

# Untersuchungen über die Austauschbeziehungen zwischen Blut und Liquor cerebrospinalis.

Von  
**R. Bieling** und **R. Weichbrodt.**

(Aus der Psychiatrischen und Nervenkl. in Frankfurt a. M.  
[Direktor: Prof. Dr. Kleist] und der Bakteriologischen Abteilung der Farbwerke  
vorm. Meister, Lucius & Brüning in Höchst a. M.)

Mit 2 Textabbildungen.

*(Eingegangen am 12. Januar 1922.)*

Zwei Fragen stehen bei der Untersuchung der experimentellen Therapie der Gehirnerkrankungen im Vordergrund des Interesses. Einmal diejenige, welche chemischen und serologischen Körper aus dem allgemeinen Kreislauf in das Gehirngewebe selbst und in den Liquor übertreten — hier konnte an frühere durch die Kriegsjahre unterbrochene Versuche des einen von uns angeknüpft werden, in denen der Übergang chemotherapeutischer Stoffe aus dem Blut in den Liquor des Hundes untersucht worden war<sup>1)</sup> —, ferner die Fiebertherapie der Gehirninfectionen. Durch Weichbrodt und Jahn<sup>2)</sup> war die deletäre Wirkung der Fiebertemperatur auf die Spirochäten des Truffischen Syphilisstammes festgestellt worden. Diese Befunde wiesen auf die Bedeutung der Temperatursteigerung ohne Rücksicht auf die Art des fieberauslösenden Momentes hin, und damit mußte die Aufgabe gestellt werden, zweckmäßige fiebersteigernde Mittel in der Paralysebehandlung zu erproben. So weit nun bei diesen Untersuchungen biologische Präparate benutzt wurden und chemotherapeutische Mittel Anwendung fanden, ergaben sich gleichzeitig bei der fortlaufenden Prüfung des Behandlungseffektes Möglichkeiten, mittels mikrobiologischer und serologischer Methoden Aufschlüsse über die Austauschbeziehungen zwischen Blut und Liquor zu erhalten.

Im folgenden Fall soll nun über einzelne bei diesen Untersuchungen erhobene Befunde, soweit sie bis jetzt abgeschlossen vorliegen, berichtet werden.

## I.

Läßt man in den Lumbalkanal eines Hundes physiologische Kochsalzlösung einlaufen, so können in kurzer Zeit sehr große Mengen der Flüssigkeit resorbiert werden. Die Resorptionsgröße ist abhängig von

dem Druck, unter dem die Flüssigkeit einströmt [Falkenstein und Naunyn<sup>3)</sup>], z. B. kann man einem Hund von  $9\frac{1}{2}$  kg in  $1\frac{1}{3}$  Stunden 400 ccm physiologische Kochsalzlösung unter 100 mm Hg einlaufen lassen. Dementsprechend erscheint dann auch eine Farbstofflösung, z. B. Methylenblau, schon nach 10–20 Minuten nach der intralumbalen Injektion in der Blase [Hill<sup>4)</sup>, Weichbrodt<sup>31)</sup>]. Andere Versuche mit Farbstoffen oder mit Chemikalien wie z. B. Ferrocyankali wurden mehrfach in der Literatur beschrieben.

Ganz gleichartige Ergebnisse erzielte Ransom<sup>5)</sup>, der Hunden Tetanusantitoxin endolumbal injizierte und durch die exakte Toxinbestimmung feststellen konnte, daß bereits nach kurzer Zeit die ganze Antikörpermenge ins Blut ausgeschieden war. Gifte, wie z. B. Pilocarpin, werden rasch aus dem Lumbalkanal ins Blut resorbiert, doch bleibt auffallenderweise das Adrenalin bis zu 5 Stunden nach der Injektion im Liquor mit der Blutdruckmethode nachweisbar, und ähnlich verhält sich Nicotin [Becht<sup>6)</sup>]. Es besteht also, wie aus allen diesen Versuchen hervorgeht, eine für gelöste Substanzen durchgängige Kommunikation zwischen den subarachnoidalen Räumen des Gehirns und Rückenmarks und dem Körperblut. Injektionsversuche an der Leiche mit Farbstoffen [Spina<sup>7)</sup>, Radetzky<sup>8)</sup>, Stepleanu - Horbatsky<sup>9)</sup>] wiesen nun darauf hin, daß diese Kommunikation wohl durch Lymphgefäße, welche teilweise die austretenden Nerven umscheiden, vermittelt wird.

Daß diese Verbindungskanäle auch für Partikel durchgängig sein können, zeigten die Versuche, welche Spina<sup>7)</sup> an Leichen durch Injektion von Milch analog früheren Untersuchungen von Böhm und von gefärbten Hefezellen ausführte. Wenn diese Substanzen unter stark erhöhtem Druck injiziert wurden, und nur dann, konnten die Fettkügelchen der Milch oder die Hefezellen im Blut nachgewiesen werden.

Unbeantwortet aber blieb die Frage, ob auch bei lebenden Menschen diese Verbindungskanäle zwischen Rückenmarksflüssigkeit und Blut für Körperchen von meßbarer Größe durchgängig seien, auch ohne erhebliche Drucksteigerung. Bei einer Untersuchungsreihe, bei welcher versucht wurde, durch lokale Reizungen einen Einfluß auf das Krankheitsbild der Paralyse zu erzielen, konnten nun Befunde erhoben werden, welche für die Beantwortung dieser Frage in Betracht kommen können. Zur Behandlung waren kleine Mengen apathogener, jedoch lebender Keime in den Lumbalkanal injiziert worden, so daß auch einzelne etwa ins Blut übergetretene Bakterien durch die kulturellen Methoden der Bakteriologie leicht und sicher nachweisbar waren. Freilich war bei der Beurteilung der Untersuchungsergebnisse zu berücksichtigen, daß die lebende Bakterienzelle kompressibel ist, und also möglicherweise auch durch Spalten hindurchgehen kann, welche schmaler sind als sie selbst. Der Durchmesser der verwandten Keime gibt also nur ein

ungefähres Maß über die Weite der durchwanderten Verbindungskanäle zwischen Rückenmarkskanal und Blutbahn. Andererseits konnte der Versuch auch nur dann als beweisend gelten, wenn ein Übergang so rasch erfolgte, daß das Auftreten von örtlichen Entzündungsreaktionen und einer Verschleppung phagocytierter Keime — und eine solche Phagocytose trat bei den benutzten apathogenen Teilen nur sehr langsam ein — durch die Leukocyten ausgeschlossen werden kann.

2. III. 1920. Ein Luftkeim, welcher auf der Blutplatte als porzellanweißer Knopf wächst, grampositiver Kokkus, rund, von der Größe der gewöhnlichen Streptokokken, wird für den Versuch verwandt. 1 cem einer dick bewachsenen Brühkultur wird von der Maus intraperitoneal glatt getragen. Abschwemmung einer Schrägagarkultur mit 200 Millionen Keimen in 1 cem dient zur Injektion.

Ca. 5 cem Liquor werden bei dem Paralytiker Sch. entnommen, dann 1 cem der Bakterienaufschwemmung eingespritzt und mit ca. 2 cem Liquor nachgespült. Blutentnahme in ein Kölbchen mit Fleischbrühe (s. Tab. III, VI, IX) und in zwei Brühröhrchen nach  $2\frac{1}{2}$  Stunden, 4 Stunden und 24 Stunden. In die Brühröhrchen werden etwa 2—3 Tropfen Blut, in das Kölbchen ca. 10 Tropfen Blut einlaufen gelassen. Die beimpften Kulturen bleiben 24 Stunden im Brutschrank und 24 Stunden bei Zimmertemperatur. Dann direkte Untersuchung im hängenden Tropfen und im Grampräparat sowie Überimpfung einer Öse auf Agar.

	Blutentnahme nach	Aussehen der Impfbouillon	Wachstum auf Agar
1.	$2\frac{1}{4}$ Stunden	klar	kein Wachstum
2.	$2\frac{1}{4}$ „	klar	kein Wachstum
3.	$2\frac{1}{4}$ „	trüb	starkes Wachstum
4.	4 „	klar	kein Wachstum
5.	4 „	klar	kein Wachstum
6.	4 „	trübe	starkes Wachstum
7.	24 „	klar	kein Wachstum
8.	24 „	klar	kein Wachstum
9.	24 „	trüb	starkes Wachstum

Stets also gelang der Nachweis der in den Lumbalkanal eingespritzten Luftkeime nur dann, wenn reichlich Blut in eine größere Menge von Fleischbrühe eingesät wurde, wie dies die dritte Probe bei der jedesmaligen Entnahme zeigt. Bei Verarbeitung kleiner Blutmengen jedoch konnten niemals Keime gefunden werden, woraus sich ohne weiteres ergibt, daß nur vereinzelte Keime im Blut vorhanden waren. Dabei war es einerlei, ob die Untersuchung des Blutes  $2\frac{1}{2}$  Stunden oder 24 Stunden nach der Injektion vorgenommen wurde. Der Übergang der in den Lumbalkanal eingespritzten apathogenen Keime beginnt also praktisch sofort nach der Injektion und dauert mindestens 24 Stunden an, ohne daß es zu einer Vermehrung der Keime im Blut käme.

Ein gleichartiges Ergebnis wurde bei der Untersuchung eines zweiten Paralytikers Mi. erhalten, der in derselben Weise wie der erste Fall behandelt worden war. Hier wurde das Blut vor der Injektion, 2 Stunden nach der Injektion und am Tage nach der Injektion untersucht, und zwar wurden stets wieder 2 Brühröhrchen mit einigen Tropfen und ein

Kölbehen mit Fleischbrühe mit mehreren Kubikzentimetern Blut beimpft. Nach 48 Stunden Bebrütung bei 37° und einem Tag Aufenthalt bei Zimmertemperatur wurde auf Agar abgeimpft. Dabei wurde folgendes Resultat erzielt:

Blutentnahme	Röhrchen I	Röhrchen II	Kölbehen
vor der Injektion	steril	steril	steril
2 Stunden nach der Injektion	steril	einzelne Kolonien	starkes Wachstum
24 „ „ „ „ „	steril	steril	steril

Die intralumbal injizierten Keime finden sich also 2 Stunden nach der Injektion im Blut in geringer Menge vor, nach 24 Stunden jedoch ist das Blut wieder keimfrei, die Ausscheidung aus dem Lumbalkanal in das Blut hat bereits wieder aufgehört.

13 Tage nach der Injektion wird den beiden Patienten Liquor entnommen und ca. 1–2 ccm verimpft, dabei zeigt sich, daß der Liquor völlig keimfrei ist.

Die Untersuchungen ergeben, daß bakterielle Keime ohne Eigenbewegung auch ohne Druckerhöhung und ohne Interventionen von Körperzellen aus dem Liquor cerebrospinalis in die Blutbahn ausgeschwemmt werden. Da die injizierten Keime schon kurz nach der Injektion im Blut nachweisbar werden, so muß die Verbindung zwischen Lumbalkanal und Blutbahn auch intra vitam für corpusculäre Elemente relativ leicht durchgängig sein. Man wird sie sich hiernach als virtuelle Röhre vorzustellen haben. Die zur Prüfung benutzten Keime sind zwar relativ klein (Größe der Einzelindividuen = derjenigen der Streptokokken). Doch könnte vielleicht durch Verwendung größerer Mikroorganismen (Sarzinen, Hefen) ein ungefährer Anhaltspunkt über die lichte Weite der Kommunikationskanäle gewonnen werden.

Diese Verbindungsgänge sind freilich ausschließlich in der Richtung vom Liquor zum Blut durchgängig. Blutflüssigkeit und Blutkörperchen können durch sie nicht in den Liquor eindringen. Dementsprechend werden denn auch gelöste Körper rasch aus dem Liquor ins Blut ausgeschwemmt, während umgekehrt im Blut gelöste Körper im allgemeinen nicht in den Liquor übertreten. Mit dieser Frage beschäftigen sich die folgenden Darlegungen.

## II.

Durch den Ausbau der sogenannten inneren Desinfektion wurden chemische Substanzen bekannt, welche geeignet sind, Krankheitserreger im strömenden Blut des infizierten Organismus zu vernichten ohne gleichzeitige Schädigung der Körperzellen. An diese Erkenntnis schloß sich ohne weiteres die Frage, ob mittels solcher in die Blutbahn eingeführter Desinfizienten auch eine Sterilisierung des Inhaltes ab-

geschlossener Körperhöhlen möglich sei. Ein besonderes Interesse boten hier die von dem Liquor cerebrospinalis erfüllten Räume der Schädel- und Rückenmarkshöhle. Denn da die Strömungsverhältnisse in ihnen und die Verbreitung eines an einer Stelle injizierten Stoffes durch die sämtlichen Liquor führenden Räume nicht genau bekannt waren, so mußte es zweifelhaft erscheinen, ob mittels intralumbaler Injektion eine allgemeine Desinfektion des gesamten Liquors möglich sei. Damit richtete sich der Blick vor allem wieder auf eine Desinfektion der Gehirnflüssigkeit vom Blut her.

Seitdem nun durch Goldmanns Versuche die funktionelle, von ihm in den Plexus chorioideus verlegte Schranke bekannt geworden war, welche den Übertritt vieler im Blut kreisender Substanzen in Gehirn und Liquor verhindert, war die Frage zu beantworten, unter welchen Bedingungen diese Wegsperrung gangbar wird, bzw. welche Eigenschaften ein Körper besitzen muß, um passieren zu können. Damit wurde das pathologisch-physiologische Problem zu einer Teilfrage der Chemotherapie.

Das Mittel, welches in den letzten Jahren am häufigsten zur Wirkung auf intralumbale, bakterielle Entzündungen praktisch angewandt wurde, ist das Hexamethylentetramin. Von diesem hatte Crowe<sup>10)</sup> angegeben, daß es bei Menschen, Hunden, Kaninchen in kleinen Mengen in den Liquor übergehe. Hald<sup>11)</sup> teilt mit, daß 1–5 Stunden nach der Eingabe von 1 g bei Erwachsenen oder 0,5 g bei Kindern die Liquorkonzentration zwischen 1 : 20 000 und 1 : 50 000 Formaldehyd schwanke, um dann in 24 Stunden auf 1 : 400 000 abzusinken. Rotky<sup>12)</sup> berichtet, daß er 2 mal Formaldehyd im Liquor nach therapeutischen Dosen gefunden hat. Freilich können von chemischer Seite Bedenken gegen die gewählten Nachweismethoden geltend gemacht werden, und einen Einfluß des Liquors urotropinbehandelter Tiere auf bakterielle Infektionen festzustellen, mißlang stets [Crowe, van Caneghem<sup>13)</sup>].

Über die Salicylsäure hatten Livon und Bernard<sup>14)</sup> zuerst Untersuchungen angestellt. Sie gaben 3 Hunden je 0,39–0,63 g Natrium salicylicum per os und einem weiteren Hund 0,21 g intravenös. Bei allen Tieren hatten sie im Liquor eine positive Probe mit Eisenperchlorür, woraus sie auf einen Übergang des Salicyls in die Spinalflüssigkeit schließen. Auch Stern<sup>15)</sup> berichtet über positiven Ausfall der Salicylsäurereaktion im Liquor und Gehirn des Hundes nach intravenöser Injektion von 0,1 g Natr. salicyl. auf 1 kg Tier. Beim Epileptiker jedoch, welcher in 24 Stunden 3 g Natrium salicylicum per os erhalten hatte, fanden Redlich, Poetzl und Hess<sup>16)</sup> im Liquor nichts, und ebenso war dieser frei von dem Medikament bei einer tuberkulösen Meningitis 4 Stunden nach der Einnahme von 3,9 g Natrium salicylicum. Auch Rotky<sup>2)</sup> fand in einem Fall 12 Stunden nach der Einnahme von 2 g

salicylsaurem Natrium den Liquor frei. Wenn also auch beim Hund unter der Voraussetzung, daß es gelungen ist, absolut blutfreien Liquor in den Experimenten zu erhalten, nach relativ sehr hohen Gaben ein Übertritt von Salicylsäure in den Liquor stattzufinden scheint, so geht doch jedenfalls bei der beim Menschen üblichen Dosierung nichts von dem Medikament in die Spinalflüssigkeit über.

Eine sehr eingehende Bearbeitung hat die Frage nach dem Übergang des Salvarsans aus dem Blut in Gehirn- und Rückenmarksflüssigkeit erfahren. Entsprechend dem raschen Zerfall des Salvarsankomplexes im Blut kommt ein irgendwie erheblicher Übertritt des unveränderten Medikamentes in den Liquor nicht zustande. Dagegen sammelt sich wohl stets bei geeigneter Dosierung eine erhebliche Menge Arsen im Gehirn an. Außerdem kann auch gelegentlich die wirkungslose, abgetrennte Amidophenolkomponente in den Liquor gelangen. Diese Frage wurde zuletzt [von Weichbrodt<sup>17)</sup>] eingehend besprochen. Wegen ihres methodischen Vorgehens sei jedoch noch auf die Untersuchungen von Smith und Voegtlin<sup>18)</sup> hingewiesen. Sie schalteten die Frage nach der Form, in der das Salvarsan in das Gehirn eindringt, völlig aus und machten lediglich eine funktionelle Prüfung, indem sie Kaninchen subarachnoidal Trypanosomen injizierten. Wenn diese 24 Stunden nach der darauffolgenden intravenösen Salvarsan- bzw. Neosalvarsaninjektion aus der Spinalflüssigkeit verschwunden waren, so schlossen sie aus diesem Effekt auf die Wirkung eines in den Lumbalsack übergetretenen trypanociden Mittels. Bei der Beurteilung dieser Versuche muß jedoch auch berücksichtigt werden, daß in den Lumbalkanal eingeführte Fremdkeime stets in kurzer Zeit ins Blut ausgeschwemmt werden (siehe oben), wo sie also in diesem Falle der Wirkung des dort vorhandenen Medikamentes verfallen müssen. Andererseits findet selbst bei der menschlichen Schlafkrankheit keine beträchtliche Anreicherung des *Trypanosoma gambiense* im Liquor statt [Reichenow<sup>19)</sup>].

Das Verhalten eines bactericiden Farbstoffs, des 3, 9-Diaminoakridinmethylenates (Trypaflavin) untersuchte in letzter Zeit Lenz<sup>20)</sup>. Er fand, daß beim Tier nach intravenöser Injektion von 0,06 g pro kg Körpergewicht das Serum Farbstoffmengen enthält, welche einer Verdünnung 1 : 8000 entsprechen, während im Liquor zur gleichen Zeit durch Schätzung der Färbung eine Verdünnung 1 : 300 000 festzustellen war. Auffälligerweise aber wirkten weder das Blutserum noch der Liquor auf Bakterien (Pneumokokken und Streptokokken) bactericid. Das erscheint auffällig in Anbetracht der im Serum doch recht erheblichen Farbstoffkonzentration, und man müßte annehmen, daß der Farbstoff im Körper in eine unwirksame Form umgewandelt wird.

Im folgenden wurde nun die Frage gestellt, ob ein inneres Desinfiziens unverändert und in wirksamer Form vom Blut aus in den Liquor

cerebrospinalis übergehen kann. Dazu wurde als sicherstes Reagens die Wirkung der Spinalflüssigkeit nach der Darreichung des Medikamentes auf die empfindlichen Bakterien selbst bestimmt, wie dies die folgenden Versuchsprotokolle zeigen.

Te., progressive Paralyse, wird mit Eucupin bihydrobromicum in folgender Weise behandelt:

7 Tage lang 3 mal täglich je 1 g BrK. Am 8. und 9. Tag Eucupinbromid.

8. Tag	7 Uhr vorm.	0,5 g per os
	10 „ vorm.	0,5 g intramuskulär
	1 „ nachm.	0,5 g per os
	4 „ nachm.	0,5 g per os
	7 „ nachm.	0,5 g per os
9. Tag	7 „ vorm.	0,5 g per os
	10 „ vorm.	0,5 g intramuskulär
	1 „ nachm.	0,5 g per os
	2 „ nachm.	Blutentnahme, Punktion

Die zur intramuskulären Injektion verwandten 0,5 g waren gelöst in 5 cem Aq. dest. und 10 cem Glycerin.

Zur Kontrolle dient der Liquor eines unbehandelten Paralytikers. Beide Flüssigkeiten sind absolut blutfrei, sie werden zentrifugiert, und mit der wasserklaren Flüssigkeit wird die Einstellung der Bactericidie in folgender Weise vorgenommen:

10 sterile Reagensröhrchen werden mit 0,8 cem des zu untersuchenden Liquors und mit 0,2 cem sterilen Pferdeserums beschickt. Die Röhrchen werden dann 1 Stunde im Wasserbad bei 56° gehalten, mit einem Tropfen steigender Verdünnung einer 24stündigen, gut bewachsenen Serumbrühkultur von Streptokokken beimpft und dann in den Brutschrank getan. Nach 3 Stunden und nach 22 Stunden wird eine große Öse der aufgeschüttelten Flüssigkeit auf eine Blutagarplatte (Kochblutagar) geimpft und das Wachstum nach 24 Stunden und 48 Stunden festgestellt. Dabei ergab sich folgendes:

Kultur- verdünnung	Liquor I		Liquorkontrolle	
	3 Stunden	22 Stunden	3 Stunden	22 Stunden
1/1	+	+	+	+
1/10	+	+	+	+
1/100	+	16 Kolonien	+	+
1/1000	+	1 „	+	+
1/10 000	+	4 „	+	+
1/100 000	+	3 „	36 Kolonien	+
1/1 000 000	+	1 „	17 „	27 Kolonien
1/10 000 000	30 Kolonien	—	25 „	5 „
1/100 000 000	3 „	—	13 „	1 „
1/1 000 000 000	7 „	—	11 „	2 „

3 Stunden nach der Impfung ist die Keimzahl in den entsprechenden Röhrchen der beiden Reihen ungefähr gleich. Dann setzt in den beiden Reihen in den mit sehr kleinen Impfmengen beschickten Röhrchen eine Keimverminderung ein, welche in dem Liquor des behandelten

\*) + bedeutet Wachstum von mehr als 100 Kolonien, ++ und +++ gibt noch reichlicheres Wachstum an.

Paralytikers stärker ist als in dem des nichtbehandelten. Die Hemmungswirkung der Spinalflüssigkeit des mit Eucupin behandelten Falles ist also etwas stärker als die des nichtbehandelten Patienten. Eine absolute Abtötungs- und Hemmungswirkung hat auch dieser Liquor nicht; denn wenn man größere Impfmengen einsät, so kommt es zum Wachstum. Jedoch ist die bactericide Kraft groß genug, um mit kleinen Bakterienmengen fertig zu werden.

Die Wiederholung des Versuches unter Benutzung des Liquors eines anderen unbehandelten Paralytikers als Kontrolle ergab ein völlig analoges Resultat. In diesem Versuch wurde 1 ccm Liquor mit 0,5 ccm Pferdeserum gemischt und dann genau so vorgegangen wie oben.

Bei der angewandten Prüfungstechnik der keimtötenden Wirkung des Liquors durch Einsaat von Bakterien war besonders die sogenannte Bactericidie des normalen Liquors zu berücksichtigen (Jansen, Conzetti). Gerade für die in diesen Versuchen als Testobjekt verwandten Streptokokken und Pneumokokken wurde von Vincenzi<sup>21)</sup> nachgewiesen, daß sie in normalem, reinem Liquor nicht wachsen. Dies kann nicht überraschen, wenn man die chemische Zusammensetzung der Spinalflüssigkeit berücksichtigt. Denn auch in einfacher Fleischbrühe kommen die beiden Kokkenarten erst zur Entwicklung, wenn man Normalserum zusetzt. Die Bactericidie des normalen Liquors dürfte also wohl im wesentlichen darauf beruhen, daß diese Flüssigkeit ein schlechter und nur für sehr anspruchslose Bakterien (z. B. die Typhus-Coligruppe) genügender Nährboden ist [Lanois, Lesieur und Gauthier<sup>22)</sup>, Marguliés<sup>23)</sup>]. Aus diesen Gründen wurde dem Liquor in den Versuchen eine gewisse Menge normalen Pferdeserums zugesetzt, welche eine genügende Ernährungsmöglichkeit für die Einsaat gewährleistet.

In einem zweiten Versuch wurden ein Paralytiker L. und ein Katatoniker Mue. mit Eucupin bihydrobromicum behandelt nach folgendem Schema:

		Mue.	L.
1. Tag	7 Uhr vorm.	1,0 g per os	1,0 g per os
	10 „ vorm.	0,5 g intramuskulär	0,5 g intramuskulär
	1 „ nachm.	1,0 g per os	1,0 g per os
	4 „ nachm.	1,0 g per os	1,0 g per os
2. Tag	7 „ vorm.	1,0 g per os	1,0 g per os
	10 „ vorm.	—	0,5 g intramuskulär
	1 „ nachm.	—	1,0 g per os
	2 „ nachm.	Punktion	Punktion

Der Liquor eines unbehandelten Paralytikers Sp. dient als Kontrolle.

Die einzelnen Röhren wurden mit 0,8 ccm Liquor und 0,2 ccm normalem Pferdeserum beschickt, wie oben behandelt und mit einem Tropfen einer frischen Serumbrühekultur von Streptokokkus H<sub>2</sub> in steigender Verdünnung beimpft. Nach 22 Stunden Aufenthalt im Brutraum wird abgeimpft wie oben mit folgendem Ergebnis:



Kulturverdünnung	Liquor Mue.	Liquor L.	Liquor Sp.
$\frac{1}{100}$	48 Kolonien	22 Kolonien	über 100 Kolonien
$\frac{1}{1000}$	ca. 16 „	4 „	17 Kolonien
$\frac{1}{10\ 000}$	3 „	—	11 „
$\frac{1}{100\ 000}$	1 „	—	4 „
$\frac{1}{1\ 000\ 000}$	—	—	6 „
$\frac{1}{10\ 000\ 000}$	—	—	—

Wiederum ist die Hemmungswirkung des Liquors der beiden behandelten Fälle stärker ausgeprägt als diejenige des unbehandelten Kontrollfalles. Dabei fällt auf, daß die Bactericidie des Paralytikerliquors L. stärker ist als die des Katatonikerliquors Mue. Ob dies auf die verschieden starke Behandlung zurückzuführen ist oder auf die vielfach behauptete größere Gefäßdurchlässigkeit bei der Paralyse kann nicht entschieden werden. Jedenfalls ist eine solche pathologische Veränderung für den Übergang wirksamer Substanz aus dem Blut in die Spinalflüssigkeit nicht unbedingt erforderlich, wie der Versuch mit dem Liquor des Katatonikers Mü zeigt.

Zur Ergänzung der bisherigen Versuche sei schließlich noch eine dritte Untersuchung angeführt. Die Dosierung war hier wie in dem Versuch 2 bei dem Pat. L., und zwar erhielt der Paralytiker Te., dessen Liquor in Versuch 1 als Kontrolle gedient hatte, Eucupin bihydrobromicum, der Paralytiker Ma. Eucupin bihydrochloricum, der Paralytiker Di. blieb zur Kontrolle unbehandelt. Es wurden 0,7 ccm Liquor mit 0,2 ccm Pferdeserum im Reagensrohr vermischt. Zur Beimpfung wurde in diesem Versuch ein besonders empfindlicher Pneumokokkenstamm in Serumbrühekultur benutzt. Die Abimpfung auf Blutagar erfolgte nach 6 Stunden und 22 Stunden Bebrütung bei 37°.

Kulturverdünnung	Liquor Te.		Liquor Ma.		Liquor Di.	
	6 Stunden	22 Stunden	6 Stunden	22 Stunden	6 Stunden	22 Stunden
$\frac{1}{1}$	+ + +	ca. 60 Kol.	+ + +	+ +	+ + +	+ +
$\frac{1}{10}$	+ + +	24 Kol.	+	1 Kol.	+ +	11 Kol.
$\frac{1}{100}$	5 Kol.	—	9 Kol.	—	+	4 „
$\frac{1}{1000}$	—	—	2 „	—	1 Kol.	—
$\frac{1}{10\ 000}$	9 Kol.	—	2 „	—	—	—

Auch bei der Verwendung eines anderen Teststammes ergibt sich also wieder eine deutliche Hemmungswirkung des Liquors der beiden behandelten Fälle gegenüber dem unbehandelten Kontrollfall. Diese Unterschiede sind in allen 3 Versuchen unabhängig von den Modifikationen der Technik mit Regelmäßigkeit hervorgetreten. Auch bei einem vorher als Kontrolle dienenden Paralytikerliquor nimmt nach der Behandlung die Bactericidie des Liquors zu. Individuelle Schwankungen konnten durch die Untersuchung einer größeren Anzahl verschiedener Patienten ausgeschaltet werden. Auch Verschiedenheit der Geisteskrankheit der Patienten scheint ohne wesentlichen Einfluß auf den Ausfall der Untersuchung zu sein. Die Unterschiede in der Wirkung der Spinalflüssigkeit behandelter und unbehandelter Patienten ist in allen Versuchen deutlich, wenn auch nicht immer sehr groß. Schon

daraus ergibt sich, daß nicht mit dem Übergang sehr großer Mengen wirksamer Substanz in den Liquor gerechnet werden kann.

Dem entspricht auch der Ausfall eines Versuches, den chemischen Nachweis des Alkaloids im Liquor zu führen. Dabei wurde wiederum das Bromwasserstoffsalz der Alkaloidbase gewählt, um durch gleichzeitige Brombestimmungen zu prüfen, ob das eingeführte Chemikale im Organismus in der Salzform kreist, oder ob in der Körperflüssigkeit die Base abgespalten wird, wie dies nach Cohnheims Untersuchungen an Nacktschnecken zu erwarten war.

Zwei Paralytiker erhielten 2 Tage lang je 2 mal 1 g Eucupin bihydrobromicum, zusammen also 4 g per os und wurden eine Stunde nach der letzten Gabe punktiert. Der dabei erhaltene Liquor wurde zusammengegossen und gleichzeitig Blut entnommen. Die chemische Untersuchung führte Herr Dr. Kircher in dankenswerter Weise aus.

Zur Untersuchung gelangten 8 ccm Blut und 17 ccm Liquor. Die quantitative Bestimmung des Broms ergab 1 mg Br in 10 ccm Blut und 0,25 mg Br in 10 ccm Liquor.

Eucupin wurde dagegen in Blut und Liquor nicht nachgewiesen.

Zur Kontrolle der Leistungsfähigkeit der Technik wurde folgender Versuch angestellt: 10 ccm Pferdeblut wurden mit 1 mg Eucupinbromid (1 ccm 1:1000) versetzt und nach Zusatz von 1 g Soda 5 mal mit je 10 ccm Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten ätherischen Lösungen wurden verdunstet, der Rückstand mit 1 ccm  $\text{N}_{10}\text{-HCl}$  aufgenommen und mit Wasser auf 3 ccm verdünnt. 1 ccm hiervon wurde wiederum verdunstet, der Rest mit einem Tropfen  $\text{N}_{10}\text{-HCl}$  und 2 Tropfen Wasser befeuchtet und mit 1 Tropfen 5proz. Phosphormolybdänsäure versetzt. Es entstand noch deutliche Trübung, woraus sich die Anwesenheit von Alkaloid ergab. Der Berechnung nach enthielt das Pferdeblut 0,24 mg Eucupinbase. Diese Menge wurde also mit der angewandten Technik noch nachgewiesen. Gleichzeitig wurde der Bromgehalt des Blutes bestimmt und 0,26 g gefunden (berechnet 0,266 mg).

In Blut und Liquor wurde also Brom nach der Eingabe des Bromwasserstoffsalzes des Eucupins gefunden. Dies entspricht der durch die Arbeiten von v. Wyss bekannt gewordenen Eigenschaft dieses Halogens ins Gehirn einzudringen. Die Alkaloidbase war jedoch im Blut nicht mehr in nachweisbarer Menge vorhanden und auch im Liquor nicht chemisch nachzuweisen. Wenn nun das Blut des Patienten bei 1 mg Bromgehalt keine Alkaloidreaktion gibt, so zeigt dies, daß die Alkaloidbase im Blut abgespalten wurde und das Brom für sich allein in den Liquor übergegangen ist. Denn wären die oben für den Liquor bestimmten 0,25 mg Brom in Form des Eucupinsalzes übergegangen, so hätte unbedingt auch der chemische Nachweis des Alkaloids gelingen müssen, wie der Kontrollversuch mit dem Pferdeblut zeigt. Die Bromwasserstoffverbindung des Eucupins ist also im Blut gesprengt worden, der Halogenanteil ist relativ reichlich in den Liquor hinübergegangen, die Alkaloidbase jedoch nur in so geringer Menge, daß ihr chemischer Nachweis

mißlang, und ihre Anwesenheit nur mittels feinsten bakteriologischer Vergleichen nachgewiesen werden konnte.

Immerhin ist der Eucupingehalt des Liquors groß genug, um kleinere Mengen von Infektionserregern, mit welchen der normale Liquor nicht mehr fertig werden kann, in der Entwicklung zu hemmen und unschädlich zu machen. Also auch dann, wenn man berücksichtigt, daß bei der angewandten Prüfungstechnik kleinste Unterschiede zum Ausdruck kommen müssen, was ausschlaggebend für die Wahl dieser Methode war, ergibt sich immerhin, daß zwar kleinste, aber doch noch wirksame Mengen von Eucupin aus dem Blut in die Rückenmarksflüssigkeit gelangen können. Ob diese groß genug sein werden, um eine Wirkung auf bereits voll ausgebildete bakterielle Infektionen der Hirn- und Rückenmarkshäute auszuüben, ist zwar deshalb kaum anzunehmen, weil, wie die Versuche zeigten, eine größere bakterielle Einsaat nicht mehr in ihrem Wachstum gehemmt wird. Dagegen könnten unter Umständen beginnende Infektionen hintangehalten werden und überhaupt ein prophylaktischer Effekt erzielt werden. Unabhängig hiervon erschien es jedoch wesentlich, zu zeigen, daß der Übergang von inneren Desinfizienten aus dem Blut in den Liquor cerebros spinalis in wirksamer Form prinzipiell möglich ist.

### III.

Widal und Sicard<sup>24)</sup>, welche als erste den Agglutiningehalt des Liquors bei Typhuskranken untersuchten, fanden diesen frei von Agglutininen. Dieser Befund stimmt völlig überein mit der immer wieder bestätigten Tatsache, daß selbst bei hochimmunisierten Tieren nur ein winziger Bruchteil der im Blut kreisenden Antikörper oder auch überhaupt nichts in den Liquor übergeht. Zur Klärung der quantitativen Beziehungen zwischen Blut und Liquor wurden dann in der Folgezeit von verschiedenen Autoren bei einer größeren Anzahl von Typhuskranken vergleichende Bestimmungen des Agglutiningehaltes in Blut und Liquor vorgenommen [Zaloziezki<sup>25)</sup>, Weil<sup>26)</sup>, Gaertner<sup>27)</sup>]. Dabei ergab sich, daß bei Patienten, deren Blutserum bis zur Verdünnung 1 : 1000 Typhus oder Paratyphus B agglutiniert, der Liquor auch unverdünnt keine Reaktion mit den entsprechenden Bakterien gibt. Dasselbe gilt für Typhusimpfinge mit einem Bluttitel bis zu 1 : 1000. Steigt dagegen der Serumtitel auf 1 : 6000, 1 : 10 000 und mehr an, so kann man auch im unverdünnten Liquor Agglutinine nachweisen. Ebenso fanden Starkenstein und Zitterbart<sup>28)</sup> bei typhusimmunisierten Kaninchen mit einem Serumtitel 1 : 10 000 im unverdünnten Liquor Agglutinine. 2 Fälle von Zaloziezki mit positiver Reaktion im Liquor bei einem Bluttitel für Typhus von 1 : 8000 und 1 : 1780

sind dadurch kompliziert, daß hier eine Eiweißvermehrung im Liquor vorhanden war, welche auf eine meningeale Reizung hindeutet. Erkrankungen der Meningen jedoch erhöhen offenbar, wie die folgenden Untersuchungen zeigen, die Durchlässigkeit für die Agglutinine. Dies zeigen in übereinstimmender Weise die Beobachtungen am Fleckfieberkranken und das Tierexperiment.

Die Weil-Felixsche Reaktion mit X 19 wurde bei Fleckfieberkranken verschiedentlich auch im Liquor festgestellt. Gaertner sah sie post mortem bei einem Patienten, welcher am 11. Krankheitstag gestorben war, während ein anderer Kranker, der bereits am 7. Tage starb, keine Agglutinine im Liquor hatte. Auffallend ist es nun, daß der Liquor relativ stark positiv reagiert, während das Blutserum im Vergleich zu den obigen Erfahrungen bei Typhus verhältnismäßig schwach agglutiniert. Lapin und Senevet<sup>29)</sup> sahen bei 4 Patienten mit einem Bluttitel von 1 : 5000 für X 19 im Liquor keine oder nur geringe Reaktionen. Ein Patient mit einem Serومتiter 1 : 2000 reagierte jedoch im Liquor selbst in einer Verdünnung 1 : 50 noch schwach. Bei einem anderen Patienten mit dem Serومتiter 1 : 300 agglutinierte der Liquor gar noch in der Verdünnung 1 : 100. Dabei war die Cerebrospinalflüssigkeit stets besonders noch auf Blutfreiheit untersucht. Besonders aus den Untersuchungen von E. Fraenkel, Herzog, Ceelen und Spielmeyer ist die pathologische Anatomie der Gehirnveränderungen bei Fleckfieber bekannt geworden, und es erhebt sich die Frage, ob diese entzündlichen Veränderungen der Gehirncapillaren und der Meningen der Grund für eine vermehrte Durchlässigkeit im Blut kreisender Antikörper sind. Immerhin wäre es auch möglich, daß die Agglutinine in dem erkrankten Gehirn selbst entstünden, eine Ansicht, die allerdings wegen des Fehlens der X 19-Bacillen in den Fleckfieberherden des Gehirns wenig wahrscheinlich ist. Darauf, daß es sich hier vielmehr wohl in erster Linie um eine echte Diffusion aus dem Blut in den Liquor handelt, weisen schon die Befunde von Weil. Dieser zeigte, daß auch die Typhus- und Paratyphus B-Agglutinine, welche bei früher typhuskranken bzw. geimpften Fleckfieberpatienten im Blut noch vorhanden sein können, auffallend reichlich im Liquor nachweisbar sind. Bei einem Fleckfieberkranken mit einem Serومتiter für Typhus 1 : 500 war der Liquor für Typhus positiv noch in der Menge von 0,25 ccm. Bei einem anderen Fleckfieberkranken, dessen Serومتiter für Typhus gar nur 1 : 100 war, reagierte 1 ccm Liquor mit Typhusbacillen positiv. Ein andermal agglutinierte der Liquor in der Menge von 0,25 ccm Paratyphus B-Bacillen bei einem Serومتiter von 1 : 500 für dieselben Bakterien. Im gleichen Sinn sprechen die Versuche von Salin und Reilly<sup>30)</sup>. Diese erzeugten bei einem Hund, welcher mit Typhusbacillen immunisiert war, durch Injektion von Quecksilber-

cyanür eine aseptische Meningitis. Sofort erschienen die Typhus-agglutinine auch im Liquor, um bereits nach 8 Tagen schon wieder zu verschwinden.

Bei intaktem Gefäßsystem des Gehirns geht also von dem im Blut kreisenden Agglutininen nur ein verschwindender Bruchteil in den Liquor über. Dieser wirkt 5000—10 000 mal schwächer als das Blutserum. Treffen jedoch entzündliche Reize verschiedener Art auf die Gefäße des Gehirns bzw. der Meningen, so wird dadurch die trennende Membran gleichsam aufgelockert und die im Blut befindlichen Antikörper strömen in reichlicherem Maß in die Gehirnflüssigkeit über.

Indem man nun die Bedeutung verschiedener pathologisch anatomischer Veränderungen innerhalb des Zentralnervensystems für den Übergang von Antikörpern aus dem Blut in den Liquor festlegt, muß es gelingen, diejenigen Gewebsteile, welchen die Absperrfunktion zukommt, genauer zu umschreiben und zu charakterisieren. Die folgenden Beobachtungen an Paralytikern, welche zum Zweck der Fiebertherapie mit abgetöteten X 19-Bacillen und mit Recurrens behandelt wurden, sollen unter dem Gesichtspunkt dieser pathologisch-physiologischen Fragestellung betrachtet werden.

Als erstes seien die Beobachtungen bei einer Paralytikerin Sch. mitgeteilt, welche am 21. VI. 1921 0,2 ccm, am 24. VI. 0,5 ccm und am 27. VI. 0,7 ccm einer abgetöteten X 19 Abschwemmung mit 100 Millionen Keimen in 1 ccm intravenös erhielt. Vor Beginn der Behandlung und am 7. Tag nach der letzten Injektion wurde Blut und Liquor entnommen und die Agglutination für X 19 in der H- und O-Form (von Karbolsäureagar nach Braun) bestimmt. Das Ergebnis zeigt die folgende Tabelle:

Verdünnung	Liquor vorher		Liquor nachher	
	H	O	H	O
1/2	—	+	—	+
1/4	—	—	—	—
1/8	—	—	—	—
	Serum vorher		Serum nachher	
	H	O	H	O
1/20	—	+	+	+
1/40	—	—	+	+
1/80	—	—	+	+
1/160	—	—	+	+
1/320			+	+
1/640			+	+
1/1280			+	+
1/2560			+	+
1/2000			+	+
1/4000			+	+
1/8000			+	+
1/16 000			+	+
1/32 000			—	—
1/64 000			—	—
Kontrolle	—	—	—	—

Aus der Tabelle geht ohne weiteres hervor, daß vor der Behandlung der Patientin mit X 19-Bacillen Serum und Liquor frei von Agglutinin waren. Am 7. Tage nach der Behandlung jedoch agglutinierte das Blutserum noch in sehr hoher Verdünnung den eingespritzten Keim, in der H- und der O-Form. Dagegen war der Liquor völlig wirkungslos geblieben.

Die chronischen, pathologisch-anatomischen Veränderungen des Paralytikergehirns sind also nicht imstande, die normale Schranke zwischen Serum und Liquor aufzuheben. Ein Übergang von Immunkörpern in den Liquor findet nicht statt. Bei keinem der beobachteten Fälle war jedenfalls anzunehmen, daß es sich um ein akutes Stadium der Paralyse handeln könne. Dagegen konnte gezeigt werden, daß dann, wenn eine akute Infektionskrankheit, welche zu meningealer Reizung führt, den mit X 19 behandelten Organismus trifft, relativ erhebliche Agglutininmengen in den Liquor übertreten. Dies sollen die folgenden Protokolle zeigen.

Der Paralytiker H. wird am 27. VIII. 1921 mit dem Blut einer recurrens-kranken Maus infiziert und am 3., am 5. und am 7. IX. 1921 mit steigenden Dosen einer Aufschwemmung von abgetöteten X 19-Bacillen wie oben intravenös behandelt. Daraufhin entwickelt sich in seinem Serum eine starke Agglutinationsfähigkeit für X 19. Am 6. und 13. Tag nach der Injektion agglutinierte das Serum bis zur Verdünnung 1 : 6400. Dagegen reagierte selbst

unverdünnter Liquor mit den Proteusbazillen überhaupt nicht. Das Ausbleiben jeder Fieberreaktion und die fortlaufende Übertragung von Blut und Liquor auf die Maus ergaben jedoch, daß die Rekurrensinfektion nicht angegangen war. In der Folgezeit sinkt nun der Serumtiter langsam auf etwa  $\frac{1}{4}$  und erreicht am 13. X., also nach 37 Tagen, den

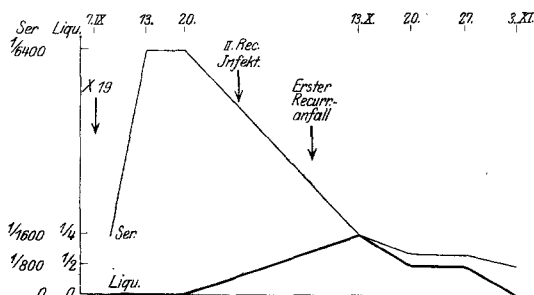


Abb. 1.

Wert 1 : 1600. Während dieses Absinkens war nun am 27. IX. eine neue Rekurrensinfektion gesetzt worden, welche am 7. X., also nach 10 Tagen Inkubation, zur ersten Fieberreaktion führte. Jetzt war auch das Blut sowie der am 13. X. untersuchte Liquor spirochätenhaltig, wie die Übertragung auf die Maus ergab. Gleichzeitig mit dem Angehen der Infektion und dem beschriebenen Eindringen der Infektionserreger in den Liquor erschienen nun auch die X 19-Agglutinine des Serums in der Cerebrospinalflüssigkeit. Infolge der einsetzenden Recurrensinfektion nimmt also der Agglutiningehalt des Liquors zu bei gleichzeitigem Absinken des Agglutininpiegels im Serum. Die Rekurrensinfektion eröffnet auch einer relativ kleinen Agglutininmenge des Serums den Weg zum Übergang in den Liquor. Bei der nunmehr einsetzenden Ausheilung der Rekurrensinfektion nimmt der Gehalt an X 19-Agglutininen im Blut und Liquor wieder gleichmäßig ab (vgl. die vorstehende Kurve)-

Entsprechend diesem Infektionsverlauf war auch das folgende Ergebnis der chemischen, cytologischen und serologischen Liquoruntersuchung.

Datum	Nonne	Pandy	Sublimat	Zellzahl	Nissl	WaR.	WaR. im Serum
15. IX.	+	+	++	33:3		0,2 +	positiv
20. IX.	+	+	++	53:3		0,2 +	positiv
5. X.	+	+	++	59:3		pos.	positiv
7. X.	erster Recurrensanfall						
13. X.	+	+	++	194:3	0,03	pos.	schwach positiv
20. X.	+	+	+	158:3		0,6 +	
3. XI.	+	+	++	88:3	0,03	0,4 +	sehr schwach pos.
11. XI.	+	+	+	46:3		0,6 +	sehr schwach pos.

Mit dem Einsetzen der Recurrensinfektion nimmt also die früher nur mäßig große Zellzahl sehr stark zu, um mit dem Abklingen der Infektion wieder auf den Ausgangswert zurückzukehren. Dagegen erreicht der Eiweißwert keine erheblichen Werte. Gleichzeitig nimmt die Stärke der Wassermannschen Reaktion im Blut und weniger ausgesprochen auch im Liquor ab.

Mit dem Einsetzen der Recurrensinfektion tritt also eine akute meningeale Reizung auf, welche durch die starke Zunahme der Zellzahlen im Liquor gekennzeichnet wird, bei einem mäßigen Eiweißgehalt. Gleichzeitig mit dem Einsetzen dieser akuten Veränderung des Liquors kommt es, wie schon oben gezeigt, trotz Absinkens des Agglutiningehaltes im Blut zu einem relativ erheblichen Übertritt der Antikörper in den Liquor. Es erscheint möglich, diese Zunahme des Agglutiningehaltes im Liquor auf eine einfache Exsudation von agglutininhaltigem Serum bzw. Gewebssaft zurückzuführen. Denn wenn in dem obigen Fall nur so wenig Serum in den Liquor übertritt, daß dieser gewissermaßen eine Serumverdünnung 1 : 400 darstellt, so wäre dadurch bereits die Möglichkeit gegeben, daß der Liquor in der Verdünnung 1 : 4 Agglutininreaktion ergibt, wie dies der Fall war. Die absolute Menge von Serum, welche hierzu notwendig ist, wäre unter der Annahme, daß die Gesamtmenge des Liquors 100 ccm beträgt, ungefähr 0,25 ccm. Der Übertritt eines so kleinen Serumquantums in den Liquor kann naturgemäß noch nicht zu einer erheblichen, mit der Nisslschen Methode feststellbaren Vermehrung des Eiweißes führen. Bei der Verwendung von abgetöteten X 19-Antigen war eine autochthone Entstehung der Agglutinine im Gehirn von vornherein kaum anzunehmen. Der erste Versuch und der Beginn dieses Versuches haben gezeigt, daß diese Möglichkeit tatsächlich nicht in Betracht kommt. Demnach muß auch bei der Fleckfieberinfektion der Agglutiningehalt des Liquors auf eine Exsudation infolge Entzündung der Meningen zurückgeführt werden, wie eine solche nach den in der Literatur festgelegten Beschreibungen beim Fleckfieber schon in den ersten Tagen der Fleckfieberinfektion einzusetzen pflegt.

Eine chronische Entzündung der Gehirngefäße mit Eiweiß und Zellvermehrung im Liquor allein, wie sie die progressive Paralyse darstellt, ist also nicht in der Lage, die Schranke, welche zwischen Blutflüssigkeit und Liquor liegt, aufzuheben oder wenigstens zu lockern. Hierzu ist das Einsetzen einer akuten meningealen Reizung notwendig, wie sie z. B. durch die allgemeinen Infektionen mit Fleckfieber oder mit Recurrens gesetzt werden. Diese Feststellung ermöglicht es, zu einer genaueren anatomischen Definition der funktionellen Schranke zwischen Blut und Liquor zu gelangen und weist vor allem auf die Bedeutung der Capillaren der Gehirnhäute und des Gehirnes hin.

Genau zu demselben Ergebnis führt die Beobachtung eines weiteren Falles, welcher das Verhalten der X 19-Agglutinine beim Bestehen und nach dem Ablauf einer Recurrensinfektion zeigt.

Die Paralytikerin G. wird am 17. IX. 1921 mit dem Blut einer recurrenskranken Maus infiziert und am 5. X. 1921 mit 0,2 cem einer abgetöteten X 19-Abschwemmung (1 cem: 1000 Millionen Keime) intravenös behandelt.

Am gleichen Tag konnte zum erstenmal mit dem Liquor der Pat. Recurrens auf die Maus übertragen werden. 7 Tage nach der Behandlung mit X 19 wurde Blut- und Liquoragglutination untersucht und in dem Serum der Titer 1:8000 festgestellt, während der Liquor noch in der Verdünnung 1:64 reagierte. Mit der nun einsetzenden allmählichen Abheilung der Recurrensinfektion parallel sank der Agglutinationstiter im Serum und im Liquor gleichmäßig ab. Am 3. XI. ergab die Übertragung des Blutes und des

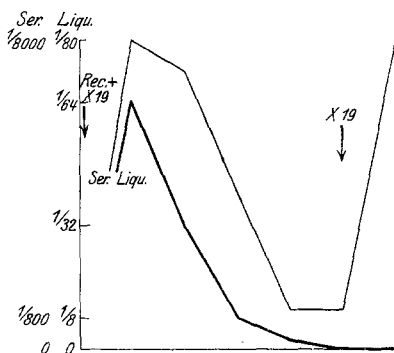


Abb. 2.

Liquors auf die Maus, daß die Spirochäten aus dem Körper verschwunden waren. 7 Tage darauf wurde nun eine zweite Injektion von 0,1 cem X 19-Abschwemmung wie oben vorgenommen mit dem Effekt, daß der Serومتiter innerhalb 7 Tagen von 1:1000 wieder auf 1:8000 stieg; der Liquor aber blieb negativ (s. Kurve).

Hier gehen also Behandlung mit X 19 und Recurrensinfektion parallel. Zu der Zeit, wo die Immunkörperproduktion auf der Höhe steht, ist auch die Recurrensinfektion voll ausgebildet. Dementsprechend fällt der Gipfel der Agglutinationskurve im Serum und im Liquor zusammen, und nach dem Aussetzen der X 19-Behandlung fällt der Agglutinititer in Serum und Liquor gleichmäßig. Gleichzeitig kommt auch die Recurrensinfektion zur Ausheilung. Blut und Liquor sind spirochätenfrei, und die Zellzahl ist wieder auf den Ausgangswert zurückgesunken. Die akute Entzündung ist abgeklungen. In diese Zeit fällt die zweite X 19-Injektion. Diese führt naturgemäß wieder zu einem starken Anstieg des Agglutiningehaltes im Serum, in den Liquor



geht jedoch jetzt nichts mehr über. Wiederum also ist die chronische, paralytische Gefäßveränderung im Gehirn und in den umhüllenden Häuten nicht in der Lage, die Schranke zwischen Serum und Liquor aufzuheben. Dieser Effekt wird ausschließlich durch die akute Entzündung infolge der Recurrens erzielt.

Die chemische, cytologische und serologische Untersuchung von Liquor und Blut ergab dieselben Resultate wie bei Fall H., jedoch noch stärker ausgesprochen.

Datum	Nonne	Pandy	Sublimat	Zellzahl	Nissl	WaR.	WaR. im Serum
30. VIII.	+	+	++	17:3		pos. 0,2	positiv
5. X.	+	+	++	43:3		pos.	positiv
13. X.	+	+	++	78:3		pos.	positiv
20. X.	(+)	+	+	208:3	0,02	pos.	sehr schwach pos.
27. X.	+	+	++	103:3		pos.	sehr schwach pos.
3. XI.	+	++	++	88:3		pos.	sehr schwach pos.
10. XI.	+	+	+	58:3	0,02	neg.	negativ
17. XI.	+	+	+	20:3		neg.	negativ

Mit dem Einsetzen der Recurrensinfektion nimmt die Zellzahl im Liquor sehr stark zu und steigt auf mehr als das 10fache, um mit dem Abklingen der akuten Erkrankung wieder auf den Ausgangswert zurückzusinken. Dagegen zeigen die Eiweißreaktionen keine erheblichen Steigerungen. Umgekehrt nimmt die Wassermannsche Reaktion in Blut und Liquor unter der kombinierten Einwirkung der Recurrensinfektion und der X 19-Behandlung rasch ab, um schließlich völlig negativ zu werden.

In beiden Fällen nahm also die Stärke der Wassermannschen Reaktion im Blut und Liquor im Laufe der kombinierten Behandlung ab und verschwand in dem einen Fall sogar völlig. Sie zeigte also ein von der Agglutinincurve völlig abweichendes Verhalten. Weiterhin muß überhaupt betont werden, daß die Reaktionsstärke nach Wassermann im positiven Liquor verhältnismäßig sehr viel höher ist, als dies jemals bei echten Antikörpern selbst unter den günstigsten Übergangsbedingungen gesehen wurde. Diejenige kleinste Liquormenge, welche genügt, um positive Wassermannsche Reaktion noch hervorzurufen, ist nur wenig kleiner als die kleinste zur positiven Reaktion notwendige Serummenge, ja selbst Fälle, in denen die Wassermannsche Reaktion im Liquor stärker ist als im Serum, sind beobachtet worden. Ein solches Verhalten kommt bei den echten Immunkörpern, wie solche z. B. die Agglutinine darstellen, nicht vor. In den obigen Fällen mit ihren relativ recht erheblichen Agglutininwerten im Liquor war dieser immer noch mindestens 100mal schwächer als das Serum. Daß der die Wassermannsche Reaktion verursachende Körper anderen Gesetzen gehorcht als die wahren Antikörper, geht weiterhin auch daraus hervor, daß bei der Paralyse die Wassermannsche Reaktion im Liquor und im Blut

so gut wie immer positiv ist, während die pathologischen Veränderungen bei der Paralyse nicht genügen, um den Übergang von Antikörpern aus dem Serum in den Liquor zu ermöglichen. Die autochthone Entstehung, welche vorn für die X 19-Agglutinine abgelehnt werden konnte, ist für die Wassermannreaktionskörper zum mindesten wahrscheinlich. Jedenfalls aber ist das vergleichende Studium der Wassermannschen Reaktion in Blut und Liquor nicht geeignet, in der Frage über die Austauschbeziehungen zwischen Blut und Liquor weiterzuführen. †

Zusammenfassend ergibt sich also, daß die X 19-Agglutinine nicht im Zentralnervensystem selbst entstehen, sondern daß die durch eine akute Infektionskrankheit, wie z. B. Fleckfieber oder Recurrens, gesetzte pathologisch-anatomische Veränderung im Gefäßapparat des Zentralnervensystems den Übertritt kleiner Mengen von agglutininhaltiger Körperflüssigkeit in den Liquor gestattet. Dagegen vermögen die chronischen Veränderungen der Paralyse nicht die zwischen Serum und Liquor befindliche funktionelle Scheidewand zu durchbrechen.

Vermehrung von Albumen und Globulin im Liquor allein, wie bei der Paralyse, führen also nicht zu einem Übergang von Antikörpern aus dem Blut in den Liquor, und der Gehalt des Liquors an im Blut vorhandenen Immunkörpern ist demnach nicht abhängig von seinem Eiweißgehalt. Auch bei hohem Eiweißgehalt des Liquors und gleichzeitigem hohen Antikörpergehalt des Blutes kann der Liquor antikörperfrei sein. Erst dann, wenn den Gefäßapparat des Gehirns ein akuter Reiz trifft, wie ihn die Fleckfieber- und die Recurrensinfektion darstellt, erscheinen Antikörper im Liquor. Die oben besprochenen X 19-Agglutinine des Liquors können nun nicht im Zentralnervensystem selbst entstanden sein. Denn einmal werden die X 19-Bacillen beim Fleckfieber nicht im Gehirn gefunden. Weiterhin aber zeigt die oben mitgeteilte Beobachtung bei dem Paralytiker H., daß der Liquor zur Zeit der stärksten Antikörperproduktion agglutininfrei ist. Trifft jedoch später, wenn die Antikörperproduktion schon wieder im Abklingen begriffen ist, der akute Entzündungsreiz die Gehirngefäße, so treten prompt die Agglutinine im Liquor auf. Somit erscheint er gerechtfertigt, die im Liquor vorhandenen X 19-Agglutinine auf einen transsudativen bzw. exsudativen Vorgang der durch die akute Entzündung geschädigten Trennungsmembrane zwischen Blut und Liquor zurückzuführen. Daß hier schon winzige Mengen von Blutflüssigkeit genügen können, um den beobachteten Antikörpertiter hervorzurufen, wurde an Hand der obigen Ergebnisse bereits entwickelt.

Die Injektion von abgetöteten Proteusbacillen X 19 stellt also eine einfache und exakte Funktionsprüfung auf die Durchlässigkeit der Gefäße des Zentralnervensystems dar. Die in

großer Menge auf die Einspritzung im Blut auftretenden Antikörper lassen sich bequem quantitativ bestimmen und führen im Liquor bei pathologisch gesteigerter Durchlässigkeit zu erheblichen Agglutininwerten.

Indem nun diese Funktionsprüfung bei Gehirnveränderungen von bekannter pathologisch-anatomischer Struktur angewandt wird, kann gleichzeitig geprüft werden, welche speziellen Gewebe des Zentralnervensystems für die Abtrennungsfunktionen verantwortlich gemacht werden müssen.

Beim Fleckfieber z. B. kennen wir aus den Untersuchungen von Fraenkel, Herzog, Ceelen und Spielmeyer die Gefäßveränderungen an den Capillaren und Präcapillaren der Herdchen, sowie außerdem die Infiltration zentraler Gefäße und der Meningen. Lediglich für die beiden letzten Befunde ist die entzündliche Natur unbestritten. Der akute Entzündungsreiz ist aber nach den vorhergehenden Untersuchungen als eine Vorbedingung für den Übergang der Antikörper aus dem Blut in den Liquor anzusehen. So wird man also für die Aufhebung der Schranke zwischen Blut und Liquor die produktiven entzündlichen Veränderungen der zentralen Gefäße und der Meningen in erster Linie verantwortlich machen müssen. Hier finden sich erhebliche Exsudate von Zellen, welche von der oben postulierten Exsudation von Gewebsflüssigkeit begleitet sein kann.

Bei der Recurrensinfektion scheinen lediglich die letztgenannten meningealen Veränderungen ausgebildet zu sein. Die akute meningale Entzündung wird also bei der Frage des Übertritts von Plasmabestandteilen in den Liquor während bestimmter Infektionskrankheiten in den Vordergrund der Erörterung gestellt werden müssen. Freilich ist auch die Möglichkeit vorderhand nicht auszuschalten, daß Veränderung der zentralen Gefäße sowie der Capillaren und Präcapillaren des Gehirns den Übertritt der gelösten Serumbestandteile in die Gehirnsubstanz und von da aus mittelbar in den Liquor bedingen können. Schließlich ist die Rolle des Plexus choroideus bisher unbesprochen geblieben. Untersuchungen des Ventrikelliquors mit der Funktionsprüfung nach X 19-Injektion werden hier vielleicht weiter führen. Jedenfalls aber wird die pathologisch-histologische Untersuchung des Gefäßapparates von Krankheitsfällen, welche vorher einer Funktionsprüfung auf die Durchlässigkeit der trennenden Membranen zwischen Blut und Liquor unterzogen wurden, zur Klärung des Gesamtkomplexes dieser Fragen beitragen.

## Literatur.

- <sup>1)</sup> Berl. klin. Wochenschr. 1914, S. 1867. — <sup>2)</sup> Weichbrodt und Jahnel, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 18. — <sup>3)</sup> Falkenstein und Naunyn, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **22**, 261. 1887. — <sup>4)</sup> Hill, The Physiol. and Pathol. of the Cerebral Circulation. London 1896. — <sup>5)</sup> Ransom, Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**, 282. 1900/1901. — <sup>6)</sup> Becht, Americ. journ. of physiol. **51**, 125. 1920. — <sup>7)</sup> Spina, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **83**, 120. 1901. — <sup>8)</sup> Radetzky, Russki Wratsch 1914, S. 235; zit. Zentralbl. f. Chirurg. 1920, S. 116. <sup>9)</sup> — Stepleanu-Horbatsky, Presse méd. **28**, 254. 1920. — <sup>10)</sup> Crowe, Bull. of Johns Hopkins hosp. **20**, 12. 1909. — <sup>11)</sup> Hald, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **64**, 329. 1911. — <sup>12)</sup> Rötty, Zeitschr. f. klin. Med. **75**, 494. 1912. — <sup>13)</sup> van Caneghem, Vers. d. dtsch. otol. Ges., Hannover 23./24. V. 1912; Ref. Dtsch. med. Wochenschr. 1912, S. 1068. — <sup>14)</sup> Livon und Bernard, Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences **87**, 218. 1898. — <sup>15)</sup> Stern, Arch. Suisses de neurol. et de psychiatr. **8**, 215. 1921. — <sup>16)</sup> Redlich, Poetzl und Hess, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr., Orig. **2**, 715. 1910. — <sup>17)</sup> Weichbrodt, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 3. — <sup>18)</sup> Smith und Voegtlin, Amer. Soc. for Pharmakol. and exp. Therapeutics, 28.—30. XII. 1920; Ref. Journ. of the Americ. med. assoc. **77**, 342. 1921. — <sup>19)</sup> Reichenow, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **94**, 266. 1921. — <sup>20)</sup> Lenz, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **12**, 257/258. 1921. — <sup>21)</sup> Vincenzi, Zentralbl. f. Bakteriell., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I Orig. **52**, 154. 1909. — <sup>22)</sup> Lannois, Lesieur und Gauthier, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **65**, 64. 1908. — <sup>23)</sup> Marguliés, Monatsschr. f. Psychiatr. u. Neurol. **31**, 1. 1912. — <sup>24)</sup> Widal und Sicard, Ann. de l'inst. Pasteur **11**, 353. 1897. — <sup>25)</sup> Zaloziezki, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **46**, H. 3. 1913. — <sup>26)</sup> Weil, Dtsch. med. Wochenschr. 1917, S. 931. — <sup>27)</sup> Gaertner, Dermatol. Zeitschr. **28**, 147. 1919 u. Jenaer med. Ges., 18. VI. 1919; Ref. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, S. 111. — <sup>28)</sup> Starkenstein und Zitterbart, Wien. klin. Wochenschr. 1918, S. 1317. — <sup>29)</sup> Lapin und Senevet, Bull. de la soc. de pathol. exot. **12**, 592. 1919. — <sup>30)</sup> Salin und Reilly, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **73**, 635 u. 711. 1913. — <sup>31)</sup> Weichbrodt, Arch. f. Psychiatr. u. Neurol. **61**, H. 1.