

(Aus der psychiatrischen und Nervenlinik der Universität Rostock
[Direktor: Prof. Dr. *M. Rosenfeld*].)

Über das weiße Blutbild und die Leukocytenrelation bei Neurolues sowie ihre Bedeutung für die Pathogenese der Paralyse.

Von

Dr. W. Skalweit,
Assistenzarzt.

Mit 11 Textabbildungen.

(Eingegangen am 20. August 1930.)

<i>Inhaltsübersicht:</i>		Seite
<i>I. Einleitung:</i>	Blutbild und psychiatrisch-neurologische Forschung	87
<i>II. Allgemeiner Teil:</i>	Allgemeine und theoretische Bemerkungen über das Blutbild	88
	Absolute und relative Zahlen. — Hämogramm	88
	Akzidentelle Einflüsse, Verteilungsleukocytose	89
	Spontanschwankungen	90
	Bedeutung der verschiedenen Leukocytenarten, Phasenlehre (<i>V. Schilling</i>)	90
	Kernverschiebung	91
	Chronische Krankheitsprozesse	92
	Das Blutbild als Ausdruck biologischer Lebensvorgänge	93
	Zentrale und vegetative Regulationsmechanismen	94
	Leistungsfähigkeit und Grenzen der hämatologischen Untersuchung in der Psychiatrie und Neurologie	94
<i>III. Spezieller Teil:</i>	Das Blutbild bei Neurolues	95
A. Allgemeines	95
	Kritik der bisherigen Untersuchungen (<i>Zimmermann</i>)	95
	Das Blutbild bei Syphilis	96
	Prinzip der vergleichenden Untersuchungsmethode	97
	Besprechung der vorhandenen Literatur über das Blutbild bei Syphilis	97
	a) <i>Hauck, Kyrle, Weicksel, Bergel, Brismauer</i>	97
	b) <i>Betz, W. Fischer und Chen Pan Nien, V. Schilling</i>	97
	Zusammenfassung der Ergebnisse	98
B. Eigene frühere Untersuchungen über das Blutbild bei Lues cerebri und Paralyse		99
	Nachprüfung dieser Befunde von anderer Seite	99
	a) <i>Daiber</i>	99
	b) <i>Stender</i>	100
	c) <i>Model und Gogover</i>	102
	d) <i>Paoletti</i>	102
	e) <i>Benvenuti</i>	102

	Seite
C. Neue eigene Untersuchungen:	103
a) Technik und Methodik	103
b) Das Material	105
40 unbehandelte Paralytiker	105
24 Fälle von Lues cerebri	108
Gegenüberstellung — Monocyten	109
Gegenüberstellung der Paralysebefunde mit den Befunden <i>Wuths</i>	111
Einteilung der Hirnluesfälle	111
Atypische Fälle von Lues cerebri und Besonderheiten in den Befunden	112
24 behandelte Paralytiker	114
Gruppe A.	114
„ B.	115
„ C.	115
Verhalten der Eosinophilen (Darmparasiten)	116
Paralytische Anfälle	117
Zusammenstellung der Durchschnittswerte	119
Direkte Beobachtung des Blutbildes vor und nach der Fieberbehandlung der Paralyse	119
Beurteilung der prognostischen Bedeutung der Lymphocyten bei therapeutischen und spontanen Änderungen im Krankheitsverlauf	121
D. Zusammenfassende Betrachtung des Blutbildes bei den verschiedenen Formen der Neurolues	122
Fließende Übergänge aber charakteristische Extreme bei Paralyse und Lues cerebri	122
<i>Biologische Leukocytenrelation</i>	124
IV. <i>Theorie des leukocyitären Blutbildes in seiner Bedeutung für die Abwehrfunktionen und ihre spezielle Anwendung auf die Neurolues</i>	125
Blutbild und lokaler Krankheitsprozeß	129
(Blut- und Liquorlymphocyten)	
Blutbild und Gesamtreaktion des Organismus in ihren Beziehungen zum lokalen Krankheitsprozeß	132
Versagen der spezifischen Einstellung der Lymphocyten in bezug auf das häusche Virus und die Frage nach dem Wirkungsmechanismus der Fieberbehandlung	133
Die Beziehungen von Blutreaktion und Schutzfunktion zu zentralnervösen Regulationsmechanismen.	134
<i>Zusammenfassung</i>	136
<i>Literaturverzeichnis</i>	138

I. Einleitung.

Blutbild und psychiatrisch-neurologische Forschung.

Die praktische Bedeutung und Verwertung des weißen Blutbildes in der Psychiatrie ist bisher noch durchaus umstritten, trotz aller bisher auf diesem Gebiet geleisteten Arbeit. Bezüglich der hierüber vorhandenen gesamten Literatur kann auf die zusammenfassenden Darstellungen von *Kafka* in *Aschaffenburgs* und *Bumkes* Handbuch, sowie auf die Monographie von *Wuth* über die körperlichen Störungen bei Geisteskranken verwiesen werden.

Wenn viele Autoren, insbesondere auch *Wuth*, im wesentlichen zu einer ablehnenden Stellungnahme kommen, wobei allenfalls noch eine gewisse Bedeutung des morphologischen Blutstatus für die Epilepsie und gewisse endokrine Störungen sowie gewisse Formen von Psychopathie zugegeben wird, so liegt das meines Erachtens vielfach wohl daran, daß an die Leistungsfähigkeit dieser Methode zu große Erwartungen geknüpft, bzw. zu hohe Anforderungen gestellt worden sind.

Wir müssen eingedenk bleiben, daß das Blutbild ein unspezifisches Reagens auf alle möglichen infektiösen und toxischen Reize und Insulte ist, daß es demnach immer nur einen Einblick in die allgemeine bzw. gesamte Reaktionslage des betreffenden Organismus unter den jeweiligen konditionellen und dispositionellen Bedingungen verschafft, also einen Teil des „unspezifischen Status“ (*V. Schilling*) darstellt. Wir wissen, daß den verschiedenen Leukocytenarten des menschlichen Blutes auch eine verschiedene und bis zu einem gewissen Grade gesetzmäßige Bedeutung für das pathologische Geschehen im Körper zukommt und daß sie bei den verschiedensten dem Organismus zugeführten Reizen stets in ganz bestimmter Reihenfolge in Reaktion zu treten pflegen. Es ist das besondere Verdienst von *V. Schilling*, diese Zusammenhänge näher erforscht und durch Einführung des Hämogramms erst eine praktisch brauchbare, aber doch genügend differenzierte Untersuchungsmethode geschaffen zu haben.

II. Allgemeiner Teil.

Allgemeine und theoretische Bemerkungen über das Blutbild.

Bei der Untersuchung des Blutbildes ist zu unterscheiden zwischen quantitativen und qualitativen Werten. Wir ermitteln einmal die Zahl der gesamten Leukocyten im Kubikmillimeter mittels Leukocytenpipette und Zählkammer, zweitens den prozentualen Anteil der verschiedenen Leukocytenarten — also die qualitative Zusammensetzung des weißen Blutbildes — durch Auszählen der verschiedenen Zellformen im Blutausstrich („relative Werte“, „Differentialblutbild“). Beide Befunde stellen zusammen das „Hämogramm“ dar. Aus der Gesamtzahl und den relativen Werten kann dann schließlich noch die Zahl der einzelnen Leukocytenarten im Kubikmillimeter rechnerisch bestimmt werden („absolute Werte“). Es ist nun eine alte Streitfrage unter den Hämatologen, welche von beiden Werten als den Tatsachen am meisten entsprechend heranzuziehen sind. Auf den ersten Blick könnte es so erscheinen, als wenn die absoluten Werte die exaktesten Ergebnisse zeitigen und am meisten den wahren Verhältnissen entsprechen würden. Und in der Tat hat auch die ältere Hämatologenschule, insbesondere *Nägeli* (und kürzlich noch dessen Mitarbeiter *Gloor*) dies immer wieder gefordert. Andererseits kann die primäre Bedeutung der qualitativen Zusammensetzung eines Substrates — unbeachtet seiner Menge! —

nicht ohne weiteres von der Hand gewiesen werden; und die Mehrzahl der neueren Hämatologen stellt daher auch die Betrachtung des Differentialblutbildes in den Vordergrund (*V. Schilling, Arneft, F. Hoff* u. a.). Letzten Endes kann wohl gar nicht einmal diese Streitfrage endgültig entschieden werden; denn es handelt sich schließlich gar nicht im Grunde darum, welche Anschauung von beiden die richtige bzw. die richtigere ist, sondern es handelt sich eher um verschiedene Betrachtungsweisen ein und desselben Dinges. So wird man, je nachdem ob man die einzelne Zellgattung in den Vordergrund stellt und danach fragt, ob im Blut jeweils viel oder wenig Zellen davon vorhanden sind — oder ob man die Qualität bzw. den Charakter des Leukocytengemenges im Blut, also dessen Zusammensetzung als Ganzes genommen, als das Wesentliche bei der jeweiligen Reaktion des Blutbildes ansieht, entweder die absoluten oder die relativen Zahlen vorziehen.

So wird z. B. für die Beurteilung einer Störung oder eines Versagens der Produktion eines der leukopoetischen Systeme die Errechnung der absoluten Zahlen evtl. ausschlaggebend sein. Das ist unter anderem beim Typhus der Fall, bei dem die sich (im Gegensatz zu dem sonstigen Verhalten des Blutbildes bei den meisten akuten Infektionskrankheiten) bereits von vornherein entwickelnde relative Lymphocytose dadurch zustande kommt, daß durch die hochgradige Leukopenie infolge Lähmung der Neutropoese nur der prozentuale Anteil der an sich gar nicht vermehrten Lymphocyten an der Gesamtleukocytenmenge ansteigt; es liegt also nur eine scheinbare Lymphocytose vor. Derartige Vorkommnisse stehen aber mehr oder weniger vereinzelt da und können für die allgemeine Beurteilung der gegenseitigen Leukocytenverschiebungen nicht allein ausschlaggebend sein.

Andererseits wissen wir aus zahlreichen Untersuchungen, daß die Bestimmung der absoluten Zellzahlen durchaus nicht immer ein sicheres Kriterium für die Produktionsfähigkeit der betreffenden Bildungsstätten ist. Wir kennen die sog. „*Verteilungsleukocytose*“, die nur dadurch zustandekommt, daß die Leukocyten sich in bestimmten Körperregionen anhäufen, während sie sich in anderen entsprechend vermindern. So bestehen gewisse gesetzmäßige Korrelationen zwischen verschiedenen Organsystemen, indem Leukocytose in dem einen mit Leukopenie im anderen einhergeht (*E. F. Müller* u. a.), ohne daß die Gesamtmenge im ganzen Organismus sich dabei wesentlich verändert zu haben braucht. Wir wissen ebenso, daß die Gesamtleukocytenzahl im Ohrläppchen- oder Fingerbeerenblut (bei der üblichen Art der Blutentnahme) außerordentlich wechseln kann; daß nach Schmerzreizen (evtl. schon nach dem zur Blutentnahme nötigen Einstich!), nach Lageveränderungen (*V. Schilling*), nach Bewegungen und Anstrengungen, nach Nahrungsaufnahme, ja sogar auf psychische bzw. suggestive Reize (z. B. Anblick oder Duft von Speisen!) bereits Veränderungen auftreten können, und

daß schließlich auch ganz spontan zu verschiedenen Tageszeiten mehr oder weniger gesetzmäßige Schwankungen in den Leukocytenzahlen statthaben (*Salkind* u. a.).

Alle diese Faktoren tragen dazu bei, daß bei Errechnung der absoluten Zahlen aus den schon methodologisch mit gewissen Fehlerquellen behafteten Ergebnissen der Pipettenzählung und des Ausstrichs diese Fehler nur noch um ein vielfaches vergrößert werden und so nur eine Scheingenaugigkeit erreicht wird, worauf u. a. *V. Schilling* eindringlich hingewiesen hat. Die Bestimmung der absoluten Werte darf demnach meines Erachtens nur zur Kontrolle der Prozentwerte und ihrer kritischen Beurteilung mit herangezogen, aber nicht allein in den Vordergrund gestellt werden.

Es hat sich weiterhin auch gezeigt, daß alle genannten akzidentellen Momente, die die absoluten Leukocytenzahlen zu verändern geeignet sind, sich im qualitativen Blutbild gar nicht oder nur in viel geringerem Umfange auszuwirken pflegen, so daß letzteres an sich schon den Vorzug der größeren Genauigkeit aufweist. Dies Verhalten spricht meines Erachtens auch dagegen, daß die qualitative Zusammensetzung des leukocyitären Blutbildes etwa lediglich als ein zufälliges Ergebnis der jeweils produzierten verschiedenen einzelnen Zellquantitäten zu werten sein sollte. Man wird aus dieser Tendenz, die prozentuale morphologische Zusammensetzung möglichst zu wahren, vielmehr auf einen besonderen diesbezüglichen Regulationsmechanismus schließen dürfen, der von den Gesetzen, denen die Schwankungen der Gesamtmenge der Leukocyten unterliegen, weitgehend unabhängig zu sein scheint, wofür auch anderweitige neuere hämatologische Untersuchungen zu sprechen scheinen.

Unter den Leukocyten (diese Bezeichnung wird stets als Gattungsbegriff für *alle* weißen Blutzellen gebraucht) des strömenden menschlichen Blutes sind bekanntlich 3 Hauptgruppen voneinander zu trennen, die nach der heute verbreitetsten („trialistischen“) Anschauung verschiedenen Systemen angehören:

I. Die Granulocyten: basophile, eosinophile und neutrophile Granulocyten sowie deren Vorstufen.

Myeloisches System.

II. Die Lymphocyten: Lymphoblasten, große und kleine Lymphocyten, Riederform, Reizform (*Türck*), Plasmazellen (*Marschalko*).

Lymphatisches System.

III. Die großen Mononucleären und „Übergangsformen“ (*Ehrlich*), auch Monocyten oder „Mono-Histiocyten“ genannt.

Reticulo-endotheliales System.

V. Schilling hat nun darauf hingewiesen, daß von diesen 3 Hauptgruppen bei allen den Organismus treffenden toxischen und infektiösen

Reizen zunächst die neutrophilen Granulocyten, dann die Monocyten und schließlich die Lymphocyten in Reaktion treten, wobei die jeweils vorherrschende Zellart auch einem bestimmten Abschnitt im klinischen Verlauf entspricht. Am reinsten kommt dieses Verhalten bei akuten Infektionen zum Ausdruck, bei denen zunächst eine Phase starker Reizung und Vermehrung der Neutrophilen zu erkennen ist, die vom akuten Beginn bis zum Höhepunkt der Infektion noch zunimmt, dann nach Überwindung der Krise nachläßt, um einer vorübergehenden Vermehrung der Monocyten Platz zu machen, worauf schließlich im Stadium der Genesung und Rekonvaleszenz die ganze Reaktion in eine längerdauernde Lymphocytose ausklingt. *Schilling* hat daher auch in Parallele zum klinischen Verlauf bei der akuten Infektion die einzelnen Abschnitte dieser dreiphasigen Reaktion bezeichnet als:

1. *Neutrophile Kampfphase,*
2. *Monocytäre Abwehr- oder Überwindungsphase* und
3. *Lymphocytäre Heilphase* (deren Weiterbestehen über die bereits erfolgte eigentliche Heilung hinaus als „*posttoxische*“ bzw. „*postinfektiöse Lymphocytose*“ bezeichnet wird).

Die neutrophile Kampfphase geht meist einher mit einer mehr oder weniger beträchtlichen Vermehrung der Gesamtleukocytenzahl (Hyperleukocytose) und ist weiter dadurch gekennzeichnet, daß außer den gewöhnlichen, im normalen Blut in überwiegender Mehrzahl vertretenen polymorph- oder segmentkernigen reifen neutrophilen Granulocyten auch unreife Zellformen in verstärktem Maße produziert und ins strömende Blut abgegeben werden. Bekanntlich hat *Arneht* zuerst auf die Bedeutung der Kernteilung bzw. Kernfigur für das Alter der Neutrophilen aufmerksam gemacht, und *V. Schilling* hat das umständliche *Arnehts*che Kernschema in seinem Hämogramm in modifizierter Form für die allgemeine Praxis verwertbar gemacht. Wir unterscheiden danach von den reifen Segmentkernigen noch die sog. stabkernigen und jugendlichen Neutrophilen und die Myelocyten, je nach ihrer besonderen Kernfigur. Eine Vermehrung dieser Formen im Blutbild wird als „*Kernverschiebung*“ oder auch als „*Linksverschiebung*“ bezeichnet, da in dem *Arnehts*chen Schema und auch im *Schillings*chen Hämogramm die Rubriken für diese Unterarten sich auf der linken Seite befinden. Diese Kernverschiebung ist ein wichtiges Symptom für den Grad der Reizung bzw. Reaktion des myeloischen Systems, besonders auch in leichten, subchronischen Krankheitszuständen, bei denen eine absolute oder erhebliche prozentuale Vermehrung der Neutrophilen noch nicht zustande zu kommen braucht. Wir finden demnach eine Kernverschiebung bei allen möglichen infektiösen und toxischen, spezifischen und unspezifischen Krankheitsprozessen, bei krankhaften Stoffwechselforgängen, Änderungen im Säurebasengleichgewicht u. dgl. m. *Sagel* hat unter anderem erst kürzlich

auch bei der Schizophrenie auf die Bedeutung der Kernverschiebung für den prozeßhaften Verlauf aufmerksam gemacht ¹.

Eine besondere, immer wohl noch nicht ganz geklärte Stellung unter den Granulocyten nehmen die Basophilen und Eosinophilen ein. Von letzteren wissen wir jedenfalls, daß sie unabhängig von den Neutrophilen reagieren und eine besondere Affinität zu artfremden Eiweißsubstanzen (Darmparasiten!) bzw. zu allergischen und anaphylaktischen Vorgängen zeigen. Sie treten — ebenso wie die Lymphocyten — vielfach in der Genesung und Rekonvaleszenz — also bei reparatorischen Vorgängen — hervor, während sie bei akuten Zuständen und daher auch in der neutrophilen Kampfphase meist fehlen, so daß ihr Auftreten im allgemeinen als prognostisch günstig zu bewerten ist.

Es liegt nun auf der Hand, daß der dreiphasige Verlauf der leukocytären Reaktion durchaus nicht immer derart rein in Erscheinung zu treten braucht, da jede Phase für sich ja nur einer bestimmten allgemeinen Reaktionslage des Organismus entspricht und hier natürlich bei den verschiedensten Krankheitszuständen fließende Übergänge vorhanden sein werden, zumal ja auch die drei Phasen fließend ineinander übergehen, wie man bei Serienuntersuchungen und Zusammenstellung der Einzelbefunde im Längsschnitt in Form der biologischen Leukocytenkurve ohne weiteres erkennen kann.

Ganz besonders gilt das für die *chronischen Krankheitszustände*, für die die von *Schilling* gewählten Bezeichnungen der 3 Phasen denn auch nicht mehr wörtlich zu nehmen sind. Wir haben uns hier vor Augen zu halten, daß Lymphocytose durchaus nicht gleichzusetzen ist mit Ausheilung, sondern daß die lymphocytäre Reaktion nur als Zeichen für eine verhältnismäßig günstige Reaktionslage aufzufassen ist. Wir können ferner annehmen, daß das Auftreten der Lymphocyten an die Ausbildung einer gewissen Allergie gebunden ist. Die Chronizität und damit die relative Benignität eines Krankheitsprozesses kommt eben dadurch zustande, daß die angreifende Schädlichkeit und der Abwehrmechanismus des Körpers sich gegenseitig die Wage halten. Ein Prozeß ist weiterhin um so benigner, je größer die reparatorische Tendenz des Organismus ist. Aus diesem Grunde werden wir also bei den gutartigen chronischen Krankheitszuständen als Zeichen der reparatorischen Tendenz vorwiegend die lymphocytäre Reaktion im Blutbild finden. Daß aber das schädliche Agens nicht völlig überwunden, sondern immer noch wirksam ist, offenbart sich im Blutbild in der meist nebenher immer noch nachweisbaren Reizung der Neutrophilen, die nun hier meist nur in Form der Kernverschiebung nachweisbar ist. Wir haben dann also eine Kombination oder Ineinanderschiebung der 3 Phasen mit Über-

¹ Über die Bedeutung der Kernverschiebung (wie des Blutbildes überhaupt) bei chron. Alkoholismus und Alkoholpsychosen vergl. auch *Suckow* (Mschr. f. Psychiatr. 62, 240 (1927.))

wiegen der lymphocytären Reaktion als Ausdruck der besonderen Gutartigkeit des Prozesses vor uns.

Bei bösartigem klinischen Krankheitsverlauf oder auch bei akuten Verschlimmerungen des chronischen Zustandes sowie bei neuen interkurrenten Schüben verlegt sich der Schwerpunkt der Reaktion wieder mehr in Richtung der ausgesprochenen neutrophilen Kampfphase mit Zunahme der Kernverschiebung. Dieser Parallellauf des Blutbildes mit dem klinischen Krankheitsgeschehen ist ja bei der Tuberkulose durch zahllose Untersuchungen sichergestellt. Weitere Beispiele für den wiederholten Phasenwechsel im Verlauf derselben Erkrankung bieten die Malaria- und Recurrensinfektion, die ja besonders seit Einführung der Fiebertherapie der Neurolyues eingehend hämatologisch untersucht sind. Hier schafft zunächst die chronische Infektion als solche eine bestimmte allgemeine Reaktion, auf die sich nun aber im einzelnen bei jedem Anfall wieder eine akute dreiphasige Reaktion aufsetzt, wie V. Schilling und Mitarbeiter, Sagel, Skalweit u. a. haben nachweisen können.

Weit schwieriger und komplizierter gestalten sich nun noch die Verhältnisse, wenn nicht ein einzelner, wohlbekannter, sondern mehrere Reize auf einen Organismus einwirken, bzw. wenn mehrere Krankheitszustände nebeneinander in demselben Organismus bestehen. Hier kommen natürlich alle möglichen Kombinationen vor, die die Verhältnisse evtl. unübersehbar kompliziert gestalten können. Für die exakte hämatologische Forschung wird daher auch stets gefordert, daß bei der Beurteilung eines Blutbildes alle akzidentellen Erkrankungen und Faktoren ausgeschlossen werden müssen. Man muß sich stets eingedenk bleiben, daß die leukocytären Reaktionen an sich vollkommen unspezifisch sind, also auf alle Reize in gleicher Weise erfolgen, und daß daher das Blutbild stets nur die Resultante sämtlicher auf den Organismus einwirkenden Noxen darstellen kann. Es ist dabei zu berücksichtigen, daß ja schon normaliter alle möglichen physiologischen Reize auf den Organismus und damit auch auf das Blutbild einwirken, und man kann wohl annehmen, daß die normale Verteilung der Leukocytenarten im gesunden Blut als optimale Reaktion auf die biologischen Lebensvorgänge aufzufassen ist.

Auf diese Weise lassen sich meines Erachtens auch die spontanen Tagesschwankungen der Leukocytenzahl erklären, auf die von vielen Autoren immer wieder hingewiesen worden ist und deren gesetzmäßige rhythmische Periodik kürzlich von Salkind eingehend studiert ist. Bei meinen eigenen Untersuchungen habe ich bei derartigen Spontanschwan- kungen auch einen mehr oder weniger ausgesprochenen typischen dreiphasigen Verlauf im qualitativen Blutbild beobachten können, der bei pathologischem Geschehen oder bei chronischen Krankheitsprozessen sich als flache wellenförmige Unterbrechung auf die jeweilig vorherrschende, pathologische Reaktionslage der biologischen Leukocyten-

kurve aufpfropft. Diese *Spontanschwankungen* sind meines Erachtens als Ausdruck der *normalphysiologischen Lebensvorgänge* aufzufassen und entsprechen in ihrem wellenförmigen Wechsel der rhythmischen Periodik allen biologischen Geschehens.

Derartige Beobachtungen mahnen zu besonders exakter Methodik bei Hämogrammuntersuchungen, bei denen nicht nur die Ausschaltung aller störenden Faktoren, sondern auch schon die Beachtung des Zeitpunktes bzw. der genauen Tageszeit der Entnahme an sich von Bedeutung ist. Vergleichende Untersuchungen müssen daher stets nicht nur unter gleichen äußeren Bedingungen, sondern auch zu gleicher Tageszeit vorgenommen werden.

Bei der Beurteilung des Blutbildes wird man schließlich auch noch berücksichtigen müssen, daß Veränderungen in der Zusammensetzung nicht immer nur die reaktive Folge einer allgemein den Organismus angreifenden Schädlichkeit zu sein brauchen, sondern auch durch Erkrankungen der Produktionsstätten selbst (Leukämien!) oder durch *Störungen in den zentralnervösen (Mittelhirn), vegetativen und endokrinen Regulationsmechanismen* zustandekommen können. Gerade der letztgenannte Faktor wird für das Zustandekommen des häufig bei bestimmten Psychopathien, endokrinen Störungen und vielleicht auch bei der Epilepsie beobachteten mehr oder weniger typischen Blutbefundes meines Erachtens von Bedeutung sein.

Aus dieser vorangestellten kurzen theoretischen Übersicht, die auf Vollständigkeit und Ausführlichkeit keinen Anspruch erhebt und gewissermaßen nur als Verständigungsgrundlage gedacht ist, ergibt sich nun ohne weiteres die Leistungsfähigkeit, aber auch die Begrenzung der methodischen Blutbilduntersuchung im allgemeinen und für die Neurologie und Psychiatrie im besonderen. Man wird danach selbstverständlich nicht erwarten dürfen, für bestimmte Krankheitsbilder auch mehr oder weniger spezifische morphologische Blutstatten abgrenzen zu können, da infolge des allgemeinen Charakters der Reaktion ein und dieselbe Reaktionsweise gleichzeitig bei den verschiedensten Erkrankungen vorkommen kann. Die relativ geringe Wandlungsfähigkeit des Blutbildes innerhalb der 3 Phasen gegenüber der Vielheit von Krankheitszuständen setzt dem ja von selbst schon Schranken. Es erhellt daraus, daß die Untersuchung des Blutbildes in erster Linie zur Beurteilung der Reaktionsfähigkeit des betroffenen Organismus bei den exogenen, infektiösen und toxischen Erkrankungen eine Rolle spielen und andererseits zur Differentialdiagnose zwischen derartigen und nicht entzündlichen degenerativen oder endogenen Krankheitszuständen herangezogen werden kann (z. B. Hirnabsceß oder Tumor). Sie kann weiter einen Einblick in die Dynamik akuter und chronischer, spezifischer und unspezifischer Infektionen des Nervensystems und damit auch

prognostische Anhaltspunkte ermöglichen, indem sie einen Einblick in die jeweiligen Abwehrmittel des Organismus gestattet. Schließlich kann das Blutbild in manchen Fällen eventuell Aufschluß geben über die Ursache von Besonderheiten im klinischen Verlauf ein und derselben Erkrankung.

III. Spezieller Teil. Das Blutbild bei Neuroloues.

A. Allgemeines.

Über das Verhalten des weißen Blutbildes bei *Neuroloues* liegen bisher nur spärliche und meist unzulängliche Angaben vor, die sich zum Teil widersprechen. Die Untersuchungen erstrecken sich zudem im wesentlichen nur auf die progressive Paralyse. Übereinstimmung besteht lediglich darin, daß fast immer eine mäßige Steigerung der Gesamtleukocytenzahl festzustellen ist, die bei paralytischen Anfällen vorübergehend noch zunehmen kann (*Kauffmann, Schultz, Pappenheim, Schrottenbach, Wuth* — zitiert nach *Wuth*). Dagegen hat die von *Zimmermann* angegebene und als Zeichen anaphylaktischer Vorgänge gedeutete Eosinophilie, die unter anderem auch *Hauptmann* zur Stütze seiner Paralysetheorie herangezogen hat, sich nicht bestätigen lassen (*Kafka, Wuth, Daiber, Skalweit*). *Wuth* kommt in seiner ausführlichen Monographie zu dem Schluß, daß das Blutbild der Paralyse nichts Wesentliches von der Norm abweichendes darbiete; es kämen zwar Schwankungen vor, die aber nichts Charakteristisches an sich hätten. Ich komme jedoch gerade auf die Resultate von *Wuth* noch zurück.

Trotzdem berechtigt meines Erachtens dies Versagen der Methode noch nicht zu völliger Resignation. Für die Widersprüche und den Mangel an brauchbaren Befunden gibt es eine Reihe Erklärungen, die teils in der Art der Untersuchungsrichtung und falschen theoretischen Voraussetzungen und Erwartungen, teils in mangelhafter oder uneinheitlicher Technik begründet liegen. Dieser Einwand gilt besonders für die älteren Arbeiten, die den neuen, besonders durch *V. Schilling* geförderten hämatologischen Erkenntnissen noch nicht Rechnung tragen. So hat unter anderem auch keiner der bisher von mir erwähnten Autoren nach dem *Schillingschen* Hämogramm, d. h. mit Berücksichtigung der für die Beurteilung außerordentlich wichtigen Kernverschiebung gearbeitet. Das trifft auch für die neueren Arbeiten von *Wuth* und *Daiber* zu. Die Untersuchungsreihen sind vielfach nur klein (unter anderem stützt sich *Zimmermann* bei seinen weitgehenden Schlußfolgerungen auf Beobachtungen an 15 Fällen). *Daiber* verfügt nur über 12 Fälle. Das Material ist zudem vielfach ohne Rücksicht auf das klinische Bild zusammengestellt, die Bedingungen der Entnahme und die Untersuchungstechnik sind bei verschiedenen Untersuchern nicht dieselben, teils fehlen exakte Angaben. Schließlich kommen Widersprüche und

negative Resultate durch Uneinheitlichkeit der Terminologie und durch verschieden weit gesteckte Grenzen der Normalwerte zustande. Je mehr Spielraum den physiologischen Schwankungsbreiten gewährt wird, desto mehr häufen sich naturgemäß negative Resultate.

Seit Einführung der Fieberbehandlung der Metalues, die das Interesse der Psychiater und Neurologen erneut auf hämatologische Fragen gelenkt hat, sind nun zwar eine Reihe neuerer Untersuchungen über das Blutbild bei Paralyse entstanden (*V. Schilling* und Mitarbeiter, *Sagel, Skalweit*), die mit einwandfreier und sorgfältiger Technik nach der *Schillingschen* Hämogramm-methode arbeiten. Sie erstrecken sich aber lediglich auf die Blutveränderungen und die Reaktion der Leukocytenkurve auf die künstliche Infektion und haben demnach mit der hier vorliegenden speziellen Fragestellung nach dem Blutbild der Neurolues selbst direkt nichts zu tun. Dagegen ist aus neuester Zeit noch eine Arbeit von *Saunders* hier zu erwähnen, der bei Auszählung der Kernsegmente der Neutrophilen nach dem *Arnethschen* Schema bei behandelten Paralysen einen Rückgang der Kernverschiebung („*Rechtsverschiebung*“) parallel dem Grade der klinischen Besserung feststellen konnte. Die Arbeit ist mir leider nur im Referat zugänglich gewesen, ebenso eine weitere Arbeit von *Eddison* über die Beziehungen zwischen Leukocytose und paralytischem Hirnprozeß, wonach mit Leukocytenvermehrung einhergehende Erkrankungen den paralytischen Prozeß in der Hirnrinde günstig beeinflussen, wenn der Paralytiker auch wirklich auf den Leukocytenreiz anspricht. In diesem Falle sollen im Blutbild immer viel unreife Neutrophile auftreten (was doch ganz natürlich ist!). *Eddison* nimmt eine Schädigung des Knochenmarks durch die Lues als Ursache der geringen Widerstandskraft des Nervengewebes (speziell der Hirnrinde) beim Paralytiker an. Nach dem kurzen Referat machen seine Schlußfolgerungen einen reichlich allgemeinen Eindruck!

Wenn man sich fragt, was denn überhaupt vom Blutbild bei unserer Fragestellung erwartet werden darf, so ist zunächst einmal darauf hinzuweisen, daß das eng zusammenhängt mit der Frage nach dem *Blutbild bei der Syphilis überhaupt*. Wir müssen eingedenk sein, daß es sich bei der Neurolues — und zwar sowohl der Lues cerebri als auch der Paralyse und Tabes — im Grunde nur um verschiedene Erscheinungsformen ein und derselben Grundkrankheit, eben der Syphilis, handelt. Oder umgekehrt: *Lues cerebri und Paralyse* (die Tabes ist bei den vorliegenden Untersuchungen außer Betracht gelassen) *sind nur der Ausdruck einer besonders lokalisierten und untereinander qualitativ verschiedenen Sonderform der Reaktion des Organismus auf das luische Virus*. Unter dieser Voraussetzung werden wir weiter zu untersuchen haben, inwieweit sich derartige Unterschiede auch in der Reaktion des Blutbildes in den verschiedenen Stadien der Lues, bei Lues cerebri und Paralyse nachweisen lassen, bzw. wie sich die Blutbilder einerseits von

Paralyse und Lues cerebri untereinander und andererseits zum Blutbild bei anderen Erscheinungsweisen der Lues verhalten.

Das Grundprinzip bildet dabei die Methode der *vergleichenden* Untersuchung, d. h. das In-Beziehung-setzen der Befunde aus verschiedenen Krankheitsstadien. Daraus ergibt sich der Vorteil, daß auch charakteristische Veränderungen abgrenzbar sind, die für sich allein noch eventuell innerhalb der physiologischen Grenzen liegen können, wie das bei der Lues als einer relativ gutartigen chronischen Infektion, die ja im allgemeinen nur geringe Veränderungen des Blutbildes zur Folge hat, an sich gar nicht so ausgeschlossen erscheint.

Spezielle systematische Untersuchungen über das *weiße Blutbild bei Syphilis an sich* und insbesondere über das Verhalten der Leukocyten in den verschiedenen Stadien sind — soweit mir die einschlägige Literatur zugänglich gewesen ist — in größerem Umfange bisher nicht durchgeführt. Bezüglich der Gesamtleukocytenzahlen hat *Hauck* bei Lues II keine wesentlichen Abweichungen von der Norm feststellen können; nur nach Hg-Behandlung traten geringe Schwankungen im Sinne von Hyperleukocytose auf. *Kyrle* fand bei frischer und sekundärer Lues in je einem Drittel der Fälle starke Hyperleukocytose, hochnormale und tiefnormale Werte. Nach dem Verhalten der Leukocyten bei der Behandlung unterscheidet er schlechte, mäßig gute und gute Reagierer, worauf hier nicht weiter einzugehen ist.

Weitere Arbeiten beschäftigen sich mit dem Einfluß verschiedener Behandlungsweisen auf das Blutbild; so berichten *Weicksel* und *Bergel* über das Auftreten einer Lymphocytose bei Hg- und Salvarsanbehandlung. Nach *Bergel* zeigt sich überhaupt schon im allgemeinen einige Zeit nach der syphilitischen Infektion eine deutliche Blutlymphocytose. *Brünauer* hat relative Lymphocytose in zwei Drittel seiner Fälle nach Diphasolbehandlung gefunden, die er als Abwehrreaktion des erkrankten Organismus, und zwar seines lymphatischen Apparates auffaßt (in Übereinstimmung mit *Weicksel*, *Ehrmann*, *Rille*, *Gennerich*, *Bergel*, *E. Hoffmann*, *Zurhelle*, *Fürst* u. a. m.).

Von größerer Bedeutung für unsere Fragestellung ist eine Arbeit von *Betz*, der zwar auch von der Frage nach der Einwirkung der Bismutbehandlung auf das Blutbild ausgeht, aber auch genauere Angaben über die Befunde vor der Behandlung macht und dabei vor allem nach den verschiedenen Stadien unterscheidet. Danach bietet die primäre, seropositive Lues (5 Fälle) keine wesentlichen Abweichungen von der Norm. Unter der Behandlung entstehen neutrophile Hyperleukocytosen, die nach der Kur auf normale bzw. subnormale Werte zurückgehen, während die vorher normalen bis subnormalen Lymphocytenwerte auf 35—40% ansteigen. Die Monocyten bleiben normal. Bei seropositiver sekundärer, manifester Syphilis (10 Fälle) findet sich eine mittelstarke neutrophile Hyperleukocytose mit Kernverschiebung bei niedrigen Lymphocyten-

werten (12—20⁰/₀); nach der Behandlung kehrt sich der Befund in eine mittelstarke Lymphocytose mit geringer Mononucleose (4—6⁰/₀) um. Dagegen zeigen 10 Fälle von seropositiver, sekundärer *latenter* Syphilis schon von vornherein in der Mehrzahl mäßige Lymphocytose (bei niedrigen Neutrophilenwerten ohne Kernverschiebung und meist niedriger Gesamtzahl), die nach der Behandlung weiter zunimmt. Die Monocyten steigen nach der Kur hier bis zu 6—7⁰/₀ an. *Betz* neigt zu der Auffassung, daß die unter der Behandlung auftretenden Hyperleukocytosen auf toxische Einwirkung zurückzuführen seien, daß dagegen in der nach der Behandlung auftretenden Lymphocytose eine allergische Heilwirkung zu erkennen sei.

W. Fischer und *Chen Pan Nien* haben das Blutbild von sekundär Luetischen untersucht und hier denselben Befund (relative Neutropenie und Lymphocytose) wie bei den Lues-latens-Fällen von *Betz* erhoben. Sie weisen — ebenso wie übrigens auch *Betz* — auf den relativ häufigen Befund von lymphocytären Reizformen hin.

V. Schilling führt als charakteristischen Blutstatus für reine, unkomplizierte Lues II und gutartige (afebrile) syphilitische Prozesse sowie Tabes an: echte Lymphocytose (über 35⁰/₀ bei normalen oder subnormalen, über 30⁰/₀ bei erhöhten Gesamtleukocytenzahlen), geringe Kernverschiebung ohne Neutrophile, leichte Mononucleose. Auffallend hohe (relative und absolute) Mononucleose findet sich nach *V. Schilling* bei akuten syphilitischen Prozessen. Bei besonders akut und schwer verlaufenden Fällen und beiluetischem Blutzerfall (z. B. syphilitischem Icterus) zeigt sich im Blutbild dagegen neutrophile Hyperleukocytose mit Kernverschiebung bei normalen und subnormalen Lymphocytowerten. Generalisierte syphilitische Granulome pflegen mit Lymphocytose und leichter neutrophiler Hyperleukocytose fast ohne Kernverschiebung einherzugehen.

Faßt man die Mitteilungen der einzelnen Autoren zusammen, so kann man also wohl sagen, daß wir im Anfangsstadium der Syphilis (Primär- und frühes Sekundärstadium) noch eine mehr oder weniger ausgesprochene Andeutung der neutrophilen Kampfphase im Blutbild erkennen können, die im Sekundärstadium aber bereits übergeht in die für die Lues als chronische Infektionskrankheit charakteristische (Mono-) Lymphocytose, die auch das Tertiärstadium beherrscht und wohl als ein Zeichen der inzwischen erworbenen Allergie gedeutet werden darf. In Übereinstimmung damit sind ja auch an den geweblichen syphilitischen Reaktionen fast ausschließlich die Lymphocyten und deren Abkömmlinge (Plasmazellen) beteiligt, so daß viele Autoren den Lymphocyten und den lymphatischen Geweben eine spezifische aktive Rolle im Kampf gegen den Syphiliserreger zusprechen (*Bergel, Gennerich, Zurhelle* u. a. m.). Wir dürfen weiter wohl annehmen, daß bei malignem Verlauf, bei akuten Exazerbationen oder klinischer Verschlimmerung (ganz entsprechend

den allgemeinen von *Schilling* aufgestellten Regeln) die neutrophile Reaktion mit Hyperleukocytose und Kernverschiebung die lymphatische Reaktion verdrängt, was als Zeichen mangelhafter oder nachlassender Abwehrreaktion aufzufassen ist.

B. Eigene frühere Untersuchungen über das Blutbild bei Lues cerebri und Paralyse (und deren Nachprüfung von anderer Seite).

Auf dieser Grundlage habe ich nun bereits vor 5 Jahren über entsprechende vergleichende Untersuchungen an 36 Paralytikern und 16 Hirnluikern (aus den städtischen Krankenanstalten Essen) berichtet, als deren Hauptergebnis zusammengefaßt werden kann, daß die Paralytiker im allgemeinen gegenüber der Lues cerebri erniedrigte Lymphocytenwerte im Blut aufweisen. Von den 36 Paralytikern zeigten nur 4 hohe Lymphocytenwerte (28, 30, 40 und 42%), und diese 4 boten auch klinisch und serologisch ein atypisches Krankheitsbild dar. Von den übrigen 32 Fällen zeigten nur 9 Werte von 20—25%, die anderen 23 alle Werte unter 20% (bis zu 6%). Dagegen ergaben die Lues-cerebri-Fälle mit einer einzigen Ausnahme (23%) Werte über 25%, die Mehrzahl (10 Fälle = $\frac{2}{3}$) Lymphocytenwerte von 32—60%. Danach zeigt also die gewöhnliche Hirnluet im wesentlichen denselben Befund im Blutbild wie die chronische, gutartige Syphilis im Spätstadium überhaupt, und es handelt sich bei der Lues cerebri ja auch im allgemeinen um Manifestationen des späten Sekundär- und Tertiärstadiums. Jedenfalls gehören die von mir untersuchten Fälle alle dieser Periode an; Fälle von sog. akuter Frühmeningitis oder auch Neurorezidive befinden sich nicht darunter.

Demgegenüber habe ich das Versagen der Lymphocyten bei der Paralyse im Sinne einer mangelhaften Abwehrfunktion aufgefaßt, worin mich noch besonders der Umstand bestärkt hat, daß nach einer Malaria-behandlung bei den dadurch günstig beeinflussten Paralytikern die Lymphocytenwerte ansteigen und mehr denen der Lues cerebri entsprechen (ich habe die 15 Hämogrammbefunde der seinerzeit vor und nach der Behandlung untersuchten Paralysefälle in Abb. 6 graphisch dargestellt und komme darauf weiter unten noch zurück).

In der Zwischenzeit sind nun diese meine ersten Befunde von verschiedenen Seiten nachgeprüft. Zunächst hat *Daiber* in seiner schon erwähnten Arbeit, die allerdings nur in einem Teilabschnitt die Neuroluet behandelt, an Hand von 12 Paralyse- und 3 (!) Hirnluetfällen das Blutbild untersucht. Wenn er zu teilweise erheblich abweichenden Resultaten kommt, so liegt das meines Erachtens schon in seinem Material und der verschiedenen Technik begründet. Die Hälfte der Paralysefälle steht unter dem Einfluß mehr oder weniger kurz zurückliegender Malariakuren, und hier unterscheidet *Daiber* nicht besonders zwischen Gebesserten und Unbeeinflussten. Bei kritischer Durchsicht

zeigt sich aber, daß die letzten 3 Fälle dieser Gruppe ausgesprochen hohe Lymphocytenwerte aufweisen, aber sämtlich noch unter Malaria-nachwirkung stehen, ein weiterer (7) mit 23% Lymphocyten wird als „etwas gebessert“ bezeichnet, bei Fall 9, der 16% Lymphocyten aufweist und ausdrücklich als „jetzt noch elend“ bezeichnet wird, liegt die Untersuchung nur 6 Tage nach der letzten Fieberzacke, und Fall 8, über dessen klinischen Status zur Zeit der Untersuchung bei 20,5% Lymphocyten nichts ausgesagt wird, ist 11 Tage später gebessert entlassen. Von den sog. „unbehandelten“ Fällen befindet sich der erste wenig progrediente mit hoher Lymphocytenzahl seit einem halben Jahre in zweiter guter (Spontan-?) Remission, der zweite mit 30% Lymphocyten hat am Vortage der Untersuchung hohes Fieber und am Tage nachher einen Anfall bekommen, der dritte mit 29% Lymphocyten ist schon 3 Tage vorher mit Malaria geimpft (also in der Inkubation!), der fünfte hat niedrige Lymphocytenwerte, die in der Inkubation (14 Tage nach der Impfung) von 20,5 auf 23% ansteigen und der sechste vor 1½ Jahren erfolglos mit Malaria behandelte Fall einer juvenilen Paralyse hat auch nur 20% Lymphocyten. Eine Ausnahme bildet Fall 4 mit 40%, bei dem es sich um eine incipiente Paralyse handelt.

Man wird mir wohl ohne weiteres zugeben müssen, daß bei einem solchen Material gefundene Differenzen gegenüber meinen Befunden nicht absolut beweiskräftig sind, zumal nach Auswahl der schon methodologisch zu beanstandenden Fälle das ganze Material erheblich zusammenschrumpft. Nur bemerken will ich, daß die Untersuchungen teils im Liegen (bei bettlägerigen Kranken), teils im Laboratorium und zwar „meist in den späten Vormittagsstunden, also nicht bei ganz leerem Magen“ vorgenommen sind. Also auch bezüglich des Zeitpunktes der Entnahme und der akzidentellen Umstände besteht keine Einheitlichkeit. Auch sind im Ausstrich anscheinend im allgemeinen nur jeweils 100 Leukocyten ausgezählt, was für die Praxis genügen mag, aber für eine exakte wissenschaftliche Untersuchungsmethodik wohl kaum als ausreichend angesehen werden kann.

Bezüglich des *Vergleichsmaterials* an Lues cerebri (und darauf kommt es hier ja in erster Linie an!) ist einzuwenden, daß es sich, ganz abgesehen von der geringen Zahl, teilweise um atypische (Fall 3), besonders schwere, inveterierte Fälle mit psychischen Störungen handelt, die niedrige Lymphocytenwerte aufweisen. Bei Fall 2 könnte man zweifeln, ob es sich — wenigstens nach den kurzen klinischen Daten und in Anbetracht der Opticusatrophie — nicht doch um einen metaluischen Prozeß handeln könnte. Der erste Fall zeigt dagegen 39 bzw. 41% Lymphocyten im Blutbild.

Weit schwerer scheint mir eine erst kürzlich erschienene Arbeit von Stender ins Gewicht zu fallen, der ausgedehnte Untersuchungen an 45 Paralytikern mit insgesamt 500 Hämogrammen und sorgfältiger Technik

durchgeführt hat. *Stender* hat bei unbehandelten Paralytikern nur in einem Drittel der Fälle Lymphopenie gefunden, und zwar hat es sich dabei meist um das klinische Bild der chronisch-dementen Form der Paralyse gehandelt. Dagegen wiesen die übrigen Fälle, bei denen meist manisch-euphorische Zustandsbilder vorlagen, normale und hochnormale eventuell sogar lymphocytotische Werte auf. Nach der Behandlung schien in dem Moment eine Tendenz des Blutbildes zum Normalwerden einzutreten, wenn der paralytische Prozeß klinisch zum Stillstand kam. Verschlechterungen des klinischen Bildes gingen meistens mit Lymphocytenerhöhungen, in extremen Fällen (bei Kachexie) mit Lymphocytensterzen einher. *Stender* hebt aber im übrigen ausdrücklich hervor, daß die Lymphocytewerte bei der unbehandelten Paralyse nie die Höhe erreichten wie bei Lues cerebri, bei der er ebenfalls durchschnittlich hohe Lymphocytenzahlen fand (in 7 Fällen, die aber nur ganz kurz abgehandelt werden).

Stender weist weiter darauf hin — wie es auch *Daiber* in seiner Arbeit schon getan hat —, daß man unbedingt die absoluten Zahlen mit berücksichtigen müsse (die ich bei meinen Untersuchungen nur geschätzt oder außer acht gelassen habe). Es komme nämlich vor, daß bei ausgesprochener *relativer* Lymphopenie infolge erhöhter Gesamtzahl die *absoluten* Lymphocytewerte durchaus noch normal, eventuell sogar erhöht sein könnten, daß also nur eine scheinbare Lymphopenie vorläge. Ich verweise demgegenüber auf meine eingangs dargelegte Kritik des Wertes der absoluten Zahlen und auf die Bedeutung der Verteilungsleukocytose sowie weiter darauf hin, daß wir dann meist eine ausgesprochen neutrophile Reaktion des Blutbildes vor uns haben, so daß im Gegensatz zu den Lymphocyten hier die neutrophile Reizung dem Blutbild seinen charakteristischen Stempel aufdrückt, worauf ich bei meinen neuen Untersuchungen noch ganz besonders zurückkomme. Schließlich erwähne ich auch noch einmal, daß es mir ja auf absolut pathologische Werte der Lymphocyten im Sinne einer Lymphopenie oder Lymphocytose an sich gar nicht ankommt, sondern daß die Werte durchaus noch im einen wie im anderen Falle innerhalb der physiologischen Grenzen liegen können. Das Wesentliche liegt in der Relation der Lymphocytewerte bei Lues und Paralyse, und in dieser Hinsicht bestätigt *Stender* in jeder Weise meine eigene Ansicht, wie seine Befunde an den Lues-cerebri-Fällen beweisen. Es kommt aber weiter noch hinzu, daß *Stender* seine Untersuchungen auch zu verschiedenen Tageszeiten (sowohl morgens wie nachmittags) durchgeführt hat, daß also bei den Unterschieden in seinen Befunden auch die von mir schon erwähnten Tagesschwankungen der relativen wie absoluten Zahlen eine Rolle spielen können. *Kafka* hat kürzlich auch die Vermutung geäußert, daß vielleicht Störungen des vegetativen Nervensystems oder eine prä-morbide neurotische Konstitution in einem Teil der Fälle *Stenders* für seine

verschiedenen Resultate verantwortlich gemacht werden könnte. Jedenfalls glaube ich nach allem in den Untersuchungen *Stenders* eher eine Bestätigung meiner Ansicht über die Bedeutung des Blutbildes bei Neurolues erblicken zu können, wenn auch *Stender* selber wenigstens teilweise einen mehr ablehnenden Standpunkt vertritt.

Zu erwähnen ist schließlich noch eine russische Arbeit von *Model* und *Gogover*, die mir aber nur im Referat des Zentralblattes für die gesamte Neurologie und Psychiatrie zugänglich gewesen ist, aus dem nichts Genaueres zu entnehmen ist. Danach haben die Verfasser „an 66 Kranken mit Lues verschiedener Formen des zentralen Nervensystems einige morphologische und physikalisch-chemische Eigenschaften des Blutes untersucht, wobei sie im wesentlichen die gewöhnlichen Befunde bestätigen konnten. Sie konstatierten aber in der Mehrzahl der Fälle keine Erhöhung der Zahl der Lymphocyten“ (Wortlaut des Referates). Ohne Kenntnis der genaueren Daten wird man für unsere Fragestellung aus diesem Referat nichts entnehmen können.

Diesen mehr oder weniger negativen Ergebnissen stehen nun aber auch einige positive Nachuntersuchungen von 2 italienischen Autoren gegenüber. So hat *Paoletti* bei 10 Paralytikern, 3 *Plautschen* Halluzinosen und 1 *luetischen* Encephaliker das Blutbild vor, während und nach der Malariabehandlung untersucht und sowohl bei den Paralytikern als auch bei den Halluzinosen im allgemeinen Lymphopenie gefunden. Dagegen wiesen 2 von 3 durch die Malaria günstig beeinflussten Paralytikern hohe Lymphocytenwerte auf. Die Granulocytenzahlen waren im allgemeinen niedrig, speziell bei den remittierten Paralytikern. In allen Fällen fand sich Monocytose, die bei 3 remittierten Paralytikern abnahm. Fast konstant fanden sich sog. Hämohistioblasten.

Im wesentlichen denselben Befund konnte auch *Benvenuti* bei 9 Paralytikern erheben, die vor der Impfung (bis auf einen mit 20%) sämtlich Werte zwischen 9 und 16% Lymphocyten aufwiesen, bei durchweg sehr erheblicher Monocytose. Nach der Behandlung wiesen die 5 vollremittierten Fälle auch eine deutliche Zunahme der Lymphocyten auf; auch bei 3 inkompletten Remissionen nahmen die Lymphocyten gegenüber dem Ausgangswert noch meist deutlich zu; dagegen blieb bei einem unbeeinflussten Fall auch eine irgendwie nennenswerte Lymphocytose aus. Im Verhältnis wie die Lymphocyten nach der Malaria zunahm, nahmen die Monocyten ab. Auch *Benvenuti* hebt ebenso wie *Paoletti* (und wie ich das bei meinen Befunden auch erwähnt habe) das häufige Vorkommen von Hämohistioblasten, Plasma- und Riederzellen, sowie anderen lymphocytären Reizformen hervor. Auf die übrigen interessanten Untersuchungen *Benvenuti's* über das Verhalten des Liquors und der Luetinreaktion und seine daraus gezogenen Schlußfolgerungen kann ich im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter eingehen.

Leider fehlen aber auch hier wieder bei beiden Autoren vergleichende

Hämogrammuntersuchungen bei Lues cerebri und die Berücksichtigung der Kernverschiebung.

C. Neue eigene Untersuchungen.

In Anbetracht der sich widersprechenden Ergebnisse der verschiedenen Nachuntersuchungen habe ich in den letzten Jahren die Frage nach dem Verhalten des Blutbildes bei der Neuroloues weiter verfolgt und verfüge jetzt über ein neues Material von 40 unbehandelten, mehr oder weniger frischen Paralytikern, 24 Hirnluikern und 24 behandelten Paralytikern, bei denen die Behandlung im allgemeinen mindestens über 1 Jahr zurückliegt. Bei letzteren handelt es sich größtenteils um Fälle, die ich erst nach Abschluß der Behandlung zur Untersuchung heranziehen konnte, da die Impfung schon vor meinem Eintritt in die Gehlsheimer Klinik erfolgt war oder aus äußeren Gründen eine Untersuchung vorher nicht mehr stattfinden konnte. Immerhin bleiben noch 11 Fälle übrig, die sowohl vor wie nach der Fieberbehandlung untersucht und in einer besonderen Tabelle zusammengestellt sind.

Bezüglich der *Technik* ist folgendes zu sagen: Grundsätzlich habe ich die Blutentnahme stets am liegenden Patienten, morgens um 9 Uhr vor dem Frühstück vorgenommen. Und zwar mußten die Kranken stets vom Zeitpunkt des Zu-Bett-gehens am Abend vorher bis zur Entnahme am anderen Morgen fest liegen bleiben, durften auch zwischendurch nicht aufstehen (etwa zum Waschen), um jede Beeinflussung durch körperliche Bewegung auszuschalten. Auch versteht sich von selbst, daß der Einfluß von Medikamenten nach Möglichkeit ausgeschlossen wurde. Wo sich das nicht immer durchführen ließ, gewährt noch der Umstand eine ziemliche Sicherheit, daß grundsätzlich mindestens 2 Untersuchungen an verschiedenen Tagen, meist aber drei und in der Mehrzahl sogar (da ich auch anderweitige Fragestellungen bezüglich des Blutbildes bearbeitete) viele Untersuchungen vorgenommen wurden und so eine ziemlich sichere Kontrolle darüber bestand, ob es sich um zufällige Veränderungen oder konstante Befunde handelte. Entnommen wurde das Blut stets aus dem Ohrläppchen, nach vorherigem Reiben mit Äther, nach Fortnahme des ersten austretenden Tropfens und immer in derselben Reihenfolge: 1. Zwei Ausstrichpräparate, 2. Aufziehen in die Leukocytenpipette. Es wurde auch besonders darauf geachtet, daß die ganze Entnahme in möglichst kurzer Zeit vor sich ging, um auch Veränderungen während der Entnahme selber zu vermeiden. Selbstverständlich wurden nur einwandfreie, dünne, randfreie Ausstriche zur Untersuchung benutzt, und zwar Objektträgerausstriche, die ich mittels besonders dünner und schmaler Deckgläschen mit scharfer, glatter Kante herstellte. Jahrelange Übung machte es möglich, in den meisten Fällen auf Anhieb und stets gleichmäßige Ausstrichpräparate herzustellen und für die ganze Entnahme inklusive der Pipette nur etwa 2—3 Minuten

zu brauchen. Fast immer habe ich — wenigstens in den hier veröffentlichten Fällen — sowohl Entnahme wie Untersuchung der Präparate selbst vorgenommen, aber auch öfter von der Laborantin Kontrolluntersuchungen vornehmen lassen. Zur Bestimmung der Gesamtleukocytenzahl wurde die *Bürkersche* Zählkammer benutzt, die aus 2 Kammern mit je 9 Thoma-Zeißfeldern besteht; und zwar wurden mindestens alle 9 Felder einer Kammer, meist aber beide Kammern mit insgesamt also 16 Thoma-Zeißfeldern ausgezählt. Die Ausstriche wurden mit einer etwas modifizierten Giemsamethode gefärbt: Zu der bekannten Giemsa-schnellfärbungslösung (filtrierte Giemsalösung und Aceton aa) wurde noch etwas Methylalkohol (etwa 5%) zugesetzt (wochenlang haltbar!), wodurch meiner Erfahrung nach die Kerne und neutrophilen Granula, sowie die Protoplasmafärbung der Monocyten besonders gut herauskamen. Mit dieser Lösung wurde 1—3 Minuten gefärbt, dann die gleiche Menge Aqua dest. hinzugesetzt und nach weiteren 2—3 Minuten abgespült und getrocknet. Diese Schnellfärbung, die leicht während des Auszählens der Zählkammer vorgenommen werden kann, hat sich mir als sehr praktisch und zeitsparend erwiesen, besonders da ich die Untersuchungen nicht in laufendem Laboratoriumsbetrieb, sondern in jeweils gerade vorhandenen unregelmäßigen Freizeiten vornehmen mußte. Dabei kam es auch hin und wieder vor, daß die Präparate, wenn ich mittenheraus abgerufen wurde, zu lange in der Farblösung blieben und überfärbt waren. Nach kurzem Differenzieren in absolutem Methylalkohol (nur einen Augenblick eintauchen, sofort mit Aqua dest. abspülen) verschwindet diese Überfärbung jedoch sofort und es kommen sogar besonders schöne Färberesultate zustande, so daß ich bei schwer zu beurteilenden Kernfiguren den 2. Ausstrich öfters absichtlich nach dieser Methode färbte. Zur Bestimmung des Differentialblutbildes habe ich stets mindestens 300—400 Zellen ausgezählt, bei ungleichen Resultaten sehr häufig 600—800, evtl. bis zu 1000 Leukocyten, und zwar aus beiden bei der Entnahme hergestellten Ausstrichpräparaten. Auf diese Weise glaube ich ein beträchtliches Maß an Genauigkeit gewährleistet zu haben.

Ganz besondere Aufmerksamkeit habe ich auf die Unterscheidung von Lymphocyten und Monocyten verwandt, da deren Differenzierung allgemein schon öfter gewisse Schwierigkeiten bereitet. Und gerade bei der Neurolyues scheinen besonders häufig gewisse Zwischenstufen vorzukommen, die eine Unterscheidung sehr schwer machen können (große Lymphocyten, kleine Formen der Mononucleären, verschiedenste Reizformen von nicht immer typischem Aussehen oder überhaupt atypische Zellen beider Gattungen). In den schon erwähnten Arbeiten von *Betz*, *Paoletti*, und *Benvenuti* wird ja auch auf alle möglichen derartigen besonderen Zellformen hingewiesen. Bekanntlich gewährt auch die Oxydasereaktion hier nicht immer eine ausreichende Differenzierung, da ja gerade bei lymphocytär wirksamen Zuständen die Monocyten

häufig oxydasepositiv sind (*F. Hoff* u. a.). Es könnte dann eventuell eine Lymphocytenvermehrung durch Verknennung von Monocyten zustande kommen und umgekehrt. Die ganz auffallend hohen Monocytenzahlen bei den unbehandelten Paralytischen *Benvenutis* könnten in dieser Hinsicht vielleicht etwas verdächtig erscheinen. Es kommt hinzu, daß manche Autoren beide Zellarten von derselben Stammzelle ableiten oder die Monocyten als funktionelle Zustandsänderungen der Lymphocyten mit allen Übergangs- und Zwischenstufen ansehen (z. B. *Bergel*), so daß mir hier eine reinliche Scheidung besonders wichtig erscheint. Ich glaube aber auf Grund ausreichender (jahrelanger) hämatologischer Erfahrung eine weitgehende Sicherheit in der Unterscheidung beider Zelltypen gewährleisten zu können, soweit diese eben überhaupt bei dem augenblicklichen Stande der morphologischen Blutuntersuchung möglich ist und bei derartigen Untersuchungen gefordert werden kann. Die Untersuchungsbefunde sind sämtlich in Tabellenform dargestellt, wodurch die Ergebnisse an Übersichtlichkeit und Deutlichkeit gewinnen.

In Abb. 1 sind die absoluten und relativen Zahlen der verschiedenen Leukocytenarten der 40 *Paralytiker* dargestellt. Die relativen Lymphocytenwerte (die in der mittleren Reihe der Größe nach geordnet sind), liegen (bis auf 6 Fälle) zwischen 6 und 25% (also in 85% aller Fälle); von den übrigen 6 Fällen zeigen 3 Werte von 26 und 27% und nur 3 Werte von 31, 32 und 36%. Nimmt man die Normalwerte der Lymphocyten mit 20—30% an (35% möchte ich schon als pathologischen Grenzwert ansehen), so zeigen also die Paralytiker im Blutbild in 95% normale bis tiefnormale bzw. verminderte Lymphocytenwerte (und zwar liegen bei 16 Fällen — also in 40% aller Fälle! — die relativen Lymphocytenwerte unter 20%). Dementsprechend liegen auch die in der unteren Reihe dargestellten und jeweils auf die der Größe nach angeordneten einzelnen Lymphocytenwerte bezogenen Werte für die Neutrophilen im wesentlichen zwischen 60 und 80%, also an der oberen Grenze bzw. schon im Bereich pathologischer Vermehrung, und es besteht eine dem Grade der Neutrophilie parallel gehende ausgesprochene Kernverschiebung. Eine besondere Zuordnung typischer, klinischer Zustandsbilder zu den höheren bzw. niedrigeren Lymphocytenwerten, wie sie *Stender* gefunden hat, hat sich bei meinem Material nicht nachweisen lassen. Immerhin handelt es sich bei den 6 Fällen mit Werten über 25% Lymphocyten tatsächlich um stumpf demente Formen, was den Beobachtungen *Stenders* direkt widersprechen würde. Doch finden sich ebensowohl stumpf-demente wie manisch-euphorische Typen ganz regellos auf alle übrigen Fälle verteilt. Eher kann man vielleicht eine gewisse Tendenz dahin feststellen, daß sich unter den exzessiv niedrigen Werten auch vorwiegend klinisch besonders schwer liegende und maligne verlaufende Fälle befinden, ohne daß diese aber wiederum nur in dieser Gruppe anzutreffen sind. Man wird meines Erachtens gut tun, die paar Paralytiker

mit höheren Werten einfach als Ausnahmen hinzunehmen und im übrigen festzustellen, daß eben im allgemeinen bei der Paralyse (wenigstens in meinem Material) die Lymphocyten Werte von 25%₀ (eventuell 26 bis

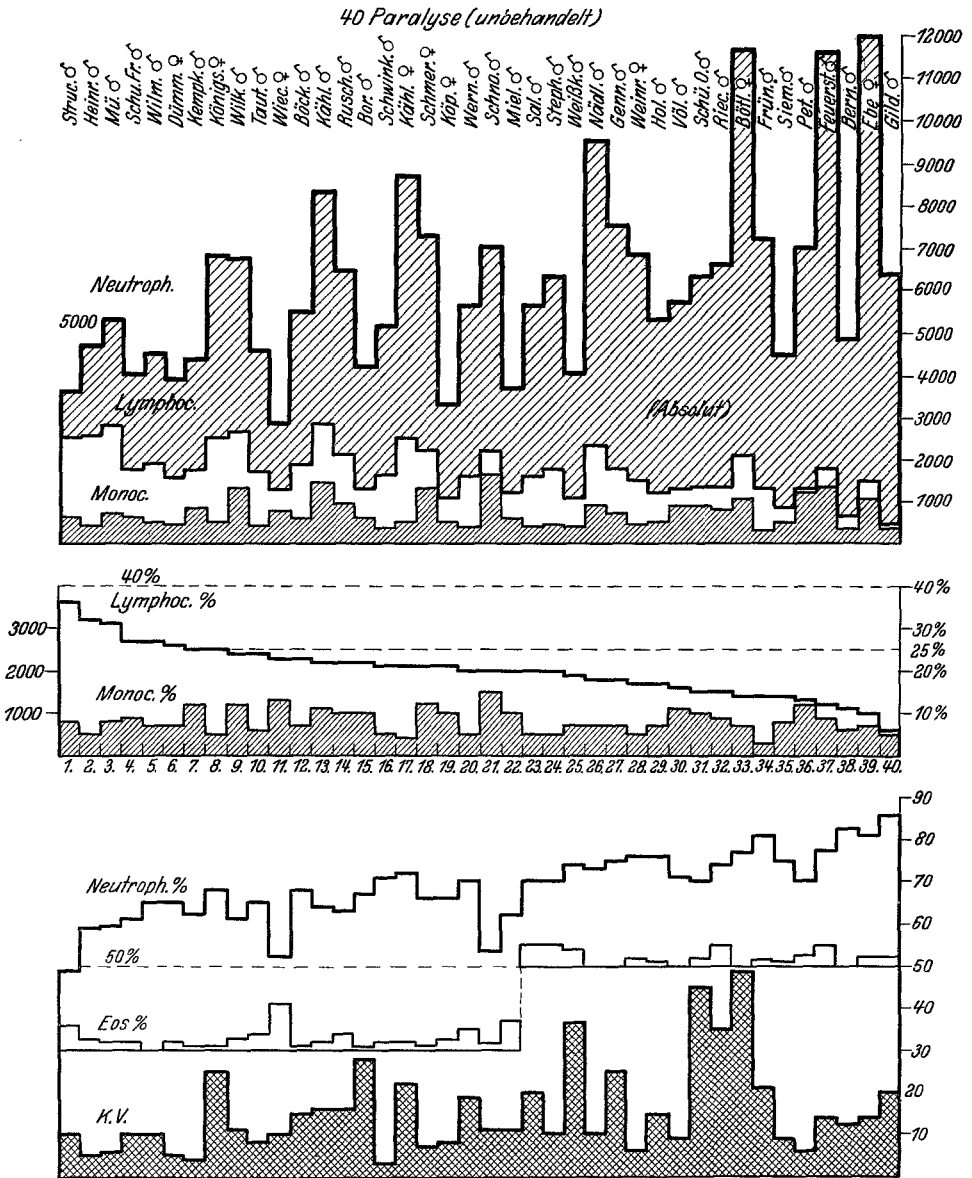


Abb. 1.

27%) nicht zu überschreiten pflegen und meist um 20% herum sich bewegen.

In Übereinstimmung mit der Mehrzahl der Autoren zeigen die Eosinophilen (zwischen Neutrophilen und Kernverschiebung in der unteren Reihe der Tabelle) bei den 40 Paralysefällen nur einmal eine nennenswerte Vermehrung (und zwar auf Kosten der Neutrophilen — bei 11), während sie im allgemeinen normal oder erniedrigt sind; in 6 Fällen besteht sogar nicht nur Eosinopenie, sondern Aneosinophilie. Als durchschnittliche Stellungsmittel aus allen 40 Fällen ergibt sich danach:

Lymphocyten	Neutrophile	Eosinophile	Kernverschiebung
20%	68%	2,5%	15,5% (= 0,29)

In der oberen Reihe sind nun die absoluten Zahlen eingetragen (unten schraffiert wie in der mittleren Reihe die relativen Werte bei den Lymphocyten, die Monocyten, auf die ich noch bei den Befunden bei Lues cerebri zu sprechen komme; dann die Lymphocyten, oben die Neutrophilen. Schraffiert oben der Abstand zwischen Neutrophilen und Lymphocyten). Man erkennt daraus zunächst ohne weiteres die weitgehende Unabhängigkeit der absoluten und relativen Zahlen, die aber auch keine Gesetzmäßigkeit aufweist, da sowohl hohe wie niedrige relative und absolute Werte miteinander verbunden auftreten. Man kann also durchaus nicht sagen, daß etwa die niedrigen prozentualen Lymphocytenwerte nur durch eine starke Vermehrung der Gesamtzahl zustande kommen oder daß die hohen Werte nur durch Abnahme derselben entstehen. Die absoluten Lymphocytenwerte zeigen aber natürlich entsprechend den Schwankungen der Gesamtzahlen nicht die gleichmäßige Anordnung wie die relativen Werte und sind dementsprechend bei gleichen Prozentwerten bald höher bald niedriger. Im ganzen liegt die Mehrzahl zwischen 1000 und 2000, teilweise auch höher, doch wird nie die Zahl 3000 erreicht. Im ganzen bewegen sich also — wenn man 1500—2000 Lymphocyten im Kubikmillimeter als normal ansehen will — die absoluten Werte innerhalb des Normalen mit Überschreiten nach oben und unten. Dafür sehen wir nun aber eine außerordentlich deutlich gerade bei dieser Zusammenstellung der absoluten Zahlen ins Auge springende Vermehrung der Neutrophilen, eine ausgesprochene neutrophile Reizung, die sich also in den absoluten Zahlen genau so ausdrückt wie im Differentialblutbild und auch mit der Kernverschiebung in Einklang steht. Man wird also hier mindestens sagen können, daß die Lymphocyten hinter der ausgesprochenen Neutrophilenreaktion des Paralytikerblutbildes erheblich zurückbleiben, bzw. daß sie an dieser Reaktion nicht beteiligt sind. Die Schwankungen der Neutrophilen im einzelnen sind dabei beträchtlich, sie bewegen sich zwischen 2650 und 12000, liegen aber im allgemeinen etwa zwischen 5000 und 7000. Als Stellungsmittel ergibt sich:

Lymphocyten	Neutrophile
1750	6100

Beachten wir nun im Gegensatz dazu die in Abb. 2 in derselben Weise zusammengestellte Tabelle der Blutbilder bei den 24 Luesfällen, so ist

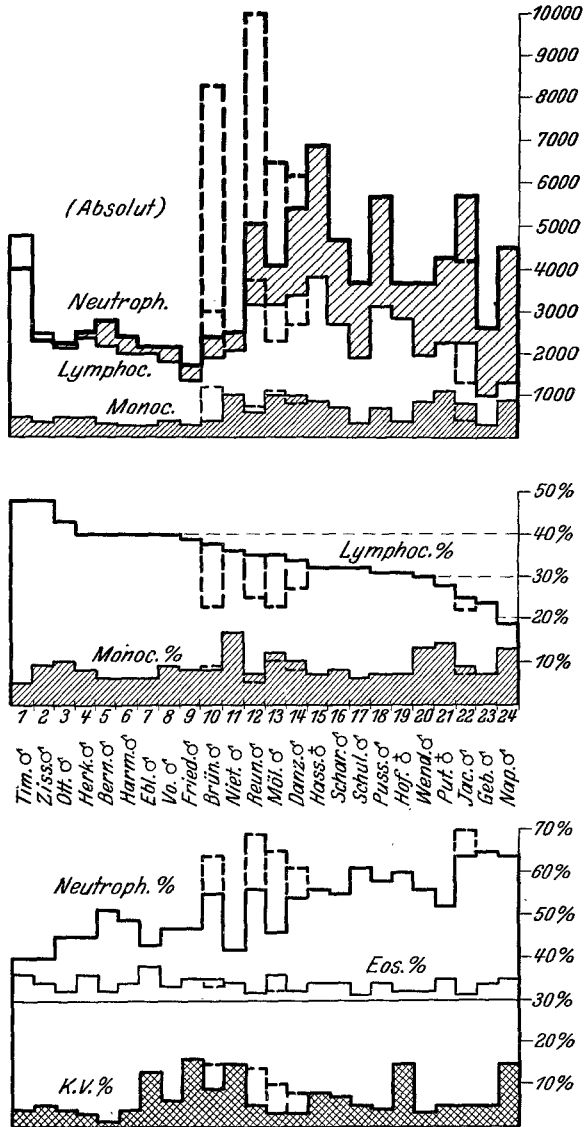


Abb. 2.

ohne weiteres der Unterschied in den relativen Lymphocytenwerten zu erkennen, die, bis auf 4 Ausnahmen mit 19, 24, 25 und 28%, sämtlich

zwischen 30 und 48% liegen. Entsprechend liegen die Werte für die Neutrophilen zwischen 40 und 60% mit fehlender oder nur geringer Kernverschiebung. Es besteht also eine relative Lymphocytose mit Neutropenie. Die Eosinophilen sind hier auch nur in einem Falle etwas stärker vermehrt; sonst liegen sie im wesentlichen auch in normalen Grenzen, doch sind die Werte im allgemeinen höher als bei den Paralytikern. Als Stellungsmittel ergibt sich aus den 24 Fällen:

Lymphocyten	Neutrophile	Eosinophile	Kernverschiebung
35%	53%	4%	6,8% (=0,15)

Dieser Unterschied gegenüber der Paralyse fällt nun auch schon bei reiner Betrachtung der Darstellung der absoluten Zahlen ohne weiteres auf. Wir sehen die Differenz zwischen Neutrophilen und Lymphocyten in fast der Hälfte der Fälle verschwinden, bei den übrigen erscheint sie gegenüber den Paralysebefunden beträchtlich geringer. Das kommt nun nicht allein durch die niedrigeren Werte der Neutrophilen, sondern auch durch eine tatsächliche, absolute Vermehrung der Lymphocyten zustande, die gerade in den Fällen mit höheren Gesamtzahlen auch am beträchtlichsten ist. Es sind also auch in der absoluten Zellreaktion die Lymphocyten vorwiegend beteiligt, d. h. es handelt sich um eine echte Lymphocytose bei fehlender neutrophiler Reizung. Im einzelnen zeigen die Werte zwar auch hier teilweise erhebliche Schwankungen, die Lymphocyten gehen aber nur in 3 Fällen unter 1500 und in 3 weiteren unter 2000 herunter, im übrigen liegen sie von 2000 an aufwärts und überschreiten auch die Zahl 3000 teilweise beträchtlich. In der ersten Hälfte mit den mehr niedrigen Lymphocytenzahlen treten dafür die Neutrophilen völlig zurück, so daß also doch von einer lymphocytären Reaktion gesprochen werden kann. Als durchschnittliche Stellungsmittel ergibt sich:

Lymphocyten	Neutrophile
2400	3660

Halten wir beide Befunde noch einmal nebeneinander, so zeigen die Paralytiker das typische Bild der neutrophilen Reizung („Kampfphase“) gegenüber der relativen wie absoluten lymphocytären Reaktion („Heilphase“) bei Lues cerebri. Es bleibt nun schließlich Geschmackssache, ob man das so ausdrückt, daß bei der Paralyse die absoluten Lymphocytenzahlen normal sind und von einem Versagen keine Rede sein kann (ganz abgesehen davon, daß ja in der Tat bei einer ganzen Reihe von einer wirklichen Lymphopenie gesprochen werden darf!) oder ob man von einem *Versagen der lymphocytären Reaktion* bzw. *Abwehr* bei der Paralyse im Gegensatz zur gewöhnlichen Lues spricht, wie ich das ja tatsächlich immer getan habe und wie es die wahren Verhältnisse meines Erachtens auch richtig kennzeichnet!

Betrachten wir schließlich die Monocyten, so zeigen sich keine erheblichen Unterschiede zwischen Lues und Metalues, sie sind in beiden

Fällen öfter etwas, selten stärker erhöht, dagegen sind derartige hohe Monocyten, wie sie sie *Benvenuti* angegeben hat (13—27%), in meinem Material nicht festzustellen. Durchschnittlich finden sich hier die relativen Monocytenwerte bei der Paralyse etwas niedriger (8%) gegenüber

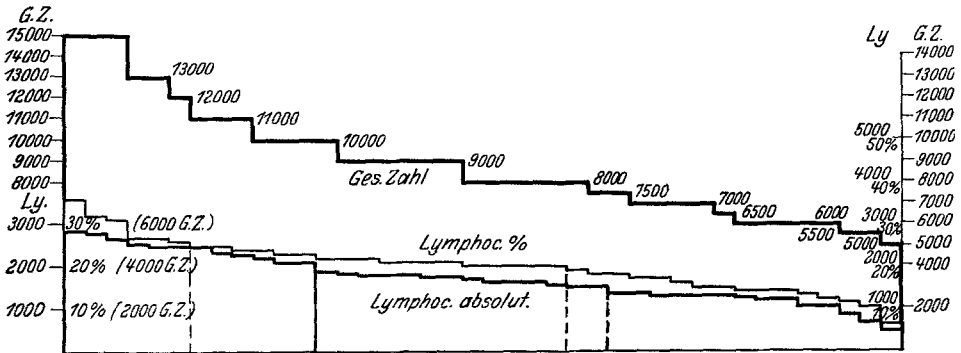


Abb. 3 a.

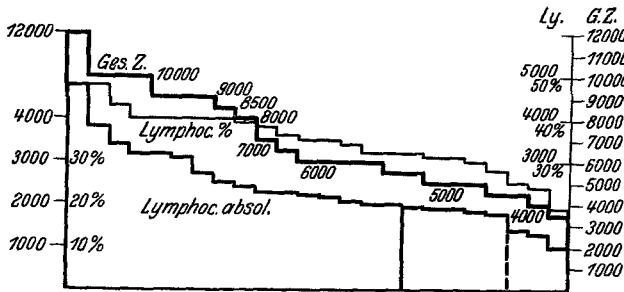


Abb. 3 b.

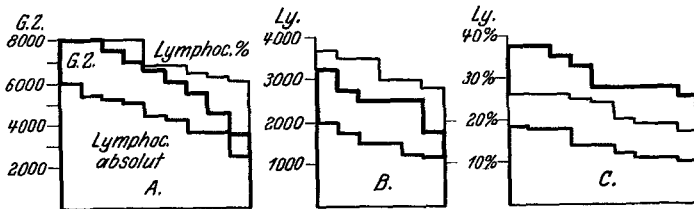


Abb. 3 c.

8,8% bei Lues cerebri), die absoluten Zahlen etwas höher (700 gegenüber 600 bei Lues cerebri). Dieser geringe, sich im wesentlichen aufhebende Unterschied in den Monocytenzahlen entspricht einmal der Mittelstellung der Monocyten und ist mir andererseits ein Beweis dafür, daß Verwechslungen mit Lymphocyten die Differenz der Lymphocyten bei Lues und Paralyse bei meinen Untersuchungen nicht erklären können!

Der charakteristische Unterschied in dem Gesamtreaktionstypus kommt noch deutlicher in den Abb. 3a u. b zum Ausdruck, in denen Gesamtleukocyten, relative und absolute Lymphocytenwerte jeweils für sich der Größe nach dargestellt sind. *Paralyse*: Hyperleukocytose (durchschnittlich 9000) mit niedrigen relativen und absoluten Lymphocyten; *Lues cerebri*: Normale Gesamtleukocytenzahlen (durchschnittlich 6900) bzw. Leukopenie (bis 3500) bei erheblicher relativer und geringerer (aber trotz der niedrigen Gesamtleukocyten noch deutlicher!) absoluter Lymphocytose. *Paralyse*: Lymphocyten zwischen 2000 und 3000 in 12 Fällen (= 30%), unter 2000 in 28 (= 70%), davon unter 1500 in 14 (= 35% aller Fälle). *Lues cerebri*: Lymphocyten zwischen 2000 und 4800 in 16 Fällen (= 66,7%), davon 6 über 3000 (= 25%), unter 2000 in 8 Fällen (= 33,3%), davon nur 3 unter 1500 (= 12,5% aller Fälle).

Das Hineinreichen beider Reaktionstypen in normale Grenzbefunde erlaubt ein sicheres Abgrenzen, wie ich bereits mehrfach betont habe, erst durch ihre Gegenüberstellung; oder anders ausgedrückt, der eine Typus hebt sich erst durch den Kontrast des anderen deutlich hervor. Dadurch erklären sich unter anderem auch die scheinbar negativen Befunde von *Wuth*. Bei einem Vergleich mit meinen Paralysebefunden ergibt sich nämlich eine weitgehende Übereinstimmung. So zeigen auch die 40 *Paralytiker Wuths* neben leicht erhöhten Gesamtleukocyten im allgemeinen tiefnormale bis subnormale Lymphocytenwerte; nur 9 Fälle weisen hohe Lymphocytenwerte auf (also 22,5% aller Fälle). Als Durchschnittszahlen ergeben sich bei *Wuth*:

Lymphocyten	Neutrophile	Eosinophile	Monocyten	Gesamtleukocyten
23%	66%	2,5%	6,7%	8000
(1840)	(5280)		(536)	

Das sind demnach Zahlen, die durchaus meinen entsprechen! Erst der Kontrast zum typischen Blutbild der gewöhnlichen Lues verleiht ihnen aber Leben und Bedeutung!

Bezüglich der *klinischen Formen der 24 Luesfälle* ist folgendes zu sagen:

Die Fälle 10, 12, 13, 14, 22 und 24 sind für sich herauszuheben und gesondert zu besprechen. Im übrigen verteilt sich das Material auf folgende Gruppen:

Fall Nr. *a) Congenitale Lues:*

- 1 (reflektorische Pupillenstarre, angeborener Schwachsinn, serologisch und 4 Liquor o. B. Luetinreaktion + bis + + +) (Anscheinend mit Defekt zum Stillstand gekommener Prozeß).
- 2 (Lues cerebri auf congenital-luetischer Grundlage; serologisch und liquorologisch positiv, neurologische bzw. cerebrale Symptome, Schwachsinn.)

b) Frühlatens:

- 8 (seropositiv, leichte bis mittelschwere, partiell atypische Liquorbefunde,
- 9 ohne psychische Störungen.)

Fall Nr.

c) *Spälatens:*

- 11 (seropositiv, keine klinischen und neurologischen Störungen, Liquor nicht
 18 untersucht; gewöhnliche Lues latens seropositiva!)
 3 (atypisch, seropositiv, geringer Liquorbefund, geringe psychische Sym-
 7 ptome.)

d) *Spätskundäre und tertiärluetische neurologische Symptome.*
 (Keine Neurorezidive.)

- 5, 15, 16, 17, 19, 21, 23.

e) *Ausgeheilte Fälle:*

- 20 (ohne Defekt, seronegativ)
 6 (mit Defekt, seropositiv, Liquor saniert).

Besonderes Interesse verdienen aber die übrigen 6 Fälle. Bei Fall 10 handelt es sich um einen Kranken, der mit ganz paralytischen klinischen bzw. psychischen Symptomen am 5. 10. 29 in die Klinik eingewiesen wurde mit nicht ganz geklärter Anamnese. Er scheint vor der Aufnahme mehrere, als paralytisch gedeutete Anfälle erlitten zu haben und soll schon längere Zeit vorher psychisch auffällig geworden sein, hat auch seinen Beruf als Kaufmann (Abteilungsleiter eines großen Warenhauses) nicht mehr ausüben können und ist völlig heruntergekommen. Nach allmählicher Aufhellung des Bewußtseins und des durch die Anfälle geschaffenen Ausnahmezustandes blieben durchaus paralytisch anmutende psychische Störungen (Stumpfheit, Euphorie, Desorientierung, Größenideen) sowie (reflektorische?) Pupillenstarre, Silbenstolpern und gesteigerte Reflexe zurück. Serologisch und liquorologisch Paralysebefund. Am 9. 11. 1929 trat über Nacht ohne vorausgegangenen Krampfanfall eine totale linksseitige Lähmung (inklusive Facialis) auf, die sich seither nicht zurückgebildet hat. Auch eine danach durchgeführte intensive Neosalvarsan- und Bismogenolkur blieb ohne Einfluß auf die Lähmung, dagegen bildeten sich bereits unter der Kur die psychischen Störungen und die Sprachstörung weitgehend zurück, so daß der Kranke seither keinen paralytischen Eindruck mehr macht. Der Liquor blieb aber im wesentlichen unbeeinflußt. Hier eine sichere Diagnose zu treffen, erscheint immerhin schwierig. Es handelt sich meines Erachtens entweder um eine atypische, spontan remittierende Paralyse (wobei die Persistenz der Lähmung immerhin sehr auffallend wäre) oder — was mir wahrscheinlicher dünkt, um eine schwere Gefäß- bzw. „diffuse Hirnlues“. Das interessante daran ist nun, daß sich im Blutbild anfangs, also bei dem klinisch typisch paralytischen Zustandsbild, ein für Paralyse charakteristischer Befund mit niedrigen relativen Lymphocytenwerten, beträchtlicher Neutrophilie mit erhöhter Kernverschiebung und starker Hyperleukocytose mit 13000 Zellen fand (Befund vom 10. 10. 29 — in der Tabelle gestrichelt gezeichnet). Dagegen weist das Blutbild nach der auffallenden psychischen Besserung am 15. 5. 30 das für Lues charakteristische Syndrom auf: Leukopenie mit relativer und absoluter Neutro-

penie und geringer Kernverschiebung, Lymphocytose. Die absoluten Lymphocytenwerte liegen zwar im 2. Falle niedriger (infolge der erheblich niedrigeren Gesamtleukocyten!), drücken aber trotzdem der Reaktion ihren Stempel auf gegenüber der völlig zurücktretenden neutrophilen Reaktion, während im ersten Befund die absolut zwar höheren Lymphocytenwerte doch völlig hinter der erheblichen neutrophilen Reizung zurücktreten. Jedenfalls geht daraus hervor, daß die klinische Besserung auch im Verhalten des Blutbildes zum Ausdruck kommt bzw. daß das zur Zeit mehr der Lues cerebri ähnelnde klinische Zustandsbild auch mit deren Blutbild einhergeht.

Ganz ähnliche Atypien bieten auch die Fälle 12 und 13, nur daß es sich hier um Kranke handelt, die unter dem typischen Bilde der Lues cerebri (akute luetische Hemiplegie und Aphasie) in die Klinik aufgenommen waren, das sich unter spezifischer Behandlung in üblicher Weise zurückbildete, und bei denen dann später vorübergehend oder länger psychische Störungen auftraten von paralytischer Färbung. Bei 12 bildete sich allmählich ein Dauerzustand heraus, dessen hervorstechendste Merkmale aphasische Residuen und periodisch auftretende Serien von epileptischen Anfällen bildeten. Bei 13 gingen die psychischen Störungen später wieder zurück. Beide Kranke boten im Liquor stets nur schwache, für Lues cerebri bzw. Gefäßlues sprechende Befunde dar. Auch diese Kranken zeigen beide zur Zeit des mehr paralytisch anmutenden klinischen Zustandsbildes im Blutbild den sonst für die Paralyse charakteristischen Befund (neutrophile Hyperleukocytose mit pathologischer Kernverschiebung — Gesamtleukocyten 15000 bzw. 10000), vor oder nachher aber das typische Luesblutbild mit Lymphocytose und niedrigerer Gesamtzahl (ausgezogene Linien in der Tabelle).

Stärkere Schwankungen im Blutbild zeigt auch noch Fall 14, ein Hirnluiker mit leichten psychischen Störungen von zirkulärer Färbung bei allerdings schon prämorbidem zyklolythymen Konstitution, bei dem ebenso wie bei dem ebenfalls gewisse Schwankungen aufweisenden Fall 22 klinisch der Verdacht bestand, daß es sich um einen sog. Paralyseanwärter handeln könnte. Schließlich bot auch der letzte Kranke (24) mit dem niedrigsten relativen Lymphocytenwert, der an hochgradiger Mesaortitis und allgemeiner Gefäßlues litt, stärkere psychische Störungen dar, die ihn paralyseverdächtig erscheinen lassen konnten.

Gerade diese 6 ausführlicher geschilderten Fälle zeigen, daß einestheils Atypien im klinischen Zustandsbild und Krankheitsverlauf sich auch im Blutbild durch ein schwankendes und atypisches Verhalten zu erkennen geben, und daß weiterhin bei schweren Krankheitsprozessen bzw. bei dauernder oder vorübergehender Verschlechterung der lymphocytäre Charakter des Blutbildes zugunsten der neutrophilen Hyperleukocytose zurücktritt.

Betrachten wir nunmehr die Ergebnisse bei den 24 behandelten Paralytikern, die in den Tabellen in Abb. 4 dargestellt sind. Nach dem Grade der Besserung ist das ganze Material in 3 Gruppen eingeteilt. Mit Ausnahme der Fälle 4 und 5 der Gruppe A, bei denen die Behandlung etwa

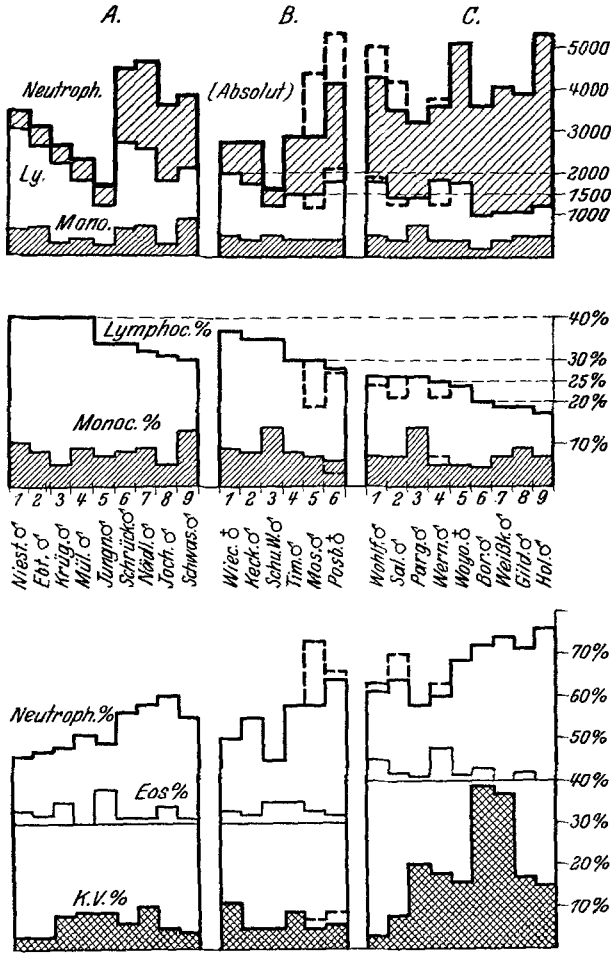


Abb. 4.

2 bzw. 4 Monate vor der Blutuntersuchung abgeschlossen worden ist, liegt bei allen übrigen Fällen die Behandlung mindestens ein Jahr, in vielen Fällen über 3—5 Jahre und mehr zurück. Die Fälle 1, 5 und 7 der Gruppe A, 1 der Gruppe B und 5 der Gruppe C sind mit Pyrifer, Fall 4 der Gruppe A mit Sulfosin, die übrigen alle mit Malaria behandelt.

Gruppe A umfaßt 9 mehr oder weniger gut beeinflusste bzw. remittierte

Paralytiker, d. h. solche, die sowohl psychisch wie serologisch und liquorologisch günstig beeinflusst sind. Davon zeigen die ersten 5 Fälle ganz ausgesprochene sowohl absolute wie relative Neutropenie, bei beträchtlicher relativer Lymphocytose. Bei den übrigen 4 Fällen liegen im wesentlichen normale neutrophile Werte vor, es besteht aber auch hier noch eine deutliche relative und auch absolute Lymphocytose. Die Kernverschiebung überschreitet in allen Fällen kaum die Grenze des Normalen; die Monocyten zeigen keine wesentlichen Verschiebungen. Dem Gesamteindruck nach hat diese Gruppe die *größte Ähnlichkeit mit den Luesfällen*; im Prinzip haben wir genau denselben Reaktionstypus vor uns.

In *Gruppe B* sind 6 Fälle von sog. „Defektgeheilten“ und seit Jahren stationär gebliebenen Paralytikern zusammengestellt, die serologisch und liquorologisch im wesentlichen ebenso günstig wie die Gruppe A beeinflusst, teilweise sogar fast völlig saniert sind, die aber noch mehr oder weniger aktive psychische Störungen (nicht bloß „Narbensymptome“) aufweisen. Bei 2, 5 und 6 handelt es sich um halluzinatorische, ganz schizophren gefärbte Zustandsbilder, die unter dem Einfluß der Malariabehandlung entstanden sind. Im Blutbild zeigen diese Fälle keine erheblichen Unterschiede gegenüber der Gruppe A, es besteht auch hier noch relative Lymphocytose, die allerdings im ganzen nicht die Werte der Gruppe A erreicht, die absoluten Lymphocytenwerte überschreiten nicht die Grenze des Normalen nach oben, doch besteht ausgesprochene Neutropenie, keine Kernverschiebung, eher eine leichte Rechtsverschiebung gegenüber der Gruppe A. Auch hier zeigen die Monocyten (ebenso wie in der noch näher zu erörternden Gruppe C) keine besonderen Verschiebungen.

Bei Fall 5 handelt es sich um einen Paralytiker von halluzinatorischem Typ, der völlig liquorsaniert ist (inklusive Wa.R.) und keine neurologischen Symptome aufweist, abgesehen von in unregelmäßigen Zeitabständen, aber häufig auftretenden leichten, absenceartigen und seltener typisch paralytischen Anfällen. Während der Anfallsperioden und zu Zeiten besonderer halluzinatorischer Erregung kehrt sich bei diesem Kranken die sonst vorherrschende lymphocytäre Reaktion des Blutbildes in eine deutliche neutrophile Leukocytose mit Abnahme der Lymphocyten (übrigens ohne nennenswerte Zunahme der Kernverschiebung) um, wie aus den gestrichelten Linien in Abb. 5 hervorgeht, die im übrigen nur die durchschnittliche Veränderung des Blutbildes bei diesen Zuständen angibt. (Als Maximum konnte u. a. einmal eine Gesamthyperleukocytose bis zu 10000 beobachtet werden). Auch Fall 6, ebenfalls ein halluzinatorisches Zustandsbild, zeigte gelegentlich Schwankungen, vorwiegend in den absoluten Zahlen.

Die *Gruppe C* umfaßt schließlich 9 Paralytiker, bei denen die Behandlung keine wesentliche Änderung im klinischen, insbesondere dem

psychischen Zustandsbild gebracht hat. Teilweise zwar ist die rasche Weiterentwicklung des paralytischen Prozesses vorübergehend oder länger aufgehalten worden (Fall 1, 2, 3, 5, 8); die übrigen sind dauernd progredient verlaufen und inzwischen der Paralyse erlegen. Das Blutbild zeigt hier sowohl in den relativen wie absoluten Zahlen eine deutliche neutrophile Tendenz mit größtenteils außerordentlich hoher Kernverschiebung, die als besonders charakteristisches Merkmal für das Fortschreiten des Krankheitsprozesses angesehen werden kann. Die relativen Lymphocytenwerte liegen zwischen 17 und 26%, die absoluten in der Mehrzahl unter 1500. In den Fällen 1, 2 und 4 besteht eine gewisse Inkonstanz bei den einzelnen Blutuntersuchungen desselben Kranken, dergestalt, daß zeitweise die neutrophile Reaktion sich noch stärker zu Ungunsten der lymphocytären ausprägt, was in den gestrichelten Linien zum Ausdruck gebracht ist. Im ganzen ist *das Blutbild dieser Gruppe demjenigen der unbehandelten Paralyse gleichzusetzen*.

Aus der Zusammenstellung der Gesamtleukocyten und der relativen wie absoluten Lymphocytenwerte der Gruppen A, B und C in Abb. 3c ist deutlich die jeweils niedriger liegende Staffelung der Lymphocyten in den 3 Gruppen zu erkennen. Daraus ist auch die komplexe Mittelstellung der Gruppe B zu ersehen, indem hier die relativen Lymphocytenwerte sich mehr der Gruppe A, die absoluten dagegen mehr der Gruppe C nähern, während die Gesamtleukocytenzahlen eine gewisse Mittelstellung einnehmen.

Die *Eosinophilen* zeigen in allen 3 Gruppen keine charakteristischen Besonderheiten. Die gleichmäßigste Verteilung weist die Gruppe B auf, während sowohl in Gruppe A wie C vereinzelt hochnormale, im allgemeinen aber niedrige Werte bis Aneosinophilie vorkommen.

Bezüglich der *Eosinophilen* ergibt sich demnach aus der Gesamtheit aller Einzelbefunde im Gegensatz zu *Zimmermann*, daß von einer mehr oder weniger gesetzmäßigen Vermehrung oder auch nur einer gewissen Tendenz dazu weder bei der Paralyse noch bei der Lues cerebri die Rede sein kann, was schon aus meinen früheren Untersuchungen hervorging und von allen anderen Autoren bestätigt wird¹.

Ich habe nun allerdings tatsächlich in einer ganzen Reihe von Fällen öfter beträchtliche Eosinophilien feststellen, dann aber auch stets im Stuhl Wurmeier (teils vom *Trichocephalus dispar*, meist von Oxyuren) nachweisen können. Nach einer ausgiebigen Wurmkur ist dann, wenn es gelang, die Parasiten zu entfernen, auch immer die Eosinophilie zurückgegangen. Da sich bei systematischer Nachforschung ganz außerordentlich häufig bei den Kranken der geschlossenen Abteilung, besonders

¹ Unter den neuesten Arbeiten sind hier allerdings Untersuchungen von *Granskaja* zu erwähnen, der bei Schizophrenie, luetischen Psychosen (?!) und Epilepsie das gemeinsame Syndrom: Leukopenie mit Eosinophilie gefunden haben will. Die russische Arbeit ist mir nur aus einem kurzen Referat bekannt (Zbl. Neur. 47, 294).

auch bei Paralytikern, derartige Parasiten vorfanden, die oft kaum auf die Dauer zu beseitigen waren, habe ich bei auffälligen Eosinophilenwerten im Blutbild die Befunde stets nur dann verwertet, wenn die Stuhluntersuchung keinerlei Anhaltspunkte für das Vorhandensein von Darmparasiten ergeben hat.

An sich sind jedenfalls die Eosinophilen bei der Paralyse in der Regel eher vermindert oder fehlen ganz, was durchaus mit der Schwere des Krankheitsprozesses übereinstimmt. Ich habe auch nach paralytischen Anfällen so gut wie nie exzessive Eosinophilie oder nur eine über das normale Maß weiter hinausgehende Vermehrung beobachten können, sondern lediglich eine Abnahme bis zur Aneosinophilie im Anfall selbst, soweit die Eosinophilen hier nicht überhaupt schon vorher fehlten oder stark vermindert waren. Da sie an sich nur in geringer Menge im Blut vorkommen, wird man in der Bewertung von kleinen Schwankungen sehr zurückhaltend sein müssen. Ich habe selber mit der von *Zimmermann* benutzten Methode der direkten Zählkammerbestimmung der Eosinophilen nach *Dunger* Vergleiche mit den Ergebnissen der Ausstrichzählung aus zu gleicher Zeit entnommenen Präparaten angestellt und dabei öfter Differenzen feststellen können, so daß ich diese Methode zugunsten des Ausstriches wieder ganz aufgegeben habe. Jedenfalls aber ist es wohl nicht berechtigt, weitgehende Schlußfolgerungen aus den *Zimmermann*-schen Befunden zu ziehen.

Dagegen findet man während und nach paralytischen Anfällen bei den übrigen Zellen des weißen Blutbildes stets mehr oder weniger starke gegenseitige Verschiebungen und Schwankungen, die im Prinzip wohl den bei epileptischen und anderweitig bedingten Kramp fzuständen beobachteten gleichzusetzen sind (*Wuth* u. a.). Im einzelnen weichen die vielfach in der Literatur niedergelegten Angaben über deren Art, Stärke und Reihenfolge vielfach voneinander ab, was zum Teil wohl daher rühren mag, daß diese Veränderungen im ganzen rasch wechseln und sehr flüchtiger Natur sind, so daß nur rasch aufeinanderfolgende Serienuntersuchungen vom Moment des Einsetzens des Anfalles selbst an ein genaues Bild vom Ablauf der Veränderungen im Blutbild geben. Es wird natürlich immer schwierig sein, den Moment des Einsetzens des Anfalles zur Untersuchung zu bekommen. Auch bei den ausführlichen Untersuchungen von *Wuth* sind die Blutentnahmen im allgemeinen nur in größeren Zwischenräumen durchgeführt. Aus diesem Grunde seien im folgenden zwei eigene Beobachtungen mitgeteilt, die ich einem glücklichen Zufall verdanke. In beiden Fällen haben die betreffenden Kranken gerade in dem Augenblick einen Anfall bekommen, als aus anderen Gründen eine Blutentnahme im Verlauf einer längeren Serie vorgenommen wurde.

1. Fall Frün. (Abb. 1 Nr. 34), unbehandelte schwere Paralyse mit rapider Progredienz (schwerer, aber kurzdauernder paralytischer Anfall, etwa 3—4 Minuten).

Datum	Eos.	Bas.	My.	Ju.	Stab.	Segm.	Ly.	Mo.	Bemerkungen
19. 3. 29	—	1	—	—	23	56	15	5	9 Uhr vorm. nüchtern Leukocyten 8000
	1	—	—	—	25	46	20	8	12 Uhr vor dem Essen. Leukocyten 6000.
	—	0,5	—	1	21	60	12,5	5	6 Uhr 20 Min. (nüchtern)
									Im Moment des Einstichs ins Ohr läppchen Anfall. Leukocyten 10 000
									Nach 2—3 Minuten (Anfall klingt ab).
									0,5 0,5 — — 20 44 26 9
									Nach 10 Minuten (Anfall bereits seit etwa 6 Minuten beendet):
8 ¹² Uhr 20. 3. 29	—	1	—	—	21	55	17	6	Leukocyten 8000
	+	—	—	+	33	53	8	6	Leukocyten 13 000
	+	+	+	1	20	61	15	3	9 Uhr vorm. nüchtern. Leukocyten 10 000

2. Fall Mos. (Abb. 5, Nr. 5) Defektgeheilte Paralyse von halluzinatorischem Typ (leichter, kurzdauernder, absenceartiger Anfall).

Datum	Eos.	Bas.	My.	Ju.	Stab.	Segm.	Ly.	Mo.	Gcs.Z.	Bemerkungen
7. 9. 29	3	—	—	—	3	62	26	6	5500	10 Uhr (nüchtern)
Sofort nach Blutentnahme Anfall (Dauer etwa 1 Minute).										
Sofort hintereinander folgende Hämogramme:										
	3	1	—	1	3	61	22	9	—	(Im Anfall)
	3	—	—	—	4	61	24	8	—	Nach 1 Minute
	1	1	—	1	4	61	26	6	—	„ 2 Minuten
	1,5	0,5	—	—	4	59	29	6	7000	„ 2 „
	2	0,5	—	—	3,5	54	34	6	—	„ 5 „
	2	—	—	—	5	73	14	6	7000	3 Uhr (nüchtern)
	3	+	—	1	6	65	21	4	8500	9 Uhr abends
8. 9. 29	4	—	—	—	5	61	22	8	5000	9 Uhr (nüchtern)

Danach zeigen beide Fälle im wesentlichen die gleichen Veränderungen: kurzdauernde relative Lymphocytose (und Monocytose) bei relativer Neutropenie mit nachfolgender und den Anfall noch einige Stunden überdauernder neutrophiler Hyperleukocytose. Entsprechend der verschiedenen Schwere der Anfälle bestehen nur graduelle Unterschiede, vor allem fehlt bei dem leichten Anfall jede Kernverschiebung, während in dem schweren Anfall die vorher schon vorhandene Kernverschiebung eine vorübergehende Vermehrung nach dem Anfall erfährt. Ich halte mich jedoch nicht für berechtigt, diese vereinzelt dastehenden Beobachtungen zu verallgemeinern.

Einen Überblick über das Gesamtergebnis der bisher besprochenen Einzeluntersuchungen ergibt die folgende Tabelle, in der die Durch-

schnittswerte der jeweils gemeinsam betrachteten verschiedenen Neuroluetfälle zusammengestellt sind.

Ges. Leuk.	Neutro.	Kv.	Ly.	Mono.	Eos.
<i>1. Lues cerebri:</i>					
6900	3600 53 ⁰ / ₁₀₀	(0,15) 6,8 ⁰ / ₁₀₀	2400 35 ⁰ / ₁₀₀	600 8,8 ⁰ / ₁₀₀	— 4 ⁰ / ₁₀₀
<i>2. Behandelte Paralyse:</i>					
6300	3300 52 ⁰ / ₁₀₀	(0,14) 6,3 ⁰ / ₁₀₀	2200 35,5 ⁰ / ₁₀₀	530 8,3 ⁰ / ₁₀₀	— 2,8 ⁰ / ₁₀₀
5100	2850 55 ⁰ / ₁₀₀	(0,13) 6,5 ⁰ / ₁₀₀	1600 32,6 ⁰ / ₁₀₀	430 8,5 ⁰ / ₁₀₀	— 3,3 ⁰ / ₁₀₀
6200	4000 67 ⁰ / ₁₀₀	(0,43) 20 ⁰ / ₁₀₀	1400 22,5 ⁰ / ₁₀₀	400 7,2 ⁰ / ₁₀₀	— 2,5 ⁰ / ₁₀₀
<i>3. Unbehandelte Paralyse:</i>					
9000	6100 68 ⁰ / ₁₀₀	(0,29) 15,5 ⁰ / ₁₀₀	1750 20 ⁰ / ₁₀₀	700 8 ⁰ / ₁₀₀	— 2,5 ⁰ / ₁₀₀

Für die behandelten Paralytiker ergibt sich danach, daß die klinisch günstig beeinflussten Fälle ebenso wie die an sich gutartige Lues cerebri mit Lymphocytose und geringer oder fehlender Kernverschiebung¹ im Blutbild einhergehen, wogegen die ungünstig verlaufenden ebenso wie die nichtbehandelten über das Stadium der neutrophilen Kampfphase nicht hinauskommen.

Man könnte mir nun allerdings hierbei einwenden, daß es sich um eine mehr oder weniger indirekte Beweisführung bezüglich des Einflusses der Behandlung handelt, die insofern nicht direkt überzeugend zu sein braucht, als ja dabei nicht mit Sicherheit ausgeschlossen ist, daß das Blutbild der 24 behandelten Fälle nicht etwa schon vor der Behandlung ähnliche Werte gezeigt hat. Ich habe ja bereits anfangs erwähnt, daß aus äußeren Gründen eine Untersuchung vor der Behandlung nicht in allen Fällen hat vorgenommen werden können. Ein derartiges Vorkommnis wäre aber meines Erachtens bei der Gleichmäßigkeit der Befunde bei den unbehandelten, akuten Paralytikern einerseits und allen durch die Behandlung gut beeinflussten andererseits nur einem ganz unwahrscheinlichen Zufall zu verdanken.

Ich verfüge aber weiterhin immerhin noch über 11 Paralytiker, die sowohl vor wie nach der Behandlung untersucht sind (Abb. 5) und von denen nach dem Ergebnis der Behandlung die ersten 4 der Gruppe A, der 5. der Gruppe B und die übrigen der Gruppe C zugehören. In der

¹ In Übereinstimmung mit den Befunden von *Saunders* (S. 96).

Abbildung sind die Anfangswerte gestrichelt, die Endresultate in den ausgezogenen Linien dargestellt, während die durch die Zunahmen der

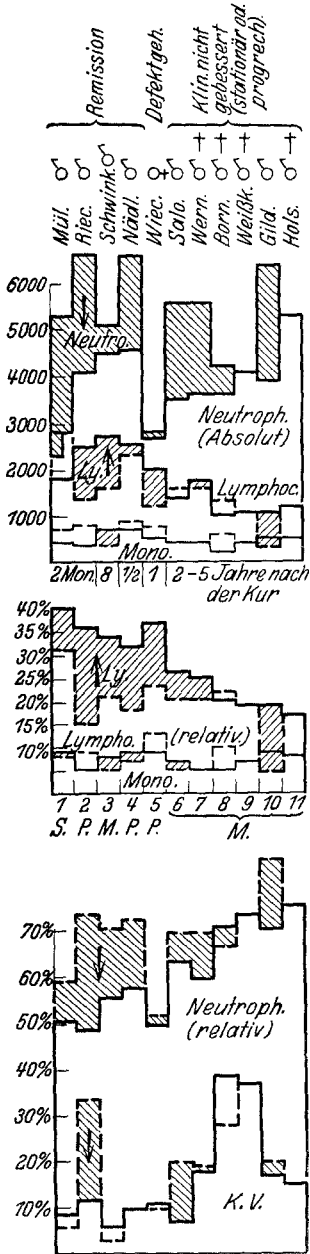


Abb. 5.

Monoc- und Lymphocyten und Abnahme der Neutrophilen und der Kernverschiebung nach der Behandlung entstandenen Differenzen in verschiedener Weise schraffiert sind. Die deutliche Zunahme besonders der relativen Lymphocytenwerte bei entsprechender Abnahme der Neutrophilen bei den Fällen 1—5 gegenüber der viel geringeren oder fehlenden Veränderung des Blutbildes der übrigen, unbeeinflussten Fälle geht aus dieser Darstellung ohne weiteres hervor und bedarf wohl keiner weiteren Erläuterungen. Danach besteht auch völlige Übereinstimmung mit meinen in Abb. 6 zusammengestellten früheren Beobachtungen (Städtische Krankenanstalten Essen), bei denen ich nur die absoluten Zahlen außer acht gelassen hatte. Auch hier zeigen die remittierten Fälle — und nur diese! (1—8) — eine deutliche Veränderung des Blutbildes im Sinne der lymphocytären Reaktion, während die übrigen (mit Ausnahme des letzten) eher das Gegenteil erkennen lassen. Bei kritischer Beurteilung der Endresultate wird man allerdings die Fälle 1 und 2, sowie 14 und 15 ausscheiden lassen müssen, da ich hier den von Stender erhobenen Einwand, daß die Untersuchung zu kurze Zeit nach Beendigung der Malariabehandlung vorgenommen worden ist, anerkenne. Bei den übrigen Fällen aber liegt der Abschluß der Behandlung ebenso wie bei den 11 neuen Fällen soweit zurück, daß die Veränderungen im Blutbild nicht mehr als direkte Folge bzw. Nachwirkung der Infektionsbehandlung an sich im Sinne der postinfektiösen Lymphocytose erklärt werden kann, sondern auf die durch die Behandlung erzielte Umwandlung der Reaktion zwischen syphilitischem Virus und Organismus bezogen werden muß.

An der Tatsache der Zunahme der lym-

phocytären Reaktion bei einer durch die Behandlung erzielten günstigen Wendung im Krankheitsgeschehen dürfte demnach meines Erachtens kein Zweifel mehr bestehen. Wenn *Stender* im übrigen auch aus theoretischen Erwägungen zu der Ansicht kommt, daß eine prognostisch günstige Bedeutung nur dem Normalwerden des ganzen Blutbildes (also auch der Lymphocytenwerte) zukomme, eine persistierende Lymphocytose dagegen auf das Fortbestehen von entzündlichen Prozessen hindeute, so stimme ich dem grundsätzlich zu.

Das Blutbild wird natürlich zur Norm zurückkehren, wenn der Krankheitsprozeß völlig zum Stillstand bzw. zur Ausheilung gekommen ist; und in diesem Sinne stellt natürlich die Lymphocytose nur eine Station auf dem Wege zur Heilung dar, während selbstverständlich das normale Blutbild letzten Endes als das prognostisch und diagnostisch günstigste Zeichen und das erstrebenswerte anzusehen ist. Der Weg zu diesem idealen Endziel führt aber meiner Ansicht nach nur über den Umweg der gesteigerten lym-

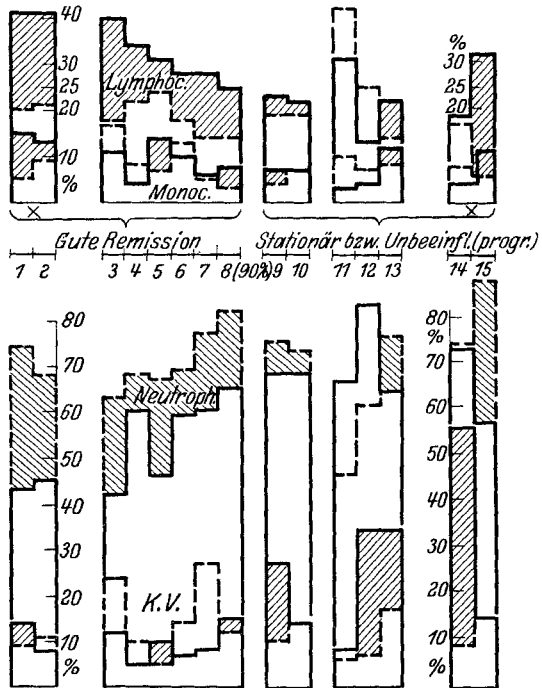


Abb. 6.

phatischen Reaktion, da erst in der lymphocytären „Heilphase“ die günstigsten Bedingungen für eine wirksame Bekämpfung und Ausheilung des Krankheitsprozesses gewährleistet sein dürften.

Die in diesem Sinne günstige prognostische und diagnostische Bedeutung der Lymphocyten zeigt sich auch bei *spontanen Änderungen im Krankheitsverlauf*, wie wir das ja schon bei den Lues-cerebri-Fällen feststellen konnten. Aber auch bei den Paralytikern pflegen Spontanremissionen oder sonstige günstige Wendungen im Krankheitsverlauf mit einer Zunahme der vorher vorhanden gewesenenen Lymphocytenwerte einherzugehen. So stiegen z. B. bei dem Fall 12 aus der Reihe der 40 unbehandelten Paralytiker während einer mäßigen Spontanremission die Lymphocyten von anfangs 23% (zeitweise sogar nur 18%) allmählich

bis zu 40% an, um beim Fortschreiten des Prozesses wieder zu fallen, während Neutrophilie und Kernverschiebung sich entgegengesetzt verhielten. Umgekehrt zeigte Fall 24 aus derselben Reihe, bei dem es sich um eine ziemlich frische, aber akut verlaufende Paralyse handelte, bei der Aufnahme noch 28% Lymphocyten; wenige Tage später, nachdem der Zustand sich rapide verschlechtert hatte, fanden sich dann nur noch 20% (dieser Wert ist auch in der Tabelle verwertet), und bei weiterem körperlichem und psychischem Verfall fielen die Werte im Laufe der folgenden Monate noch weiter bis auf 14% und 12%. Bei dem Fall 15 mit anfangs 22% trat nach der Malariabehandlung zunächst eine langsame Besserung ein, während der die Lymphocyten zunächst auf 25% und vorübergehend dann sogar bei einer vereinzelt Untersuchung bis zu 50% anstiegen. Der paralytische Prozeß ging dann aber weiter und nunmehr zeigte der Kranke dauernd nur noch 20% Lymphocyten (Abb. 4, Nr. 6 und Abb. 5, Nr. 8).

D. Zusammenfassende Betrachtung des Blutbildes bei den verschiedenen Formen der Neurolues.

Für die Bedeutung des Blutbildes ergibt sich daher, daß ganz allgemein der einzelne Befund aus der Dynamik der in ihrem phasischen Verlauf eng mit dem jeweiligen klinischen Zustandsbild und dessen Änderungen verbundenen biologischen Leukocytenkurve zu verstehen und zu bewerten ist. Nur dann gelingt es auch, „einmalige Blutbilder als Glieder einer biologischen Ablaufkette tiefer zu verstehen und symptomatisch und prognostisch zu verwerten“, wie *Sagel* das kürzlich ausgedrückt hat. So finden wir auch bei der Neurolues, wie aus der Zusammenstellung der Durchschnittswerte (S. 119) hervorgeht, in der aufsteigenden Reihe: Lymphopenie, relative Lymphocytose, absolute Lymphocytose einerseits — und der absteigenden Reihe: neutrophile Hyperleukocytose mit starker Kernverschiebung, relative Neutrophilie mit Kernverschiebung, geringe oder fehlende Kernverschiebung, relative und absolute Neutropenie (eventuell Leukopenie) ohne Kernverschiebung andererseits — kontinuierliche Übergänge von der unbehandelten progressiven Paralyse bis zur gutartigen, chronischen Lues cerebri. Die in allen Fällen im allgemeinen (als Zeichen des chronischen Infektes!) zwar leicht vermehrten, aber keine nennenswerten Verschiebungen aufweisenden Monocyten bilden gewissermaßen den neutralen Drehpunkt in diesem System mit seinen beiden Extremen — neutrophile Hyperleukocytose mit Kernverschiebung und Lymphopenie; Lymphocytose bei Leuko- und Neutropenie ohne Kernverschiebung —, sodaß hier im wesentlichen nur eine zweiphasige Reaktion zu erkennen ist.

Da nun einmal die beiden Endpole dieses Systems sich deutlich voneinander unterscheiden und andererseits als die entsprechenden klinischen Extreme in der Erscheinungsweise und dem Verlauf der Neuro-

lues ebenfalls zwei in ihrer typischen Form wohl abgegrenzte Krankheitsbilder — eben die Paralyse und die gewöhnliche Hirnlues — in Frage kommen, so wird man also auch bei der Neurolues dem Blutbild eine gewisse prognostische und symptomatische Bedeutung (im Sinne der zitierten Äußerung *Sagels*) zuerkennen können. Wesentlich ist dabei nun aber, daß die Veränderungen im einzelnen für sich durchaus nicht immer die normalphysiologischen Grenzen in erheblichem Maße zu überschreiten brauchen, sondern in erster Linie durch ihre *konträre Tendenz* zum Ausdruck kommen, worauf ich ja schon mehrfach hingewiesen habe. Man darf sich bei der Beurteilung des einzelnen Blutstatus nicht lediglich darauf beschränken, festzustellen, ob etwa die gefundenen absoluten oder relativen Werte für eine bestimmte Leukocytenart noch innerhalb der für diese festgesetzten Normalgrenze liegt, sondern man muß auch die Größenverhältnisse der einzelnen Leukocytenarten in ihren proportionalen Beziehungen unter sich — d. h. also nicht nur ihre prozentuale Verteilung auf das einzelne ganze Blutbild, sondern deren Gesamtkonstellation — berücksichtigen.

So bewirkt die mehr oder weniger ausgesprochene funktionelle Gegenbewegung der neutrophilen Granulocyten und der Lymphocyten schon bei an sich verhältnismäßig geringen Schwankungen bereits bedeutende Verschiebungen in ihrem gegenseitigen Verhältnis. Dieser Quotient: Neutro/Ly scheint mir aber für die Beurteilung der Tendenz des Blutbildes von größerer Bedeutung als die Betrachtung der absoluten Werte für sich. Er beträgt bei den Normalwerten von 67% Neutrophilen und 23% Lymphocyten (nach *Schilling*) 2,9, dagegen schon bei einer Änderung von beiderseits nur 2% (65 Neutrophilen und 25 Lymphocyten) nur noch 2,6. Für die beispielsweise als Grenzwerte anzunehmenden Befunde von etwa 60—70% Neutrophilen bzw. 30—20% Lymphocyten betrüge der Quotient 2,0 bzw. 3,5. Je mehr also dieser Quotient sich dem einen oder anderen Grenzwert zuneigt, könnte man jeweils schon von einer neutrophilen oder lymphocytären Tendenz des Blutbildes sprechen. Einen besonders feinen Maßstab für die Reaktion der Neutrophilen gibt dann weiter noch die Kernverschiebung ab. Der normale Kernverschiebungsindex (K. V. %: Segm. %) beträgt etwa 0,05 bis 0,1. Bei sonst noch normalem Verhalten würde eine Erhöhung des Kernverschiebungsindexes ebenfalls noch eine neutrophile Reizung aufdecken können.

Man kann sich diese Verhältnisse am besten dadurch veranschaulichen, daß man die in *einem* Blutbilde gefundenen Einzelwerte der verschiedenen Zellformen *nebeneinander* in einem Schema einträgt. Verbindet man die einzelnen Punkte miteinander, so erhält man (bei Innehaltung immer derselben Reihenfolge) eine für die jeweils vorherrschende Tendenz des einzelnen Blutbildes charakteristische Kurvenfigur, die ich im Gegensatz zu der die Funktion der verschiedenen Leukocyten-

arten darstellenden biologischen Leukocytenkurve als die „*biologische Leukocytenrelation*“ bezeichnen möchte.

Wie aus der Darstellung in Abb. 7 hervorgeht, ergibt jede der 3 Phasen der Leukocytenkurve ein charakteristisches Profil der Leukocytenrelation des jeweils entnommenen einzelnen Blutbildes. Dabei ist die „Kampfphase“ durch das weite Auseinanderrücken von Gesamtleukocyten (im Maßstab 1:2 der übrigen Zellarten!), Neutrophilen und Lymphocyten gekennzeichnet (steil ansteigende und abfallende Kurve mit scharfer Spitze nach oben), während in der lymphocytären Heil-

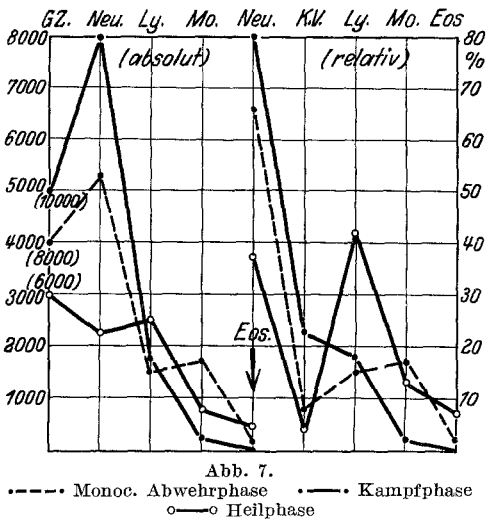


Abb. 7.

--- Monoc. Abwehrphase — Kampfphase
 ○—○ Heilphase

phase alle Punkte am dichtesten aneinandergerückt sind. (Auf die monocytäre Phase gehe ich hier nicht weiter ein). Bei den prozentualen Werten erhält das Kurvenbild durch die gegenseitigen Beziehungen von Neutrophilen, Kernverschiebung und Lymphocyten sein jeweils charakteristisches Gepräge: in der Kampfphase rücken Lymphocyten und Neutrophile am weitesten auseinander, während die Kernverschiebung den Lymphocyten entgegen-

kommt (so daß beide unter Umständen sogar aneinander vorbeigehen); in der Heilphase nähern sich Neutrophile und Lymphocyten (evtl. bis zur Gleichheit), während die Kernverschiebung sich wieder entfernt.

Vergleicht man nun damit die in Abb. 8 dargestellten Leukocytenrelationen bei Neurolues (nach den Durchschnittswerten in der Tabelle S. 119), so fällt hier sogleich der Kontrast zwischen Hirnlues und Paralyse auf. Dabei entspricht die Paralysekurve wiederum in allen Teilen der neutrophilen Kampfphase, während sich bei der Lues cerebri die typische Konstellation der lymphocytären Heilphase ohne weiteres erkennen läßt. Von der behandelten Paralyse zeigt die völlig unbeeinflusste Gruppe C keinerlei Unterschied gegenüber den Unbehandelten, nur liegt bei den absoluten Zahlen (entsprechend der gegenüber den völlig unbehandelten Fällen niedrigeren Gesamtzahl!) die Kurve im ganzen etwas tiefer, zeigt aber sonst genau dieselbe Figuration (gewissermaßen die gleiche Melodie nur in tiefere Lage transponiert). Dagegen hat sich bei den remittierten Fällen der Gruppe A auch die Konstellation des Blutbildes völlig nach der Seite der gutartigen Hirnlues — bzw. der lymphocytären

Seite — verschoben. Bei den „Defektgeheilten“ der Gruppe B ist im wesentlichen die gleiche günstige Verschiebung im Blutbild eingetreten

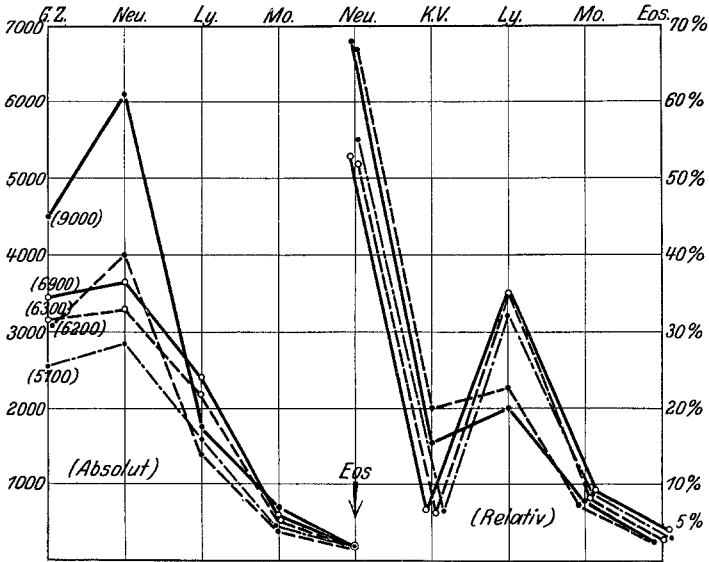


Abb. 8.

•—• Paralyse (unbehandelt)
 - - - - C } Paralyse (behandelt)
 ○—○ Lues cerebri
 - - - - B }
 - - - - A }

(entsprechend der ja auch hier anzunehmenden biologischen Heilungstendenz), sie bleibt nur quantitativ etwas zurück, besonders in den absoluten Werten, deren Relation außerdem auch qualitativ mehr in der Mitte zwischen A und C liegt (stärkeres Ansteigen des ersten Kurvenabschnitts als bei A).

IV. Theorie des leukocytären Blutbildes in seiner Bedeutung für die Abwehrfunktionen und ihre spezielle Anwendung auf die Neurolyues.

Für die Pathogenese der Neurolyues ergeben sich nun aus unseren Untersuchungen folgende allgemeine Gesichtspunkte:

Die Entwicklung der verschiedenen Erscheinungsformen der Neurolyues und deren klinischer Verlauf ist abhängig von der jeweiligen Reaktion zwischen Virus und Organismus. Die allgemeine Reaktionslage des Organismus und das Maß seiner Abwehrfunktion finden ihren quantitativen und qualitativen Ausdruck in der qualitativ und quantitativ verschiedenen Zusammensetzung und der jeweiligen Gesamtkonstellation des weißen Blutbildes.

Vorwiegend lymphocytäre Reaktion bzw. Lymphocytose ohne

neutrophile Reizung und Kernverschiebung gilt im allgemeinen als symptomatisch und prognostisch günstiges klinisches Phänomen, besonders bei chronischen Prozessen, und findet sich dementsprechend in reiner Form auch nur bei der gutartigen chronischen Hirnlues.

Neutrophile Hyperleukocytose mit Kernverschiebung bei nicht vermehrten Lymphocyten bzw. Lymphopenie ist immer als kritisches klinisches Symptom und insbesondere als prognostisch ungünstiges Phänomen bei an sich chronischen Prozessen (im Sinne akuter Verschlimmerung und progredienten Verlaufs) aufzufassen und findet sich dementsprechend bei der akut verlaufenden Form der Neurolues — der progressiven Paralyse.

In der neutrophilen Kampfphase stellt der Organismus seine stets zuerst bereiten, zahlenmäßig am stärksten vertretenen, aber an Gefechtswert geringeren, unspezifischen Abwehrkräfte dem eingedrungenen Virus entgegen. Die neutrophile Reaktion ist aber für sich allein, trotz oft quantitativ intensivster Reaktion im allgemeinen nicht imstande, den Kampf siegreich zu beenden; die Entscheidung fällt erst mit dem Auftreten der Mono- und Lymphocyten bzw. wird durch deren Erscheinen angezeigt. Da sich in diesem Stadium im allgemeinen auch eine mehr oder weniger starke spezifische Allergie einzustellen pflegt, wird man diese Zellen auch als spezifische (celluläre) Abwehrmittel des Organismus ansehen dürfen — gewissermaßen als die Spezialtruppen, die an sich in geringerer Zahl vorhanden und nicht so rasch zu vermehren sind, dafür aber erhöhten Gefechtswert besitzen und infolge ihrer erhöhten Bedeutung nicht gleich bei allen Gelegenheiten sofort eingesetzt werden.

Bei den chronischen Krankheitsprozessen können auch diese Abwehrmittel das eingedrungene Virus nicht völlig vernichten, sondern nur einen gewissen Gleichgewichtszustand schaffen. Je idealer dieser Zustand ist, desto gutartiger, aber auch chronischer ist der betreffende Krankheitsprozeß. Lassen sie im Abwehrkampf nach oder versagen sie völlig, so treten in entsprechendem Maße wieder die neutrophilen Granulocyten für sie ein. Diese sind die ersten und die letzten auf dem Plan; erst wenn sie erschöpft sind, versagt jede Abwehr (bei allerschwersten Prozessen). Die neutrophile Reaktion kann also sowohl Anfang wie Ende bedeuten.

Auf die Neurolues angewandt, kann man demnach das Ausbleiben der lymphocytären Reaktion bei der Paralyse bzw. die Persistenz der neutrophilen Hyperleukocytose als Zeichen des Versagens der wichtigsten Abwehrfunktionen — also einer Abwehrschwäche oder mangelhaften Abwehr — ansehen, wie ich das schon mehrfach betont habe. Denn nur eine über das normale Maß hinausgehende lymphocytäre Zusammensetzung des Blutes, also die Verdrängung bzw. Ablösung der an sich nicht zur wirksamsten Bekämpfung des Virus ausreichenden neutrophilen Reaktion durch die Lymphocyten ist als Zeichen optimaler

Abwehr auch des syphilitischen Organismus anzusehen. Dabei braucht die absolute Menge der vorhandenen Zellen durchaus nicht immer erhöht zu sein. Die Gesamtzahl aller Leukocyten pflegt hier in der Regel sogar vermindert zu sein, da in der lymphocytären Heilphase das Gros der Kampftruppen in Gestalt der den größten Anteil am weißen Blutbild ausmachenden Neutrophilen zurückgenommen wird. Wenn dann auch die absoluten Mengen an Lymphocyten in manchen — gerade in vielen günstig liegenden! — Fällen gegenüber der Norm nicht nennenswert erhöht ist, so genügt eben hier schon ihre normale Zahl zur wirksamen Bekämpfung des Virus bzw. ist letzteres durch die vorher wahrscheinlich doch vermehrt gewesenen Lymphocyten bereits soweit abgeschwächt, daß diese sich wieder auf ihre normalen Ausgangswerte haben zurückziehen können oder im Begriffe sind das zu tun. (Das einzelne Blutbild stellt ja eben immer nur einen Querschnitt aus dem fließenden Krankheitsgeschehen dar). Das wesentliche ist aber dabei, daß diese spezifischen Abwehrmittel überhaupt eingesetzt sind, und das kann wiederum aus dem völligen Rücktritt der Neutrophilenreaktion geschlossen werden. (Aus diesem Grunde scheint mir auch gerade die Bewertung des relativen, qualitativen Blutbildes schon theoretisch den Vorzug zu verdienen und den wahren Sachverhalt am naturgetreuesten zum Ausdruck zu bringen).

Der Kausalzusammenhang zwischen Lymphocytose und optimaler Abwehrfunktion ergibt sich meines Erachtens besonders deutlich aus dem Ansteigen der Lymphocyten bei spontanen und therapeutisch erzielten Remissionen — oder anders ausgedrückt aus der Tatsache, daß dann, wenn die Lymphocyten sich im Blutbild durchsetzen und wie bei der gutartigen, allergischen Form der Neuroluet (Lues cerebri) reagieren, auch der klinische Erfolg am besten ist, während die Fälle, bei denen diese Umwandlung des Blutbildes ausbleibt, auch klinisch unbeeinflußt bleiben — ein Zeichen dafür, daß die lymphocytäre Umwandlung des Blutbildes nicht einfach eine Folge der Behandlung für sich allein ist, sondern mit der erzielten Wendung im klinischen Verlauf der behandelten Krankheit in Zusammenhang steht.

Wenn ich es somit für berechtigt halte, von einer Abwehrschwäche bzw. einem Versagen wichtiger spezifischer Abwehrfunktionen beim Paralytiker im Gegensatz zur gewöhnlichen Hirnluet zu sprechen, so betone ich dabei besonders, daß nicht ein völliges Versagen damit gemeint ist oder aus dem Versagen der Lymphocyten geschlossen werden darf. Die im allgemeinen bei der Paralyse sehr deutlich ausgeprägte neutrophile Hyperleukocytose deutet ja auf eine ausgesprochene und im Einzelfalle unter Umständen sehr intensive „Kampfstellung“ des Organismus hin, die nur an sich ungenügend ist. Daß es sich weiterhin nur (oder im wesentlichen) um ein Versagen der spezifischen (cellulären) Abwehrfunktionen (soweit sie durch die lymphocytäre Reaktion des Blutbildes ausgedrückt werden) bezüglich ihrer spezifischen Einstellung gegen das

luische Virus handelt, geht wiederum daraus hervor, daß bei interkurrenten anderweitigen Erkrankungen — so vor allem bei der Infektions- und Fieberbehandlung! — auch die Lymphocyten sehr wohl noch auf diese anzusprechen vermögen, wie die entsprechenden Untersuchungen bei Impfmalaria (V. Schilling und Mitarbeiter, Skalweit) und Impfrecurrens (Sagel) sowie bei Saprovitin-(Sagel) und Pyriferebehandlung (F. Hoff und von Linhardt) ergeben haben.

Eine weitere Frage ist es natürlich, ob diese spezifische Abwehrschwäche konstitutionell bedingt oder erst im Laufe der spezifischen Infektion erworben ist. Die Frage bleibt bei unseren Untersuchungen — wie bei den meisten dieses Problem angreifenden Versuchen — schon aus dem Grunde offen, weil wir das Paralyseblutbild ja eben erst beim manifesten Paralytiker feststellen, also nicht sagen können, wie der betreffende Kranke vorher reagiert hat bzw. ob und wann sich erst bei ihm die ungünstige Reaktionsweise eingestellt bzw. herausgebildet hat. In der praktischen Unmöglichkeit, fortlaufende Serienuntersuchungen vom Infektionstermin (streng genommen sogar schon vorher!) bis zum Ausbruch der manifesten Paralyse vorzunehmen, ist dem eine Grenze gesetzt, so daß wir heute ja noch nicht einmal *mit Sicherheit* sagen können, wie sich die Seroreaktionen und der Liquor in der jahre- bzw. jahrzehntelangen Latenz bis zur manifesten Erkrankung verhalten. Immerhin kann man vielleicht mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit vermuten, daß auch im Falle einer sekundären Abwehrschwäche schon gewissermaßen eine konstitutionelle Minderwertigkeit der spezifischen Abwehrfunktionen beim späteren Paralytiker in Frage kommt, die dann eben zu einer frühzeitigen Erschöpfung der wirksamen Komponente führt, wenn sie erst einmal in Anspruch genommen wird, zumal wir ja wissen, daß exogene Momente in der Pathogenese der Metalues keine Rolle spielen. In diesem Sinne scheint jedenfalls auch das so häufig beobachtete Fehlen oder die geringe Ausprägung von Drüsen-schwellungen und Hauterscheinungen in der Frühperiode, die ja doch im allgemeinen als Zeichen einer entsprechend intensiven allergischen Umstimmung des Organismus angesehen werden, zu sprechen. Diese Unfähigkeit der Haut zur allergischen Reaktion zeigt auch der manifeste Paralytiker im Gegensatz zum Hirnluiker in Gestalt der meist nur schwach positiven oder völlig negativen spezifischen Cutanreaktion (Luetin, Luotest).

Ich habe vor kurzem a. a. O. auf eine Möglichkeit zur Klärung der Frage: primäre (konstitutionelle) oder sekundäre Abwehrschwäche beim Paralytiker hingewiesen, und zwar unter Zuhilfenahme der Reaktion im lokalen Blutbild der intracutanen Luetinpapier¹. Entsprechend dem Verhalten und der Reaktion der Haut selbst auf die Luetininjektion zeigt auch das lokale Blutbild ein deutliches Zurückbleiben oder Ver-

¹ Nach der Methode von E. Helmreich (Wien).

sagen der allergischen Reaktion beim Paralytiker gegenüber dem Hirnluetiker. Die Methode gestattet noch feinere und weitgehendere Unterschiede qualitativer und quantitativer Art festzustellen als die einfache Cutireaktion. (Auf Einzelheiten kann ich hier nicht weiter eingehen). Es wäre nun mit dieser Methode zu prüfen, ob und inwieweit es gelingt, durch wiederholte Luetininjektionen auch Nichtsyphilitische mit diesem Antigen zu sensibilisieren und spezifisch allergische Phänomene bei ihnen auszulösen¹ und ob sich unter diesem Material bereits eine Gruppe von Gesunden aussondern läßt, die wenig oder gar nicht spezifisch umzustimmen sind bzw. andersartige oder geringere Reaktionserscheinungen darbieten. Im letzteren Falle wäre zum mindesten das Vorkommen einer konstitutionellen Abwehrschwäche gegenüber dem Luesantigen sehr wahrscheinlich.

Jedenfalls aber darf man wohl in dieser Abwehrschwäche des Paralytikers in bezug auf das syphilitische Virus — sei sie nun primär oder sekundär erworben — eine der Vorbedingungen zur Entstehung der Metalues erblicken. Andererseits darf dieser Faktor in der Pathogenese der Neuroluetes auch nicht überschätzt werden; denn die Entstehung der Neuroluetes überhaupt sowie ihrer verschiedenen Erscheinungsformen hängt wiederum sehr wesentlich von der Lokalisation und dem Ausbreitungsweg der Krankheitserreger selbst ab, worauf besonders *Spatz* in überzeugender Weise hingewiesen hat. Da wir es bei der Neuroluetes und besonders bei der Paralyse mit einer mehr oder weniger isolierten Organerkrankung zu tun haben, so darf hier *im einzelnen* auch der im allgemeinen Blut erhobene Befund nicht ohne weiteres auf die Vorgänge am lokalen Krankheitsprozeß vollinhaltlich übertragen werden. Insbesondere kann nicht immer das Verhalten der verschiedenen Leukocyten im Blutbild mit der lokalen Reaktion im Gewebe gleichgesetzt werden.

Aus diesem Grunde können die Zellen des Liquors, speziell die Liquorlymphocyten nicht in unmittelbare Beziehung zu den Blutleukocyten bzw. den Blutlymphocyten gebracht werden. *Hauptmann* hat vor etwa 10 Jahren auf Grund eingehender Studien an Frühsyphilitikern darauf hingewiesen, daß die Pleocytose im Liquor in den Frühstadien der Lues nicht als Teilerscheinung einer allgemeinen Lymphocytose erklärt werden könne, sondern auf einen lokalen Prozeß hindeute. Er hat in diesem Zusammenhang auf die theoretische Bedeutung von Paralleluntersuchungen zwischen Blutbild und Liquorzellen hingewiesen. Derartige

¹ Anmerkung bei der Korrektur:

Daß es tatsächlich möglich ist, eine künstliche Sensibilisierung gegen Luetin bei nichtluetischen zu erzeugen, haben bereits *Lehner* und *Rajka* nachweisen können, denen eine derartige Sensibilisierung in 5 von 6 Fällen durch häufig wiederholte Intrakutaninjektionen von Luetin-*Busson* nach der von ihnen angegebenen Depotmethode gelungen ist. (Arch. f. Dermat. 161, 69. 1930.)

Untersuchungen sind bereits von *Wuth* in 20 Paralysefällen durchgeführt mit dem Ergebnis, daß zwischen beiden keine Beziehungen bestehen. Ich habe in Abb. 9—11 ebenfalls die Liquorbefunde bezüglich Pleocytose und Gesamteiweiß mit den jeweils im Blutbild gefundenen Lymphocytenwerten und den Gesamtleukocytenzahlen bei meinen 40 unbehandelten und 24 behandelten Paralytikern, sowie den 24 Hirnluikern zusammengestellt. Das Ergebnis entspricht durchaus dem, was von

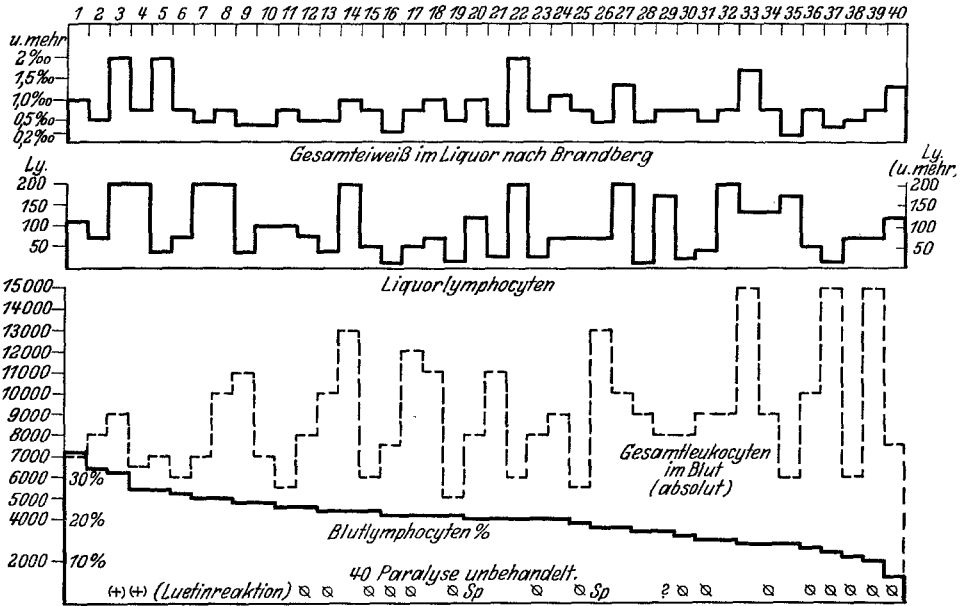


Abb. 9.

vornherein schon zu erwarten war aus der Überlegung, daß einerseits Paralytiker niedrige, Hirnluiker hohe Blutlymphocytenwerte und andererseits erstere im allgemeinen eine stärkere, letztere nur geringe Pleocytose im Liquor aufzuweisen pflegen (von der sog. akuten syphilitischen Frühmeningitis abgesehen!). Jedenfalls sehen wir keine direkte Übereinstimmung zwischen Blut- und Liquorlymphocytose.

Dies auf den ersten Blick paradox anmutende Ergebnis wird aber sogleich verständlich, wenn man sich vor Augen hält, daß die Liquorlymphocyten ja nicht direkt aus dem Blut in den Liquor ausgeschwemmt bzw. etwa infolge einer Überproduktion im Blut nun durch die Blutliquorschranke gewissermaßen hindurchgepreßt werden, sondern daß sie aus dem lokalen Hirnprzeß stammen, bzw. durch ihn gewissermaßen „hindurchgehen“. Mit der Annahme des Versagens der lymphocytären Abwehr ist ja weiterhin auch noch nicht gesagt, daß die Lymphocyten

lymphocytären Charakter! Andererseits zeigt aber gerade die erhebliche Liquorpleocytose und die massenhafte und ausgedehnte lymphocytäre Infiltration des Gewebes bei der Paralyse den enormen Verbrauch dieser Zellen an. Die aufs äußerste angespannte Tätigkeit der Lymphocyten und die Erschöpfung der lymphocytären Abwehr zeigt sich im lokalen Gewebeprozeß auch durch das Vorherrschen von Plasmazellen an, die ich als Zeichen einer Überreizung des lymphatischen Systems ansehen möchte.

Das Blutbild nun aber gibt uns in der üblichen Form nur einen Einblick in die *Gesamtreaktionslage* des Organismus, nicht aber in die speziellen örtlichen Verhältnisse am Krankheitsherd selbst. Und diese Gesamtreaktionslage resultiert einmal aus der *allgemeinen* Reaktionsfähigkeit des betreffenden Organismus auf Schädlichkeiten überhaupt und zweitens aus der mehr oder weniger innigen Wechselbeziehung zwischen lokalem Krankheitsprozeß und Gesamtorganismus. So wird ein lokaler Infekt zunächst eine lokale Reaktion auslösen, die dann aber weiterhin auch die gesamten Abwehrfunktionen in mehr oder weniger starkem Maße mobilisiert. Verfügt der Organismus über genügend wirksame, insbesondere spezifische Abwehrmittel, so erscheint es ganz selbstverständlich, daß der lokale Krankheitsprozeß gar nicht erst zu größerer Ausdehnung gelangt, sondern entweder rasch zum Verschwinden gebracht wird oder — wenn das nicht gelingt, wie bei den chronischen Infekten — dadurch in seiner Ausbreitung begrenzt wird, daß die permanent in höchster Bereitschaft stehenden spezifischen Abwehrmittel des gesamten Organismus die betreffenden Erreger dauernd so in Schach halten und in ihrer Angriffskraft schwächen, daß jeder geringste Vorstoß von deren Seite mit einem derartigen Aufgebot von cellulären Abwehrmitteln beantwortet wird, daß er sofort zum Erliegen kommt (*Allergie*).

Es wird daher verständlich, daß in diesem Falle die celluläre Reaktion am Krankheitsherd selbst infolge der erreichten Abschwächung des Virus auf die Dauer nur gering und wenig ausgedehnt zu sein und nur bei etwaigen Exacerbationen vorübergehend stark anzuschwellen braucht. Erreicht wird das aber durch das vorhandene Übergewicht an den entsprechenden Zellen selbst, die in diesem Falle daher auch den größten Anteil an der Zusammensetzung des allgemeinen Blutes haben. Ihre Anwesenheit und damit die Möglichkeit, jederzeit in genügendem Maße bereit zu stehen und in Aktion treten zu können, gewährleistet schon eine wirksame Abwehr, ohne daß sie selbst dauernd in Aktion befindlich sein müssen. Daher bei der Lues cerebri die geringe Pleocytose trotz Blutlymphocytose und Neigung zu intensiven allergischen Reaktionen mit Lymphocytenansammlung bei Zuführung geringer Mengen des spezifischen Antigens. (In meiner Zusammenstellung weise ich auf den hier überwiegend stark positiven Ausfall der gleichfalls eingetragenen Luetin-

reaktion hin!): Kurz ausgedrückt: die Blutlymphocytose bei Lues cerebri ist nicht als Zeichen stärkeren Verbrauches, sondern erhöhter Abwehrbereitschaft des Gesamtorganismus anzusehen, — Beweis: die fehlende oder geringe Pleocytose.

Umgekehrt nun aber wird dann, wenn es nicht gelingt, die eingebrungenen Erreger wirksam zurückzuschlagen und gewissermaßen in Defensivstellung zu versetzen, am Krankheitsherd ein dauernder intensiver Abwehrkampf mit massenhaftem Verbrauch und Untergang von Lymphocyten stattfinden, der dauernden Nachschub der benötigten spezifischen Abwehrmittel aus den Reservoiren des Gesamtorganismus erheischt. Sind diese Reservoirs erschöpft oder übersteigt der Bedarf die Produktion, so wird auch im allgemeinen Blut der Gehalt an Lymphocyten sinken, da diese sofort an den gefährdeten Stellen zum Einsatz kommen.

In diesem Falle würde also die Abwehrschwäche und der geringe Lymphocytenanteil am Blutbild aus einer Erschöpfung der Produktionsstätten herzuleiten sein, es würde sich dementsprechend um einen im Laufe der Erkrankung erworbenen Zustand von negativer Anergie handeln.

Mancherlei Beobachtungen sprechen jedoch dafür, daß die Dinge bei der Paralyse doch etwas anders liegen. Ich habe schon oben begründet, daß es sich bei der Paralyse nicht um ein Versagen der lymphocytären Reaktionsfähigkeit überhaupt, sondern vielmehr um ein Versagen der spezifischen Einstellung dieser Reaktion auf das luische Virus handeln dürfte, da bei anderweitigen Reizen sehr wohl noch eine Lymphocytenreaktion eintritt. Auch die Befunde am lokalen Blutbild und der Cuti-reaktion sprechen in diesem Sinne. Es hat demnach viel eher den Anschein, daß die lymphocytäre Reaktion im Blutbild nicht deshalb bei der Paralyse auszubleiben pflegt, weil sie sich am Krankheitsherd selbst erschöpft hat, sondern weil (infolge einer konstitutionell bedingten Reaktionsschwäche des Gesamtorganismus bzw. seiner spezifischen Abwehrmittel gegenüber dem Syphilerreger) der durch den lokalen Hirnprozeß selbst ausgeübte Reiz auf die Abwehr des Organismus keine ausreichende Fernwirkung auf dessen gesamte spezifische Abwehrfunktionen ausübt, so daß notgedrungen nur die in unmittelbare Berührung mit dem Virus kommenden Zellen in Reaktion treten und — da sie ja nicht ausreichen — massenhaft untergehen. Ich glaube daher mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit annehmen zu dürfen, daß die Lymphocytose im Gewebe und im Liquor des Paralytikers vorwiegend oder nur lokal entsteht, ohne wesentliche Unterstützung des Gesamtorganismus, der sich höchstens vielleicht auf den das normale Maß kaum übersteigenden gewöhnlichen Nachschub dieser Zellen beschränkt, ohne ihnen aber bei ihrem um ein Vielfaches erhöhtem Verbrauch durch entsprechende vielfache Überproduktion überhaupt eine wirksame Abwehr zu ermöglichen.

Ob man das Versagen der spezifischen Einstellung des lymphocytären Systems, wie ich es ausdrücken möchte, in der Weise auffassen will, daß die Lymphocyten überhaupt bei der Paralyse den Spirochäten gegenüber weniger wirksam sind bzw. sich nicht genügend spezifisch wirksam in ihrer Abwehrtätigkeit selbst einstellen können, oder ob es sich nur darum handelt, daß das Virus bei der Paralyse nur keine (oder eine ungenügende) Reizwirkung auf das lymphatische System (im Sinne einer „Taxis“) ausübt, die zu einer Fernreaktion im gesamten Organismus führte, bei an sich vorhandener Fähigkeit der Zellen selbst, sich auf das Virus bei unmittelbarer Berührung spezifisch einzustellen und es dann abzuwehren, muß dahingestellt bleiben. Die Entscheidung bleibt schließlich Ansichtssache, wenn mir allerdings auch das letztere wahrscheinlicher dünkt. Es wäre dann jedenfalls die günstige Wirkung der Fiebertherapie daraus zu erklären, daß durch die Mobilisierung aller Abwehrmittel während der Behandlung auch größere Mengen von Lymphocyten an den Krankheitsherd selbst gelangen und damit in direkten Kontakt mit dem Virus geraten, sodaß ihnen nun die Möglichkeit gegeben wird, sich auch gegen diesen Feind einzustellen, zumal ja dann ohne weiteres angenommen werden kann, daß an sich die Abwehrkräfte des Organismus durchaus noch leistungsfähig sind. Ist das erst einmal erreicht, wird die in Gang geratene Abwehr auch nach der Beendigung der künstlichen Infektion weiter bestehen bleiben und vielmehr noch besonders wirksam werden, da ja die doppelte Belastung fortfällt. Im Einklang damit steht, daß vielfach die Besserung erst längere Zeit nach der Behandlung eintritt. Andererseits könnte man annehmen, daß es sich bei den auch der Fieberbehandlung widerstehenden Kranken um solche handelt, bei denen es auch schon zu einer tatsächlichen Erschöpfung des lymphatischen Apparates gekommen ist, die durch die Therapie dann sogar möglicherweise noch beschleunigt würde! Will man das aber für alle Fälle annehmen, so wird es ganz unverständlich, wie eine noch weitere Beanspruchung der Abwehrmittel zu einer Besserung führen könnte!

Zum Schluß will ich einen weiteren Umstand nur kurz berühren, der für das Zustandekommen des Blutbildes beim Paralytiker bzw. für das Ausbleiben einer allergischen Reaktion vielleicht verantwortlich gemacht werden könnte. Ich habe bereits erwähnt, daß die Reaktion und Verteilung der Leukocyten im Blut auch von gewissen Regulationsmechanismen (vegetativer und endokriner Art) abhängig ist. Nach den Forschungen von *F. Hoff*, *Rosenow*, *Borchardt* u. a. wird man auch eine zentralnervöse Vertretung der vegetativen Regulation des Blutes im Mittel- und Zwischenhirn annehmen müssen, von deren Unversehrtheit der ungestörte Ablauf der biologischen Leukocytenreaktionen abhinge. So haben *F. Hoff* und *von Linhardt* nachweisen können, daß es bei Kaninchen nach doppelseitiger Halsmarkdurchtrennung bei Injektion von normaliter zu hohem Fieber und intensiver Leukocytenreaktionen

führenden Stoffen (*Pyriker*) weder zu Fieber noch zu irgendwelcher typischen Blutreaktion kommt. *Rosenow* hat weiterhin zeigen können, daß die Blutreaktion nicht allein vom Fieber abhängig bzw. diesem koordiniert ist, sondern daß ihre zentralen Vertretungen bzw. Regulationsmechanismen, von denen aus es auch gelingt, die entsprechenden Reaktionen durch geeignete Reize auszulösen, voneinander getrennt lokalisiert sein müssen. In allerletzter Zeit hat *Moser* die Angaben *Rosenows* auch klinisch bestätigt (an Hand der Blutbildveränderungen bei Metencephalitis bzw. Encephalitis epidemica). Auch auf die Befunde von *Fuchs* bei Encephalitis epidemica, sowie Blutuntersuchungen von *Clemente* nach Röntgenbestrahlung der Hypophysengegend und deren Deutung sei hingewiesen. Erwähnenswert in diesem Zusammenhang sind auch die Veröffentlichungen von *Shoji*, *Sato* und *Suzuki* über das experimentell erzeugte „Striatumblutbild“. *Heilig* und *H. Hoff* haben Versuche von *Bogendorfer*, wonach Halsmarkdurchschneidung beim Hunde mit Verlust der Wärmeregulation und Unfähigkeit zur Bildung von Typhusagglutininen einhergeht, weiter ausgebaut und dabei gefunden, daß die Bildung oder Mobilisierung von Abwehrkräften — gemessen an dem prozentualen Opsoninindex (nach *Simon*) und dem Typhusagglutinintiter — zentralen Einflüssen unterworfen ist und insbesondere an die Unversehrtheit des Striopallidums, sowie vor allem der basalen Anteile des Zwischen- und Mittelhirns (also die Gegend der zentralen vegetativen Kerne) gebunden ist. Besonders wichtig erscheinen mir ihre Befunde bei den untersuchten Paralytikern. Die überwiegende Anzahl zeigte keine oder nur eine leichte Einschränkung der (geprüften!) Immunkörperbildung. Bei 4 Fällen hingegen fand sich eine sehr starke Herabsetzung der Opsonin- und Agglutinintiter; und bei allen diesen handelte es sich um fortgeschrittene Fälle mit striären Bewegungsstörungen. Die Verfasser schließen daraus, daß außer der Schwere des paralytischen Prozesses auch seine Lokalisation dafür maßgebend ist, ob eine ausgesprochene Immunschwäche vorhanden ist oder nicht.

Die Miterkrankung des Streifenhügels bei der Paralyse hat schon *Alzheimer* nachgewiesen, und in der Folge haben *Jahnel*, *A. Jakob*, *C. und O. Vogt*, *Spatz*, *Kalwin*, *Steck* u. a. das bestätigen können. *Spatz* hat gerade die vorzugsweise Lokalisation des paralytischen Prozesses in den basalen tiefen Hirnabschnitten als charakteristisches Unterscheidungsmerkmal gegenüber der sich an der Oberfläche haltenden Hirnlyues zum Ausgangspunkt von grundlegenden pathogenetischen Erwägungen gemacht. Bei Untersuchungen von *Stief* und *Josephy* hat sich häufig eine ganz intensive Ausbreitung des paralytischen Prozesses im Zwischenhirn bzw. im Infundibulum nachweisen lassen; und *Jakob* hat auf gewisse atypische Fälle von Paralyse hingewiesen, bei denen klinisch eine rasch sich ausbreitende Kachexie im Vordergrund steht und anatomisch eine ganz vornehmlich infundibuläre Lokalisation des Krankheits-

prozesses vorliegt. Auch *Reichardt* hat das häufige Befallensein des Hirnstamms bei der Paralyse und die Beziehungen derartiger Veränderungen zu bestimmten klinischen Verlaufsformen, insbesondere trophischen und vegetativen Symptomen, aber auch besonders gefärbten psychischen Zustandsbildern bei der Paralyse hervorgehoben.

Vielleicht liegt hierin ein Schlüssel einmal für das Versagen der Malaria- und sonstigen Fiebertherapie bei einer ganzen Reihe von Paralytikern, bei denen ja auch das Blutbild keinen Anstoß zur Veränderung mehr erfährt, und zweitens für diejenigen unbehandelten Paralysefälle, die ein atypisches Blutbild mit eventuell abnorm hohen Lymphocytenzahlen (über 25%) aufweisen. Es wäre ja immerhin denkbar, daß diese Ausnahmefälle, die sich ja auch unter meinem Untersuchungsmaterial von insgesamt 40 unbehandelten Paralytikern finden, in einer zentralnervösen (durch die besondere Lokalisation des paralytischen Prozesses bedingten) Störung des vegetativen Gleichgewichtes und der vegetativen Regulation des weißen Blutbildes ihre Erklärung finden könnten, so daß in diesen Fällen die hohen Lymphocytenwerte nicht als Ausdruck einer zu dem übrigen klinischen Befunde in Diskrepanz stehenden günstigen Reaktion anzusehen, sondern im Sinne einer Störung oder Dissoziation der biologischen Reaktionsfähigkeit zu deuten wären!

Besondere Beachtung verdient in diesem Zusammenhange dann die schon anfangs erwähnte Beobachtung, daß es sich bei diesen Ausnahmefällen in meinem Material mit den höchsten Lymphocytenwerten (allerdings im Gegensatz zu *Stender*!) im wesentlichen um chronisch-demente Zustandsbilder handelt, die ja erfahrungsgemäß besonders häufig auch Störungen der Körpertrophik (abnormer Fettansatz, Ausbildung eines dysplastischen Habitus u. dgl. m.) aufweisen, die im Sinne vegetativer Störungen zu deuten sind.

Zusammenfassung.

1. Die biologischen Schwankungen in der Zusammensetzung des weißen Blutbildes stehen in gesetzmäßiger Beziehung zu bestimmten Abschnitten im Krankheitsverlauf bei den verschiedensten Krankheitsursachen. Jeder Phase des biologischen Krankheitsgeschehens entspricht eine bestimmt charakterisierte Konstellation der verschiedenen Leukocytenarten („neutrophile Kampfphase“ — „monocytäre Übergangsphase“ — „lymphocytäre Heilphase“). Bei einheitlicher Krankheitsursache ermöglicht daher das einzelne Blutbild einen Einblick in die allgemeine Reaktionslage und den jeweiligen Stand der Abwehrfunktionen des Gesamtorganismus.

Infolge seines unspezifischen Charakters unterliegt das Blutbild dabei aber auch stets noch einer Reihe von akzidentellen Einflüssen, so daß bei methodischen Untersuchungen diese nach Möglichkeit auszuschalten und die Innehaltung stets gleicher sonstiger Bedingungen streng zu

beachten ist. Insbesondere ist wegen des Vorkommens von spontanen periodischen Tagesschwankungen auch die Tageszeit der Blutentnahme zu berücksichtigen.

2. Bei der gewöhnlichen Lues besteht anfangs (Primär- und Frühsekundärstadium) neutrophile Hyperleukocytose, später (Spätsekundär- und Tertiärstadium) Lymphocytose und leichte Mononucleose, wobei die Einzelbefunde die physiologischen Grenzen nicht immer in nennenswertem Maße zu überschreiten brauchen.

3. Im Verlauf und bei den verschiedenen Formen der Neurolyues finden sich zwar fließende Übergänge zwischen neutrophiler Hyperleukocytose und Lymphocytose; die reinen klinischen Krankheitsbilder der Lues cerebri und Paralyse zeigen jedoch auch im Blutbild typische, extrem kontrastierende Leukozytenrelationen: lymphocytäre Heilphase einerseits — neutrophile Kampfphase andererseits.

4. Aus der Tatsache, daß bei erfolgreich behandelten Paralytikern, sowie bei Spontanremissionen die vorwiegend neutrophile Reaktion in eine mehr oder weniger lymphocytäre umschlägt, während bei unverändertem klinischen Zustandsbild auch das Blutbild unverändert bleibt, und weiter aus der Tatsache, daß umgekehrt bei ungünstiger Wendung im Krankheitsverlauf der Lues cerebri die Lymphocyten zugunsten der Neutrophilen zurücktreten, wird auf eine prognostisch günstige Bedeutung der Lymphocyten bei der Neurolyues geschlossen und der Mangel einer nennenswerten lymphocytären Reaktion bei der Paralyse im Sinne einer mangelhaften Abwehrfunktion bzw. einer Abwehrschwäche gedeutet.

5. Bei der Abwehrschwäche des Paralytikers handelt es sich um ein Versagen der spezifischen Einstellung der lymphocytären Abwehrfunktionen auf das luische Virus — unbeschadet ihrer Fähigkeit, sich auf anderweitige Krankheitserreger oder sonstige Schädlichkeiten spezifisch einzustellen — unbeschadet auch der sonstigen (unspezifischen) Abwehrfunktionen des paralytischen Organismus. Es kommt daher beim Paralytiker nicht zu einer spezifischen (allergischen!) Umstimmung des Gesamtorganismus, sondern nur zu einer unspezifischen Allgemeinreaktion („neutrophile Kampfphase“).

Nur am lokalen Krankheitsprozeß kommt es bei direktem Kontakt der spezifischen cellulären Abwehrmittel (Lymphocyten) zu einer zwar intensiven, aber erfolglosen spezifischen Reaktion mit massenhaftem Untergang von Zellen (Pleocytose). Die dem lokalen Gewebsprozeß entstammenden Liquorlymphocyten stehen daher auch in keiner direkten Beziehung zu den Blutlymphocyten.

6. Durch die bei der Fieberbehandlung erzielte Mobilisierung aller Abwehrmittel — auch der hierbei nicht versagenden Lymphocyten! — gelangen diese in erhöhtem Maße in direkten Kontakt mit dem luischen Virus am lokalen Krankheitsherd und vermögen nunmehr auch

hier in eine spezifische Reaktion einzutreten. Das Versagen der Fiebertherapie in einem Teil der Fälle kann auch in einer kachektischen Erschöpfung des lymphatischen Apparates begründet liegen („negative Anergie“).

7. Sowohl Blutbild wie immunbiologische Schutzfunktionen des Organismus scheinen nach neueren Untersuchungen von der Unversehrtheit bestimmter zentral-nervöser Regulationsmechanismen im Mittel- und Zwischenhirn abhängig zu sein. Es könnte daher das Versagen bestimmter Abwehrfunktionen unter Umständen auch aus einer diesbezüglichen Lokalisation des paralytischen Prozesses zu erklären sein, insbesondere dann, wenn auch anderweitige vegetative Störungen auf eine derartige Lokalisation hindeuten oder wenn das Blutbild einen für den betreffenden Fall atypischen Befund im Sinne einer Dissoziation zwischen klinischem Zustandsbild und Leukocytenreaktion bzw. Leukocytenrelation ergibt.

Literaturverzeichnis.

- Alzheimer*: Zit. nach *Spatz* l. c. S. 659 (Anmerkung). — *Arneht*: Die qualitative Blutlehre, Bd. 1—2 *Klinkhardt* 1920, Bd. 3—4 *Stenderhoff* 1925, 1926. — *Benvenuti*: *Cervello* 8, 341 (1929) (*Zbl. Neur.* 55, 607) u. 9, 173 (1930). — *Bergel, S.*: Die Syphilis im Lichte neuer exper.-biolog. und immuntherapeut. Untersuchungen. Jena: Gustav Fischer 1925. (Weitere Literatur bei *Skalweit*). — *Betz*: *Münch. med. Wschr.* 1923, Nr 28. — *Bogendörfer*: Zit. nach *Heilig* u. *Hoff* l. c. — *Borchardt*: *Klin. Wschr.* 1928, 2440. — *Brünauer*: *Klin. Wschr.* 1923, Nr. 35 — *Clemente*: *Zbl. Neur.* 52, 199. — *Daiber*: *Arch. f. Psychiatr.* 76, 469 (1926). — *Eddison*: *Zbl. Neur.* 54, 367. — *Fischer, W.* u. *Chen Pan Nien*: *Berl. klin. Wschr.* 1919, Nr 38. — *Fuchs*: *Z. Neur.* 113, 426 (1928). — *Fürst*: *Z. ärztl. Fortbildg.* 1923, Nr 17, 19 u. 20. *Gennerich*: *Münch. med. Wschr.* 1921, Nr 20. — *Gloor*: Die klinische Bedeutung der qualitativen Veränderungen der Leukocyten. Leipzig: Georg Thieme 1929. *Hauck*: Zit. nach *Kyrle* l. c. — *Hauptmann*: *Dtsch. Z. Nervenheilk.* 68, 106 (1921). — *Heilig* u. *Hoff, H.*: *Klin. Wschr.* 1928, Nr 43, 2057. — *Hoff, F.*: *Erg. inn. Med.* 33 (1928); *Krankheitsforschg.* 4, 89 (1927); *Z. exper. Med.* 67, 615 (1929). *Hoff, F.* u. *von Linhardt*: *Z. exper. Med.* 63, 277 (1928). — *Hoffmann, E.*: *Dtsch. med. Wschr.* 1919, Nr 45. — *Jahnel*: *Mshr. Psychiatr.* 42, 58 (1917). — *Jakob*: *Arch. f. Psychiatr.* 65, 202 (1922). — *Josephy*: *Jverslg. Ver. nordwestdtsch, Psychiatr.* Rostock-Gehlsheim, 24. u. 25. Okt. 1925. *Allg. Z. Psychiatr.* 83, 534 (1926); *Zbl. Neur.* 42, 820. — *Kafka*: *Serologische Methoden, Ergebnisse und Probleme in der Psychiatrie. Aschaffenburgs Handbuch der Psychiatrie, Allg. Teil I, 2.* Leipzig u. Wien: Franz Deuticke 1924. — *Serologie der Geisteskrankheiten. Bumkes Handbuch der Geisteskrankheiten Bd. 3, Allg. Teil III, S. 218—315.* Berlin: Julius Springer 1928. — *Arch. f. Psychiatr.* 90, 723 (Aussprache) 1930. — *Kalnin*: *Z. Neur.* 89, 310 (1924). — *Kyrle*: *Dermat. Z.* 35 (1922). *Wien. klin. Wschr.* 1922, Nr 42. — *Model* u. *Gogover*: *Zbl. Neur.* 46, 86. — *Moser*: *Dtsch. med. Wschr.* 1930, 1209. — *Müller, E. F.*: *Klin. Wschr.* 1926, 716 u. 1929, 252. — *Paoletti*: *Policlinico, sez. med.*, 35, 555 (1928); *Zbl. Neur.* 52, 359. — *Reichardt*: *Mshr. Psychiatr.* 68, 470. — *Rosenov*: *Z. exper. Med.* 64, 452 u. 65, 557; *Dtsch. med. Wschr.* 1928, 1399; *Klin. Wschr.* 1930, 1588. — *Sagel*: *Z. klin. Med.* 101 (1925); *Arch. Schiffs- u.*

Tropenhyg. 32, Beih. Nr 6. Leipzig: Joh. Ambr. Barth 1928; Z Neur. 125, 436 (1930).
Saunders: Zbl. Neur. 50, 254. — *Salkind*: Zbl. Neur. 55, 74 u. 263. — *Salkind* u.
Maslow: Zbl. Neur. 45, 70. — *Sato*: Zbl. Neur. 41, 294. — *Schilling, V.*: Das Blutbild
usw. 3, 4. u. 7. Aufl. Jena: Gustav Fischer 1924 u. 1929; Physiologie der blutbil-
denden Organe. Bethe-Bergmann: Handbuch der normalen und pathologischen
Physiologie. Bd. 4, S. 2. Berlin: Julius Springer; Dtsch. med. Wschr. 1926,
Nr 24—25; Z. klin. Med. 100, H. 6 (1924). — *Shoji*: Zbl. Neur. 53, 468. — *Skalweit*:
Münch. med. Wschr. 1925, 762; Z. klin. Med. 102, 258 (1925); Z. Neur. 104, 715,
1926 u. 127 (1930); Arch. f. Psychiatr. 90, 722 (1930). — *Spatz*: Z. Neur. 101,
644 (1926). — *Steck*: Z. Neur. 97, 424 (1925). — *Stender*: Z. Neur. 121, 255
(1929). — *Stief*: Dtsch. Z. Nervenheilk. 97, 112 (1927). — *Suzuki*: Zbl. Neur. 53,
469. — *Vogt, C. u. O.*: J. Psychol. u. Neur. 25, Erg.-H. 3, 732 (1920). — *Weichsel*:
Münch. med. Wschr. 1921, Nr 51; Z. klin. Med. 96 (1923). — *Wuth*: Unter-
suchungen über die körperlichen Störungen bei Geisteskranken. Monographien Ges.
Neur. 29. Berlin: Julius Springer 1922.
