

(Aus dem Institut für pathologische Anatomie und Histologie der kgl. ung. Franz Josef-Universität in Szeged/Ungarn [Direktor: Dr. J. v. Baló, o. ö. Prof.].)

## Die Gehirnabbaufähigkeit des menschlichen Blutserums<sup>1</sup>.

Von

Prof. Dr. J. v. Baló.

(Eingegangen am 16. April 1934.)

*Kutscher* und *Lohmann*<sup>18</sup> führten Untersuchungen über die Autolyse des Gehirns beim Rinde aus und fanden, daß dabei aus dem Lecithin kein Cholin frei werde. *Coriat*<sup>10</sup> hingegen konnte das Vorhandensein eines Ferments im Gehirn nachweisen, welches imstande ist, aus Lecithin Cholin abzuspalten. Dieses Ferment soll bei schwach alkalischer Reaktion am stärksten, bei neutraler Reaktion schwächer wirksam sein, während es bei schwach saurer Reaktion seine Wirkungskraft verliere. Das Ferment läßt sich durch Erwärmung inaktivieren. Nach *Fr. Simon*<sup>25</sup> wird im Gehirn des Kalbes durch Autolyse der organisch gebundene Phosphor frei und geht als anorganischer Phosphor in die Lösung über. *Pighini*<sup>22</sup> untersuchte die lecithinspaltende Fähigkeit des Blutserums verschiedener Geisteskranken und konnte feststellen, daß das Blutserum gewisser Kranken aus der Lecithinemulsion Phosphor abspaltet, wodurch zunehmende Acidität erzeugt wird. Die Acidität dient als Maßstab der Spaltung. Das spaltende Ferment wurde von *Pighini* durch Mangansulfat aktiviert. Nach *Page* und *Schmidt*<sup>21</sup> wird Lecithin durch frisches Serum oder durch Gehirnextrakt nicht gespalten.

Der Lecithinabbau stellt bloß eine kleine Teilerscheinung des Abbaus der Nervensubstanz dar. Außer dem Abbau anderer Phosphatide spielt auch noch der Abbau der Cerebroside eine wichtige Rolle. Die Krankheiten, bei denen der fermentative Abbau der Phosphatide und der Cerebroside besonders in Frage kommt, sind: Sclerosis multiplex, Encephalitis periaxialis, konzentrische Sklerose, Myelosis funicularis, Neuritis periaxialis, mitunter auch postvaccinöse Demyelinisationen. Unter den genannten Krankheiten hat man sich am meisten mit der Ätiologie der multiplen Sklerose befaßt. Früher glaubte man an die ätiologische Rolle irgendeines Mikroorganismus, doch zeigte sich alsbald, daß weder die Spirochäten noch die „*Sphaerula insularis*“ als krankmachende Erreger in Frage kämen. Die Forschung versuchte daher die Frage der Ätiologie dieser Krankheit auf anderen Wegen zu klären. Auf diese Weise gelangte man unter anderem auch auf den Gedanken, daß vielleicht die Entstehung der Krankheit auf abnormen fermentativen Vorgängen beruhe. Um diese Vorgänge kennen zu lernen, war es notwendig, neuere Untersuchungsverfahren zu schaffen.

<sup>1</sup> Herrn Prof. *Karl Schaffer* zum 70. Geburtstage.

Bei Nachforschungen auf dem Gebiete der Encephalitis periaxialis concentrica<sup>1, 16</sup>, der funikulären Myelosen, die infolge der Anaemia perniciosa<sup>2</sup>, Sepsis<sup>3</sup>, des Diabetes mellitus<sup>13</sup> oder gewisser Pankreas-erkrankungen<sup>4</sup> entstanden waren, ferner der in Begleitung der Periarteriitis nodosa aufgetretenen peripherischen Nervenerkrankungen<sup>5</sup> kamen wir zu der Ansicht, daß zumindest bei einem Teil der mit Demyelinisation einhergehenden Nervenkrankheiten die Ursache der Erkrankung in der Veränderung des Blutserums zu suchen sei: Diese wieder wäre durch die Veränderung eines Organs bedingt. Vereinzelt pathologisch-anatomische Beobachtungen erlaubten den Schluß, daß dieses Organ wahrscheinlich das Pankreas sei. Um diese Annahme bestätigen zu können, müßte es gelingen, die Veränderung der Serumfermente nachzuweisen. Anfangs glaubten wir die nervenabbauende Wirkung verschiedener menschlicher Sera dadurch nachweisen zu können, daß wir den Nervus ischiadicus kleiner Versuchstiere in das Serum von Kranken brachten, die an einer der oben genannten Nervenkrankheiten litten. Es sollte dann untersucht werden, ob nach einer gewissen Inkubation die Zeichen des Abbaus in der Form der Demyelinisation nachgewiesen werden können. Da unsere Ergebnisse nicht genügend überzeugend waren, mußten wir uns alsbald nach einem anderen Verfahren umsehen. Ein ähnliches Schicksal erfuhren die Versuche *Brickners*<sup>6</sup>: *Brickner* brachte in das Serum an multipler Sklerose leidender Kranken kleine Stücke des Ratten-Rückenmarkes und konnte in 24—36—48 Stunden die Änderung der Struktur der markhaltigen Fasern beobachten. Diese Erscheinung war jedoch nicht auf die Autolyse, sondern auf abnorme lipolytische Eigenschaften der Sera zurückzuführen. Offenbar war auch dieses Verfahren unverlässlich, da auch *Brickner*<sup>7, 8</sup> eine andere Lösung suchte: Er vermengte später das Serum der an multipler Sklerose leidenden Kranken mit Ovocithin und bestimmte in dieser Mischung die Säureproduktion. *Brickner* konnte feststellen, daß bei multipler Sklerose mehr Säure erzeugt werde, als bei der Vermengung des Serums des normalen Menschen mit der Lecithinemulsion und zog hieraus den Schluß, daß das Blutserum bei multipler Sklerose ein abnormes lipolytisches Ferment enthalte<sup>9</sup>.

Die Ergebnisse der Versuche *Brickners* wurden von *Crandall* und *Cherry*<sup>11, 12</sup> bestätigt. Nach der Ansicht dieser Forscher gelangt das abnorme Ferment durch die Funktionsstörung der Leber oder des Pankreas in das Serum.

Während *Brickner*, *Crandall* und *Cherry* die lecithinolytischen Eigenschaften des Serums untersuchten, wollte *Aldo Rivela Greco*<sup>15</sup> die neurolytische Fähigkeit des Liquor cerebrospinalis erforschen und fand dabei, daß in den Liquor gebrachte Gehirnstückchen bei 40° C in 36—40 Stunden gelöst werden, daß aber diese Eigenschaft des Liquors nach der Erwärmung auf 60—70° verschwinde.

### Eigene Untersuchungen.

Bei der Erforschung fermentativer Vorgänge spielt die Frage des Milieus eine besonders wichtige Rolle. Bei unseren Versuchen waren wir bestrebt, bei der Erforschung der gehirnabbauenden Wirkung des Blutserums so weit als möglich die natürlichen Verhältnisse nachzuahmen. Wir verwendeten daher als Substrat eine Gehirnemulsion. Wie zum Teil schon erwähnt, wurden von anderen Forschern bei ähnlichen Untersuchungen bloß gewisse Gehirnbestandteile, z. B. Lecithin, manchmal sogar nicht einmal dem Gehirn entstammendes Lecithin, z. B. Ovocleithin, verwendet. Wir stellten mit physiologischer Kochsalzlösung eine 10%ige Rattengehirnemulsion her, von der 1 ccm mit 2 ccm des fraglichen Serums vermenget wurden.

Am meisten entsprach unseren Anforderungen das Gehirn vollentwickelter, scheckiger Ratten. Außer aus der Größe des Tieres kann man auf sein Alter auch aus der Härte der Schädelknochen Schlüsse ziehen. Das Gewicht des Gehirns eines vollentwickelten Tieres beträgt durchschnittlich 2 g. Junge scheckige oder weiße Ratten haben sich weniger bewährt, da die autolytische Spaltung des Gehirns dieser Tiere stärkere Grade erreicht. Die Tiere ließen wir verbluten. Die Gehirne wurden in der Reibschale zerkleinert, wobei darauf zu achten war, daß keine größeren Stücke zur Verwendung gelangen. Die Serum-Rattengehirnemulsionmischung ließen wir 24 Stunden lang im Thermostaten bei 37° stehen. Da durch die Vermehrung von Bakterien das Zustandekommen des Gehirnabbaues zu befürchten war, mußte unter vollkommen sterilen Kautelen gearbeitet werden. Um dies zu erreichen wurde die Mischung — bei Einhalten der üblichen Sterilität — auch noch mit je 0,25 ccm einer 5%igen Trikresollösung versetzt. Es zeigte sich ferner als notwendig, die  $p_H$  der Reaktionsmischung einzustellen. *King, King* und *Page*<sup>17</sup> fanden das Wirkungsoptimum der aus der Niere und dem Darm stammenden Lecithinase zwischen  $p_H$  7,4 und 7,6. Wir stellten demnach auch unsere Reaktionsmischung mit Hilfe einer Borat-Salzsäure-Pufferlösung auf diese  $p_H$  ein. Schließlich betrug die Menge der Serum-Gehirnemulsionmischung 3,5 ccm. Ungefähr die Hälfte dieser Menge wurde nach der Vermengung sofort zentrifugiert und in der reinen Flüssigkeit die anorganische Phosphorsäure bestimmt. Zu diesem Zwecke bedienten wir uns des Phosphorverfahrens von *Lohmann* und *Jendrassik*<sup>20</sup> bzw. *Benedict* und gaben die Werte in Milligrammprozent an. Die gefundenen Werte setzen sich aus der Serumphosphorsäure und der anorganischen Phosphorsäure des Rattengehirns zusammen. Um die gefundenen Phosphorwerte mit den Ausgangsphosphorwerten vergleichen zu können, wurde der anorganische Phosphorsäuregehalt der Serum-Gehirnemulsionmischung nach einer Inkubation von 24 Stunden bestimmt. Die Ausgangs- und Endwerte können einander gleich oder einander ähnlich sein, es kann aber auch vorkommen, daß der Ausgangswert von dem Endwert übertroffen wird.

Wird die Rattengehirnemulsion statt mit Blutserum mit physiologischer Kochsalzlösung vermenget, so zeigt sich, daß in diesem Gemenge der Phosphorsäurewert in 24 Stunden unverändert bleibt oder bloß eine geringe Zunahme aufweist. Stets wurde zum Zwecke der Kontrolle die Rattengehirnemulsion auch allein eingestellt. Die Zunahme der anorganischen Phosphorsäure in der Serum-Gehirnemulsion ist darauf zurückzuführen, daß sich die Phosphorsäure auf die Einwirkung des Serums von der organischen Bindung befreit. Es läßt sich schwer fest-

stellen, ob bloß die Phosphatiden die Quelle der zunehmenden anorganischen Phosphorsäure darstellen, oder ob auch die Nucleinsäure eine Rolle spiele. Die menschlichen Sera lassen sich je nachdem, ob sie bei der Vermengung mit der Rattengehirnemulsion eine Zunahme der Phosphorsäure bewirken oder nicht, in verschiedene Gruppen einteilen.

### 1. Die gehirnabbauende Wirkung des Serums normaler Menschen.

Vor allem suchten wir die Frage zu beantworten, wie sich das Serum normaler Menschen zu unserer Gehirnabbaureaktion verhalte. Die Ergebnisse dieser Versuche erhellen aus Tabelle 1. Es wurden die Sera von

Tabelle 1. Gesunde.

	Fälle	Alter	Lues	Serum	Ratten- gehirn- emulsion	Aus- gangs- wert für P	Inku- bations- zeit bei 37° in Stunden	End- ergebnis für P	Grad der Spaltung
					10 %	mg-%		mg-%	
1	I. Cz.	23	—	2 ccm	1 ccm	5,6	24	7,6	2,0
2	Gy. H.	23	—	2 „	1 „	6,0	24	8,2	2,2
3	Zs. L.	22	—	2 „	1 „	4,6	24	6,6	2,0
4	L. T.	24	—	2 „	1 „	7,8	24	8,0	0,2
5	G. F.	32	—	2 „	1 „	6,0	24	7,6	1,6
6	M. Zs.	32	—	2 „	1 „	6,4	24	8,2	1,8
7	S. B.	27	—	2 „	1 „	6,0	24	8,2	2,2
8	E. B.	19	—	2 „	1 „	6,2	24	6,6	0,4
9	Gy. K.	23	—	2 „	1 „	7,2	24	6,2	—
10	B. K.	27	—	2 „	1 „	6,0	24	6,6	0,6
11	L. L.	30	—	2 „	1 „	5,8	24	7,4	1,6
12	E. K.	23	—	2 „	1 „	7,8	24	5,8	—
13	J. K.	22	—	2 „	1 „	5,8	24	5,8	—
14	L. K.	22	—	2 „	1 „	8,1	24	7,9	—
15	J. I.	23	—	2 „	1 „	6,8	24	7,6	0,8
16	I. F.	24	—	2 „	1 „	6,2	24	6,6	0,4
17	F. H.	24	—	2 „	1 „	5,6	24	5,0	—
18	F. V.	23	—	2 „	1 „	6,2	24	7,4	1,2
19	M. F.	24	—	2 „	1 „	3,4	24	5,6	2,2
20	L. B.	24	—	2 „	1 „	5,8	24	8,1	2,3
21	Gy. F.	33	—	2 „	1 „	4,0	24	3,8	—

21 normalen, gesunden, Wa.R.-negativen Menschen in dieser Richtung untersucht. Unsere Untersuchungen führten zu dem Ergebnis, daß das Blutserum des normalen gesunden Menschen aus der Rattengehirnemulsion Phosphorsäure entweder gar nicht oder bloß in geringen Mengen abspaltet. Jene Befunde, die einen geringen Unterschied zwischen Ausgangswert und Endwert aufweisen, bewegen sich zweifellos innerhalb der Grenzen der Versuchsfehler. Nach der Inkubation konnten wir sowohl höhere wie auch niedrigere Werte finden als die Ausgangswerte. Wir sprechen von normalen Werten, wenn die Änderung der Endwerte im Vergleich zu den Ausgangswerten weniger beträgt als 3 mg-%.

## 2. Die Gehirnabbaufähigkeit des Serums bei *Paralysis progressiva* und *Tabes dorsalis*.

Das Serum von Paralytikern bzw. Tabikern wurde in insgesamt 18 Fällen untersucht (s. Tabelle 2). Es gibt darunter Fälle, bei denen die

Tabelle 2. Progressive Paralyse und Tabes dorsalis.

	Fälle	Alter	Diagnose	Wassermann		Serum	Ratten- gehirn- emulsion 10%	Ausgangs- wert für mg-%	Inkubations- zeit bei 37° in Stunden	Endergeb- nis für P mg-%	Grad der Spaltung
				Blut	Liquor						
1	A. Sz.	58	Taboparalyse	— — — —		2 ccm	1 ccm	11,8	24	11,2	—
2	K. Sz.	35	Pp. incipiens	+	+	2 „	1 „	7,0	24	7,8	0,8
3	J. P.	38	Tabes dorsalis	+	+	2 „	1 „	7,0	24	10,8	3,8
4	J. M.	47	Progressive Paralyse	+	+	2 „	1 „	4,2	24	7,0	2,8
5	G. V.		Taboparalyse	+	+	2 „	1 „	5,0	24	6,6	1,6
6	G. H.		Progressive Paralyse	+	—	2 „	1 „	5,4	24	7,2	1,8
7	Gy. Z.	35	Taboparalyse vor der Fieberkur	+	+	2 „	1 „	4,8	24	8,4	3,6
8	Gy. Z.	35	Taboparalyse nach der Fieberkur	+	—	2 „	1 „	6,2	24	7,4	1,2
9	I. K.	48	Pp. vor der Fieberkur	+		2 „	1 „	4,2	24	8,0	3,8
10	I. K.	48	Pp. nach der Fieberkur	+		2 „	1 „	6,0	24	8,0	2,0
11	I. K.	48	desgl.	+		2 „	1 „	6,6	24	8,0	1,4
12	B. F.		Progressive Paralyse	+	+	2 „	1 „	5,6	24	7,0	1,4
13	Gy. Zs.	34	Pp. incipiens	+	+	2 „	1 „	8,2	24	10,4	2,2
14	J. K.	35	Tabes dorsalis	—	+	2 „	1 „	8,8	24	10,0	1,2
15	I. Sz.	45	„	+	+	2 „	1 „	6,2	24	10,2	4,0
16	G. V.	45	Progressive Paralyse	+	+	2 „	1 „	3,0	24	4,0	1,0
17	K. Sz.	55	desgl.	+	+	2 „	1 „	7,0	24	11,2	4,2
18	L. Ny.	63	„	+	+	2 „	1 „	6,8	24	8,4	1,6
19	I. E.	46	„	+	+	2 „	1 „	6,4	24	10,0	3,6
20	M. D.	33	„	—	+	2 „	1 „	10,2	24	14,8	4,6
21	M. Z.	60	Taboparalyse	+	+	2 „	1 „	22,6	24	28,4	5,8

Untersuchung im Frühstadium der Krankheit oder zur Zeit des paralytischen Anfalls möglich war, bei anderen wieder konnte das Serum im fortgeschrittenen Stadium, nach Erledigung mehrfacher Kuren untersucht werden. Einige Fälle gelang es vor und nach einer Fieberkur zu untersuchen. In einem Teil der Fälle zeigte der Phosphorgehalt unserer Reaktionsmischung schon zu Beginn hohe Werte, was nach unserer Erfahrung auf den erhöhten Gehalt der Sera an Phosphorsäure zurückzuführen ist. Während die Phosphorsäurezunahme bei gesunden Menschen nach der Inkubation weniger als 3 mg-% beträgt, erhielten wir bei 8 von den 18 Paralytikern bzw. Tabikern höhere Werte, d. h.

stärkeren Gehirnabbau. In diesen Fällen betrug der Unterschied zwischen Ausgangs- und Endwert bis zu 5,8 mg-%. Den stärksten Abbau fanden wir in einem Falle, bei dem neben der Taboparalyse auch zugleich Diabetes mellitus bestand. In vielen Fällen wurde das Serum desselben Kranken wiederholt untersucht, und zwar stets mit demselben Ergebnis. Die Ergebnisse einiger unserer Fälle erlauben den Schluß, daß es sich bei der Gehirnabbauwirkung des Serums nicht um eine konstante Eigenschaft handeln muß. Die Fälle 7 und 9 beziehen sich auf zwei Paralytiker, die in unruhigem Zustand in die Krankenanstalt gelangt waren. Während ihr Serum vor der Fieberbehandlung erhöhten Gehirnabbau erkennen ließ, nahm diese Eigenschaft während der Fieberbehandlung ab. Der Umstand, daß es sich bei einer großen Zahl um alte Fälle handelt, die die verschiedensten Behandlungen, so auch die Fieberbehandlung durchgemacht hatten, dürfte die Erscheinung erklären, daß die Gehirnabbaufähigkeit der Sera nicht in allen unserer Fälle erhöht ist.

3. *Die Gehirnabbaufähigkeit des Serums bei Luetikern ohne Erkrankung des Nervensystems.*

Unsere Erfahrungen mit dem Serum der Paralytiker bzw. Tabiker veranlaßten uns, unsere Aufmerksamkeit nunmehr dem Serum der

Tabelle 3. Syphilis.

	Fälle	Alter	Diagnose	Serum	Ratten- gehirn- emulsion	Aus- gangs- wert für P	Inku- bations- zeit bei 37° in Stunden	End- ergebnis für P	Grad der Spal- tung
					10 %	mg-%		mg-%	
1	R. V.	21	Primärsklerose	5 cem	1 cem	6,4	24	7,8	1,4
2	J. Ö.	33	"	2 "	1 "	5,6	24	5,4	—
3	L. H.	34	Lues latens	2 "	1 "	5,6	24	6,2	0,6
4	M. B.	20	Primärsklerose	2 "	1 "	5,8	24	6,8	1,0
5	J. Ö.	47	"	2 "	1 "	6,4	24	7,4	1,0
6	M. S.	20	"	2 "	1 "	12,4	24	11,2	—
7	J. N. H.	33	"	2 "	1 "	6,8	24	10,4	3,6
8	J. Cs.	19	"	2 "	1 "	7,6	24	10,6	3,0
9	M. P.	26	Lues latens	2 "	1 "	9,0	24	11,8	2,8
10	J. F.	30	"	2 "	1 "	6,6	24	11,2	4,6
11	E. B.	14	Kongenitale Syphilis	2 "	1 "	8,4	24	10,0	1,6
12	M. D.	36	Lues latens	2 "	1 "	7,2	24	11,6	4,4
13	P. M.	30	"	2 "	1 "	13,0	24	9,6	—
14	E. F.	33	"	2 "	1 "	5,8	24	8,0	2,2
15	I. F.	22	Primärsklerose	2 "	1 "	3,8	24	3,2	—
16	R. Z.	20	"	2 "	1 "	4,6	24	5,0	0,4
17	B. I.	20	"	2 "	1 "	2,6	24	2,8	0,2

Luiker zuzuwenden. Luische Sera wurden in 17 Fällen untersucht (s. Tabelle 3). Bei 10 davon handelte es sich um Primärsklerosen, deren Gehirnabbaufähigkeit zum größten Teil (in 8 Fällen) nicht erhöht war, sondern den gesunden Menschen entsprechende Werte aufwies. Bei

4 Fällen, unter denen sich sowohl alte wie auch frische Erkrankungen befinden, zeigten die Sera erhöhten Gehirnsabbau. Die Sera mit erhöhten Gehirnsabbauwerten ergaben im allgemeinen positive Wa.R., so wie auf der anderen Seite die Sera der Taboparalytiker hohe Abbauwerte aufzuweisen hatten. Es fanden sich jedoch recht viel Sera mit positiver Wa.R. ohne erhöhte Gehirnsabbauwerte, so daß man sagen muß, daß die Gehirnsabbaufähigkeit der Wa.R. nicht parallel verläuft.

#### 4. Gehirnsabbau im Serum bei multipler Sklerose.

Von 23 hierher gehörenden Fällen (s. Tabelle 4) war die Gehirnsabbaufähigkeit des Serums 10mal stärker als bei gesunden Menschen. Die

Tabelle 4. Multiple Sklerose.

	Fälle	Alter	Lues	Serum	Ratten- gehirn- emulsion	Aus- gangs- wert für P	Inkuba- tions- zeit bei 37° in Stun- den	End- ergebnis für P	Grad der Spal- tung
					10%	mg-%		mg-%	
1	M. K.	29	— — — —	2 ccm	1 ccm	7,6	24	9,2	1,6
2	K. Sz.	44	— — — —	2 „	1 „	4,8	24	9,0	4,2
3	Dr. D. K.	47	— — — —	2 „	1 „	4,8	24	11,0	6,2
4	I. Cs.	49	— — — —	2 „	1 „	6,6	24	11,0	4,4
5	S. H.	49	— — — —	2 „	1 „	6,4	24	8,6	2,2
6	K. K. N.	21	— — — —	2 „	1 „	4,2	24	10,6	6,4
7	M. D.	33	— — — —	2 „	1 „	5,6	24	9,2	3,6
8	I. B.	38	— — — —	2 „	1 „	5,2	24	8,6	3,4
9	J. P.	67	— — — —	2 „	1 „	6,0	24	6,8	0,8
10	P. B.	31	— — — —	2 „	1 „	6,0	24	7,4	1,4
11	I. A.	43	— — — —	2 „	1 „	5,8	24	9,0	3,2
12	J. A.	27	— — — —	2 „	1 „	7,6	24	7,8	0,2
13	M. T.	23	— — — —	2 „	1 „	6,6	24	12,4	5,8
14	N. M.	31	— — — —	2 „	1 „	8,2	24	8,2	—
15	I. B.	40	— — — —	2 „	1 „	6,0	24	8,8	2,8
16	J. S.	30	— — — —	2 „	1 „	7,2	24	10,0	2,8
17	V. P.	36	— — — —	2 „	1 „	4,3	24	8,3	4,0
18	L. O.	28	— — — —	2 „	1 „	6,8	24	6,7	—
19	L. S.	30	— — — —	2 „	1 „	6,8	24	6,3	—
20	I. K.	77	— — — —	2 „	1 „	4,4	24	6,6	2,2
21	Gy. A.	30	— — — —	2 „	1 „	5,9	24	6,1	0,2
22	A. B.	23	— — — —	2 „	1 „	4,2	24	6,0	1,8
23	B. N.	35	— — — —	2 „	1 „	4,0	24	7,2	3,2

Sera mit erhöhten Abbauwerten entstammten weniger alten Fällen. Die bei dieser Krankheitsgruppe gewonnenen Erfahrungen stimmen mit den Erfahrungen bei Paralytikern und Tabikern überein. Ein Teil dieser Kranken hatte nämlich ebenso die verschiedensten Behandlungen durchgemacht wie jene. Es waren sozusagen sämtliche bekannten Verfahren von der Fieberbehandlung bis zur Röntgenbestrahlung angewendet worden. Es ist damit zu rechnen, daß durch die Fieberbehandlung und andere Behandlungsarten auch hier die Gehirnsabbaufähigkeit des Serums beeinflußt wird. In akuten Fällen findet sich öfters gesteigerter Gehirn-

abbau als in alten Fällen. Wahrscheinlich hängt es auch mit dem Verlauf der multiplen Sklerose zusammen, daß die Abbaukraft des Serums insbesondere bei dem Auftreten neuer Herde erhöht erscheint. Über den Mechanismus des Abbaus könnten bei derartigen Kranken im Laufe von mehreren Jahren wiederholt ausgeführte Untersuchungen Aufschluß geben.

##### 5. Gehirnabbau im Serum bei anderen Erkrankungen des Zentralnervensystems.

Die 15 Kranken dieser Gruppe litten an verschiedenen Nerven- oder Geisteskrankheiten (s. Tabelle 5). In 7 Fällen von Schizophrenie war der

Tabelle 5. Erkrankungen des Nervensystems mit Ausnahme der Lues.

	Fälle	Alter	Diagnose	Lues	Serum	Ratten- gehirn- emulsion	Ausgangs- wert für P	Inkubations- zeit bei 37° in Stunden	End- ergebnis für P	Grad der Spaltung
						10%	mg-%		mg-%	
1	K. P.	45	Imbezillität	— — — —	2 ccm	1 ccm	5,6	24	8,4	2,8
2	J. B.	52	Status post apoplexiam	— — — —	2 „	1 „	5,6	24	7,0	1,4
3	E. K.	58	desgl.	— — — —	2 „	1 „	5,0	24	6,0	1,0
4	I. L.	27	Status post poliomyelitidem	— — — —	2 „	1 „	8,0	24	11,8	3,8
5	J. A.	26	Schizophrenie	— — — —	2 „	1 „	5,0	24	6,6	1,6
6	M. K.	32	„	— — — —	2 „	1 „	4,6	24	6,2	1,6
7	J. K.	36	„	— — — —	2 „	1 „	3,4	24	7,2	3,8
8	M. J.	44	„	— — — —	2 „	1 „	5,0	24	5,0	—
9	M. N.	38	„	— — — —	2 „	1 „	5,4	24	4,8	—
10	R. B.	24	„	— — — —	2 „	1 „	6,8	24	6,0	—
11	J. W.	23	Epilepsie	— — — —	2 „	1 „	7,6	24	9,6	2,0
12	K. F.	25	Spastische in- fantile Diplegie	— — — —	2 „	1 „	6,2	24	9,0	2,8
13	A. D.	31	Schizophrenie	— — — —	2 „	1 „	7,4	24	6,4	—
14	T. B.	22	Psych. maniac depr.	— — — —	2 „	1 „	6,0	24	7,2	1,2
15	M. Sz.	62	Neuritis	— — — —	2 „	1 „	6,0	24	7,8	1,8

Gehirnabbau im Serum einmal gesteigert. Über das Verhalten des Serums bei den anderen Krankheiten läßt sich wegen der geringen Zahl der Fälle kein Urteil aussprechen. Zu erwähnen ist, daß 1 Jahr nach überstandener Poliomyelitis das Serum gesteigerte Abbauwerte aufweisen kann. Es wäre notwendig, das Verhalten der Sera bei dieser Krankheitsgruppe an einem größeren Krankenmaterial zu untersuchen.

##### 6. Gehirnabbau im Serum bei verschiedenen Krankheiten ohne Beteiligung des Nervensystems.

Insgesamt 28 Kranke, bei denen keinerlei Erkrankung von seiten des Nervensystems nachzuweisen war (Tabelle 6). Bei Polyarthrit, bei Diabetes mellitus und bei einigen anderen Krankheiten fand sich —



Tabelle 6. Krankheiten ohne Beteiligung des Nervensystems.

	Fälle	Alter	Diagnose	Lues	Serum	Ratten- gehirn- emulsion 10%	Ausgangs- wert für P mg-%	Inkubations- zeit bei 37° in Stunden	Endergeh- nis für P mg-%	Grad der Spaltung
1	M. K.	57	Diabetes mellitus	— — — — —	2 ccm	1 ccm	6,6	24	7,6	1,0
2	J. I.	43	Bronchuscarcinom	— — — — —	2 „	1 „	6,8	24	7,6	0,8
3	M. K.	39	Lungencarcinom	— — — — —	2 „	1 „	5,2	24	8,4	3,2
4	Zs. B.	24	Gonorrhöe	— — — — —	2 „	1 „	2,8	24	6,4	3,6
5	M. Cs.	24	„	— — — — —	2 „	1 „	7,4	24	5,4	—
6	I. H.	23	„	— — — — —	2 „	1 „	8,0	24	5,8	—
7	K. B.	24	„	— — — — —	2 „	1 „	8,4	24	8,2	—
8	Gy. K.	23	„	— — — — —	2 „	1 „	5,2	24	7,6	2,4
9	P.M.T.	23	„	— — — — —	2 „	1 „	6,6	24	7,4	0,8
10	J. I.	24	Pityriasis rosea	— — — — —	2 „	1 „	5,4	24	6,0	0,6
11	F. K.	23	Gonorrhöe	— — — — —	2 „	1 „	5,2	24	6,4	1,2
12	L. A.	23	„	— — — — —	2 „	1 „	7,0	24	7,0	—
13	K. B.	24	„	— — — — —	2 „	1 „	6,6	24	10,6	4,0
14	J. B.	24	„	— — — — —	2 „	1 „	9,2	24	6,6	—
15	V. J.	23	Paraphimose	— — — — —	2 „	1 „	7,0	24	5,8	—
16	T. B.	35	Anaemia pernicio- siosa	— — — — —	2 „	1 „	5,4	24	6,0	0,6
17	B. F.	78	„	— — — — —	2 „	1 „	5,8	24	5,8	—
18	E. K.	18	Diabetes mellitus	— — — — —	2 „	1 „	7,2	24	11,2	4,0
19	A. B.	54	Cholelithiasis	— — — — —	2 „	1 „	5,4	24	5,8	0,4
20	F. M.	57	Eitrige Bronchitis	— — — — —	2 „	1 „	5,2	24	10,4	5,2
21	A.	70	Arteriosklerose	— — — — —	2 „	1 „	4,6	24	6,8	2,2
22	J. K.	47	Duodenal- geschwür	— — — — —	2 „	1 „	5,4	24	8,0	2,6
23	J. F.	45	Appendicitis	— — — — —	2 „	1 „	6,2	24	7,0	0,8
24	J. Sz.	32	Polyarthrit	— — — — —	2 „	1 „	5,4	24	9,2	3,8
25	I.K.Sz.	29	Croupöse Pneu- monie	— — — — —	2 „	1 „	7,4	24	10,2	2,8
26	I. Ny.	37	Gastritis	— — — — —	2 „	1 „	5,6	24	6,1	0,5
27	P. V.	33	Fibroma	— — — — —	2 „	1 „	5,0	24	5,5	0,5
28	I. B.	20	Myasthenie	— — — — —	2 „	1 „	5,8	24	5,4	—

insgesamt in 6 Fällen — erhöhter Gehirabbau; erwähnenswert ist 1 Fall von eitriger Bronchitis, ein zerfallender Lungenkrebs und 2 Fälle von akuter Gonorrhöe. Bei allen diesen 4 Fällen bestand Eiterung und es scheint, daß diese auch zu Steigerung der Gehirnabbaufähigkeit führen kann. Nach Aufhören der Eiterung verlor auch stets das Serum seine gesteigerte Abbaufähigkeit.

Aus den Ergebnissen bei den von uns untersuchten 122 Fällen geht zweifellos hervor, daß das Blutserum bei gewissen Krankheiten über eine Eigenschaft (oder Eigenschaften) verfügen kann, der zufolge es imstande ist, aus der Rattengehirnemulsion anorganische Phosphorsäure abzuspalten. Während der Autolyse des Gehirns wird die organisch gebundene Phosphorsäure in der Form von anorganischer Phosphorsäure frei. Man könnte demnach annehmen, daß der bei unserer Reaktion ablaufende Prozeß nichts anderes darstelle als die Autolyse des

Rattenhirns. Untersucht man jedoch den Einfluß der verschiedenen menschlichen Sera auf diese angenommene Autolyse des Rattenhirns, so muß man zu dem Schluß gelangen, daß der Abbau des Gehirns nur in einem Teil der Sera eintritt. Dies spricht zweifellos für das Vorhandensein einer charakteristischen Eigenschaft eines Teiles der Sera. Man könnte diese Eigenschaft als eine die Autolyse hemmende oder fördernde Wirkungskraft auffassen, doch ist ebenso die Annahme berechtigt, daß der Träger der Abbauwirkung im menschlichen Serum selbst zu suchen ist. Mit der Fähigkeit des Serums, die Gehirnbestandteile abzubauen, befaßten sich schon mehrere Forscher; insbesondere bildete die Lecithinolyse den Gegenstand der Nachforschungen. *Page* und *Schmidt* bestimmten die Lecithinspaltung nach der Menge des abgespaltenen Cholins. *Sachs* und *Klopstock*<sup>24</sup> injizierten Kaninchen Ovocithin Merck und konnten damit die Entstehung spezifischer Lecithin-Antikörper hervorrufen, die mittels Komplementbindung und Präcipitation nachzuweisen waren. Diese Ergebnisse wurden von *Levene*, *Landsteiner* und *van der Scheer*<sup>19</sup> bestätigt, doch gelang es weder den letztgenannten Autoren noch *Plaut* und *Rudy*<sup>23</sup> mit Hilfe von Gehirnlecithin ein Lecithinantiserum herzustellen. Die Entscheidung der Frage, wie die Phosphorsäurespaltung unserer Reaktion zustande kommt, muß weiteren Nachforschungen vorbehalten bleiben.

Es läßt sich schwer feststellen, in welchem Zusammenhange die Abbaufähigkeit des Serums mit den verschiedenen Krankheitsvorgängen steht. Man kann dabei an zwei Möglichkeiten denken: Entweder wird die Veränderung des Serums durch die mit Zerfall einhergehenden Erkrankungen des Nervensystems oder die Schädigung des Nervensystems durch die Veränderung des Serums verursacht. In vielen Fällen könnte man annehmen, daß durch das Eindringen gewisser Lipoiden in den Kreislauf die abbauende Wirkungskraft des Serums hervorgerufen werde; wahrscheinlich hat man mit diesem Umstand bei der Syphilis zu rechnen. Diese Annahme stimmt jedoch nicht mit jener Feststellung von *Page* und *Schmidt* überein, wonach die Spirochäten in einem lecithinhaltigen Nährboden keine Cholinvermehrung verursachen. In anderen Fällen kann auch Gewebszerfall das Auftreten der Abbaufähigkeit im Serum bewirken. Mit dieser Erscheinung ist bei Eiterungen zu rechnen; nach *Fiessinger* und *Clogne*<sup>14</sup> enthalten die Leukocyten Lecithinase. Die Gehirnabbaufähigkeit des Serums kann von beschränkter Dauer sein: Mit dem Aufhören der Eiterung kann auch diese Fähigkeit des Serums aufhören; in demselben Sinne kann der Gehirnabbau im Serum auch durch therapeutische Maßnahmen beeinflußt werden, z. B. kann durch die Fieberbehandlung diese Eigenschaft des Serums zum Schwinden gebracht werden. In Anbetracht eben dieser Umstände darf man sich mit der einmaligen Untersuchung des Serums in bezug auf den Gehirnabbau nicht begnügen, sondern hat die Untersuchung zu wiederholen.

Sollte es sich im Laufe weiterer Nachforschungen auf diesem Gebiete zeigen, daß die gesteigerte Gehirnabbaufähigkeit des Blutserums primär auftreten und Veränderungen des Nervensystems hervorrufen kann, so wird die Frage der Durchbrechung der „barrière hématoencéphalique“ an Bedeutung gewinnen. Es ist auch anzunehmen, daß die gesteigerte Gehirnabbaufähigkeit des Blutserums schon vor dem Auftreten der klinischen Erscheinungen von seiten des Nervensystems nachweisbar ist.

### Zusammenfassung.

Durch das Serum gesunder Menschen wird aus einer Rattengehirnemulsion keine wesentliche Menge anorganischer Phosphorsäure abgespalten.

Das Blutserum der Kranken, die an Sclerosis multiplex, an Paralysis progressiva oder an Tabes dorsalis leiden, ist häufig imstande, aus einer Rattengehirnemulsion wesentlich größere Mengen anorganischer Phosphorsäure abzuspalten.

In Fällen von Lues ohne Miterkrankung des Nervensystems kann das Serum dieselbe Gehirnabbaufähigkeit aufweisen, wie das Serum der Paralytiker oder Tabiker.

Das Serum der Kranken, die nicht an einer Krankheit des Nervensystems leiden, kann mitunter auch eine Gehirnabbaufähigkeit aufweisen. Eine der Ursachen dieser letztgenannten Erscheinung kann Eiterung sein. Mit dem Aufhören der Eiterung kann auch diese Eigenschaft des Serums schwinden.

Die Gehirnabbaufähigkeit des Serums kann durch therapeutische Maßnahmen beeinflußt werden; sie kann z. B. nach Fieberbehandlung aufhören.

### Literaturverzeichnis.

- <sup>1</sup> Baló: Arch. of Neur. **19**, 242 (1928). — <sup>2</sup> Baló: Magy. orv. Arch. **20**, 131 (1922).  
<sup>3</sup> Baló: Klin. Wschr. **7**, 1347 (1928). — <sup>4</sup> Baló: Dtsch. Z. Nervenheilk. **102**, 275 (1928). — <sup>5</sup> Baló: Z. Neur. **134**, 71 (1931). — <sup>6</sup> Brickner: Arch. of Neur. **23**, 715 (1930). — <sup>7</sup> Brickner: Bull. Neur. Inst. New York **1**, 105 (1931). — <sup>8</sup> Brickner: Bull. Neur. Inst. New York **2**, 119 (1932). — <sup>9</sup> Claude: Encéphale **27**, 517 (1932).  
<sup>10</sup> Coriat: Amer. J. Physiol. **12**, 353 (1905). — <sup>11</sup> Crandall and Cherry: Arch. of Neur. **27**, 367 (1932). — <sup>12</sup> Crandall and Weil: Arch. of Neur. **29**, 1066 (1933). —  
<sup>13</sup> Czoniczer: Dtsch. Z. Nervenheilk. **104**, 286 (1928). — <sup>14</sup> Fiessinger et Clogne: Zit. Labbé et Fabrykant, Le Phosphore, Masson 81 (1933). — <sup>15</sup> Rivela Greco: Ann. Inst. Pasteur **51**, 265 (1933). — <sup>16</sup> Hallervorden u. Spatz: Arch. f. Psychiatr. **98**, 641 (1933). — <sup>17</sup> King, King u. Page: Hoppe-Seylers Z. **191**, 242 (1930). — <sup>18</sup> Kutscher u. Lohmann: Hoppe-Seylers Z. **39**, 317 (1903). — <sup>19</sup> Levene, Landsteiner and van der Scheer: J. of exper. Med. **46**, 197 (1927). — <sup>20</sup> Lohmann u. Jedrassik: Biochem. Z. **178**, 419 (1926). — <sup>21</sup> Page u. Schmidt: Hoppe-Seylers Z. **199**, 1 (1931). —  
<sup>22</sup> Pighini: Biochem. Z. **33**, 190 (1911). — <sup>23</sup> Plaut u. Rudy: Z. Immun.forsch. **73**, 385 (1931/32). — <sup>24</sup> Sachs u. Klopstock: Biochem. Z. **159**, 491 (1925). — <sup>25</sup> Simon: Hoppe-Seylers Z. **72**, 463 (1911).