 50 Jahre	86	III.	—	—	—	+	—	1/3	53	3,60
22	Ru. 33 Jahre	93	III.	—	—	—	+	—	6/3	53	3,14
23	Dö. 36 Jahre	114	III.	—	—	(+)	—	—	4/3	49	3,71
24	Hoh. 53 Jahre	172	III.	—	—	—	—	+	2/3	37	3,58
25	Re. 43 Jahre	184	III.	—	—	—	+	—	4/3	36	3,08
26	Li. 36 Jahre	190	III.	—	—	—	±	—	3/3	34	3,65
27	Mü. 36 Jahre	199	III.	—	—	—	+	—	8/3	44	4,87
28	Kn. 47 Jahre	206	III.	—	—	—	+	—	7/3	32	3,70
29	Ve. 39 Jahre	223	III.	—	—	—	+	—	16/3	39	3,70

Die Fälle sind geordnet nach den Remissionsgruppen. 3 gehören zur Gruppe der Vollremission (I), je einer zu den beiden Gruppen der guten Teilremissionen (IIa und IIb), 10 zu den minderwertigen Teilremissionen (IIc und IId) und der Rest von 14 Fällen zu den Stationären (III). Daß die bei weitem meisten liquorsanierten Fälle aus den klinisch am wenigsten oder gar nicht gebesserten Gruppen stammen, hat seinen Grund lediglich in dem Umstand, daß die Kranken aus diesen Gruppen viel länger als die übrigen und größtenteils auch jetzt noch als nicht entlassungsfähige „Defektheilungen“ sich in der Anstalt befinden. Sie konnten

daher im Gegensatz zu den frühentlassenen Vertretern der guten Remissionsgruppen sämtlich laufend serologisch nachgeprüft werden bis zu jenem Zeitpunkt, wo ganz allgemein die Liquorsanierung bei den zum Stillstand kommenden Fällen einzutreten pflegt, d. h. 3—4 Jahre nach der Malariabehandlung.

Die in der letzten Rubrik verzeichneten Permeabilitätsquotienten lassen nun deutlich erkennen, daß *in keinem einzigen Falle der Quotient unterhalb des Grenzwertes (2,90) für gesteigerte Permeabilität liegt*. In 6 Fällen bewegen sich die Werte innerhalb der Grenzen einer normalen Permeabilität (2,90—3 30). Bei den übrigen 23 Fällen ist die oben beschriebene Tendenz zur Überkompensation im Sinne einer Permeabilitätsherabsetzung nicht zu verkennen.

Mit der humoralen Sanierung ist hier also in allen Fällen eine „Sanierung“ der Blutliquorschranke verknüpft. Soweit allerdings, wie *Blum*¹ annimmt, geht die Parallelität zwischen klinisch-serologischem Befund einerseits und der Permeabilität andererseits nicht. Weder konnte von uns bestätigt werden, daß die Durchlässigkeit der Blutliquorschranke um so mehr pathologisch gesteigert ist, je stärker die klinischen Erscheinungen sind, noch fanden wir, daß unbeeinflusste Fälle stets mit gesteigerter Permeabilität verbunden sind. Wenn *Blum* ferner meint, daß Vollremissionen bei entsprechend langer Dauer der Remission einen normalen P. Q. zeigen, so ist das nur halb richtig. Denn unsere obige Zusammenstellung beweist, daß dieser Satz nicht nur für Vollremissionen, sondern auch für Defektgeheilte und sogar für Stationäre gilt.

In seinen Versuchen, eine Relation zwischen klinischem Befund und Permeabilität nachzuweisen, entfernt sich *Blum*, wenigstens nach unseren Erfahrungen, von dem Boden der wirklich erweisbaren Tatsachen. Ähnliches gilt von den Permeabilitätsuntersuchungen von *Malamud* und *Wilson*². Es heißt die *Waltersche* Permeabilitätsreaktion in Mißkredit bringen, wenn von diesen Autoren von einem „absoluten Parallelismus“ zwischen klinischem Befund und Permeabilität gesprochen wird, während nach den gleichen Autoren zwischen klinischem Befund und den übrigen humoralen Reaktionen jede Relation fehlen soll. *Malamud* und *Wilson* gehen soweit, lediglich aus dem Permeabilitätsbefund weitgehende prognostische Schlüsse zu ziehen, was nach unseren Erfahrungen durchaus unstatthaft ist. Wir werden auf diesen Punkt noch zurückkommen.

Unsere Übersicht über 29 humoralsanierte Malariaparatytiker beweist zwar, daß diese Sanierung aufs engste verknüpft ist mit einer „Sanierung“ der Permeabilität. Dieser Satz läßt sich jedoch keineswegs umkehren:

¹ *Blum*: a. a. O. S. 208.

² *Malamud* und *Wilson*: Malariabehandlung der Paralyse. Die Beziehungen zwischen klinischen, serologischen und histologischen Beobachtungen usw. Ref. Zbl. Neur. 55, 608/9 (1929).

Nicht in jedem Fall, wo die Permeabilität nach der Malariabehandlung schon normal oder übernormal geworden ist, ist es bereits zu einer Sanierung der humoralpathologischen Symptome gekommen. Hierzu bedarf es eben viel längerer Zeit als zur Abdichtung der Blutliquorschranke. Je länger man jedoch die Längsschnittsanalysen des humoralen Paralyse-syndroms fortsetzen kann, um so deutlicher wird die oben aufgezeigte Parallelität zwischen Permeabilitäts- und Liquorsanierung in Erscheinung treten. Dies aber ist etwas ganz anderes, als die von *Malamud-Wilson* und *Blum* behauptete Parallelität zwischen Permeabilität und klinischem Befund. *Nicht Permeabilität und klinischer Befund, sondern zunächst nur Permeabilität und humoraler Befund laufen unter bestimmten Voraussetzungen parallel.* Wenn man sich dazu noch vergegenwärtigt, daß Ausmaß dieser Häufigkeitsbeziehungen zwischen Permeabilität und Liquorsymptomen letzten Endes eine *Funktion der Zeit* ist, so wird man sich davor hüten, kritiklos prognostische Schlüsse aus einem therapeutisch so leicht beeinflussbaren *Einzelsymptom* wie der Durchlässigkeit der Blutliquorschranke abzuleiten.

5. Prognostische Bedeutung der humoralen Längsschnittsanalyse.

Hiermit gelangen wir zu der entscheidenden Frage, ob und inwieweit unsere Untersuchungen den Schluß zulassen, daß den Ergebnissen der humoralen Liquoranalyse prognostische Bedeutung zukommt.

Es ist bekannt, daß nach anfänglich übertriebenen Hoffnungen ein Rückschlag in der Einschätzung des prognostischen Wertes humoraler Reaktionen eingetreten war. Es standen sich bisher zwei Auffassungen ziemlich schroff gegenüber: Die einen Autoren sahen keinerlei Zusammenhang zwischen humoraler und klinischer Symptomenreihe nach Abschluß der Malariabehandlung und bestritten daher die prognostische Verwertbarkeit humoraler Befunde. Die anderen glaubten sogar aus einem Einzelsymptom wie der Permeabilitätsreaktion bindende prognostische Schlüsse ziehen zu können. Als Vertreter der letzteren Auffassung nannten wir schon *Malamud-Wilson* und *Blum*, als Vertreter der ersteren sind *Fleck* und *Kihn* zu erwähnen. *Fleck*¹ erklärt rundweg, daß bis jetzt eigentlich alle prognostischen Schlüsse aus Liquorbefunden sich als trügerisch erwiesen hätten. Nicht ganz so weit in seiner Skepsis geht *Kihn*². Aber auch er spricht von einem außerordentlich geringen Zusammenhang zwischen serologischer und psychisch-somatischer Besserung. Ein Negativwerden aller Reaktionen nach Malariabehandlung käme zwar vor, es besage dies aber prognostisch wenig. Zum Beweis hierfür erwähnt er den Fall eines malariabehandelten Kranken, der rückfällig wurde und bis zum Ende immer noch negative Reaktionen zeigte. Noch

¹ *Fleck*: Arch. f. Psychiatr. 75, 578.

² *Kihn*: a. a. O. S. 224.

8 Tage vor seinem Tode wäre es nicht möglich gewesen, aus Blut- und Liquorbefund eine Paralyse-diagnose zu stellen.

Was zunächst diesen *einen* Fall betrifft, so braucht kaum erst gesagt zu werden, daß hieraus jedenfalls nichts *gegen* die prognostische Bedeutung humoraler Reaktionen gefolgert werden kann. Er bestätigt lediglich etwas, was als selbstverständlich nicht erst bewiesen zu werden brauchte, daß es nämlich 100%ige Sicherheiten in der Biologie bisher niemals gegeben hat und auch in Zukunft trotz subtilster Reaktionen niemals geben wird.

Sehen wir aber von diesem weit über das Ziel hinausschießenden prognostischen Nihilismus einzelner Autoren ab, so ist folgendes von vornherein zuzugeben: Erstens gibt es Fälle, bei denen klinische Besserungen von wesentlichen Liquorveränderungen nicht begleitet sind, und zweitens Fälle, bei denen eine Sanierung des humoralen Symptomenkomplexes sich klinisch nicht auswirkt. Daraus folgt ohne weiteres, daß *ein Fortbestehen starker Reaktionen nach Malariabehandlung noch längst nicht immer ein prognostisch ungünstiges Zeichen zu sein braucht, daß aber andererseits auch mit der Sanierung des Liquors noch keineswegs immer das Spiel gewonnen ist.*

Wie ist diese Diskrepanz zwischen klinischem und humoralem Befund zu erklären? Trotzdem schon wiederholt in der Literatur auf die Gründe dieser Erscheinung hingewiesen wurde — auch wir haben sie oben schon mehrfach berührt — scheinen sie noch immer nicht bekannt genug zu sein, als daß ihre Erwähnung in diesem Zusammenhang sich bereits erübrigte. Der Grund ist in folgendem zu suchen: *Psychische Besserung und serologische Besserung haben in den meisten Fällen ein verschiedenes Tempo*, und zwar eilt einmal die Remission auf psychischem Gebiet der serologischen voraus, das andere Mal ist das Umgekehrte der Fall. Es läßt sich aber nicht im geringsten voraussagen, welche von beiden Symptomenreihen nun im Einzelfall das schnellere Tempo haben wird. Kompliziert wird die Prognose noch dadurch, daß nicht nur die psychischen und humoralen Syndrome, sondern daß außerdem noch innerhalb des humoralen Syndroms selbst die einzelnen Reaktionen untereinander in ihrem Sanierungstempo weitgehend differieren können, wie wir bereits oben gezeigt haben. Eilt die klinische Besserung der serologischen voraus, so erhalten wir positive Reaktionen bei gutem klinischem Befund. Ist das Tempo der humoralen Sanierung das schnellere, so resultieren negative Reaktionen bei schlechtem klinischem Befund.

Die meisten dieser Widersprüche lösen sich auf, wenn wir uns Zeit mit der serologischen Kontrolle lassen und unser prognostisches Urteil nicht von einer einzigen, kurz nach Abschluß der Malariabehandlung vorgenommenen Querschnittsanalyse abhängig machen, sondern uns auf jahrelange Längsschnittsanalysen stützen können. Denn erfahrungs-

gemäß ist die Übereinstimmung zwischen psychischem Status und Liquorbefund um so größer, je später punktiert wird.

Die *Querschnittsanalyse* einmalig erhobener Liquorbefunde hat sowohl vor als auch nach der Malariabehandlung zunächst nur diagnostische, aber keine prognostische Bedeutung. Diese erhält sie erst dann, wenn ihre *zeitliche Beziehung zum Behandlungstermin* mit berücksichtigt wird. Um diagnostische und prognostische Fehltritte in der Nachmalariaperiode zu vermeiden, ist die Beachtung des Zeitfaktors unbedingt erforderlich. Darüber hinaus ist zur Sicherung der Prognose in der Nachmalariaperiode die *Längsschnittsanalyse* des Liquors die Methode der Wahl.

Alle Autoren, die über größere Erfahrungen an Liquorlängsschnitten verfügen — erwähnt seien nur *Dattner, Gerstmann, Kafka, Kirschbaum* und *Plaut* — sind sich darüber einig, daß man in der Nachmalariaperiode bei Benutzung humoraler Befunde zu prognostischen Zwecken scharf unterscheiden muß zwischen der ersten Zeit nach Abschluß der Behandlung und den späteren Zeitabschnitten. Sie alle stimmen darin überein, daß von einem fehlenden Parallelismus zwischen psychisch-somatischer und humoraler Symptomenreihe nur in der ersten Zeit nach der Behandlung die Rede sein kann. Im weiteren Verlauf aber gewinnt Serum- und Liquorbefund je länger je mehr an prognostischer Bedeutung.

Diese optimistische Auffassung kam auf der hauptsächlich dem Paralyseproblem gewidmeten Breslauer Tagung des Deutschen Vereins für Psychiatrie (1931) in den Referaten von *Plaut*¹ und *Kirschbaum*¹ deutlich zum Ausdruck. Es wird nunmehr unsere Aufgabe sein, ihre Berechtigung an unserem Material nachzuprüfen.

Zu diesem Zwecke haben wir zunächst für die beiden Wa.R. und die drei Globulinreaktionen gesonderte Tabellen aufgestellt, in denen jedesmal *der Zeitfaktor zum Erfolgsfaktor in Beziehung gesetzt* wird. Der Zeitfaktor entspricht wieder dem Intervall zwischen Behandlungs- und Untersuchungstermin, der Erfolgsfaktor entspricht unserer klinischen Gruppenbezeichnung I—V. Hierbei wurde folgende vereinfachende Zusammenfassung getroffen:

Gruppe I umfaßt die Vollremissionen (alte Gruppenbezeichnung I).

Gruppe II umfaßt die entlassungsfähigen Teilremissionen (alte Gruppenbezeichnung IIa—IIc).

Gruppe III umfaßt die stationären Anstaltsfälle (alte Gruppenbezeichnung II d und III),

Gruppe IV umfaßt die Verschlechterungen (alte Gruppenbezeichnung IV).

Gruppe V umfaßt die Todesfälle (alte Gruppenbezeichnung V).

¹ *Plaut u. Kirschbaum*: Wir danken auch an dieser Stelle den beiden Referenten für die lebenswürdige Überlassung ihrer Manuskripte.

Die Zahlen in den so entstandenen 5 Tabellen entsprechen dem Prozentsatz der humoralen Sanierungen in den einzelnen klinischen Gruppen.

Tabelle 7. *Wa.R. im Blut. Prozentsatz der Sanierungen in 5 verschiedenen klinischen Gruppen im I.—6. Jahr nach Malariaabehandlung.*

	I Voll- remissionen %	II Teil- remissionen %	III Stationäre Anstaltsfälle %	IV Ver- schlechterte Fälle %	V Todesfälle %
Vor der Kur . . .	0	2,6	4,4	0	2
Im 1. Halbjahr nach der Kur	10	12	12	0	6
Im 2. Halbjahr . .	50	25	30	33	15
Im 2. Jahr	43	31	17	0	25
Im 3. Jahr	60	50	42	20	0
Im 4.—6. Jahr . .	83	65	60	43	0

Aus den Prozentzahlen der Tabelle lassen sich folgende Schlüsse ziehen:

1. Im ersten halben Jahr nach der Kur besteht noch keinerlei Parallelismus zwischen klinischem und serologischem Befund, vielmehr weisen die Vollremissionen, die Teilremissionen und die stationären Fälle ungefähr den gleichen Prozentsatz sanierter Wa.R. auf. Demgegenüber ist immerhin bemerkenswert, wenn auch noch keineswegs im prognostischem Sinne verwertbar, daß in der Gruppe der verschlechterten Fälle bei keinem einzigen Paralytiker eine Sanierung des Blutes eingetreten ist.

2. Die Untersuchungen im zweiten Halbjahr sind prognostisch ebenfalls noch nicht brauchbar. Zwar zeigen die Vollremittierten auch die höchsten Prozentsätze an serologischen Sanierungen. Man braucht aber nur die Gruppe der Teilremissionen mit den stationären und verschlechterten Fällen zu vergleichen, um festzustellen, daß von einer prognostisch irgendwie beweisenden Differenzierungsmöglichkeit noch keine Rede sein kann.

3. Erst bei den Untersuchungen, die im zweiten Jahr nach Malaria erfolgen, beginnt auch in das serologische Bild Ordnung zu kommen, die der Rangordnung in der klinischen Reihe ungefähr entspricht. Wir können nämlich eine deutliche Abnahme der serologischen Heilungen von Gruppe I nach IV hin feststellen. Daß Gruppe V mehr Sanierungen des Blutes aufweist als Gruppe IV, hängt damit zusammen, daß in dieser Gruppe auch jene gut gebesserten Remissionen mit enthalten sind, die an irgendeiner interkurrenten Krankheit ad exitum kamen.

4. Im dritten Untersuchungsjahr hat in allen Gruppen die Sanierung gute Fortschritte gemacht, ohne daß eine Nivellierung der serologischen Erfolgsergebnisse eingetreten wäre. Im Gegenteil: der Parallelismus

zwischen psychischer und serologischer Reihe kommt in den Prozentzahlen womöglich noch deutlicher zum Ausdruck als im Jahre vorher.

5. Weniger deutlich ist die serologische Differenzierung im Schlußbefund zu erkennen. Außerdem ist hier folgendes von Bedeutung: Auch bei den Vollremissionen ist noch nicht in allen Fällen die Sanierung des Blutes erfolgt. Zwei Erklärungsmöglichkeiten gibt es hierfür: entweder muß man noch länger als 4—6 Jahre warten, ehe in allen Fällen die Angleichung des serologischen Bildes an das klinische erfolgt ist, oder aber es befinden sich unter den Vollremissionen noch vereinzelte Rückfallskandidaten. Das gleiche gilt für Gruppe II und III, nur daß hier die Zahl der Rückfallskandidaten entsprechend den niedrigeren Sanierungsziffern des Blutes möglicherweise noch bedeutend größer ist als in Gruppe I. Schließlich ist zu beachten, daß selbst unter den verschlechterten Fällen bei 43% eine Sanierung des Blutes als Spätwirkung der Malariabehandlung erzielt worden ist. Dies bringt wieder ein nicht zu unterschätzendes Unsicherheitsmoment in die Prognose.

Tabelle 8. *Prozentsatz der Sanierungen in 5 verschiedenen Gruppen im 1.—6. Jahre nach der Malariabehandlung. Liquor Wa.*

	I Voll- remissionen %	II Teil- remissionen %	III Stationäre Anstaltsfälle %	IV Ver- schlechterte Fälle %	V Todesfälle %
Vor der Kur . . .	0	0	0	0	0
Im 1. Halbjahr nach der Kur	3,3	4,1	9,2	0	6,1
Im 2. Halbjahr . .	50,0	9,5	25,8	0	7,7
Im 2. Jahr	71,4	23,0	34,8	0	25,0
Im 3. Jahr	66,0	50,0	58,3	0	0
Im 4.—6. Jahr . .	83,3	60,0	83,8	0	0

Diese Tabelle über die differentielle Sanierungstendenz des Liquorwassermann in den einzelnen Gruppen und Zeitabständen zeigt im wesentlichen das gleiche Bild wie die soeben eingehend erörterte Tabelle des Blutwassermann. Die Untersuchungen im ersten halben Jahr nach der Malaria sind prognostisch unbrauchbar. Auch mit den Reaktionsergebnissen im zweiten Halbjahr läßt sich noch nicht viel anfangen. Immerhin ist bemerkenswert, daß die Liquorsanierung in Gruppe I am weitesten vorgeschritten ist, während sie in Gruppe IV noch gar nicht begonnen hat. Die Untersuchungen vom 2. Jahre ab zeigen wieder eine Abstufung in der Sanierungsneigung, die ungefähr mit der klinischen Gruppierung parallel läuft. Allerdings kommen die Unterschiede zwischen den 3 ersten Gruppen hier weniger deutlich heraus als beim Blutwassermann. Demgegenüber aber bringt die Tabelle die *prognostisch durchaus verwertbare Tatsache zum Vorschein, daß in keiner Zeitperiode bei der Gruppe der verschlechterten Fälle die Wa.R. im Liquor negativ geworden ist.*

Auf eins muß allerdings noch aufmerksam gemacht werden: In dieser und den folgenden Tabellen liegen die Prozentzahlen der Sanierungen bei den stationären Anstaltsfällen (Gruppe III) vielfach über den entsprechenden Werten bei den Teilremissionen (Gruppe II). Der Grund hierfür ist ein rein äußerlicher: Da die Vertreter der Gruppe II sämtlich nach längerer oder kürzerer Zeit entlassen werden, können bei ihnen die Längsschnittsanalysen nicht über so lange Zeiträume ausgedehnt werden, wie es bei den sämtlich noch in der Anstalt befindlichen Vertretern der Gruppe III möglich ist. Auf diese Weise aber gehen der Gruppe II zahlreiche Spätsanierungen verloren, die in Gruppe III entscheidend mit ins Gewicht fallen. Für Gruppe I liegen übrigens die Verhältnisse nicht so ungünstig wie für Gruppe II. Denn die Vollremittierten haben sich größtenteils auf Vorladung zu laufenden Liquorkontrollen in den letzten Jahren zur Verfügung gestellt, während dieses Kontrollverfahren bei den sehr zahlreichen Vertretern der Gruppe II aus äußeren Gründen bisher noch keine ausreichende Anwendung finden konnte.

Tabelle 9. *Prozentsatz der Sanierungen in 5 verschiedenen klinischen Gruppen im 1.—6. Jahr nach Malariabehandlung. Nonne-Reaktion.*

	I Voll- remissionen %	II Teil- remissionen %	III Stationäre Anstaltsfälle %	IV Ver- schlechterte Fälle %	V Todesfälle %
Vor der Kur . . .	0	2,1	0	0	0
Im 1. Halbjahr nach der Kur	20	14,4	20,0	8	24
Im 2. Halbjahr . .	50	28,6	33,3	67	0
Im 2. Jahr	100	15,4	39,1	29	0
Im 3. Jahr	80	25,0	54,2	0	0
Im 4.—6. Jahr . .	100	60,0	67,6	0	0

Tabelle 10. *Prozentsatz der Sanierungen in 5 verschiedenen klinischen Gruppen im 1.—6. Jahr nach Malariabehandlung. Pandy-Reaktion.*

	I Voll- remissionen %	II Teil- remissionen %	III Stationäre Anstaltsfälle %	IV Ver- schlechterte Fälle %	V Todesfälle %
Vor der Kur . . .	0	1,1	0	0	0
Im 1. Halbjahr nach der Kur	16,7	8,2	13,8	0	6
Im 2. Halbjahr . .	50,0	20,6	22,2	0	0
Im 2. Jahr	71,4	7,8	13,0	14,3	0
Im 3. Jahr	80,0	0	29,2	0	0
Im 4.—6. Jahr . .	100,0	60,0	35,1	0	0

Auf Einzelheiten der Tabellen 9—11 braucht hier nicht näher eingegangen zu werden. Sie bestätigen und sichern im wesentlichen die

Tabelle 11. Prozentsatz der Sanierungen in 5 verschiedenen klinischen Gruppen im 1.—6. Jahr nach Malariabehandlung. Weichbrodt-Reaktion.

	I Voll- remissionen %	II Teil- remissionen %	III Stationäre Anstaltsfälle %	IV Ver- schlechterte Fälle %	V Todesfälle %
Vor der Kur . . .	0	2,7	3,3	0	0
Im 1. Halbjahr nach der Kur . . .	26,7	16,4	20,0	8	12
Im 2. Halbjahr . .	50,0	27,4	37,0	33,3	0
Im 2. Jahr . . .	71,4	23,0	39,1	14	0
Im 3. Jahr . . .	80,0	0	50,0	60	0
Im 4.—6. Jahr . .	100,0	100,0	78,2	25,0	0

bisher gewonnenen Ergebnisse: Überall da, wo man die Untersuchungszeiten in Beziehung setzt zu den differenten klinischen Erfolgsgruppen, werden im ersten Jahr nach der Behandlung hochwertige und daher prognostisch brauchbare Korrelationen vermißt. Erst im zweiten und dritten Behandlungsjahr beginnt eine graduelle Abstufung der *humoralen* Sanierungen zahlenmäßig sich in einer Weise bemerkbar zu machen, die der Abstufung der *klinischen* Erfolgsergebnisse einigermaßen entspricht und daher prognostisch verwertbar ist.

Die Tabellen zeigen ferner übereinstimmend, daß eine *günstige Beeinflussung des Liquorbildes* nur bei den zwei *Remissionsgruppen* und den *stationären Anstaltsfällen* erzielt werden konnte. In Gruppe IV und V, also bei den *Versagern und Todesfällen*, sind *Liquorwassermann, Nonne und Pandey* durchweg *positiv* geblieben oder *wieder positiv* geworden.

Auf eine wichtige Folgerung, die aus den Tabellen 7—11 abgeleitet werden kann, sei schließlich noch aufmerksam gemacht. Wenn man nämlich in den drei ersten klinischen Gruppen die Prozentzahlen der sanierten Reaktionen im 4.—6. Jahr nach der Malariabehandlung miteinander vergleicht, ergibt sich zwar unter Berücksichtigung der oben-erwähnten Untersuchungsbedingungen eine gewisse graduelle Abstufung in den *humoralen* Erfolgsergebnissen, die der klinischen Besserung entspricht, aber diese Unterschiede sind keineswegs erheblich. Mit anderen Worten: Es beginnt mit der Zeit eine *Nivellierung* der anfänglich viel deutlicheren *humoralen Gruppenunterschiede* sich bemerkbar zu machen. *Je länger man die Liquorkontrollen ausdehnt, um so mehr gewinnen die minderwertigeren Remissionsgruppen Zeit, den Vorsprung der klinisch besseren Gruppen in der Liquorsanierung aufzuholen.* Nur die *Pandysche* Reaktion (Tabelle 10) bildet eine bemerkenswerte Ausnahme von dieser Regel. Dagegen differieren bei der Wa.R. in Blut und Liquor, sowie bei der *Weichbrodtschen* Reaktion die Prozentsätze der Sanierungen zwischen den 3 klinischen Gruppen nur etwa um 20%.

In Übereinstimmung mit *Dattner, Gerstmann, Kafka, Kirschbaum,*

Plaut, Pönitz u. a. stellen wir hiernach fest: Die *humorale Sanierungstendenz* wird bei *denjenigen Paralytikern vermißt, die sich auch auf psychischem Gebiet der Malariabehandlung gegenüber refraktär verhalten. Nachzuweisen* ist sie nicht nur bei *Vollremittierten*, sondern auch bei *Defektgeheilten und Stationären*. Die Anwendbarkeit humoraler Befunde für prognostische Zwecke erfährt hiernach eine wesentliche Einschränkung: Wenn Blut und Liquor im Verlauf der Jahre negativ werden, sind zwar die Voraussetzungen für einen Stillstand des paralytischen Prozesses gegeben; es ist aber nicht möglich, aus der humoralen Normalisierung Schlüsse auf den *Grad* der erzielten klinischen Besserung zu ziehen. Daß gröbere oder geringere psychische Defekte sich nicht im Blut- und Liquorbild widerspiegeln, erscheint nach *Pönitz*¹ ohne weiteres verständlich, wenn man sich vorstellt, daß die psychischen Defekte in der Hauptsache auf *Hirnarben* beruhen. Und man wird schlechterdings nicht erwarten können, daß die Liquorreaktionen über die Größe der Narbenbildung Auskunft geben.

Um uns schließlich eine Vorstellung davon zu verschaffen, in welcher Weise sich die humoralen Sanierungen auf die drei Gruppen der Dauerremissionen, der stationären Anstaltsfälle und der Progredienten verteilen, haben wir Tabelle 12 zusammengestellt. Ihr Aufbau stützt sich auf zwei von *Plaut* auf der Psychiaterversammlung in Breslau demonstrierte, aber noch nicht veröffentlichte Tabellen. In den Gruppen der nicht rezidierten Remissionen und stationären Anstaltsfälle haben wir die *Plautschen* Prozentwerte vergleichsweise in Klammern beigefügt.

Tabelle 12. *Vergleichende Übersicht über die prozentuale Häufigkeit der humoralen Sanierungen bei Dauerremissionen, stationären Anstaltsfällen und Progredienten, bzw. Gestorbenen.*

(Die eingeklammerten Zahlen sind Tabellen von *Plaut* entnommen.)

	Blut negativ			Liquor saniert		
	139 Dauer- remis- sionen %	63 stationäre Anstalts- fälle %	39 Pro- grediente und Ge- storbene %	139 Dauer- remis- sionen %	63 stationäre Anstalts- fälle %	39 Pro- grediente und Ge- storbene %
Im 1. Jahr nach der Kur . . .	12	10	8,3	0,7	5	0
im 2. Jahr . . .	35 (40)	32 (40)	7,7	36 (33)	8 (27)	0
im 3. Jahr . . .	73 (73)	61 (62)	25,0	54 (77)	27 (73)	0
im 4.—6. Jahr .	100 (82)	65 (72)	43,0	75 (94)	48 (88)	0

Als wesentlichste Ergebnisse dieser vergleichenden Übersicht wäre folgendes hervorzuheben: Im ersten Untersuchungsjahr sind markante Unterschiede zwischen den drei Gruppen in bezug auf ihre humorale

¹ *Pönitz*: Z. Neur. 113, 706. — *Pönitz-Schramm*: J. f. Psychol. u. Neur. 37, 289.

Sanierung nicht zu erkennen. Zu beachten ist lediglich, daß in dieser frühesten Untersuchungsperiode die Liquorsanierung in der Remissionsgruppe nur eben angedeutet ist und bei den Progredienten noch vollständig fehlt. Im zweiten Untersuchungsjahr dagegen beginnt mit fortschreitender Deutlichkeit eine Differenzierung der drei Gruppen in ihrem humoralen Sanierungsgrad hervorzutreten. Das Resultat ist schließlich, daß nach 4—6 Jahren die Sanierung des Blutes bei sämtlichen untersuchten Dauerremissionen eingetreten ist, dagegen nur bei 43% der Progredienten und Verstorbenen. Noch überzeugender sind die Zahlen bei der Liquorsanierung: *Bei Dauerremissionen erweist sich der Liquor in 75% der Fälle als saniert, bei den Progredienten in keinem einzigen Fall.* Die Sanierungswerte der stationären Gruppe bewegen sich etwa in der Mitte zwischen den beiden extremen Gruppen.

Unsere Blutbefunde stimmen mit den eingeklammerten Zahlen von *Plaut* sehr gut überein. Bei den Liquorsanierungen dagegen erreicht *Plaut* durchweg weit bessere Resultate als wir: Dies mag zum Teil wohl damit zusammenhängen, daß *Plauts* Prozentzahlen sich auf Paralytiker beziehen, bei denen das Intervall zwischen Malariabehandlung und Untersuchungstermin durchschnittlich noch größer ist als bei unseren Fällen. Beispielsweise entspricht unserer letzten Untersuchungsperiode „im 4.—6. Jahre“ bei *Plaut* eine solche „nach 5—10 Jahren“. Wir wissen aber zur Genüge: Je länger die Zeit seit der Malariabehandlung, um so besser die humoralen Ergebnisse. Daß übrigens in allen Gruppen und Untersuchungsperioden der Sanierungsprozentsatz beim Blute höher liegt als beim Liquor, hat seinen Grund darin, daß die Sanierung des Blutes lediglich an der Wa.R. geprüft wird, die Sanierung des Liquors dagegen an 5 verschiedenen Reaktionen.

Der Vollständigkeit halber sie schließlich noch erwähnt, daß wir auch für die Permeabilitätsreaktion die prozentuale Häufigkeit der Sanierungen bei unseren drei klinischen Gruppen nachgeprüft haben (vgl. Tabelle 14). Dabei hat sich herausgestellt, daß bezüglich der Sanierungshäufigkeit ein prognostisch brauchbarer Unterschied zwischen Remittierten und Progredienten in keinem Stadium der Untersuchung nachzuweisen ist. Z. B. war im 4.—6. Jahr nach der Malaria die Permeabilität „saniert“ (d. h. normal, bzw. herabgesetzt) bei den Progredienten in 86%, bei den Remittierten in 92% der Fälle. Dieser Befund überrascht nach unseren Erfahrungen keineswegs. Er bestätigt im Gegenteil lediglich unsere schon oben gemachte Feststellung, daß sich *aus dem Permeabilitätsbefund allein im Einzelfall ebensowenig ein prognostischer Schluß ziehen läßt wie aus irgend einer anderen isolierten Reaktion (Walter¹).* Wir möchten aber in unserer kritischen Einstellung gegenüber der prognostischen Bedeutung der Permeabilitätsreaktion sogar noch einen Schritt weiter gehen und in Übereinstimmung mit *Walter* die *Schrankenfunktion als den labilsten*

¹ *Walter*: Dtsch. Z. Nervenheilk. 117—119, 713.

Faktor des paralytischen Krankheitsprozesses bezeichnen. Sie bessert sich, ebenso wie die Zellzahl, außerordentlich schnell, im Gegensatz zu allen übrigen Reaktionen. Wegen dieser großen Labilität und leichten therapeutischen Beeinflußbarkeit eignet sich die Permeabilitätsreaktion für prognostische Zwecke jedenfalls weniger als die Wassermann- und Globulinreaktionen.

Tabelle 13. *Prozentsatz der Sanierungen in 5 verschiedenen klinischen Gruppen im 1.—6. Jahr nach Malariabehandlung. Zellzahl.*

	I Voll- remissionen %	II Teil- remissionen %	III Stationäre Anstaltsfälle %	IV Ver- schlechterte Fälle %	V Todesfälle %
Vor der Kur . . .	6,3	12,1	9,8	7	6
Im 1. Halbjahr nach der Kur	63,3	66,4	58,5	46	54
Im 2. Halbjahr . .	100,0	82,5	81,5	67	54
Im 2. Jahr	100,0	92,3	74,0	71	50
Im 3. Jahr	100,0	100,0	95,8	60,0	0
Im 4.—6. Jahr . .	100,0	80,0	91,9	71	0

Ähnliches gilt von der *Zellzahl*. Wie aus Tabelle 13 zu entnehmen ist, behält die Zellzahl selbst bei Progredienten bis zum Schluß in 71% der Fälle völlig normale Werte. Wir sind daher ebenso wie Kihn¹ der Meinung, daß dem Zellbefund nach erfolgter Impfung irgendein prognostischer Wert nicht mehr zuzumessen ist.

Tabelle 14. *Prozentsatz der Sanierungen in 5 klinischen Gruppen im 1.—6. Jahr nach Malariabehandlung. Permeabilität.*

	I Voll- remissionen %	II Teil- remissionen %	III Stationäre Anstaltsfälle %	IV Ver- schlechterte Fälle %	V Todesfälle %
Vor der Kur . . .	10,0	18,9	11,6	16	17
Im 1.—5. Monat .	38,1	64,0	63,2	73	29
1/2—1 Jahr	100,0	62,2	52,0	0	54
im 2. Jahr	100,0	80,0	80,0	100	50
im 3. Jahr	100,0	50,0	95,8	100	0
im 4.—6. Jahr . .	100,0	66,7	91,9	86	0

Die beiden *Tabellen 13 und 14*, die in ihrem Aufbau den Tabellen 7—11 entsprechen, zeigen deutlich, wie die Prozentwerte der Sanierungen von Pleocytose und Permeabilität völlig regellos sich auf alle klinischen Gruppen verteilen. Nur an *einer* Stelle ist eine gewisse Ordnung zu erkennen: Vom zweiten Halbjahr an ist bei den geheilten Paralytikern

¹ Kihn: a. a. O. S. 222.

sowohl die Zellzahl als auch die Permeabilität bis zum Abschluß der Längsschnittsanalyse völlig normal. Wie wenig aber mit dieser Feststellung für die Prognose gewonnen ist, geht schon daraus hervor, daß nicht nur die Vollremittierten, sondern auch die Progredienten im 2.—3. Jahr nach der Malaria 100% Sanierungen aufweisen.

6. Prognostische Schlußfolgerungen.

Wenn wir die aus unseren Tabellen gewonnenen Ergebnisse im ganzen überblicken, so lassen sich aus ihnen für die Prognose des malaria-behandelten Paralytikers folgende Schlußfolgerungen ableiten:

Gelingt es, in Verbindung mit der klinischen Besserung eine Sanierung des Liquors durch die Malariabehandlung zu erzielen, dann ist zwar durchaus nicht immer mit einer Vollremission, wohl aber fast regelmäßig mit einem Stillstand des paralytischen Prozesses auf der jeweilig erreichten anatomischen Defektsstufe zu rechnen. Dagegen ist das jahrelange Bestehenbleiben positiver Reaktionen nach der Kur als prognostisch ungünstig zu bewerten.

Haben wir somit festgestellt, daß sich aus dem negativen Blut- und Liquorbefund keine Schlüsse auf den Grad der klinischen Besserung ziehen lassen, so fragt es sich nun weiter, ob dies wenigstens in bezug auf die Dauer der klinischen Besserung möglich ist. Mit anderen Worten: Liefert der Liquorbefund Anhaltspunkte für die Beantwortung der Frage, ob ein gebesserter Paralytiker rezidivfrei bleiben wird oder nicht?

Da läßt sich nun sagen, daß das humorale Bild des Rezidivkandidaten ziemlich eindeutig ist. Wir verfügen über 42 psychisch gebesserte Malaria-paralytiker, bei denen die Blut- und Liquorreaktionen meist länger als zwei Jahre stark positiv geblieben sind. Von diesen 42 remittierten Paralytikern blieben nur 4 bisher von Rezidiven verschont. Darunter ist eine Vollremission mit einer rezidivfreien Beobachtungszeit von über 3 Jahren (Mal. Nr. 174). Die übrigen 38 kamen nach kürzerer oder längerer Zeit mit Rezidiven wieder in die Anstalt zurück und sind zum Teil inzwischen schon gestorben. In einigen Fällen hat bei diesen Rückfälligen eine zweite Kur zur humoralen Sanierung und erneuten psychischen Besserung und Entlassung geführt. Über das weitere Schicksal dieser Rezidivisten kann noch nichts gesagt werden.

Aus diesen Erfahrungen glauben wir folgendes schließen zu dürfen: *Bleiben die humoralen Reaktionen trotz Malariabehandlung länger als 2—3 Jahre stark positiv, so haben wir mit einem ungünstigen Verlauf nicht nur bei psychisch Ungebesserten, sondern auch bei psychisch Gebesserten zu rechnen.*

Es gibt allerdings, wie erwähnt, Ausnahmen von dieser Regel, aber diese sind außerordentlich selten. Unsere eigenen 4 Fälle spielen keine entscheidende Rolle, weil ihre Rezidivfreiheit bei Fortbestehen positiver Liquorbefunde im äußersten Fall erst 3 Jahre beträgt. Beachtenswerter

ist da schon ein psychisch geheilter Fall von *Gerstmann*¹, der nicht rückfällig geworden ist, trotzdem er schon 8 Jahre hindurch immer noch positive Reaktionen aufweist. Eine Erklärung hierfür gibt *Gerstmann* nicht. Wir glauben auch nicht, daß es bei dem heutigen Stand der Liquorforschung überhaupt möglich wäre, solche offenbaren klinisch-humoralen Abnormitäten befriedigend zu deuten. Trotz des *Gerstmanns*chen Falles wird man, einstweilen jedenfalls, gut daran tun, eine Paralyse nicht als geheilt und außer Rezidivgefahr befindlich zu bezeichnen, solange noch positive Reaktionen vorhanden sind.

Mit dieser vorsichtigen Einstellung befinden wir uns in guter Übereinstimmung mit den besten Kennern des humoralen Paralyssyndroms. So vertritt *Wagner von Jauregg*² den Standpunkt, daß Fälle, die serologisch keine Tendenz zu fortschreitender Besserung zeigen, von der Gefahr des Rezidivs ständig bedroht sind. Nach *Kafka*³ unterliegt ein sehr widerstandsfähiger pathologischer Liquorbefund schärfster Kritik: „Erreichen wir eine klinische Besserung ohne wesentliche Liquorveränderung, so dürfen wir uns erfahrungsgemäß dieses Erfolges nicht allzusehr freuen, denn der betreffende Patient ist Träger eines Symptoms, das zumindest eine schwere Gefährdung des Zentralnervensystems darstellt“. Im gleichen Sinn äußert sich *Kirschbaum*⁴: „Bestehen bleiben stark positiver Reaktionen länger als 2—3 Jahre nach der Kur ist ungünstig. Dabei vorkommende gute Remissionen sind nicht stabil.“ Ebenso schließlich auch *Plaut*⁵: „Das mehrjährige Fortbestehen schwerer Liquorveränderungen bietet auch bei klinisch remittierten Fällen ungünstige Aussichten. Die meisten Fälle dieser Art rezidivieren.“

Nach diesen gleichlautenden Erfahrungen über die drohende Rezidivgefahr für klinisch gebesserte Paralytiker mit fehlender Liquorsanierung ist es nicht mehr erlaubt, jahrelang weiterbestehende positive Reaktionen als eine Art relativ bedeutungsloser Restsymptome, als „serologische Schönheitsfehler“ (*Fleck*⁶) aufzufassen. Vielmehr müssen wir wohl mit *Plaut* annehmen, daß die Unbeeinflussbarkeit der Liquorveränderungen auf ein Fortbestehen der Spirochätentätigkeit im Gehirn hinweist.

Was bedeutet demgegenüber prognostisch die Sanierung des humoralen Paralyssyndroms?

Wir hatten schon oben gesehen, daß man bei Ausheilung humoral-pathologischer Symptome die Prognose mit Vorsicht stellen muß, da negative Reaktionen sowohl bei Vollremissionen als auch bei defekt-geheilten und stationären Fällen vorzukommen pflegen. Prognostisch

¹ *Gerstmann*: a. a. O. S. 159.

² *Wagner von Jauregg*: Wien. klin. Wschr. 1927, Nr 36, 1121.

³ *Kafka*: Bumkes Handbuch der Psychiatrie. Bd. 3, S. 271.

⁴ *Kirschbaum*: a. a. O., S. 216.

⁵ *Plaut*: a. a. O., S. 215.

⁶ *Fleck*: a. a. O., S. 577.

viel wesentlicher und schwieriger ist jedoch die Frage, ob man nach Sanierung sämtlicher Reaktionen bei gebesserten Fällen bestimmt mit Beseitigung der *Rezidivgefahr* rechnen darf. Gewiß haben wir ein schwerwiegendes Symptom der Krankheit geheilt, wenn wir durch die Behandlung eine Sanierung des Liquors erzielen. Denn nach dem Verschwinden der Liquorveränderungen kann man nach *Plaut*¹ auf eine Inaktivierung der Spirochätentätigkeit im Gehirn schließen². Allerdings kommt hier alles darauf an, ob diese Liquorsanierung zum Dauerzustand wird oder nur temporären Charakter trägt. *Wagner von Jauregg*³ nimmt eine günstige Prognose und sichere Rezidivfreiheit an, wenn im Laufe von 2—3 Jahren die Reaktionen langsam schwächer und negativ werden. Weit vorsichtiger ist *Kirschbaum*⁴ in seinem Urteil, wenn er liquorsanierte Paralytiker nur dann als ausgeheilt betrachtet, wenn sie länger als 5 Jahre unauffällig in alter Weise ihrer Tätigkeit mit Erfolg nachgegangen sind. Nach *Gerstmann*⁵ schließt ein dauernd negativer Liquorbefund ebenso die Möglichkeit eines Rezidivs bei der Paralyse aus, wie bei einem Syphilitiker die Gefahr einer späteren Paralyseerkrankung.

Nach unseren eigenen Erfahrungen darf humorale Sanierung an sich und losgelöst von psychischen Zustandsbild nicht als untrügliches Zeichen für eine günstige Wendung des syphilitischen Hirnprozesses prognostisch verwertet werden. Denn wenn nur die humoralen Symptome, *nicht aber gleichzeitig* auch der *klinische Prozeß* durch die Malariatherapie beeinflußt wird, müssen wir uns darauf gefaßt machen, daß die Reaktionen über kurz oder lang zur früheren pathologischen Stärke zurückkehren. Die gleiche Erfahrung hat *Kirschbaum*⁶ gemacht. Er schreibt: „Wo eine humorale Sanierung *vor* einer wesentlichen psychischen und somatischen Besserung auftritt, handelt es sich um eine vorübergehende negative Schwankung, die nach der Fieberkur gelegentlich überraschend vorkommt und bald wieder von konstant positivem Befund gefolgt ist.“

Wesentlich anders dagegen ist die Prognose zu stellen, *wenn der humoralen Sanierung eine psychische Besserung oder Heilung entspricht*. Denn in diesem Falle — allerdings *nur* in diesem Falle — sind auch die Aussichten auf langdauernde Remission, wenn nicht gar auf Dauerheilung günstig. Man übersehe dabei aber eins nicht: *Selbst die Paral-*

¹ *Plaut*: a. a. O., S. 215.

² Nach *Gallinek* kann die spirochätotoxide Wirkung der Malaria als erwiesen gelten. *Gallinek's* Untersuchungen zeigen nämlich, daß es durch die Malariabehandlung zu einer Steigerung der spirochätotoxiden Abwehrkräfte kommt. Während diese zur Zeit der Behandlung und unmittelbar nach ihr noch nicht vorliegen, sind sie $\frac{1}{2}$ Jahr nach der Behandlung am deutlichsten ausgeprägt (vgl. Monatssehr. Psychiatr., Festschrift für *Pfeifer*, 1931).

³ *Wagner von Jauregg*: a. a. O., S. 1121.

⁴ *Kirschbaum*: a. a. O., S. 216.

⁵ *Gerstmann*: a. a. O., S. 163.

⁶ *Kirschbaum*: a. a. O., S. 216.

leilität zwischen humoraler und psychischer Sanierung bietet noch immer keine absolute Sicherheit gegen den Rückfall. Die Verhältnisse liegen eben keinesfalls so einfach, wie eine Bemerkung von Pönitz und Schramm¹ vermuten läßt, wonach diese Autoren bisher keinen Fall beobachten konnten, bei dem alle negativ gewordenen serologischen Reaktionen wieder ins Positive umgeschlagen wären und damit gleichzeitig ein neuer Krankheitsschub begonnen hätte. Wir selbst verfügen nämlich über zwei derartige Fälle. Ihre humoralen Längsschnittsanalysen sollen wegen ihres charakteristischen Verlaufs und ihrer grundsätzlichen Bedeutung hier wiedergegeben werden:

1. Fall: Bo. (Mal. Nr. 219). Euphorisch-demente Form mit Halluzinationen.

1927 Vorbehandlung mit Recurrens in Magdeburg. 14. 10. 27 Aufnahme in Nieleben. Am 28. 10. 27 erste Malariaimpfung, am 24. 10. 28 zweite Malariaimpfung.

Tabelle 15. Fall Bo.

	Blut- Wa.	Liquor- Wa.	Nonne	Pandy	Weich- brodt	Zellen	P. Q.	Bemerkungen
19. 10. 27	++	+++	++	++++	+++	4/3	2,88	Nach Recurrens Nach 1. Malaria
9. 12. 27	+++	Ø	+	++	Ø	3/3	3,00	
4. 4. 28	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	2/3	3,02	

Am 5. 4. 28 in guter Remission entlassen.

Am 16. 9. 28 wegen Rezidiv zurück.

18. 9. 28	+++	+++	±	+	+	27/3	3,25	Nach 2. Malaria
3. 1. 29	Ø	Ø	+	+	Ø	16/3	3,61	
4. 3. 29	Ø	Ø	+	+	Ø	9/3	3,71	
2. 10. 29	Ø	Ø	Ø	+	+	14/3	4,87!	
28. 5. 31	Ø	Ø	Ø	Ø	.	$\frac{5}{3}$	4,53	

Am 30. 10. 29 in mäßiger Remission zum zweitenmal entlassen, bisher kein Rezidiv.

2. Fall: Her. (Mal. Nr. 109). Demente Form.

1922–25 wiederholt in der medizinischen Universitätsklinik Halle mit Salvarsan behandelt wegen Lues cerebrospinalis. Aufnahme in Nieleben am 11. 12. 25. Malariaimpfung am 16. 12. 25.

Beide Fälle nehmen nach anfänglich übereinstimmendem klinischen und humoralen Verlauf schließlich doch ein ganz verschiedenes Ende. Gemeinsam ist beiden Paralytikern folgendes: im Anschluß an Malaria-behandlung zuerst psychische Besserung parallellaufend mit einer völligen oder fast völligen humoralen Sanierung. In beiden Fällen tritt nach kurzer Zeit ein Rezidiv ein, das begleitet ist vom Positivwerden sämtlicher Reaktionen. Von da ab trennen sich die Wege. Im Fall Bo. wird die Malariakur wiederholt. Sofort tritt gleichzeitig mit der erneuten Sanierung des Liquors eine Besserung des klinischen Bildes ein, die

¹ Pönitz u. Schramm: a. a. O., S. 289.

bisher von Dauer war und seine erneute Entlassung ermöglichte. Der Fall Her. erwies sich nach dem Rezidiv als zu fortgeschritten für eine zweite Fieberbehandlung: Die Reaktionen *blieben* positiv und der psychische Zustand verschlechterte sich bis zum Exitus an paralytischem Marasmus.

Tabelle 16. Fall Her.

	Blut- Wa.	Liquor- Wa.	Nonne	Pandy	Weich- brodt	Zellen	P. Q.	Bemerkungen
1922	++++	++++	Medizinische Klinik
Anfang 1925	++++	++++	
11. 12. 25	Ø	++++	++	+++	+++	3/3	2,87	Psychische Besserung
12. 3. 26	Ø	+	Ø	Ø	Ø	3/3	1,86	
11. 2. 28	Ø	Ø	++	+++	+++	6/3	3,15	Psychische Verschlech- terung
16. 12. 29	+	+++	+	+++	+++	48/3	3,18	
18. 3. 30	Ø	+++	+	++	++	6/3	2,94	
								4. 10. 30 Exitus

Sehr bezeichnend ist übrigens auch der verschiedene Verlauf der Permeabilitätskurven. Im Fall Bo. macht sich als Wirkung der Malaria-behandlung eine ständig zunehmende Verdichtung der Blutliquorschranke bemerkbar, ein Heilungsprozeß, der auffallenderweise auch durch das Rezidiv keine Unterbrechung erfährt. Gerade solche Fälle mit konstanter Abnahme der Permeabilität pflegen nach unseren Erfahrungen günstig zu verlaufen. Wesentlich anders verläuft die Permeabilitätskurve bei dem progredienten Fall: Zunächst im Gegensatz zur Sanierung des Liquors eine Abnahme des Permeabilitätsquotienten, d. h. also eine weitere Durchlöcherung der schon vorher nicht intakten Schutzmembran. Dann erholen sich zwar die Permeabilitätswerte im Lauf der Jahre und erreichen schließlich die normale Breite. Aber eine ausgesprochene Abdichtung der Blutliquorschranke, wie wir sie im Fall Bo. beobachteten, bleibt aus. Im Gegenteil, schließlich geht der Quotient wieder abwärts als Zeichen der von neuem beginnenden pathologischen Durchlässigkeitsteigerung des Schutzwalls zwischen Blut und Liquor.

In drei weiteren Fällen (Mal. Nr. 56, 171 und 234) sehen wir es ebenfalls zu einem Schwanken der Liquorreaktionen kommen, wobei sich allerdings die stärker positiven Phasen nicht so deutlich wie in den beiden beschriebenen Fällen zu neuen Schüben in Beziehung setzen lassen.

Halten wir also fest: Die Liquorsanierung gewährt auch bei psychischer Besserung noch immer nicht ausreichende Sicherheit gegen Rezidiv-gefahr. *Erst wenn humorale und psychische Symptomenreihe mindestens 2 Jahre intakt geblieben sind, darf man die Gesundheitsaussichten als günstig bezeichnen.* Wir selbst haben bisher in keinem Fall ein Rezidiv

eintreten sehen, wo die humorale und psychische Sanierung über einen Mindestzeitraum von 2 Jahren sich erstreckte.

Unsere bisher längste Beobachtung einer humoralen Sanierung verbunden mit psychischer Defektheilung umfaßt eine Zeitspanne von 6 Jahren. Es handelt sich hier um einen euphorisch-dementen früheren Prokuristen, der zwar gesundheitlich blühend aussieht und ein brauchbarer landwirtschaftlicher Arbeiter geworden ist, aber wegen seiner mit Größenideen verbundenen Demenz nicht entlassungsfähig ist. Wir geben zum Schluß seine humorale Längsschnittsanalyse.

Fall Schw. (Mal. Nr. 33). Aufnahme: 3. 9. 24. Malariainpfung am 13. 9. 24.

Tabelle 17. Fall Schw. (Mal. Nr. 33).

Fall Schw. (Mal. Nr. 33)	Blut- Wa.	Liquor- Wa.	Nonne	Pandy	Weich- brodt	Zellen	P. Q.	Bemer- kungen
4. 9. 24	++++	++++	+	++	+	20/3	.	Vor Mal. NachMal.
26. 11. 24	++	++	Ø	+	++	21/3	.	
27. 1. 25	++	+++	Ø	++	+	18/3	.	
6. 5. 25	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	24/3	.	
19. 3. 30	Ø	Ø	Ø	±	Ø	8/3	3,45	
21. 2. 31	Ø	Ø	Ø	±	.	11/3	3,71	
19. 5. 31	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	5/3	4,41	

Der Fall Schw. ist der Typus des defektgeheilten Paralytikers — wobei der Ton mehr auf dem „defekt“ als auf dem „geheilt“ liegt — dieser klinisch wie sozial gleich unerfreulichen Folgeerscheinung der Malariatherapie. Was der Arzt ständig vor Augen hat, ist nicht die seinem Blick im allgemeinen entzogene glänzende humorale Sanierung des „Defektgeheilten“, sondern der zum Daueraufenthalt in der Anstalt verurteilte Gehirnkrüppel. Im Verlauf unserer Abhandlung wurden manche ungelösten Fragen und Probleme der Fieberbehandlung und ihrer Folgezustände auf humoralem Gebiet gestreift. Aber erst an dieser Erscheinung des defektgeheilten Paralytikers enthüllt sich uns die ganze Problematik der Paralysetherapie und die enge Begrenztheit ihrer Wirkungsmöglichkeiten. Gerade für die Humoralforschung, die am tiefsten in das biopathologische Geschehen im paralytischen Gehirn einzudringen vermag, ist es eine Aufgabe von größter praktischer Bedeutung, an der Ausarbeitung schärferer *Indikationen* für die Malariabehandlung mitzuwirken.

IV. Zusammenfassung.

1. An 437 Paralytikern wird die therapeutische Beeinflußbarkeit des humoralen Paralyssyndroms und der Permeabilität der Blutliquorschranke, sowie deren diagnostischer und prognostischer Symptomwert untersucht.

2. Wegen des Vorkommens humoraler Atypien (Dissoziationen) verbietet sich die Benutzung *isolierter* Reaktionen zu diagnostischen und prognostischen Zwecken. Hiervon bildet die Permeabilitätsreaktion keine Ausnahme. Nur humorale *Syndrome* kommen als Grundlage diagnostischer und prognostischer Schlußfolgerungen in Frage.

3. Liquor-Wa.R. in Verbindung mit den beiden Globulinreaktionen nach *Pandy* und *Nonne* erweisen sich als die zuverlässigsten Indikatoren für eine unbehandelte Paralyse (0—1% Versager). Die Globulinreaktion nach *Weichbrodt*, sowie die Wa.R. im Blut läßt schon öfter im Stich (2—2½% Versager), während der diagnostische Wert der Zellzählung und der Permeabilitätsreaktion relativ am niedrigsten zu bewerten ist (10—16% Versager).

4. Bei der Fieberbehandlung der Paralyse sind die Wandlungen des humoralen Paralyse-syndroms in erster Linie abhängig von dem Zeitintervall zwischen therapeutischem Eingriff und Untersuchungstermin. Daher sind alle statistischen und kasuistischen Mitteilungen über Besserungen und Sanierungen der humoralen Befunde wertlos, die den *Zeitfaktor* unberücksichtigt lassen.

5. Die Abhängigkeit des humoralen Untersuchungsergebnisses vom Zeitfaktor läßt sich für alle Reaktionen nachweisen, ist aber für die einzelnen Reaktionen sehr verschieden groß. Die Sanierung der beiden Wa.R. und der beiden reinen Globulinreaktionen (*Nonne* und *Weichbrodt*) verläuft in annähernd gleichem Tempo. Demgegenüber ist die therapeutische Beeinflußbarkeit der *Pandyschen* Reaktion bedeutend verlangsamt, der Pleocytose und Permeabilität bedeutend beschleunigt.

6. Im ersten Jahr nach Abschluß der Malariakur ist die Wa.R. im Liquor verhältnismäßig schneller zu sanieren als die Wa.R. im Blut. Vom zweiten Jahre ab ist es umgekehrt.

7. Es bestehen gewisse Relationen zwischen Permeabilität und humoralem Befund, aber nicht zwischen Permeabilität und klinischem Befund.

8. Die Funktion der Blutliquorschranke gehört ebenso wie die Zellzahl zu den labilsten Faktoren des paralytischen Krankheitsprozesses. Wegen ihrer großen Labilität und leichten therapeutischen Beeinflußbarkeit eignen sich Permeabilität und Zellzählung für prognostische Zwecke weniger als Wa.- und Globulinreaktionen.

9. Die Querschnittsanalyse einmalig erhobener Liquorbefunde hat sowohl vor als auch nach der Malariabehandlung zunächst nur diagnostische, aber keine prognostische Bedeutung. Diese erhält sie erst dann, wenn ihre zeitliche Beziehung zum Behandlungstermin mit berücksichtigt wird. Darüber hinaus ist zur Sicherung der Prognose in der Nachmalariaperiode die humorale Längsschnittsanalyse die Methode der Wahl.

10. Erste Voraussetzung für prognostische Verwertung humoraler Symptome ist Berücksichtigung der Erfahrungstatsache, daß psychische

Besserung und humorale Besserung ein verschiedenes Tempo haben können. Daraus erklären sich die hauptsächlichsten Widersprüche zwischen klinischer und humoraler Symptomenreihe. Die Übereinstimmung wird um so größer, je später die Untersuchung von Blut und Liquor erfolgt.

11. Im ersten Jahre nach Malariabehandlung fehlen zwischen humoraler Sanierung und klinischem Erfolg brauchbare Korrelationen. Diese beginnen erst im 2.—3. Jahr in Erscheinung zu treten.

12. Bleiben die humoralen Reaktionen trotz Malariatherapie länger als 2—3 Jahre stark positiv, so ist eine ungünstige Prognose nicht nur bei psychisch Ungebesserten, sondern auch bei psychisch Gebesserten wahrscheinlich.

13. Gelingt es, neben klinischer Besserung auch Sanierung des Liquors zu erzielen, dann ist zwar längst nicht immer mit Vollremission, wohl aber fast regelmäßig mit Stillstand des paralytischen Prozesses auf der jeweilig erreichten anatomischen Defektstufe zu rechnen. Es ist also nicht möglich, aus der humoralen Sanierung Schlüsse auf den *Grad* der klinischen Besserung zu ziehen.

14. Selbst bei klinischer Besserung gewährt die Liquorsanierung noch immer nicht ausreichende Sicherheit gegen Rezidivgefahr. Erst wenn humoraler und psychischer Befund mindestens 2 Jahre intakt geblieben sind, dürfen die Gesundheitsaussichten als günstig bezeichnet werden.
