

Aus dem Pathologischen Laboratorium, Shenley Hospital, Herts., England  
(Leiter: Dr. H. FLEISCHHACKER)

## Klinisch wichtige Laboratoriumsbefunde bei der idiopathischen Schizophrenie

Von  
**HANS H. FLEISCHHACKER**

(Eingegangen am 20. Mai 1960)

Laboratoriumsuntersuchungen zur Sicherung der Diagnose einer Krankheit sind im Prinzip entweder charakteristischer (typischer) oder spezifischer Natur.

1. *Charakteristische* Befunde sind solche, ohne die gewöhnlich eine Krankheit, besonders in diesem oder jenem Stadium, nicht verläuft: z.B. erhöhte Blutsenkung und Leukozytose mit Linkssverschiebung bei vielen Infektionen, oder Achlorhydrie bei der perniziösen Anämie. Da aber auch bei anderen Krankheiten die gleichen Befunde vorkommen können, so können diese nicht spezifisch sein. Beim Fehlen solcher typischen oder charakteristischen Laboratoriumsresultate wird sich der Kliniker fragen, ob seine Diagnose richtig ist, und falls er sie bestätigt, wird er versuchen, sich darüber klar zu werden, aus welchem Grunde die typischen Laboratoriumsresultate fehlen.

2. *Spezifisch* sind Befunde, wenn sie die Ätiologie oder eigene Natur einer bestimmten Erkrankung aufzeigen, also z.B. Resultate parasitärer, bakteriologischer, toxischer Natur, Immunitätsreaktion, manche histologischen Präparate (Tumoren etc.).

Das Laboratorium hat zu der Gruppe der sogenannten idiopathischen Schizophrenien bisher keinen spezifischen Beitrag geleistet. Das hängt damit zusammen, daß wir über die Pathogenese und Ätiologie dieser Krankheit (oder Krankheitsgruppe) nichts wissen. Wenn es dagegen an allgemein anerkannten *charakteristischen* Befunden zur Sicherung der Diagnose oder der Feststellung differentialdiagnostischer Zustände fehlt, so hat dies vielleicht Gründe, die beseitigt werden können, wenn man sich einmal gründlich über sie klar geworden ist, (daß diese Gründe sowohl für die wissenschaftliche Vorarbeit wie auch für die spätere praktische Anwendung gelten, ist klar). Es handelt sich dabei im wesentlichen um folgendes (einzelne oder in Kombination):

1. klinisch: die Uneinigkeit hinsichtlich der Symptomatologie der idiopathischen Schizophrenie im allgemeinen, und oft ungenügende klinisch differenzierende Untersuchungen im einzelnen; d.h. Unsicherheit in der Diagnose.

2. laboratoriumstechnisch: Untersuchungen z.B. mit Methoden, die technisch nicht genau genug geprüft worden sind oder die an Kranken ausgeführt werden, die in verschiedenartigen klinischen und metabolischen Zuständen sind. Dazu kommt noch sehr häufig eine ungenügende Anzahl von Kontrollen nicht nur der Zahl, sondern auch den Krankheitsgruppen nach. Es ergibt sich daraus, daß nicht selten klinisch und laboratoriumstechnisch die Grundbedingungen nicht erfüllt sind, die die Voraussetzung wissenschaftlich und praktisch typischer Resultate bilden.

ad 1. Obgleich die Begründer der klassischen Schizophrenielehre KRAEPELIN, BLEULER und KLEIST in bezug auf einige Symptome und ihre diagnostische Wichtigkeit nicht ganz einig waren, so haben sie doch eine Reihe von typischen Krankheitszeichen ausgearbeitet, ohne die die Diagnose nicht gestellt werden sollte.

Insbesondere KLEIST hat sich um die Einengung der Gruppe der idiopathischen Schizophrenie bemüht und auf die Wichtigkeit von „Randpsychosen“ und nicht typisch schizophrenen Reaktionen bei anderen Zuständen hingewiesen. Im Gegensatz dazu stehen die Bestrebungen, oder sollte man sagen die Fahrlässigkeit, die Diagnose Schizophrenie zu stellen, wenn immer eine Psychose nicht typisch organisch oder cycloid ist, wobei man es häufig auch nicht mit einer durchgehenden klinischen Untersuchung seelischer und körperlicher Art so genau nimmt oder die klinische Diagnose dem akademischen Psychologen überläßt. Daß die engste Zusammenarbeit zwischen dem Kliniker und Laboratorien verschiedenster Art nötig ist, um zu sicheren Resultaten zu kommen, ist eine Binsenwahrheit, die nur wenige beachten. Nach meinen Erfahrungen würde ich denken, daß etwa 30% der „üblichen“ Schizophreniediagnosen unberechtigt sind (wenn auch bei Frauen mit ihren stärkeren Affekten die Schizophrenie oft erst später entdeckt wird).

Was es für Laboratoriumsbefunde und ihre Interpretation bedeutet, wenn mindestens ein Drittel aller klinischen Diagnosen falsch sind, braucht nicht betont zu werden.

ad 2. Wenn nun noch der Biochemiker sich nicht klar macht, daß er für metabolische Untersuchungen (oder wenigstens für die meisten dieser Art) Standardbedingungen braucht und dem Kliniker nicht sagt, in welchem Zustand des Kranken sein Material entnommen werden soll, so muß das weiter zur Verwirrung beitragen.

Wenn aber umgekehrt vergleichbare Kranke unter den gleichen rigorosen klinischen und technischen Standardbedingungen untersucht werden, dann können sich Befunde ergeben, die mit Sicherheit negativ oder positiv sind.

Positive Befunde, selbst wenn sie in mancher Hinsicht nicht sehr weit von der Norm abweichen sollten, können trotzdem genügend zuverlässig und typisch sein, um entweder die Diagnose der idiopathischen Schizophrenie zu sichern oder abzulehnen oder den Weg zur Differentialdiagnose zu ermöglichen.

### Material und Methodik

In Frankfurt a.M. (früher) sowie in Shenley haben wir uns bemüht, die oben geforderten Bedingungen einzuhalten. Bei der klinischen Diagnose „idiopathische Schizophrenie“ mußten bei Ausschluß körperlich organischer Erkrankungen Parastörungen des Wollens, Fühlens, Denkens und Handelns (incl. der Bewegungen) vorhanden sein; nach Möglichkeit auch Halluzinationen besonders akustischer Natur und unsystematische paranoide Ideen. Als Kontrollen dienten, wenn immer möglich, Normale, körperlich gesunde Neurotiker und affektive Psychosen aller

Art, schizoide „Randpsychosen“, endogener und exogener Natur, andere symptomatische Psychosen und organisch cerebrale Erkrankungen auf vasculärer und parenchymatöser Grundlage. Zur Publikation bestimmte Untersuchungen wurden nach Möglichkeit blind ausgeführt. Bei dem Vergleich von klinischen und Laboratoriumsbefunden wurden Diagnose, Dauer und Stadium der Erkrankung, der jeweilige klinische Zustand und Medikamente berücksichtigt. Untersuchungen des Blutes erfolgten stets, des Liquors und des Urin nach Möglichkeit nüchtern, außer wenn erfahrungsgemäß nicht der geringste Zweifel daran bestand, daß diese Faktoren auf die Laboratoriumsbefunde keinen Einfluß hatten.

Im folgenden gebe ich eine Zusammenfassung der für die idiopathischen Schizophrenien typisch wichtigen positiven oder negativen Laboratoriumsbefunde, nach Möglichkeit mit Berücksichtigung differential-diagnostisch wichtiger Erkrankungen. Danach werde ich im zweiten Teil eine kritische Auswertung der Resultate hinsichtlich der Pathogenese und Ätiologie versuchen.

Die Befunde erstrecken sich auf Urin, Blutbild, Serum und Liquor.

### Ergebnisse

#### *Laboratoriumsbefunde bei Schizophrenen*

**Urin.** Spezifisches Gewicht, Zucker, Gallenfarbstoffe zeigen nichts Krankhaftes.

*Eiweiß* und *Sediment* sind meist normal. Jedoch gibt es eine nicht unbeträchtliche Anzahl von Urinen, auch von jungen, teils akuten, teils mehr chronischen Schizophrenen, bei denen sich (auch bei Männern) eine leichte Eiweiß- und Zellvermehrung findet; nicht selten sieht man auch einzelne hyaline Cylinder und Formen, die man wohl am besten als Cylinderfragmente bezeichnet. Diese Befunde haben wir schon vor vielen Jahren in Frankfurt a.M. erhoben und auch in Shenley kommen sie immer wieder vor. Klinische Zeichen einer Erkrankung der Harnwege oder einer sonstigen körperlichen Erkrankung bestehen nicht. Wir haben diese Beobachtungen leider erst in allerletzter Zeit beachtet, und ich kann vorläufig nicht sagen, ob sie mit den manchmal vorhandenen, später zu erwähnenden Abendtemperaturen oder gelegentlichen gerade noch normalen Blutbildern und Senkungen einen Zusammenhang haben.

Versuche mit *Vitamin C*-Belastungen haben mehrfach gezeigt, daß chronische Schizophrene, im Vergleich mit unter denselben Bedingungen untersuchten anderen Patienten derselben Krankenabteilung im Frühjahr eine leichte Verminderung haben (**FLEISCHHACKER u. LANE 1944**, unpubliziert).

*Glyoxylic Acid Reaktion* („GAR“). Diese Reaktion, die übrigens nicht notwendigerweise auf der Anwesenheit der Glyoxylic acid beruht, ist wie **RIEGELHAUPT (1956)** kürzlich beschrieb, sehr häufig positiv bei idiopathischen Schizophrenen. Allerdings hat sich später herausgestellt, [**FLEISCHHACKER u. LANCASTER (1958)**; **VELAK u. VALENTOWA**], daß sie auch bei verschiedenen „körperlichen“ Erkrankungen positiv ist, in der Regel gleichzeitig mit toxischen Urinen (siehe unten). Die Reaktion ist

negativ in Urinen körperlich gesunder Normaler, Neurosen, affektiver Erkrankungen und Randpsychosen. Es ist uns bisher nicht gegückt, im Serum oder Liquor eine positive Reaktion zu erhalten, was allerdings mit unzureichender Technik zusammenhängen könnte. Die biochemische Bedeutung der Reaktion ist bisher nicht klar [FLEISCHHACKER u. Mitarb. (1957, 1958, 1959)].

*Uringiftigkeit.* Die Giftigkeit des Urins gegen tierische und pflanzliche Organismen ist im Laufe der letzten 50 oder 60 Jahre von einer Reihe von Autoren beschrieben und von uns bestätigt worden (FLEISCHHACKER, LANCASTER u. WHEELER). Diese Giftwirkung, zumindestens auf das Wachstum von Hefezellen, ist im großen ganzen nicht vorhanden bei Personen, die GAR negative Urine ausscheiden, während GAR positive Urine meistens toxisch sind. Die Giftigkeit (gegen Hefe) ist unabhängig von Barbituraten und Paraldehyd in den üblichen Dosen. Dagegen können körperliche Erkrankungen, sogar ein schwerer Schnupfen oder eine leichte Influenza, zu GAR positiven und giftigen Urinen führen (Einzelheiten siehe FLEISCHHACKER, LANCASTER u. WHEELER).

Idiopathische Schizophrene und sehr viele verschiedenartige organische Hirnkranken haben in der Regel hefegiftige Urine. Doch gibt es Ausnahmen: akut erregte und sehr chronische „inaktive“ idiopathische Schizophrene können ungiftige und GAR negative Urine produzieren. Die Ursache und das Wesen der Giftigkeit sind ungeklärt.

*Papierchromatographie.* Diese Untersuchungen sind noch im Anfang. Die Befunde in der Literatur sind widersprüchsvoll, was nicht nur auf nicht standardisierten klinischen und diagnostischen Bedingungen beruht, sondern auch auf nicht standardisierten technischen Versuchs-anordnungen. Es besteht wohl bei Schizophrenen eine erhöhte Ausscheidung aromatischer Produkte (siehe BUSCAINO; McGEER 1958) und besonders einiger Indolkörper (CURZON, RODNIGHT u. AVIS; FLEISCH-HACKER u. LANCASTER 1959), aber vorläufig möchte ich diesen sich z.T. widersprechenden Befunden keine zu große Bedeutung beimessen. Auch zwischen Chromatographie für Indole und GAR positiven oder negativen Urinen hat sich vorläufig keine Beziehung herstellen lassen (FLEISCH-HACKER u. LANCASTER 1959). Wahrscheinlich werden klinisch und technisch besser standardisierte und mehr spezifische quantitative Untersuchungen übereinstimmende Resultate ergeben.

**Blut.** Das rote Blutbild ist bei den idiopathischen Schizophrenien normal. Differential diagnostisch wichtig sind paranoid-halluzinatorische Psychosen infolge makrocytärer Anämien. Das weiße Blutbild ist praktisch normal, außer einer leichten Neigung zu Lympho- und Monocytose, die im Frühjahr und Herbst verstärkt ist. Eine regelmäßige eindeutige Erhöhung oder Verminderung der Eosinophilen haben wir weder in

relativen noch absoluten Zählungen bestätigen können. Es ist anzunehmen, daß bei Abweichungen sekundäre Faktoren zugrunde liegen (u. a. Tranquillizer Behandlung).

Die Blutsenkung ist bei einwandfreier Technik normal. Eine erhöhte Blutsenkung [d.h. Nüchtern-Werte, von mehr als 5 mm bei Männern und mehr als 6 mm bei Frauen in der 1. Std (WESTERGREEN)] deutet auf eine interkurrente Erkrankung hin, und auf die Notwendigkeit, sie zu beseitigen, besonders wenn Insulinbehandlung beabsichtigt ist. Eine erhöhte Blutsenkung, genauso wie eine Pathologie des Blutbildes, kann aber auch Zeichen einer symptomatischen schizoiden Erkrankung sein oder von Tranquillizern.

Der *Blutzucker* ist im wesentlichen innerhalb normaler Grenzen. Leichte Abweichungen und Unterschiede bei Zucker- und Insulinbelastungskurven hängen gewöhnlich mit dem Konstitutionstyp des Kranken oder sekundären Symptomen zusammen. Diabetische und hypoglykämische Psychosen bilden im ganzen keine differential diagnostischen Probleme, wohl aber manche Fälle von gestörten Nebennierenfunktionen.

*Rest-N* und *Blutharnstoff*. Die Nüchtern-Werte sind bei idiopathischen Schizophrenien normal. Deutliche Erhöhungen, wenn auch keine Urämiewerte, finden sich nicht selten bei Hypertonien und Arteriosklerosen, und es ist wichtig, bei Schizophrenien des mittleren Lebensalters an derartige Komplikationen zu denken. Umgekehrt können allgemeine diffuse Gefäßerkrankungen des Gehirns gelegentlich schizophreneide Syndrome verursachen.

*Elektrolyte* (Na, K, Ca, Cu): diese sind in der Regel innerhalb der normalen Grenzen. Bei Hypokalzämie sollte man an eine tetanoide Ätiologie denken; bei Störungen von Na und K an Erkrankungen der Nebenniere oder der Hypophyse. Der Kupferspiegel ist nach HEILMEYER und seiner Schule leicht erhöht.

*Cholesterin*, wenn unter rigorosen Bedingungen untersucht (nüchtern, und bei Frauen nicht in der Zeit der Menstruation) ist bei unkomplizierten idiopathischen Schizophrenien innerhalb normaler Grenzen [150 bis 210 ( $\pm$  5) mg-%] (FLEISCHACKER u. BULLOCK). Die Schwankungen erheblicher Art bei der echten Gjessingschen Katatonie sind wohl bekannt. Wir haben allerdings bei fluktuiierenden echten Katatonien gelegentlich auch geringgradige Schwankungen des Cholesterinspiegels mit leicht pathologischer Erhöhung gesehen. Sehr wichtig ist die Cholesterinerhöhung bei Puerperalpsychosen, besonders mit depressiv-ratlosen paranoiden Symptomen, die oft als puerperale Schizophrenien diagnostiziert werden (BULLOCK, CLANCEY u. FLEISCHACKER) und außerdem bei der nicht unerheblichen Gruppe periklimakterischer paranoid-halluzinatorischen Psychosen mit gut erhaltenener Persönlichkeit,

die in England als Paraphrenien bezeichnet werden. Es handelt sich hierbei häufig um Fälle von periklimakterischem Myxödem, die nicht selten auf Thyreoidea gut reagieren. Es wäre interessant festzustellen, ob KLEISTS Involutionsparanoia zu dieser Gruppe gehört.

#### *Störungen der Leberfunktion*

*Bilirubin.* Nach meiner Erfahrung in Frankfurt a. M. und Shenley ist diese Substanz bei unkomplizierten idiopathischen Schizophrenien im Serum in normalen Mengen vorhanden. Bei deutlicher Erhöhung handelt es sich entweder um endogene Randpsychosen oder um symptomatische Schizophrenien, oder — immer häufiger — um unerwünschte Nebenwirkung von „Tranquillizern“.

Die *Phosphatasen* und (entgegen BUSCAINO 1957) *Transaminasen* sind bei unkomplizierten Schizophrenien ebenfalls völlig normal (FLEISCHHACKER u. LANCASTER unveröffentlicht).

*Hippursäuretest* und ähnliche Reaktionen: Diese Reaktion ist bei Schizophrenen sehr häufig gestört. Die Untersuchung GEORGIS und seiner Mitarb. sind so bekannt, daß ich darauf nicht weiter einzugehen brauche. Weniger allgemein bekannt ist, daß die Reaktion im höheren Lebensalter leicht und bei Psychosen des höheren Lebensalters erheblich pathologisch sein kann (STERN u. Mitarb.). Interessant ist auch, daß nach FABISCH u. FELLNER der Quicktest durch Elektroschock beeinflußt wird [im Gegensatz zum Albumin-Globulin-Quotienten im Liquor (FLEISCHHACKER 1945)].

Der *Albumin-Globulin (A/G)-Quotient* ist bei der idiopathischen Schizophrenie — mit Ausnahme in der Remission und in dem zum Stillstand gekommenen Prozeß — ganz regelmäßig vermindert. Dies läßt sich am einfachsten zeigen mit meiner Modifikation der Takata-Ucko-Reaktion, (BULLOCK, CLANCEY u. FLEISCHHACKER), nicht ganz so regelmäßig mit dem Kunkel-Test, ziemlich regelmäßig wieder mit Papier-elektrophorese. Die Thymolreaktion liegt meistens an der oberen Grenze des Normalen (2), Werte über 2,5 sieht man weniger regelmäßig.

Diese Erniedrigung des A/G-Quotienten beruht auf einer Erhöhung der  $\gamma$ -Globuline. Sie ist nach meinen Erfahrungen der regelmäßigste Befund, und ohne einen positiven modifizierten Takata-Ucko-Test (MTUT) im Serum und Liquor, und häufig eine leichte Erhöhung der Liquorzellen, ist die Diagnose einer aktiven idiopathischen Schizophrenie recht zweifelhaft. Interkurrente Infektionen müssen natürlich ausgeschlossen werden; wichtig ist auch, daß die Takata-Reaktion im Serum und Liquor bei Epilepsie häufig leicht positiv ist (FLEISCHHACKER, LANCASTER u. WHEELER).

**Liquor.** Spezifisches Gewicht, Chloride, Calcium, Zucker sind normal.

**Zellen.** Bei exakten Untersuchungsbedingungen enthält ein normaler Liquor nicht mehr als  $\frac{3}{3}$  Zellen;  $\frac{4}{3} - \frac{5}{3}$  Zellen sind wahrscheinlich schon leicht pathologisch. Die Zellen bei akuten und subchronischen idiopathischen Schizophrenien liegen immer an der oberen Grenze, oder sind deutlich leicht erhöht.

**Eiweiß.** a) Das Gesamteiweiß (normale obere Grenze: 23—25 mg-%) ist bei Schizophrenen praktisch immer erhöht. Werte von 30—40 mg-% sind gar nicht selten, und werden unserer Erfahrung nach nicht nur bei erregten Katatonen, sondern auch bei erregten paranoiden Schizophrenien gesehen.

b) Albumin-Globulin-Quotient: dieser ist bei aktiven idiopathischen Schizophrenien ganz regelmäßig erniedrigt, wie bei genauem Ablesen der Nonne-, Goldsol- und modifizierten Takata-Reaktion (FLEISCHHACKER 1943, 1945, 1959) gezeigt werden kann.

Eine leicht pathologische Goldsolreaktion bei Schizophrenen ist zuerst von GOLANT-RATNER demonstriert worden. Wir selbst haben dies und die leichte Trübung der Nonnereaktion bereits 1927 in Frankfurt a.M. beobachtet, leider ohne diesen Befunden damals irgendwelche Bedeutung beizulegen. 1928 haben KAFKA-SAMSON die Globulin- und 1933 NEEL u. Mitarb. (siehe ASKGAAARD) die Eiweißerhöhung demonstriert. Dann folgen die oben genannten eigenen Untersuchungen. 1952 ist die Globulinvermehrung von Prof. MARRACK mit immunochemischen Methoden bestätigt worden; er stellte auch fest, daß es sich im wesentlichen um eine Erhöhung der  $\gamma$ -Globuline handelte (FLEISCHHACKER 1953). Es ist nicht sehr wahrscheinlich, daß die Globulinerhöhung im Liquor eine direkte Folge der entsprechenden Störung im Blut ist.

**Blut-Liquorschranke.** Entsprechende Untersuchungen, besonders mit der Walterschen Brommethode, haben heute wohl nur noch ein historisches Interesse. Nach Standardisierung der Technik konnte eine verminderte Schrankenfunktion bei der Schizophrenie nicht mehr regelmäßig nachgewiesen werden (FLEISCHHACKER u. SCHEIDERER 1928, 1929).

Obgleich die Zell- und Eiweißbefunde mit besonderer Berücksichtigung der Takatazeitzurve (FLEISCHHACKER 1945) so regelmäßig sind, daß ein völlig normaler oder ein andersartig veränderter Liquor gegen die Diagnose einer aktiven idiopathischen Schizophrenie spricht, sind auch diese Befunde nur typisch oder charakteristisch und nicht spezifisch. Ähnliche Liquorsymptome haben wir bei behandelter progressiver Paralyse, bei multipler Sklerose, auch gelegentlich bei Epilepsie und bei Hypertension gesehen (die senilen und, nicht selten, arteriosklerotischen Psychosen haben öfter einen erhöhten Albumin-Globulin-Quotienten).

**Zusammenfassend** läßt sich sagen: die für die aktiven idiopathischen Schizophrenien charakteristischen Befunde sind in erster Linie die

*Erhöhung der  $\gamma$ -Globuline im Blut und Liquor*, in diesem gleichzeitig mit einer leichten Zellvermehrung, und in zweiter Linie *Giftigkeit des Urins mit positiver GAR* (vorausgesetzt, daß der Patient sonst keine Zeichen einer körperlichen Erkrankung hat). Bei Abwesenheit dieser Befunde, und besonders, wenn keine Umstände vorhanden sind, die eine befriedigende Erklärung geben, sollte die Diagnose idiopathische Schizophrenie noch einmal überprüft werden. Gleiche oder ähnliche Resultate haben wir sonst nur bei Epilepsie und bei Erkrankungen körperlicher Natur beobachtet, was die Auffassung derjenigen bestätigt, die in der idiopathischen Schizophrenie einen primären organischen oder organisch bedingten Prozeß sehen. Aber was ist dessen Wesen und Ursache?

### Deutung der Ergebnisse

Wenn man versucht, die obigen Befunde zu deuten, so fallen direkte ätiologische Betrachtungen fort, denn die Befunde sind eben nur typisch oder charakteristisch. Da die Erniedrigung des Albumin-Globulin-Quotienten die regelmäßige Störung ist, durch die die aktive idiopathische Schizophrenie, vielleicht mit Ausnahme einer Reihe von Epilepsien, sich von anderen endogenen Psychosen und Neurosen, aber auch oft von anderen organischen Gehirnerkrankungen unterscheidet, so muß man sich in erster Linie mit dieser Veränderung beschäftigen. Theoretisch kann die Abnormalität des A/G-Quotienten entstehen:

1. als Folge einer schizoiden (allgemeinen und cerebralnen) Konstitution,
2. als Folge der Lokalisation des schizophrenen Prozesses im CNS,
3. als Folge des Prozesses, der die Schizophrenie herbeiführt.

ad 1. Die von KRETSCHMER und seiner Schule herausgearbeiteten anatomisch-physiologischen Kennzeichen sind genugsam bekannt, auch daß die Schädelform im Gegensatz zur Körperform uncharakteristisch ist. Dasselbe gilt von der Gehirnform; dagegen unterscheidet sich möglicherweise der Windungstypus des schizoiden von dem cycloiden Gehirn dadurch, daß das schizoide Gehirn weniger ausgesprochen links- und mehr doppelhemispherisch-dominant ist als das cycloide (FLEISCHHACKER 1954). Es ist aber höchst unwahrscheinlich, daß diese konstitutionellen Faktoren allein die in Frage kommenden Stoffwechselstörungen bedingen: Körperflüssigkeiten schizoider Neurotiker zeigen keine abnormen Reaktionen.

ad 2. Die Frage, wieweit die metabolischen Störungen sekundär eine Folge der Lokalisation des schizophrenen Hirnprozesses sind, ist zur Zeit nicht mit Sicherheit zu beantworten;

Das Gehirn eines idiopathischen Schizophrenen zeigt schon makroskopisch eine leichte Atrophie. Diese erscheint im luftencephalographischen Bild (HUBER) und sie ist von Chirurgen, die Leukotomien ausführten,

mehrfach beobachtet worden (siehe A. MAYER). Sie ist auch auf dem Sektionstisch unverkennbar, wenn man die Gehirne sorgfältig mit denen von unkomplizierten Neurosen oder Cycloiden vergleicht.

In den Streit, wie weit die den makroskopischen Atrophien zugrunde liegenden mikroskopischen Störungen nur „konstitutionell“ oder auch exogen bedingt sind, möchte ich mich nicht hineinmischen, doch erscheint mir ALZHEIMERS Hinweis auf toxische Vorgänge sehr beachtenswert. Die Frage ist jedoch für das Problem einer cerebrogenen bedingten Albumin-Globulinstörung unwichtig, da es sich hier darum handelt, festzustellen, ob die *Lokalisation* des Prozesses in bestimmten Hirnteilen die  $\gamma$ -Globulinerhöhung erklären könnte. Eine solche cerebrale Störung sollte unseren bisherigen Kenntnissen nach in erster Linie im Hypothalamus zu suchen sein. Dafür fehlt aber anatomisch für die Schizophrenie nach C., und O. VOCT u. W. WAHREN entgegen anderen Autoren der Beweis, wie überhaupt auch „klinisch“ die Frage von Hypothalamus und Globulinspiegel und Immunität noch nicht geklärt ist. Nun gibt es allerdings noch sehr viel andere bei der Schizophrenie erkrankte corticale und subcorticale Gehirnteile, die direkt oder indirekt mit vegetativen und Stoffwechselvorgängen zu tun haben. Doch sind solche Regionen, und auch der Hypothalamus, bei organischen Psychosen vasculärer und degenerativer Natur sehr häufig und stärker als bei der Schizophrenie befallen, und trotzdem ist eine Erhöhung der  $\gamma$ -Globuline besonders im Blut solcher organischer Kranker sehr viel seltener.

Nach all diesem kann zwar eine cerebral bedingte Störung des Albumin-Globulin-Quotienten bei der Schizophrenie nicht ausgeschlossen werden, ist aber meiner Ansicht nach nicht sehr wahrscheinlich. Für die Entstehung der Uringiftigkeit und positiver GAR ist eine cerebrale Mitbeteiligung weniger leicht abzulehnen, da sich diese Befunde sehr häufig bei organischen Hirnkranken nachweisen lassen. Doch sind bei solchen Kranken gleichzeitig vasculäre oder atrophische Veränderungen an der Leber, den Nieren und dem Magen-Darmkanal so gut wie immer vorhanden, so daß auch hier eine periphere Genese wahrscheinlich ist. Die wichtige Frage, ob die  $\gamma$ -Globulinerhöhung eine Folge des schizophre-  
nen Hirnprozesses *an sich* ist, ist zur Zeit nicht zu beurteilen.

3. Nach all dem Gesagten erscheint es am wahrscheinlichsten, daß die  $\gamma$ -Globulinvermehrung (und wohl auch die positive GA-Reaktion und Uringiftigkeit) ein Ausdruck des Prozesses ist, der zur Schizophrenie führt: d. h. einer extra-cerebralen, vielleicht sogar völlig exogenen Störung. Daß sehr viele idiopathische Schizophrenien in Krankheitsbeginn und Verlauf mit anderen sogenannten konstitutionellen oder hereditären Degenerationen des C.N.S. nicht übereinstimmen, habe ich an anderer Stelle betont (FLEISCHACKER, LANCASTER u. WHEELER) und auf klinische Gründe für extra-cerebrale Einflüsse hingewiesen.

Nimmt man an, die  $\gamma$ -Globulinerhöhung sei Ausdruck des die Schizophrenie auslösenden Prozesses, so gibt es im Prinzip für ihr Zustandekommen zwei Möglichkeiten:

a) es besteht eine Noxe, die Gehirn und *unabhängig* davon, den Eiweißstoffwechsel beeinflußt,

b) oder es besteht ein mit  $\gamma$ -Globulinerhöhung verbundener Prozeß oder eine Organerkrankung, die dann zur Auslösung des schizophrenen Gehirnprozesses führt. Hierbei kommen in Betracht Nebennierenrinde, Leber und Erkrankungen, die zu erhöhter Immunkörperbildung führen.

ad a) Folge einer Noxe, die nicht nur das Gehirn, sondern auch am Eiweißstoffwechsel beteiligte Systeme ergreift: z.B. führen eine ganze Reihe der modernen Drogen, Tranquillizer usw. nicht selten zu einer Störung des Leber-Gallenweg-Apparates, B.S.R. und auch der für die Bildung der weißen Blutkörper verantwortlichen Systeme. Es kommt hierbei allerdings nicht zu einer Vermehrung, sondern eher zu einer Verminderung der Globuline: aber die Analogie für die Schizophrenie besteht. Wir sind dabei, dieser Frage nachzugehen.

Die Frage toxischer Prozesse bei der Schizophrenie, ursprünglich von BOUCHARD, später von H. BERGER angeregt, ist seit dem Anfang des Jahrhunderts nicht zur Ruhe gekommen (zitiert nach MC GEER E. und P. 1959); sie wird zur Zeit an sehr vielen Stellen bearbeitet (siehe z.B. Kongreßbericht d. II. Intern. Kongresses für Psychiatrie, Zürich 1957; Vol. II, Symposium Mall-Georgi, auch MC GEER, E. und P.), so daß ich im Rahmen dieser Arbeit nicht näher auf dieses Problem einzugehen brauche und mich auf einige kurze Bemerkungen beschränken kann. Z.B. bin ich mit BLEULER u. SANO der Ansicht, daß die sog. „Halluzinogene“ keine schizophrenie-ähnlichen Zustände hervorrufen, sondern toxische Bilder im Sinne BONHOEFFERS. Andererseits denke ich, und wohl auch andere Autoren, bei der Benutzung des Wortes „toxisch“ im weiteren Sinne an hirnschädliche metabolische Vorgänge, die psychotische Bilder direkt oder indirekt auslösen, ohne notwendigerweise das „Bewußtsein“ und visuelle Systeme zu beeinflussen.

Hinsichtlich einer Mehrausscheidung der zur Zeit viel diskutierten vom Tryptophan abstammenden Indol-Bausteine enthaltende Substanzen, die eine „Gehirnvergiftung“ hervorrufen könnten (evtl. mit Störung von Vitamin B<sub>1</sub> und B<sub>6</sub>), sind bisher die Resultate papierchromatographischer Arbeiten widersprechend. Leider haben auch eigene Untersuchungen vorläufig nicht weitergeführt. (FLEISCHHACKER u. LANCASTER 1959), und es war eine besondere Enttäuschung, daß die positive GAR, die gewöhnlich im Sinne einer Mehrausscheidung von Indolkörpern gedeutet wird, in keinem Zusammenhang mit den papierchromatographischen Resultaten steht. Die Befunde über gestörten Serotonin-Stoffwechsel sind widersprechend, und die Behauptung bisher unbewiesen (z.B. FELDSTEIN u. HOAGLAND).

ad b) Die  $\gamma$ -Globulinerhöhung ist Ausdruck einer mehr allgemeinen oder Organerkrankung, die zur Auslösung des schizophrenen Gehirnprozesses führt.

Daß bei der Schizophrenie eine funktionelle direkte oder indirekte (Hypophyse) Erkrankung des Nebennierenrindensystems die Erhöhung der  $\gamma$ -Globuline verursacht, ist wenig wahrscheinlich; solche Dysfunktionen sind nicht regelmäßig nachzuweisen; sie müssen also als sekundär angesehen werden. Andererseits zeigen körpersunde Neurotiker keine Erhöhung der  $\gamma$ -Globuline, obschon für sie Störungen der Nebennieren-Rinden-Funktion behauptet worden sind.

*Leber.* Daß Leberfunktionen gestört sind, ist besonders im Hinblick auf die systematischen Untersuchungen der Arbeiten der Baruk- und Georgi-Schulen kaum

zu bestreiten, und die Erniedrigung des A/G-Quotienten könnte damit zusammenhängen. Daß außer Serum-Bilirubin — und Phosphatase — auch die Transaminasenwerte normal sind (entgegen den Befunden BUSCAINOS), spricht nicht notwendigerweise gegen gestörte Leberfunktion. Bilirubin und alkalische Phosphatase sind erhöht beim hepato-cellulären Icterus, und dasselbe scheint bei unseren Befunden und manchem, was man in der Literatur liest, auch im wesentlichen für die Transaminasen zu gelten. Über den Ursprung und die Bedeutung der Abnormalitäten bei der Schizophrenie wissen wir aber noch nichts Sichereres. Die Hypothese, daß die Globulinerhöhung Folge *vasculär* bedingter Leberfunktions-Störungen sei, wie auch die Schizophrenie überhaupt, konnte durch eigene Untersuchungen an Schizophrenen, organischen Psychosen und Normalen (mit peripheren und zentralen Gefäßstörungen) und verschiedenartigen Bestimmungen des A/G-Quotienten nicht bestätigt werden (FLEISCHHACKER 1953). Der Hippursäure (Quick)-Test, der von vielen Autoren benutzt wurde, ist nach FABISCH u. FELLNER durch Elektro-shock beeinflußbar. Auch Erkrankungen des Rückenmarks im Bereich von L6—L10 sollen den Leberstoffwechsel beeinflussen. Es können also, selbst wenn es für die Schizophrenie unwahrscheinlich ist, zentralnervöse Einflüsse auf die Leberfunktion nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, so daß die beobachteten Befunde sekundärer Natur sein könnten.

Dazu ist noch zu bedenken, daß Psychosen bei Lebererkrankungen, und nicht nur vor und im Koma, im großen ganzen nicht schizophrenie-ähnlich sind.

Die pathogene Bedeutung der nachweisbaren gestörten Leberfunktion, ist also zur Zeit noch ungesichert. Es ist zu hoffen, daß die Arbeiten von BARUK u. GEORGI und seiner Schule bald eine Klärung bringen werden.

Wir kommen nun zu der letzten Möglichkeit: Die Vermehrung der  $\gamma$ -Globuline im Serum und Liquor ist der Ausdruck einer Störung der Systeme, die mit Immunkörperproduktion zu tun haben.

Dies ist an sich in bezug auf Erhöhung der  $\gamma$ -Globuline die wahrscheinlichste Erklärung, da die  $\gamma$ -Erhöhung bei derartigen Vorgängen am häufigsten und deutlichsten auftritt. Die vor allem in Betracht kommenden Krankheitsprozesse sind Allergie und Infektion. Beide Erkrankungsarten gehen einher mit Erscheinungen am Gefäßapparat, die sich jedoch nicht im Gehirn idiopathischer Schizophrener finden. Man müßte daher annehmen, daß die genannten pathologischen Vorgänge zu Stoffwechselstörungen führen, die dann „toxisch“ auf das schizoid prädisponierte Gehirn wirken. Für das Vorkommen einer Allergie fehlen bisher jede Anhaltspunkte. Wir kommen damit zu der Hypothese entzündlicher Vorgänge, wie sie vor allem von BUSCAINO, BARUK, REITER, PICKWORTH und ROSENOW vertreten werden. Beweisen kann man sie nur, wenn man den Erreger oder durch ihn ausgelöste spezifische Reaktionen aufzeigt.

Zunächst wird man fragen, ob bei der idiopathischen Schizophrenie überhaupt irgendwelche klinischen Zeichen bestehen, die auf eine Infektion, höchstwahrscheinlich chronischer Art, hinweisen. Bei genauer Erhebung der Vorgesichte fällt auf, daß Schizophrene anscheinend recht oft Infektionen durchgemacht haben (infolge ihres Konstitutionstypus? BULLOCK, CLANCEY u. FLEISCHHACKER.) Bei genauer Temperaturmessung sind bei mehr akuten Kranken kleine Zacken nicht selten

(nicht nur bei GJESSINGS periodischer Katatonie). Wieweit die abendlichen oder nächtlichen leichten hypoglykämischen Temperaturerhöhungen bei Insulinbehandelten sich besonders finden bei Patienten mit vorherigen gelegentlichen Temperaturzaeken oder gerade noch normalen Blutsenkungen oder Leukocytenwerten, kann ich zur Zeit nicht sagen. Umgekehrt bemerkst man immer wieder, wie selten chronisch Schizophrene an Erkältungskrankheiten leiden. Man könnte all dies allerdings als „*hirnstamm*“ bedingt ansehen, entsprechend der Tatsache, daß *chronische* Schizophrene, ähnlich wie viele organisch Gehirnkranke, nicht selten auf schwere Infekte mit nur geringer oder fehlender Temperaturerhöhung reagieren.

Daß GA positive und hefe-toxische Urine bei Infektionen vorkommen, kann doppeldeutig gewertet werden. Dasselbe gilt besonders beim Fehlen genügender Kontrollen für die Beurteilung der Giftwirkung aller Körperflüssigkeiten auf pflanzliche, tierische und menschliche Substrate (siehe außer unseren Beobachtungen z.B. die von GAMPER und BARUK, welche die toxische Wirkung von Körperflüssigkeiten auch bei anderen körperlichen Erkrankungen zeigen).

Die Ansicht, daß der idiopathischen Schizophrenie spezifische Infektionen zugrunde liegen, findet sich gelegentlich in der Literatur. PAPEZ' Behauptungen einer zooiden Infektion haben der Kritik nicht standgehalten (FLEISCHHACKER 1955; DAVID). Dr. CATHIE (Hosp. f. Children, Great Ormond Str. London) hat freundlicherweise, auf meine Veranlassung hin, zwölf einwandfreie Schizophrene auf Toxoplasmose untersucht; der Prozentsatz positiver Reaktionen entsprach der Bevölkerung im ganzen (FLEISCHHACKER, LANCASTER u. WHEELER). PICKWORTH hatte an größerem Material gezeigt, daß sehr viele Schizophrene, aber auch andere organisch Kranke, häufig an Nebenhöhlenentzündungen leiden. Wir haben dies an kleinerem Material mit vielen Kontrollen nachgeprüft, aber keinen regelmäßigen Zusammenhang mit der  $\gamma$ -Globulinerhöhung gefunden (FLEISCHHACKER 1953). Im Zusammenhang mit den Pickworthschen Behauptungen wären die Rosenowschen Untersuchungen über spezifische  $\alpha$ -Streptokokken-Antibodyreaktionen bei Schizophrenen und Epileptikern zu nennen. BERING glaubte für Epileptiker die Befunde ROSENOWS bestätigt zu haben. Wir haben mit vielen verschiedenartigen Kontrollen keine wesentlichen Unterschiede in den Reaktionen zwischen Epileptikern und Schizophrenen (und ab und zu auch anderen Erkrankungen) nachweisen können; doch war es bemerkenswert, daß Epileptiker und Schizophrene deutlich häufiger positive Reaktionen gaben als Neurotiker und Normale (GURASSA u. FLEISCHHACKER). Ich möchte infolgedessen die Behauptungen PICKWORTHS und ROSENOWS noch nicht völlig zurückweisen.

In den letzten Jahren haben wir uns der für eine infektiös-toxische Pathogenese wohl naheliegendsten und auch ältesten Hypothese zugewandt: dem Darmkanal. Unsere bisherigen Untersuchungen sprechen bisher nicht gerade gegen einen solchen Ursprung, doch sind wir von einem wirklichen Beweis noch sehr weit entfernt. Manche Befunde, wie das erhöhte Vorkommen von Non-lactose-fermentierenden Bakterien, bei „idiopathischen“ Schizophrenen, und ähnlich bei organischen Erkrankungen, könnte mit der bei solchen Patienten häufigen Verstopfung zusammenhängen. Von Diarrhöen, eventuell lange vor Ausbruch der Erkrankung, ist nichts bekannt, doch werden entsprechende Fragen gewöhnlich bei Erhebung der Vorgeschichte nicht gestellt. Andererseits können ursprünglich vom Darm ausgehende Infektionen auch symptomlos verlaufen. Die Frage toxicischer Colibacillen-Infektion an den Harnwegen ist besonders von BARUK aufgeworfen worden; russische Forscher sollen erhöhte Coliagglutinationen bei Schizophrenen vorgefunden haben; auch wir haben dies bei einer kleinen Anzahl von Schizophrenen gesehen, doch sind die Versuche noch ganz im Anfang.

Ich habe mehrfach erwähnt, daß eine Reihe Epileptiker ähnliche, manchmal sogar gleiche Eiweißstörungen gezeigt haben, wie idiopathische Schizophrene. Ich bin darauf nicht näher eingegangen, weil, abgesehen von einigen technischen Fragen, das Problem der idiopathischen Epilepsien ebenfalls sehr kompliziert ist; eine Erörterung würde die Spekulation nur vermehren, ohne im Augenblick zu einer Lösung des Problems beizutragen. Doch ist zu hoffen, daß die Erkenntnis der Natur der Globulinerhöhung bei der idiopathischen Schizophrenie eine Klärung dieses Phänomens bei der Epilepsie einleiten wird.

### Zusammenfassung

Wenn man die Körperflüssigkeiten echt idiopathischer, aktiver, körpersunder Schizophrener unter rigorosen klinischen und laboratoriumstechnischen Standardbedingungen untersucht, so erhält man Befunde, die zwar für die Gruppe der idiopathischen Schizophrenien nicht spezifisch, aber doch typisch und charakteristisch genug sind, um die klinische Diagnose zu sichern.

Diese Befunde sind:

1. *Urin.* Giftigkeit gegenüber Mikro- und Makroorganismen und, außer bei sehr akuten Fällen, eine positive Glyoxylic acid Reaktion (GAR).
2. *Serum.* Eine leichte Erhöhung der  $\gamma$ -Globuline.
3. *Liquor.* Eine leichte Erhöhung des Gesamteiweißes, vor allem infolge einer Vermehrung der  $\gamma$ -Globuline, und eine leichte Zunahme der Zellen.

Abwesenheit dieser Befunde oder pathologische Ergebnisse, die im Serum und Liquor weit über die verhältnismäßig geringen Störungen der Eiweißfraktionen hinausgehen, sprechen gegen eine idiopathische Schizophrenie, und Diagnose und Behandlung sollten unter solchen Umständen noch einmal überprüft werden. Nicht so häufige, aber doch interessante Befunde und differential-diagnostisch wichtige Abweichungen in den drei Körperflüssigkeiten werden besprochen.

Da die im Urin Schizophrener vorhandenen pathologischen Befunde oft auch bei allgemeinen Körpererkrankungen und organischen Krankheiten des CNS. vorhanden sind, so wird die Erhöhung der  $\gamma$ -Globuline im Serum und Liquor als der für die Schizophrenie charakteristischste typische Befund angesehen. Die Erkenntnis der Pathogenese dieser Veränderung sollte uns der Ätiologie (den Ätiologien?) der idiopathischen Schizophrenie näher bringen. Die folgenden Hypothesen werden im Zusammenhang mit der in Frage kommenden Literatur erläutert:

1. Die Störung ist eine Folge der schizoiden Konstitution.

Dies ist recht unwahrscheinlich, da schizoide „Normale“, Neurotiker und Psychopathen, wenn sie körpergesund sind, normale Eiweißverhältnisse haben (auch die Urine sind nicht toxisch und die GAR. ist negativ).

2. Die Störung ist eine Folge der Lokalisation des schizophrenen Prozesses in cerebralen stoffwechsel-regulierenden Systemen. Dies ist eher möglich, aber nicht sehr wahrscheinlich, da bei grob organischen Psychosen sehr häufig anatomisch nachweisbare Hirnveränderungen in den entsprechenden Regionen vorhanden sind, ohne daß die charakteristische  $\gamma$ -Globulinvermehrung häufig genug gefunden wird, um diese Hypothese zu stützen.

3. Die Störung ist eine Folge des cerebralen schizophrenen Prozesses an sich. Dieses Problem ist vorläufig nicht einmal diskutabel, da die Art des Prozesses ungeklärt ist.

4. Die Erhöhung der  $\gamma$ -Globuline in Serum und Liquor ist der Ausdruck einer vermehrten Immunkörperbildung. Dies erscheint als die zur Zeit am wenigsten unwahrscheinliche Hypothese, und Versuche sind im Gange, sie zu klären (wobei zu hoffen ist, daß das Vorhandensein eines erhöhten  $\gamma$ -Globulinspiegels bei einer Reihe idiopathischer Epilepsien verständlich werden wird).

### Literatur

- ASKGAARD, V., V. HAHNEMANN et A. V. NEEL: Récherches sur les altérations des cellules et de l'albumine du liquide céphalo-rachidien etc. Acta Psychiat. (Kbh.) 8, 609—629 (1933).
- BARUK, H., et L. CAMUS: Les poisons biliaires et hépatiques dans la pathogénie de la schizophrénie. Conf. neur. 18, 254—262 (1958).
- BERGER, H.: Experimentelle Studie z. Pathogenese d. Geisteskrankheiten. Mschr. Psychiat. Neurol. 16, 1, 213 (1904).

- BERING, E. A. jr.: Confirmation of the Rosenow Antibody-Antigen skin reaction in idiopathic Epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **14**, 205—209 (1951).
- BUSCAINO, V. M.: Pathogénèse et étiologie biologiques de la schizophrénie. *Acta neurol. belg.* **13**, 1—26 (1958).
- BULLOCK, F. N., I. CLANCEY and H. H. FLEISCHHACKER: Studies in Schizophrenia I. *J. ment. Sci.* **97**, 197—208 (1951).
- CURZON, G.: Urinary excretion of Indoles in Schizophrenia. *Conf. neur.* **18**, 211—216 (1958).
- DAVID, G. B.: The pathological anatomy of the schizophrenias, in: *Schizophrenia*, (ed. D. Richter). London: The Pergamon Press 1957.
- FABISCH, W., and C. FELLNER: Excretion of hippuric acid in schizophrenic and depressed patients after E. C. T., *Psychosom. Med.* **19**, 320—325 (1957).
- FELDSTEIN, A., H. HOAGLAND and H. FREEMAN: Blood and urinary serotonin and 5-hydroxy-indole-acetic acid levels in schizophrenic patients and normal subjects. *J. nerv. ment. Dis.* **129**, 62 (1959).
- FLEISCHHACKER, H.: Use of a modified Takata reaction in the examination of the cerebro-spinal fluid etc. *J. ment. Sci.* **89**, 297—304 (1943).
- FLEISCHHACKER, H.: Further studies on the modified Takata reaction on the cerebro spinal fluid etc. *J. ment. Sci.* **91**, 353—371 (1945).
- FLEISCHHACKER, H.: Some neurological and neurovegetative phenomena occurring during and after Elektroshock. *J. nerv. ment. Dis.* **102**, 185—190 (1945).
- FLEISCHHACKER, H.: Studies in Schizophrenia III. Open meeting, Research Committee, R. M. P. A., London, 11, 2. 53.
- FLEISCHHACKER, H.: Further observations on cortical pattern, *Neuropath. Club*, London, 5. 2. 54.
- FLEISCHHACKER, H.: Phase-Contrast-Microscope Study of brain emulsions. IIInd. Internat. Neuropath. Congress. London 1955.
- FLEISCHHACKER, H.: Toxic infectious factors in Schizophrenia. IIInd. Internat. Congress f. Psychiatry, Zürich 1957.
- FLEISCHHACKER, H.: Toxic infectious factors in Schizophrenia. *Conf. neur.* **18**, 217—222 (1958).
- FLEISCHHACKER, H., and F. N. BULLOCK: Studies in Schizophrenia II: Estimation of serum cholesterol. *J. ment. Sci.* **98**, 466—468 (1952).
- FLEISCHHACKER, H., and J. B. LANCASTER: Studies in Schizophrenia IV., *J. nerv. ment. Dis.* **127**, 462—465 (1958).
- FLEISCHHACKER, H., and J. B. LANCASTER: Studies in Schizophrenia VI. *J. ment. Sci.* **105**, 777 (1959).
- FLEISCHHACKER, H., J. B. LANCASTER and A. P. WHEELER: Studies in Schizophrenia, V. *J. ment. Sci.* **105**, 313—325 (1959).
- FLEISCHHACKER, H., u. G. SCHEIDERER: Kritischer Beitrag z. Permeabilitätsbestimmung der Meningen nach der Walterschen Brommethode. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **116**, 692—699 (1928).
- FLEISCHHACKER, H., u. G. SCHEIDERER: Über die Permeabilitätsquotienten für Calcium, Chlor und Brom etc. *Msch. Psychiat. Neurol.* **75**, 346—367 (1930).
- GAMPER, E., u. A. KRAL: Ergänzender Bericht zur Frage der biologischen Wirksamkeit des schizophrenen Liquors. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **153**, 258—264 (1935).
- GEORGI, F., u. Mitarb.: Psycho-physische Korrelationen. Verschiedene Arbeiten in Schweiz. med. Wschr. 1948—1950.
- GOLANT-RATNER, O.: Goldsol-Reaktion bei Dementia praecox. *Münch. med. Wschr.* **71** II, 1128 (1924).

16 FLEISCHHACKER: Laboratoriumsbefunde bei der idiopathischen Schizophrenie

- GURASSA, W. P., and H. H. FLEISCHHACKER: An investigation of the Rosenow antibody-antigen skin reaction in schizophrenia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **21**, 141—145 (1958).
- HEILMEYER, L., W. KEIDERLING u. G. STUWE: Kupfer und Eisen als körpereigene Wirkstoffe. Jena: G. Fischer 1941.
- HUBER, G.: Pneumencephalographische und psychopathologische Bilder bei endogenen Psychose. Monogr. a.d. Gesamtgeb. Neurologie u. Psychiatrie (Hrsg. H. W. Gruhle, H. Spatz, P. Vogel). Heft 79 (1957).
- JONG, H. DE: Experimental Catatonia. Baltimore 1945.
- KAFKA, V., u. K. SAMSON: Eiweißrelation d. Liquor cerebro-spinalis II. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **115**, 85—107 (1928).
- MCGEER, P. L., F. E. MCNAIR, G. E. MCGEER and W. C. GIBBONS: Aromatic metabolism in schizophrenia. *J. nerv. ment. Dis.* **125**, 1—15 (1957).
- MCGEER, G. E., and P. L. MCGEER: Physiological effects of schizophrenic body fluids. *J. ment. Sci.* **105**, 1—18 (1959).
- MEYER, A.: Psychoses of obscure pathology; in: *Neuropathology* (J. G. GREENFIELD u. a.). London: E. Arnold 1958.
- PAPEZ, J. W., and J. F. BATEMAN: Changes in nervous tissues and study of living organisms in mental diseases. *J. nerv. ment. Dis.* **114**, 400—412 (1951).
- PICKWORTH, A. P.: Chronic nasal sinusitis and its relation to mental disorder. London: H. K. LEWIS 1935.
- REITER, J. P.: *Z. Pathologie d. Dementia praecox*. Copenhagen 1929.
- RIEDER, H. P.: Biologische Toxizitätsbestimmungen in pathologischen Körperflüssigkeiten. *Conf. neur.* **14**, 65—87 (1954).
- RIEGELHAUPT, L. M.: The glyoxylic acid reaction on urines from schizophrenies. *J. nerv. ment. Dis.* **123**, 383—385 (1956).
- RIEGELHAUPT, L. M.: Urinary excretory pattern in psychotic patients. *J. nerv. ment. Dis.* **127**, 228—231 (1958).
- RODNIGHT, R., and E. K. AVES: Bodyfluid indoles of normal and mentally ill subjects. *J. ment. Sci.* **104**, 1145—1159 (1958).
- ROSENOW, C.: zit. nach FLEISCHHACKER, LANCASTER and WHEELER.
- STERN, K., E. G. HINDS and B. A. ASKONAS: Ageing and detoxication. *Amer. J. Psychiat.* **102**, 325—329, (1945).
- VELEK, M., and M. VALENTOVA: Positive glyoxylic acid reaction in the urine of mental patients. *J. nerv. ment. Dis.* **128**, 184—186 (1959).
- VOGT, C., et O. VOGT: Résultats de l'étude anatomique de la schizophrénie et d'autres psychoses dites fonctionnelles etc. Intern. Congr. Neuropath. Rome, 1952.
- WAHREN, W.: Veränderungen d. hypothalamischen Grisea bei der Schizophrenie. Intern. Congr. Neuropath. Rome, 1952.

Dr. HANS H. FLEISCHHACKER,  
Pathologisches Laboratorium, Shenley Hospital, Herts. (England)