

(Klinik für Nervenkrankheiten des I. Leningrader Medizinischen Instituts
[Vorstand: Prof. *M. P. Nikitin*].)

Eine neue Meningitisreaktion im Liquor cerebrospinalis¹.

Von

A. P. Friedmann.

(Eingegangen am 12. Juni 1931.)

Die Analyse der Cerebrospinalflüssigkeit zu diagnostischen Zwecken fand im Laufe der letzten Jahre eine immer breitere Anwendung in den Kliniken für Nervenkrankheiten, Psychiatrie, Lues und Kinderkrankheiten.

Was die umfangreiche Gruppe der entzündlichen Erkrankungen der Hirnhäute betrifft, so wurden außer den üblichen Methoden zur Bestimmung der Formelelemente und des Eiweißes seinerzeit noch die Reaktionen von *Pandy*, *Nonne-Apelt*, *Waltner* und die Kolloidreaktionen von *Lange* 1913 (Meningitiskurve) und *Takata-Ara* (T II) 1926 empfohlen.

Doch machten sich bald die Hauptmängel der erwähnten Reaktionen bemerkbar: 1. sie fallen meist bei *allen Formen* der Meningitis positiv aus, 2. nicht immer sind sie bei anderen organischen Erkrankungen des Zentralnervensystems negativ. Z. B. sind bei Neuroluetes und Tumoren die *Nonne-Apelt*- und die *Pandy*-Reaktion, bei Sclerosis disseminata u. a. die Reaktion von *Takata-Ara* (T II) auch positiv.

Die vom ungarischen Forscher *R. Waltner* 1924 für die Meningitis tuberculosa empfohlene Reaktion — Liquorverdünnung mit 10%-KOH (1 : 3) — fiel bei der Meningitis purulenta ebenfalls positiv aus. Die Goldsolreaktion von *Lange* wird ihrer Kompliziertheit wegen selten bei Meningitis speziell benutzt, findet vielmehr ihre Anwendung bei Verdacht aufluetische und metaluetische Affektionen des Zentralnervensystems. Es steht also bis heute eine für die Meningitis bzw. für deren Unterarten spezifische Reaktion nicht zur Verfügung.

Bei unseren vor 3—4 Jahren begonnenen Forschungen gingen wir von der Vermutung aus, daß sich der in der Norm fermentarme Liquor bei pathologischen Fällen, besonders bei Entzündungen der Häute des Zentralnervensystems, mit der Steigerung der Durchgängigkeit der hämato-encephalitischen Schranke an Fermenten anreichert, welche

¹ Vortrag auf der Neuropathologengesellschaft am 29. 1. 31 mit Demonstration der Reaktion.

einerseits aus dem Blutplasma eindringen und andererseits sich infolge der gesteigerten fermentativen Tätigkeit der Hirnzellen bilden.

In erster Linie beschäftigten uns die oxydativen Fermente, nämlich die Katalase und die Reduktase. Die Katalase ist das in der Natur am weitesten verbreitete Ferment und ihr Vorhandensein läßt sich durch das Ausscheiden von O_2 -Bläschen bei Vermischung der zu analysierenden Flüssigkeit mit einem bestimmten H_2O_2 -Quantum leicht feststellen. Der Ansicht des berühmten Spezialisten in der Fermentlehre *Smorodinzeff* gemäß „gibt es keine einzige Zelle im Tier- und Pflanzenorganismus, welche der Fähigkeit zur H_2O_2 -Zerspaltung entbehren würde“. Nach den Kuhmilchuntersuchungen von *Innichoff* nimmt die Katalasenmenge bei Infektionen zu infolge Bildung des genannten Ferments, als eines von den Mikroorganismen ausgeschiedenen Produktes.

Wir führten eine Serie von Experimenten durch, wobei der normale und der pathologische Liquor in verschiedenem Verhältnis mit H_2O_2 in Verbindung gebracht wurde; stets fand das Gasbrausen statt, d. h. das Freiwerden des Sauerstoffs aus dem H_2O_2 .

Eine besonders große Katalasenmenge fanden wir bei Meningitis, besonders bei Meningitis purulenta.

Die Anwesenheit von Reduktase wurde durch die auftretende Entfärbung des Indigocarmins und des Methylenblaus festgestellt.

Wir suchten ferner nach einem Gemisch von H_2O_2 mit irgendeinem Neutralfarbstoff von der Art, daß durch den Sauerstoff in statu nascendi — nach der Formel $H_2O_2 = H_2O + O$ — eine Entfärbung stattfinden sollte. Nachdem wir eine ganze Reihe von Farbstoffen durchgeprüft und die peinliche Bahn der Hoffnungen und Enttäuschungen erlebt hatten, mußten wir uns von der Unmöglichkeit überzeugen, auf diese Weise irgendeine nur für die Meningitis spezifische Reaktion zu finden.

Dann wurde von uns das farblose H_2O_2 durch das nicht minder starke, aber dabei farbige $KMnO_4$ ersetzt, welches den Verlust seiner Sauerstoffatome durch Farbumschlag anzeigt. In diesem Falle haben unsere Bemühungen einen guten Erfolg gehabt — in allen von uns untersuchten Fällen von Meningitis fand stets der Farbumschlag der $KMnO_4$ -Lösung statt. Eine derartige Farbenänderung findet sich bei normalem Liquor und bei organischen Erkrankungen des Zentralnervensystems, ohne Hirnhautaffektion nicht (z. B. bei Sclerosis disseminata, Lues des Nervensystems, Epilepsie, Tumor cerebri, Tumor medullae, Spinalis, Syringomyelie, Parkinsonismus). Wir gehen jetzt zur Schilderung der Reaktionstechnik über. Zur Reaktion sind erforderlichlich:

1. 1% wässrige Lösung von Kalium hypermanganicum,
2. 20% „ „ „ „ Acidum trichloroaceticum.

Die $KMnO_4$ -Lösung muß mit doppelt destilliertem, von organischen Verbindungen freiem Wasser hergestellt werden. Für die Reaktion ist

auch keine frische ex tempore, sondern im Gegenteil eine nicht weniger als 2—3 Wochen alte KMnO_4 -Lösung zu verwenden, dann, wenn die Gefäßwände infolge Ausscheidung freier Oxyde dunkelbraun geworden sind. Das von uns benutzte Acidum trichloraceticum war das chemisch reine Präparat, das von der Firma Merck bezogen wurde. Die beiden Reagenzgläschen mit den sich in denselben befindenden Reagenzien sind nicht mit gewöhnlichen, sondern mit Glaspfropfen zu verdecken.

Die Technik der Reaktion.

Zu 1 ccm des frisch entnommenen Liquors wird mittels Pipette 1 Tropfen (0,05 ccm) des 1. Reaktivs hinzugefügt und das Gemisch gut durchgeschüttelt. In der normalen Cerebrospinalflüssigkeit oder bei Kranken mit organischen Störungen des Zentralnervensystems ohne Beteiligung der Hirnhäute tritt eine hell violette Färbung auf, welche eine unbestimmt lange Zeit anhält. Diese Farbe bleibt auch bei Zusatz von 2—3 Tropfen des 2. Reaktivs unverändert.

Ein ganz anderes Bild haben wir bei der Meningitis. Hier geht die violette Farbe bei Zusatz von KMnO_4 schnell, in einigen Sekunden, in eine rosagelbe und braungelbe Farbe über. Bei Zusatz aber von Acidum trichloraceticum zum Liquor bei Meningitis *purulenta* geht die Reaktion noch weiter; es findet eine weitere Entsäuerung des Kaliumpermanganats statt. *Die Reaktion geht bis zur hellgelben Farbe und sogar bis zur völligen Entfärbung mit gleichzeitiger Trübung und Niederschlagsbildung (Eiweiß?!).*

Haben wir also 3 Probiertgläschen: A mit normalem Liquor, B seröse oder tuberkulöse Meningitis, C eitrige Meningitis, so bleibt bei Zusatz von 1 Tropfen des 1. und 2—3 Tropfen des 2. Reaktivs der sich im A-Gläschen befindende Liquor unverändert, in B ändert sich die Farbe in der oben angegebenen Weise, in C macht die Liquorfarbe alle Stufen bis zur Entfärbung und Niederschlagsbildung durch. Wir besitzen drei Reaktionstypen:

1. Negative Reaktion normal-N
2. Positive „ meningitischer T. I.
3. „ eitrige Meningitis T. II.

Im Laufe der letzten 3 Jahre wurden von uns über 1000 Flüssigkeiten verschiedener Art bei organischen und bei funktionellen Erkrankungen des Zentralnervensystems geprüft, wovon 102 Liquorproben von Meningitis-Kranken stammten.

Meningitis cerebrospinalis epidemica	62 Fälle
„ serosa	20 „
„ tuberculosa	8 „
„ basilaris haetica	12 „

In allen 62 Fällen von Meningitis cerebrospinalis epidemica war die Reaktion stets positiv und scharf ausgeprägt vom zweiten Typus (T. II). In den anderen Meningitisfällen, mit Ausnahme von 3 Fällen von

spezifischer Meningitis, erhielten wir stets den Typus I (T. I). Es muß bemerkt werden, daß in einem Falle der Paralysis progressiva mit reichlichem Zellen- und Eiweißgehalte im Liquor und in 2 Fällen eines extramedullär lokalisierten Rückenmarkstumors auch dieser Typus beobachtet wurde. Mittels der erwähnten Reaktion ist es uns gelungen, die Meningitis cerebrospinalis epidemica in den frühesten Stadien zu diagnostizieren, wenn der Liquor noch klar und biochemisch wenig verändert war und das klinische Bild keine Diagnose stellen ließ; dies ist für die Klinik von Bedeutung.

Mit der klinischen Zustandsbesserung des Kranken, mit dem allmählichen Abklingen der Symptome der Hirnhautentzündung ließ sich auch ein allmählicher Übergang der Reaktion zur Norm beobachten. Zum Schluß ist die Frage des Mechanismus der Reaktion zu prüfen. Wovon soll der positive Erfolg derselben abhängen? Darauf werden wir an anderer Stelle noch ausführlich zu sprechen kommen. Aus dem oben Geschilderten ist jedoch zu folgern, daß das Resultat der Reaktion wahrscheinlich durch die Anhäufung von Fermenten, hauptsächlich von Reduktase, bedingt wird.

Schlußfolgerungen.

1. Bis heute gibt es in der Liquordiagnostik keine sichere Meningitis-Reaktion. Die Reaktionen von *Pandy*, *Nonne-Apelt*, *Waltner*, *Lange* und *Takata-Ara* sind nicht streng spezifisch.

2. Die Permanganat-Reaktion, welche von uns vorgeschlagen wird, fällt schon in den frühen Stadien der Meningitis epidemica, sowie bei Meningitis serosa und tuberculosa, stets positiv aus.

3. Bei der Meningitis purulenta kommt es zur völligen Entsäuerung des KMnO_4 und zur Niederschlagsbildung; bei den anderen Meningitisformen ist dies nicht der Fall. Wir haben also nicht nur die Möglichkeit, Meningitis zu diagnostizieren, sondern auch eine Art derselben von anderen zu unterscheiden.

4. Die Reaktion kann eine diagnostische, differential-diagnostische und prognostische Bedeutung haben und läßt sich leicht und bequem in jedem Laboratorium durchführen.

5. Es ist notwendig, eine Nachprüfung vorzunehmen und die Reaktion an einem umfangreichen Materiale einer eingehenden Untersuchung zu unterziehen.