

(Aus der Medizinischen Klinik der Kgl. ung. Universität Debrecen [Vorstand:
Prof. J. Csiky].)

Beiträge zur Kenntnis des Schicksals der in den Liquor gebrachten Substanzen.

Von

Dr. Julius Jánossy,

Assistent der Klinik.

(Eingegangen am 25. April 1927.)

Daß chemische und immunbiologische Substanzen aus dem Blut in den Liquor überwandern können, steht heute auf Grund der Arbeiten verschiedener Autoren über jeden Zweifel. Jedoch die Art und Weise dieser „Überwanderung“ ist derzeit noch nicht geklärt. Aus den bisherigen Forschungen geht hervor, daß chemisch verwandte Substanzen sich sehr verschieden verhalten können. Brom gelangt z. B. aus dem Blut in den Liquor (*Walter*), das Jod dagegen nicht (*Stern*). Von den innerlich desinfizierenden Mitteln konnte *Rottky* die Salicylsäure bei therapeutischen Dosen im Liquor nicht nachweisen, dagegen wurde das Hexamethylentetramin von *Crowe* und *Hald* im Liquor nachgewiesen. Von den Farbstoffen wird das Trypanblau im Plexus chorioideus zurückgehalten (*Goldmann*), das Trypaflavin gelangt dagegen in den Liquor (*Lenz*). *Stern* und *Gaultier* konnten feststellen, daß Substanzen, die eine sogenannte zentrale Wirkung ausüben, im Liquor immer nachweisbar sind; Substanzen, die auf die Zentra wirkungslos sind, können auch im Liquor nicht nachgewiesen werden. Nach der Meinung dieser Autoren ist das Dahingelangen dieser Substanzen aus dem Blut zur Hirnsubstanz von einem Mechanismus abhängig, welchen sie „barriere hemato-encephalique“, andere wieder „meso-ektodermale Schranke“ nennen. Nach ihnen haben manche Mittel darum keine zentrale Wirkung, weil sie diese Barriere nicht passieren können. Wenn diese Mittel mit Umgehen der Barriere direkt in die Hirnkammer gebracht werden, zeigen sie sofort auch eine Wirkung. Z. B. das Atropin, intravenös einem Kaninchen gegeben, bleibt wirkungslos; mit Umgehen der Barriere, direkt in die Hirnkammer gegeben, wirkt es stark toxisch. *Hauptmann* behauptet ganz entschieden, daß die toxischen Substanzen aus dem Blut immer durch den Liquor in die Hirnsubstanz gelangen.

Aber Substanzen gelangen nicht nur aus dem Blut in den Liquor. Es werden doch heutzutage Medikamente und Immunstoffe aus thera-

peutischen Gründen direkt in den Liquor verabreicht. Die endolumbale Salvarsantheorie ist allgemein bekannt (*Gennerich*). Bei Tetanus wird das antitoxische Serum in die Cisterna cerebello-medullaris oder in den Lumbalsack gegeben, ebenso bei Meningitis cerebrospinalis. Bei plötzlicher Lähmung der Oblongatacentra wird das Lobelin, Coffein, Cardiazol ebenfalls intrazisternös direkt in den Liquor gebracht.

Nach der derzeit allgemein angenommenen Auffassung gelangen aus dem Liquor die Substanzen schnell in das Blut. In der Richtung Liquor—Blut besteht keine Barriere, die Substanzen gelangen also unbehindert in den Blutstrom (*Blum, Bieling und Weichbrodt*). Unsere Versuchsergebnisse zeigen jedoch, daß das Schicksal der in den Liquor gebrachten Substanzen ebenfalls seine Bewandnisse hat.

Mit dem Schicksal der in den Liquor gebrachten Substanzen hängt die Frage eng zusammen, ob die Hirnzentra vom Blut oder vom Liquor aus am einfachsten erreichbar sind. Wir haben diese Frage sehr einfach entschieden. Wir stellten zwei Versuchsserien an:

In der ersten Serie unserer Experimente beobachteten wir bei fünf Patienten die Wirkung von 0,003 g Lobelin auf das Atemzentrum. 1. nach intravenöser, 2. am nächsten Tag nach intrazisternöser Verabreichung. Wir stellten genau die Zeit fest, welche zwischen Verabreichung des Mittels und Beginn der Wirkung verstreicht. Unsere Wahl fiel darum auf das Lobelin, weil dieses Mittel auch das normale Oblongatazentrum reizt sowohl vom Liquor wie vom Blut aus, und durch Registrierung des Respiriums kann der Erfolg der Wirkung sehr genau kontrolliert werden. Der zwischen Verabreichung des Mittels und zwischen Erfolg der Wirkung verstrichene Zeitraum kann daher auch als Maßstab dienen, ob das Oblongatazentrum vom Blut oder von der Zisterne aus leichter zu erreichen ist. Das Zeitintervall zwischen Verabreichung und Wirkungserfolg ist desto kürzer, je leichter das Atemzentrum zu erreichen ist.

1. Es stellte sich heraus, daß zur Entwicklung der intravenösen Wirkung 3—6 Sekunden beansprucht werden, das heißt, das Lobelin gelangt in dieser Zeit vom Blut zu den Hirnzentra.

2. Die intrazisternöse Wirkung erfolgte nach 5—10 Sekunden. Das intravenös gegebene Lobelin wirkte also manchmal schneller als das intrazisternös verabreichte, die Differenz ist aber so minimal, daß die beiden Ergebnisse vom praktischen Standpunkte aus als gleiche betrachtet werden können. Die Dauer der Wirkung zeigte jedoch bedeutende Unterschiede, wie das aus früheren Versuchen zu ersehen ist. Die Wirkung des intrazisternös gegebenen Lobelins dauerte nämlich bedeutend längere Zeit.

Die zweite Serie unserer Experimente stellten wir mit Atropin an. Bei intravenöser Verabreichung zeigte die Zunahme der Pulszahl den

Beginn der Wirkung, bei Verabreichung in die Zisterne der Erfolg von psychischen Störungen. Die durch Atropin verursachte Zunahme der Pulszahl ist eine Folge von peripherer Wirkung. Das Atropin wirkt auch auf das Atemzentrum, aber bei normalem Atemzentrum sahen wir an der Atemkurve nie einen ausgesprochenen Unterschied vor und nach der Verabreichung des Atropins, so daß wir die Registrierung des Respiriums als Maßstab der Atropinwirkung nicht verwenden konnten. Die mit Atropin und mit anderen Mitteln angestellten Versuche zeigten jedoch, daß bei Verabreichung einer entsprechend großen Dosis die periphere und zentrale Wirkung auf einmal erfolgt, daher kann die durch Atropin verursachte Pulszunahme auch als Maßstab für den Erfolg der zentralen Wirkung dienen. Wir mußten übrigens darum mit Atropin experimentieren, weil uns derzeit nur dieses Mittel bekannt ist, welches, in die Zisterne gebracht, auch fernliegende Zentra angreifen kann.

1. Bei intravenöser Verabreichung erfolgte die Pulszunahme nach 5—11 Sekunden, es zeigten sich sogar andere Symptome der Atropinwirkung.

2. Die intrazisternöse Wirkung stellte sich erst nach 7—8 Stunden ein, also wahrscheinlich in jenem Zeitpunkt, wo das Atropin von der Zisterne aus die fernliegenden psychischen Zentra erreichte. Es muß noch bemerkt werden, daß die intrazisternöse Dosis des Atropins in beiden geprüften Fällen 0,002 g gewesen ist, also viel höher als die intravenöse Dosis.

Vom Liquor aus wirken also die Medikamente nur in dem Falle sofort, wenn wir sie in die Nähe jenes Zentrums bringen, auf welches sie eine Wirkung entfalten können. Auf ferner liegende Zentra wirken sie nur nach einem Zeitintervall, welches einen Maßstab für die Wanderung des Mittels im Liquor oder mit dem Liquor abgeben kann. Dieses Intervall kann auch 8—10 Stunden ausmachen.

Wenn aber die Wirkung intravenös gegebener Substanzen so schnell erfolgt, scheint es als unwahrscheinlich, daß diese Substanzen erst in den Liquor sezerniert werden und vom Liquor aus ihre Wirkung auf die Hirnzentra entfalten. Dazu ist das Intervall von einigen Sekunden viel zu kurz. Unsere Versuche bewiesen also, daß diese Substanzen intravenös gegeben bereits eine Wirkung haben, bevor sie noch im Liquor angelangt sind, so wie dies auch von *Spatz* angenommen wird. Wie bedeutungslos es ist, ob die Mittel den Liquor erreichen, zeigt auch die sogenannte periphere Wirkung. Bei intravenöser Gabe dauert die periphere Vaguswirkung des Lobelins genau so lange als die Wirkung auf die zentralen Atemzentra, wo doch an der Peripherie kein Liquor vorhanden ist.

Die intravenöse Wirkung — wie aus unseren früheren Versuchen

zu ersehen — ist prompt und kurzdauernd. Die intrazisternöse Wirkung ist prompt und dauerhaft. Wenn bei der intravenösen Injektion eine nennenswerte Menge der injizierten Substanzen in den Liquor gelangen möchte, eine Menge, welche fähig ist, auf die Zentra eine Wirkung auszuüben, möchte auch die Wirkung nicht einige kurze Minuten dauern, sondern wäre, ähnlich der intrazisternösen Gabe, von längerer Dauer. Daß intravenös gegebene Substanzen in den Liquor gelangen, kann also nicht als Ursache, sondern höchstens als Folgeerscheinung der zentralen Wirkung betrachtet werden.

Eine sonderbare Erscheinung ist auch, daß die intrazisternöse Dosis der Medikamente immer größer ist als die intravenöse. Die intravenöse und intrazisternöse Dosis des Lobelins ist z. B. 0,003 g. Diese quantitativ scheinbar gleiche Dosis muß doch als eine relativ große angenommen werden, wenn wir in Betracht ziehen, daß das Mittel intravenös gegeben stark verdünnt wird, bis es in die Hirnzentra gelangt, während, in die Zisterne gegeben, das Mittel, durch den Zisternenliquor etwas verdünnt, direkt an die Oblongatazentra gelangt.

Wir wollten auch feststellen, ob der menschliche Liquor auch die Fähigkeit besitzt, Medikamente zu binden. Um uns hiervon zu überzeugen, führten wir folgende Experimente aus:

1. Wir prüften die Wirkung des Liquors auf den in Tyrodelösung sich befindenden Kaninchendarm. 1—2 ccm Liquor in 50 ccm Tyrodelösung gebracht, übte auf den Darmtonus keine Wirkung, dagegen wurden die Darmkontraktionen stärker.

2. Der mit Pilocarpin vorbehandelte Darm (0,0001 g Pilocarpin in 50 ccm Tyrodelösung) zeigte auf Hinzugabe von 1 ccm Liquor in zwei Experimenten gar keine Wirkung. In einem Versuch wurden die Darmkontraktionen immer stärker.

3. 0,0001—0,0002 g Pilocarpin wurde in 1 ccm Liquor gelöst, diese Lösung wurde 30 Minuten lang stehen gelassen und dann zu dem in 50 ccm Tyrodelösung sich befindenden Darm gegeben. Die Pilocarpinwirkung wurde auf diese Weise nicht abgeschwächt.

4. Dem mit Pilocarpin vorbehandelten Darm (0,0001 g Pilocarpin in 50 ccm Tyrodelösung) wurde atropinisierte Liquor zugefügt. 0,00001 g Atropin wurde in 1 ccm Liquor gelöst, und die Lösung wurde 30 Minuten lang stehen gelassen, dann dem kurz zuvor mit Pilocarpin behandelten in 50 ccm Tyrodelösung sich befindenden Darm zugefügt. Das Atropin wirkte genau so wie ohne Liquor.

Diese Versuche zeigen also, daß der Liquor auf den Kaninchendarm eine Wirkung ausüben kann, indem er die Kontraktionen verstärkt (in einer Dosis von 2 ccm auf 50 ccm Tyrodelösung), aber seine medikamentenbindende Fähigkeit ist bedeutungslos.

Unsere Tierexperimente wollten wir auch auf chemischem Wege

unterstützen. Als besonders geeignet schien uns dafür die Methode von *L. Jendrassik* zum Nachweis der pilocarpinbindenden Fähigkeit des Kaninchendarms.

Jendrassik gibt zu 0,5 ccm Kaninchenserum 1,5 ccm einer $\frac{2}{3}$ prom. Pilocarpinlösung. 2 ccm enthalten also 1 mg Pilocarpin. Dann wird aus einer Pipette oder aus einer Mikrobürette Boucharatlösung (5% Kaliumjodid und 2,5% Jod in Wasser gelöst) in der Verdünnung 1 : 2 hinzugefügt, und zwar in der Menge von 0,1—0,4 ccm, worauf ein aus Pilocarpinperjodid bestehender brauner Niederschlag entsteht. Mit dieser Methode kann aber nur bestimmt werden, nach welchem Zeitintervall die Serum-Pilocarpinlösung mit der Boucharatlösung keinen Niederschlag mehr gibt, das heißt, in welchem Zeitraum das Pilocarpin vom Serum absorbiert wird, dagegen ist die Methode zu quantitativer Arbeit ungeeignet.

Daher modifizierten wir *Jendrassiks* Methode folgendermaßen: Wir brachten mittels Pipette in je 10 Epruvetten eine Pilocarpinlösung. Und zwar brachten wir in die erste Epruvette 1 ccm der 1proz. Pilocarpinlösung, d. h. 0,01 g, in der zweiten Epruvette verdünnten wir dieselbe Menge auf die Hälfte, hier war also 0,005 g Pilocarpin usw. Dann brachten wir in jede Epruvette 0,5 ccm destilliertes Wasser, und dann 0,5 ccm Liquor. Gleichzeitig stellten wir auch Kontrollröhren auf, in welche wir statt des 0,5 ccm Liquors destilliertes Wasser gegeben haben, also zusammen 1,0 ccm Wasser. Auf diese Weise enthielt die erste Serie von Röhren 1 ccm der Pilocarpinlösung, 0,5 ccm destilliertes Wasser und 0,5 ccm Liquor, die Kontrollserie 1,0 ccm der Pilocarpinlösung und 1,0 ccm Wasser. Dann fügten wir einer jeden Röhre 1—2 Tropfen der Boucharatlösung in der Verdünnung 1 : 2 zu.

Das Pilocarpin gab noch in der Menge von 0,00015625 g einen schwachen Niederschlag, in normalen Fällen zeigt also die siebente Röhre noch eine schwache Trübung, die achte ist schon ganz klar. Die siebente Röhre ist also der normale Grenzwert. In unseren Versuchen zeigten sowohl die mit Liquor beschickten wie die Kontrollröhren bei der 6. bis 7. Röhre die Grenze.

Wir prüften das pilocarpinbindende Vermögen des Liquors auch nach längerer Zeit, und zwar auf die Weise, daß der mit Pilocarpin vermengte Liquor für eine gewisse Zeit in den Brutschrank kam, und die Boucharatlösung wurde erst dann zugefügt. Eine pilocarpinbindende Fähigkeit des Liquors konnte jedoch auch nach 24 Stunden nicht festgestellt werden.

Zuletzt wurde der Liquor nacheinander mit Atropin, Adrenalin und Pilocarpin in vitro in therapeutischer Dosis vermengt und subcutan verschiedenen Patienten injiziert. Die Wirkung dieser Mittel wurde aber durch den Liquor in nennenswerter Weise nicht geschwächt, nur das

mit Liquor verdünnte Atropin wirkte etwas schwächer als die reine Atropinlösung, dieser Unterschied war jedoch auch nicht ganz deutlich und erfolgte nicht regelmäßig.

All diese Versuche zeigen also ganz eindeutig, daß der menschliche Liquor auch nach längerer Zeit keine medikamentenbindende Fähigkeit besitzt. Die Tatsache, daß intrazisternös immer mehr gegeben werden muß als intravenös, kann nur mit der schwierigeren Erreichbarkeit der Zentra vom Liquor aus erklärt werden.

Nach den Untersuchungen von *Stern* und *Gaultier* waren wir durch die Tatsache gar nicht überrascht, daß Medikamente intravenös oder subcutan gegeben eine ganz andere Wirkung ausüben als in die Zisterne gegeben. Unsere früheren Versuche mit Lobelin, Coffein und Cardiazol zeigten, daß diese Mittel, in die Zisterne gegeben, alle Oblongatazentra erregen, d. h. die elektive Wirkung dieser Mittel scheint aufzuhören, und sie wirken ohne Ausnahme auf all die Zentra, in deren Nähe wir sie injiziert haben. Die Tatsache, daß außer den Oblongatazentra eine Erregung anderer Zentra selten merkbar wurde, kann mit der langsamen Liquorzirkulation und mit der allzu starken Verdünnung des Mittels erklärt werden.

Die Versuche mit Atropin ergaben ein bemerkenswertes Resultat. 0,002 g Atropin in die Zisterne injiziert zeigte in den ersten 7—8 Stunden überhaupt keine Wirkung, und dann stellte sich eine psychische Erregung für ca. 8 Stunden ein. Das Atropin übte also auf die in der Nähe der Injektion sich befindenden Hirnzentra überhaupt keine Wirkung aus, dagegen beeinflusste es die Funktion der fernliegenden psychischen Zentra.

Das Ergebnis dieser Versuche also ist, daß die in den Liquor gebrachten Substanzen auch eine elektive Wirkung ausüben können. Diese elektive Wirkung kann sich jedoch von jener Wirkung, welche wir bei intravenöser oder subcutaner Verabreichung desselben Mittels zu sehen pflegen, bedeutend unterscheiden.

Die in den Liquor gebrachten Substanzen sollten in der Stromrichtung des Liquors weiterbefördert werden. Nach *Monakow*, *Stern* strömt der Liquor aus dem Hirnventrikel durch die Hirnsubstanz in die Subarachnoidalräume, schließlich gelangt er durch die Sinus in die Venen. Unsere soeben erwähnten Atropinversuche beweisen jedoch, daß die Mittel aus der Cisterna cerebello-medullaris auch zu den psychischen Zentra gelangen. Diese Feststellung halten wir vom Standpunkte der endolumbalen, intrazisternösen Serum-, Salvarsan- usw. Therapie für wichtig, weil aus ihr zu ersehen ist, daß die Mittel aus dem Subarachnoidalraum nicht sofort in das Blut gelangen, sondern auch die Großhirnsubstanz beeinflussen können.

Die in den Liquor gebrachten Substanzen weichen aus dem Dural-

sack ebenfalls nicht so gleichmäßig, wie dies allgemein angenommen wurde.

Die Entleerung der meisten Substanzen aus dem Duralsack beginnt schnell, dann dauert es aber in langsamem Tempo stundenlang. Solche Substanzen sind: die physiologische Kochsalzlösung (*Falkenstein* und *Naunyn*), von den Farbstoffen das Methylenblau, welches bereits nach 10—12 Minuten in der Blase erscheint (*Hill*, *Weichbrodt*, *Molnár*), aber die Ausscheidung ist von längerer Dauer, das Cardiazol, von dem 0,05 g eine zentrale Wirkung von einer Stunde Dauer hat, ferner 0,003 g des Lobelins und 0,1 g des Coffeins, deren zentrale Wirkung ca. 2 Stunden ausmacht.

In diese Reihe gehören ferner auch die Sera, obzwar nach *Ransom* die ganze Menge des endolumbal gegebenen Tetanusantitoxins binnen kurzer Zeit im Blut nachgewiesen werden kann. Wir konnten feststellen, daß nach intrazisternöser Verabreichung von 50 I.E. Tetanus-toxins die Muskelrigidität nachgelassen hat, die subjektiven Beschwerden linderten sich bedeutend, nur der Trismus war merkwürdigerweise nicht zu beeinflussen. Dieses Symptom geht jedoch auch bei der Spontanheilung am spätesten zurück. Manchmal bekamen unsere Patienten nach der intrazisternösen Seruminjektion Kopfschmerzen. *Hauptmann* beobachtete bei seinen Tierversuchen, daß bei Kaninchen nach intrazisternöser Verabreichung von normalem Serum an der Eintrittsstelle der Rückenmarkswurzeln degenerative Prozesse entstehen im Falle, daß das Serum längere Zeit gegeben wird. Wir konnten unseren Tetanuskranken durch 1—2 Wochen täglich intrazisternös Serum geben ohne jede unangenehme Folgeerscheinung.

Sehr langsam entfernen sich aus dem Duralsack das Adrenalin und Nicotin. Beide sind noch 5 Stunden nach der Verabreichung im Liquor vorhanden (*Becht*). Wir gaben 0,001 g Adrenalin in die Zisterne, konnten jedoch weder eine periphere, noch eine zentrale Wirkung feststellen. Das Atropin ist noch nach 8—10 Stunden im Liquor vorhanden, da noch damals eine Wirkung auf die Zentra vorhanden ist. Die Auswanderung corpusculärer Elemente ist ebenfalls eine langsame. Apathogene Bakterien (Cocci) beginnen sofort ihre Auswanderung aus dem Duralsack, können jedoch daselbst noch nach 24 Stunden nachgewiesen werden (*Bieling* und *Weichbrodt*).

Öle können sich aus dem Duralsack überhaupt nicht entfernen, so z. B. das Lipjodol, welches noch nach Jahren im Duralsack nachzuweisen ist.

Ohne jedes Hindernis gelangen also gewisse Substanzen (Atropin, Adrenalin, Nicotin, corpusculäre Elemente, Öle) auch aus dem Liquor nicht in das Blut. So ist unsere Annahme berechtigt, daß auch in der Richtung Liquor—Blut eine Barriere besteht, welche das Hineingelangen einzelner Substanzen aus dem Liquor in das Blut verhindern kann.

Zusammenfassung.

Aus unseren Versuchen geht hervor, daß

1. die Hirnzentra am leichtesten von der Blutbahn aus zu erreichen sind. Die in den Liquor gebrachten Substanzen wirken nur in dem Falle schnell, wenn sie in die Nähe jener Zentra injiziert werden, auf welche sie einen Einfluß ausüben können.

2. Der menschliche Liquor besitzt keine nennenswerte medikamentenbindende Fähigkeit.

3. Die in den Liquor gebrachten Substanzen wirken auch nur auf gewisse Zentra, also elektiv. Aber diese vom Liquor ausgeübte elektive Wirkung kann sich bedeutend unterscheiden von der elektiven Wirkung nach intravenöser, resp. subcutaner Gabe desselben Mittels.

4. Die in die Cisterna cerebello-medullaris gegebenen Mittel können auch auf die Gehirnzentra wirken.

5. Die Passage der Substanzen aus dem Liquor in das Blut ist nicht so einfach, als es bis jetzt allgemein angenommen wurde. Hier besteht ebenfalls eine Barriere, welche das Hineingelangen einzelner Substanzen in das Blut verhindern kann.

Literaturverzeichnis.

- Bieling* und *Weichbrodt*: Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. **65**, 552. — *Blum*: Münch. med. Wochenschr. 1925, S. 1418. — *Goldmann*: Vitalfärbung am Zentralnervensystem. Kgl. Akad. d. Wiss. Berlin. 1913. — *Hauptmann*: Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **84** u. **89**; Klin. Wochenschr. 1925, S. 1297. — *Jánosy*: Med. Klinik 1925, Nr. 2, u. 11; 1926, Nr. 4; Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 50; Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **92**, 273; Zeitschr. f. klin. Med. **103**, 715. — *Jendrassik*: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **98**, 118. — *Spatz*: Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **89**, 64. — *Spielmeyer*: Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 31. — *Stern*: Schweiz. med. Wochenschr. 1923, S. 792; Schweiz. Arch. f. Neurol. u. Psychiatrie **13**, 604. — *Stern* und *Gaultier*: Arch. internat. de physiol. **17**, 130 u. 391; **20**, 403. — *Walter*: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **95**, 522; Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **90**, 161; Münch. med. Wochenschr. 1925, S. 54 u. 677. — *Weichbrodt*: Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. Bd. **61**, H. 1. — *Becht*, *Crowe*, *Falkenstein* und *Naunyn*, *Hald*, *Hill*, *Lenz*, *Ransom*, *Rotky* zit. nach *Bieling* und *Weichbrodt*.