

(Aus dem Serologischen Laboratorium [Prof. Dr. V. Kafka] der Staatskrankens-
anstalt und Psychiatrischen Universitätsklinik Hamburg-Friedrichsberg
[Direktor: Prof. Dr. W. Weygandt].)

Die Zellen der Cerebrospinalflüssigkeit.

Von

Alfred Bannwarth,

Assistenzarzt an der Universitäts-Nervenklinik (Prof. Dr. Nonne).

Mit 29 Textabbildungen und 1 farbigen Tafel.

(Eingegangen am 22. Mai 1933.)

Beim Lesen der Arbeiten, die sich mit den *morphologischen* Bestandteilen der Cerebrospinalflüssigkeit befassen, stellten wir eine eigenartig lückenhafte Entwicklung dieses Wissenszweiges fest. *Nissl* beschäftigte sich bereits 1904 mit dem Problem. Er konnte seine Forschungen zu keinem theoretisch und praktisch brauchbaren Ergebnis bringen. *Widal*, *Ravaut* und *Sicard* führten 1905 die sog. „französische Methode“ in die cytologische Untersuchungstechnik ein. Hierdurch wurde die Bearbeitung des Gebietes stark angeregt. Die nächsten Jahre brachten uns infolgedessen mehrere Publikationen. Die Hauptautoren waren *Fischer* (1906), *Alzheimer* (1907 — Mitteilung seiner histologischen Methode¹), *Rehm* (1909), *Kafka* (1911), *Szésci* (1911) und *Rotstadt* (1916). Die Forscher gelangten zu Befunden, die sich in vielen Punkten widersprachen. Sie äußerten schon über einfache, aber ungemein wichtige Grundfragen der Materie, z. B. über die Färbbarkeit, die Degeneration der Zellen, die Möglichkeiten ihrer Herkunft, ganz verschiedene Ansichten. Bei einem derartigen Stande der Forschung mußte es eigentlich fast als aussichtslos erscheinen, ein richtiges Urteil über die tatsächlich vorliegenden Verhältnisse zu gewinnen.

Während in einer späteren Zeit durch ausgedehnte physikalische und chemische Untersuchungen für Klinik und Wissenschaft gleich wertvolle, neue Kenntnisse über die Cerebrospinalflüssigkeit gewonnen wurden, blieb es auf dem so naheliegenden Gebiete der „Liquorzellen“ still. Das ist um so erstaunlicher, als *Szésci* zu Ergebnissen gelangt war, die er in positivem Sinne bewertete. Bei einem unvoreingenommenen Studium seiner Arbeiten gewinnt man durchaus den Eindruck, als seien die wichtigsten Probleme der Liquorcytologie gelöst. Die Ergebnisse schienen

¹ *Alzheimer*: Näheres darüber siehe im speziellen Teil.

zu einer neuen nicht unwichtigen klinischen Methode geführt zu haben. Es ist daher auffallend, daß an dem großen Aufschwung, den die Bewertung serologischer Methoden in der psychiatrisch-neurologischen Diagnostik nahm, den *morphologischen* Bestandteilen des Liquors, mit Ausnahme *quantitativer* Zellbestimmungen, kein nennenswerter Anteil zufiel.

Das Gebiet wurde erst in den letzten Jahren von *Ravaut-Boulin*, von *Forster* und von *Rehm* in größerem Umfange neu bearbeitet. *Forster* und *Rehm* gingen als Kliniker von vorwiegend praktischen Gesichtspunkten aus und versuchten an Hand eines großen Krankenmaterials, die Differenzierung der Liquorzellen nunmehr endgültig in den Rahmen diagnostischer Möglichkeiten einzuführen. Hierbei fällt auf, wie wenig die früheren Fragestellungen Berücksichtigung fanden. Es wurde zwar auch von ihnen kurz über die Degeneration, Herkunft, Färbbarkeit usw. der Liquorzellen gesprochen; es fehlte jedoch der unbedingt nötige systematische Aufbau des ganzen Gebietes. Wir müssen versuchen, in der Lösung der Probleme, die die älteren Autoren mit Recht vorwiegend beschäftigten, einen Schritt weiter zu kommen. Nachher wird sich ganz von selbst zeigen, ob, bzw. in wie weit, eine exakte Differenzierung der Liquorzellen möglich ist oder nicht. Das war der Hauptzweck unserer Untersuchungen.

Wir wollten durch die Bearbeitung eines großen Liquormateriales verschiedener Nervenkrankheiten unter besonderer Berücksichtigung pathologisch-physiologischer Überlegungen und vergleichender Untersuchungen über folgende grundlegende Fragen Klarheit gewinnen:

1. Mit welchen Methoden kann man die Zellen der Cerebrospinalflüssigkeit gut darstellen?
2. Verändern sich die Zellen während ihres Aufenthaltes im Liquor?
3. Können wir die einzelnen Zellen so sicher voneinander unterscheiden, daß eine exakte Differenzierung ihrer Art und Herkunft jederzeit möglich ist?
4. Wann tritt eine Pleocytose auf?
5. Üben die Zellen im Liquor eine Funktion aus?
6. Woher stammen die morphologischen Elemente der Cerebrospinalflüssigkeit?

Und zum Schluß: Sind die Ergebnisse so, daß durch regelmäßige *qualitative* Untersuchungen der Liquorzellen ein nennenswerter Gewinn für die klinische Diagnostik zu erwarten ist?

Mit welchen Methoden kann man die Zellen der Cerebrospinalflüssigkeit gut darstellen? Vorwiegend zwei Methoden werden zur Untersuchung benutzt. Durch *Widal*, *Ravaut* und *Sicard* wurde die „*französische Methode*“ eingeführt. Sie ist eine Modifikation der in der Hämatologie üblichen Technik zur Herstellung von Ausstrichpräparaten.

Alzheimer veröffentlichte 1907 die nach ihm benannte „histologische Methode“. Er erzeugte im Liquor ein festes Eiweißgerinnsel, das die Zellen einschließt und sich wie ein Organewebe verarbeiten und färben läßt.

Die Frage ist bisher immer noch nicht entschieden, welche Methode die beste und praktisch brauchbarste ist. Für die hämatologische Technik traten *Szésci*, *Rotstadt*, *Fischer* und *Kafka*, in neuester Zeit *Forster* ein. Die *Alzheimer*-methode fand einen warmen Fürsprecher in *Rehm*, wie sein erst kürzlich erschienener „Atlas der Cerebrospinalflüssigkeit“ zeigt. *Rotstadt* und *Szésci* erkannten zwar die Bedeutung der „histologischen Methode“, zogen die Ausstrichpräparate bei ihren Untersuchungen jedoch vor.

Einer Anregung *Kafkas* folgend haben wir den größten Teil der in der Literatur angegebenen Modifikationen der hämatologischen und histologischen Technik an einem großen Materiale nachgeprüft.

Wir schildern zuerst *unsere Erfahrungen mit Ausstrichpräparaten*.

Bei den Untersuchungen dienten uns die Arbeiten *Széscis* vom Jahre 1911 als Richtschnur.

In der „Original-französischen Methode“ wurde mit Hämatoxylin-eosin, Methylenblau, Triacid und Thionin gefärbt. *Szésci* erkannte ganz richtig, daß sich diese Lösungen teils nicht eignen und teils nicht ausreichen, um alle wichtigen Bestandteile der Zellen darzustellen. Er nahm daher *Methylgrün-Pyronin*-, *May-Grünwald-Giemsa*- und *Leishman*-Lösung. Diese soll die Liquorzellen am besten wiedergeben. Mit *May-Grünwald-Giemsa* bekam *Szésci* meistens überfärbte Bilder, mit *Leishman*, die dieselben Farbgrundlagen enthält, dagegen nicht. *May-Grünwald* besteht aus methylalkoholischer eosinsaurer Methylenblaulösung; *Giemsa* aus Azur II und Eosin BA.

Die *Leishman*-Methode wird nach *Szésci* folgendermaßen ausgeführt:

Man läßt während der Punktion 3–4 cem Liquor in ein spitzzulaufendes Zentrifugierglas fließen und zentrifugiert anschließend etwa 10 Min. mit einer Zentrifuge von hoher Tourenzahl. Der Liquor wird abgossen, und der unsichtbare Rückstand, der die Zellen enthält, mit einer Capillarpipette aus dem umgekehrt gehaltenen Glas entnommen. Das Sediment, welches nur durch Capillarität in die Pipette gelangen darf, wird in 2–3 mm großen Tropfen auf 3–4 Objektträger verteilt und entweder direkt untersucht oder vorsichtig ausgestrichen. Die Präparate werden bei 37° im Brutschrank getrocknet, genau! 40 Sek. mit unverdünnter und anschließend 15–20 Sek. mit verdünnter *Leishman*-Lösung¹ gefärbt (5 Tropfen *Leishman* auf 10 cem Aqua dest.). Dann wird vorsichtig mit destilliertem Wasser abgespült und die Präparate können, wenn sie lufttrocken sind, in Canadabalsam eingeschlossen werden.

¹ Wir beobachteten, daß die von den Firmen als „Original-*Leishman*“ herausgegebenen Lösungen verschieden intensiv färben. Zur Erzielung gleichmäßiger Ergebnisse ist es daher dringend nötig, die Farbe stets von der gleichen Firma zu beziehen. Die Regel gilt für alle Färbungen.

Nach *Szésci* soll die Methode folgende Vorzüge haben: „Die Chromatinstrukturen treten gut hervor, Kerne und Plasma sind scharf gegeneinander abgesetzt. Man bekommt klare und deutliche Bilder, die eine genaue Differenzierung der Zellen erlauben.“

Wir verwandten die Cerebrospinalflüssigkeiten von eitrigen Meningitiden, Hirnlues- und Paralysefällen zur Nachprüfung der Befunde. Trotzdem alle Vorschriften *Széscis* genau eingehalten wurden, *waren die meisten Präparate stark überfärbt*. Das zeigte sich an den Lymphocyten besonders deutlich. Da sie die häufigste Zellform im Liquor sind, wollen wir sie als Kriterium unserer Untersuchungen benutzen.

Die meisten Lymphocyten kamen als tiefblauviolette, homogene Gebilde zur Darstellung. Ihre Chromatinstrukturen waren unscharf, verwaschen oder überhaupt nicht erkennbar (Abb. 1 und 2) (siehe Tafel). Protoplasma fehlte oder umgab den Kern, gegen den es sich meist nicht genügend scharf abhob, als feinen, blaßblauen bis rötlichvioletten Streifen, ohne daß man genauere Einzelheiten sehen konnte (Abb. 2) (siehe Tafel). Manche Kerne waren von einem Kranze metachromatisch gefärbter Brocken und Körnchen locker umlagert. Es waren zweifellos Zerfallsprodukte des Zellplasmas (Abb. 3) (siehe Tafel).

Verglichen wir die Lymphocyten in einem Präparat untereinander, so fiel uns folgendes auf: Während der weitaus größte Teil die eben besprochenen Eigenschaften hatte, waren einzelne kaum angefärbt. Zwischen beiden Extremen sah man alle Übergänge von total über- bis unterfärbten Zellen. Einige waren demnach richtig gefärbt. Ihre Chromatindifferenzierung usw. genügte histologischen Ansprüchen aber auch nicht immer, woraus wir schlossen, daß der Fehler noch in anderen Faktoren gesucht werden mußte. Er konnte zum mindesten nicht an der Färbung allein liegen.

Die Kerne der Leukocyten und großen Mononukleären waren im allgemeinen deutlicher differenziert. Sie waren nicht so überfärbt, und die Chromatinstrukturen waren besser wiedergegeben.

Die Zellkonturen waren oft zerstört. Glattrandige Lymphocyten, wie sie im Blutbild die Regel sind, fanden wir beispielsweise verhältnismäßig selten. Die Ränder waren feinfädig ausgefranst (Abb. 7) oder mehr zackig-eckig eingekerbt (Abb. 1 und 2) (siehe Tafel). Auch die Gesamtform hatte gelitten. Man sah ovale, birnen-, eiförmige und andere uncharakteristische Bildungen.

Bei manchen Zellen hatte man unbedingt den Eindruck, daß sie künstlich gequollen waren, bei anderen konnte man überhaupt nur noch von Kunstprodukten reden (Abb. 4—10). Ich erwähne schon jetzt, daß ich Formveränderungen dieser Art in den mit der histologischen Methode

¹ Unsere anfängliche Absicht *sämtliche* Zellen *farbig* abzubilden mußten wir wegen der hohen Kosten der Reproduktion leider aufgeben. Der Wert verschiedener Abbildungen hat hierdurch bedauerlicherweise gelitten.

hergestellten Vergleichspräparaten nie gesehen habe. Es konnte sich also nur um Bildungen handeln, die während der Verarbeitung entstanden waren. Wir halten es für wichtig, mit Nachdruck auf diesen Punkt hinzuweisen, da derartige Befunde von wenig eingearbeiteten Untersuchern als tumorzellverdächtig gedeutet werden könnten.

In stark eiweißhaltigen Liquores fanden sich oft zahlreiche, blau-rötlich gefärbte Fibrinfäden. Sie lagen entweder in dichter, netziger Anordnung, manchmal auch nur als vereinzelte Fasern zwischen den Zellen oder umgaben sie wie ein Maschenwerk (Abb. 8 und 9). In diesen Fällen konnten wir nicht mehr mit Sicherheit sagen, ob es sich um rein

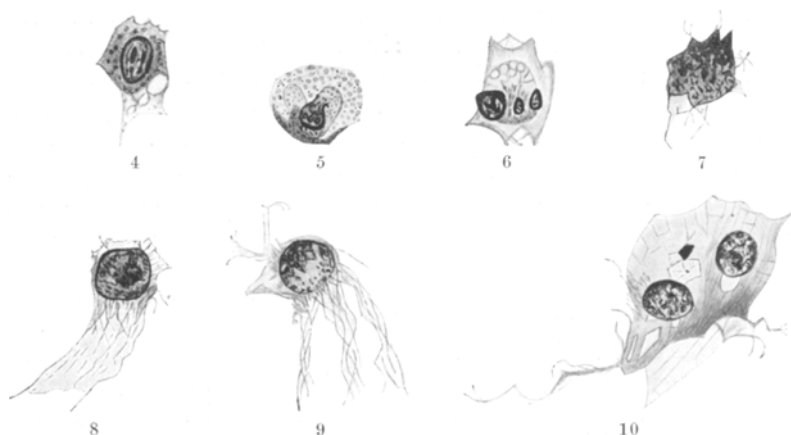


Abb. 4–10.

Abb. 4–6. Degenerierte Zellen-Kunstprodukte? Abb. 7. Zelle mit faserig ausgefranstem Protoplasma. Abb. 8 u. 9. Fibrinfäden in netziger Anordnung um die Zellkörper.

Abb. 10. Makrophag. *Leishmanfärbung-Ausstrichmethode*.

extracelluläre Eiweißprodukte oder um ausgelaufenes und zerfetztes Protoplasma handelte. Bei Annahme der ersten Möglichkeit könnten wir uns vorstellen, daß die Zellen als Zentrum des Gerinnungsvorganges eine Rolle gespielt haben.

Bei starker Pleocytose wurden die Zellen durchs Zentrifugieren oft zu Haufen zusammengeschleudert und durch feinfädige oder zackige Ausläufer, die den geschilderten Plasmaausfransungen sicher identisch waren, miteinander verbunden. Solche Bilder waren zur Differenzierung natürlich ungeeignet.

Da die meisten nach *Szécis* Angaben gefärbten Präparate viel zu dunkel wurden, modifizierten wir die Methode. Wir hofften, durch Kürzungen in der Färbungszeit Bilder zu bekommen, die hämatologisch-histologischen Ansprüchen einigermaßen genügen sollten und glaubten, vielleicht auf diesem Wege eine für die Liquorecytologie brauchbare technische Formel ausarbeiten zu können.

Die Vorschrift *Széscis* (40 Sek. unverdünnte, 20 Sek. verdünnte *Leishman*-Lösung) gleich Färbungszeit I änderten wir wie folgt:

20 Sek. unverdünnte, 20 Sek. verdünnte Lösung (Zeit II); 10 Sek. unverdünnte, 20 Sek. verdünnte (Zeit III); 5 Sek. unverdünnte, 20 Sek. verdünnte (Zeit IV). Schnelles Übergießen mit unverdünnter Lösung, 20 Sek. verdünnte (Zeit V); 20 Sek. nur verdünnte Lösung (Zeit VI).

Wir untersuchten die Liquores verschiedener Nervenleiden jeweils mit allen 6 Färbungen und erzielten im *Einzelfall* stets *gleiche* Ergebnisse. Die meisten Präparate waren mit den Zeiten I—V stark überfärbt; selbst zwischen 40 Sek. und schnellem Übergießen mit unverdünnter Lösung sah man keine oder nur minimale Unterschiede. Dagegen waren die Bilder zu blaß, wenn nur verdünnte Farbe benutzt wurde. Ab und zu erhielten wir ganz andere Resultate: Die Zellen waren mit allen Zeiten, sogar mit 40 Sek., *unterfärbt*. Die besten Bilder bekamen wir von den Liquorzellen einiger akuter Meningitiden, die nach *Széscis* Vorschrift gefärbt wurden. Hier sah man kaum Kunstprodukte, die Zellen waren in ihren Formen gut erhalten, Plasma und Kerne scharf gegeneinander differenziert und die Chromatinstrukturen traten plastisch hervor. Die Liquorzellen waren wie in den Abbildungen *Széscis* vom Jahre 1911 wiedergegeben.

Die Ergebnisse wurden immer widersprechender und verwirrender, je mehr Liquores wir untersuchten. Es fehlte jede Richtlinie, und es schien uns fast unmöglich, die Resultate auf eine einheitliche Formel zu bringen: Mit der Originalmethode *Széscis* manchmal gute, meistens jedoch weit überfärbte, dann und wann viel zu blasse Präparate; häufig schon bei schnellem Übergießen mit unverdünnter Lösung viel zu dunkle Bilder.

Die besprochenen Eigenschaften bezogen sich übrigens nicht auf alle, sondern immer nur auf die Mehrzahl der Zellen im Präparat.

Unsere Ergebnisse mit *May-Grünwald-Giemsa* waren in wesentlichen Punkten dieselben; das hatten wir auch gar nicht anders erwartet, da die Methode die gleichen Farbgrundlagen wie die *Leishman*-Lösung enthält. Die nach der in der Hämatologie üblichen Vorschrift behandelten Zellausstriche [3 Min. fixieren mit *May-Grünwald*, 15—20 Min. färben mit verdünnter *Giemsa*-Lösung (1 Tropfen *Giemsa* auf 1 ccm Aqua dest.)] waren noch überfärbter als die mit *Széscis* Methode hergestellten Vergleichspräparate. Wir verdünnten die Lösungen diesmal noch stärker und gaben a) auf 3 ccm physiologischer Kochsalzlösung einen Tropfen *May-Grünwald*, b) auf 3 ccm Aqua dest. einen Tropfen *Giemsa* und färbten a und b immer zu gleichen Zeiten unter eventueller Vorfixierung mit Methylalkohol. Es fand sich dabei ein Spielraum von 7 Min. bis 3 Sek., wenn von den Liquores verschiedener Patienten untereinander einigermaßen gleich intensiv gefärbte Bilder erzielt werden sollten. Die Farbavidität änderte sich auch bei dieser Methode im *Einzelfalle* nicht.

Wir probierten weiter und änderten die *Zeiten* zwischen dem Einwirkenlassen der *May-Grünwald*- und *Giemsa*-Lösung. Die besten Präparate erhielten wir von einer akut-eitrigen Meningitis, die 3 Min. mit *May-Grünwald* und 8 Min. mit *Giemsa* in der oben angegebenen Verdünnung gefärbt waren. Als wir die Methode in dieser Form aber auf andere Liquores anwenden wollten, versagte sie: Die Bilder waren schlecht, und wir kamen auch auf diesem Wege zu keinem praktisch verwertbaren Ergebnis.

In ihren feineren *Einzelheiten* sahen die Zellen genau so aus wie in den *Leishman*-Präparaten, so daß wir die Bilder beider Methoden oft nicht voneinander trennen konnten. Die Zeichnungen 1—10 können daher als Beispiele beider Färbungen angesehen werden.

Wir erwähnten bereits, daß *Szésci* die anfangs von den Franzosen empfohlenen Färbungen mit Methylenblau, Triacid, Thionin und Hämatoxylineosin als ungenügend bezeichnete und konnten uns bei unseren Nachuntersuchungen von der Richtigkeit seiner Ansicht überzeugen.



Abb. 11—13. Zellen in Degeneration-Kunstprodukte? *Hämatoxylin-Eosinfärbung*. *Ausstrichmethode*.

Besonders lästig waren die vielen künstlichen Zellveränderungen (Abb. 11 bis 13), die sich selbst durch beste Technik nicht vermeiden ließen und die an und für sich schon wenig schönen Präparate unbrauchbar machten. Obwohl die Färbungen heute kaum noch angewandt werden, wollten wir den Punkt doch der Vollständigkeit halber wenigstens kurz erwähnt haben.

Szésci bezeichnete Methylgrün-Pyronin (*Pappenheim*) als einen zur Zellfärbung ebenfalls gut brauchbaren Farbstoff. Die Methode hat in den letzten Jahren durch *Forsters* Untersuchungen wieder an Interesse gewonnen. In seinen Arbeiten beschreibt er verschiedene technische Möglichkeiten; am besten soll folgende sein¹:

Man setzt zum Liquor (5 cem) vor dem Zentrifugieren $\frac{1}{2}$ cem Serum, gießt nach dem Zentrifugieren sofort ab, verteilt den Rest auf drei Tropfen und streicht eventuell einen wie beim Blutbild aus. Die Präparate werden auf dem Brutschrank luftgetrocknet, 3 Min. mit Methylalkohol fixiert, 7—8 Min. mit frisch zubereiteter Methylgrün-Pyroninlösung gefärbt und zum Schluß mit destilliertem Wasser abgespült.

Forster empfiehlt den Gebrauch der *Grüblerschen* Farbstofftabletten, um stets garantiert gute Bilder zu bekommen². Bei genauem Einhalten

¹ Die übrigen müssen in der Arbeit *Forsters* nachgelesen werden.

² Wir versuchten die Methode auch mit der fertigen *Original-Pappenheim*-Lösung von Grübler-Leipzig und hatten ebenfalls den Eindruck, daß sich die mit dem Pulver hergestellte Farbe besser eignet.

aller Vorschriften (sofortige Untersuchung nach der Punktion, peinlichste Sauberhaltung sämtlicher Arbeitsgeräte) sollen die Präparate so einwandfrei werden, daß oft sogar klinische Diagnosen aus den Liquorzellbildern gestellt werden können.

Da unsere Ausstriche mit *Forsters Technik meistens überfärbt waren*¹, probierten wir auch diese Methode mit kürzeren Zeiten und stärker verdünnten Lösungen aus. Von dem nach Kapselvorschrift gelösten Farbpulver (500 mg auf 50 ccm Aqua dest.) gaben wir einen Tropfen auf 2 ccm Aqua dest. und färbten hiermit 2 Min. (Zeit II), 1 Min. (Zeit III), 30 Sek. (Zeit IV) und 5 Sek. (Zeit V); im übrigen verfahren wir genau nach *Forsters* Angaben, die wir von nun an kurz „Färbungszeit I“ nennen wollen.

Bei der Untersuchung verschiedener Krankheiten bekamen wir mit den 5 Färbungen folgende Befunde: Wo die nach *Forster* behandelten Ausstriche zu dunkel wurden, waren die Präparate mit Zeit II meistens richtig gefärbt. Zwischen ein und zwei Min. langer Färbung zeigte sich kein nennenswerter Unterschied, während die Präparate mit den Zeiten IV und V regelmäßig zu blaß wurden. Ab und zu bekamen wir nach der Originalvorschrift gute, in manchen Fällen dagegen stark unterfärbte Bilder. Verschiedene Male waren die Zellen zwar nicht überfärbt, es fehlte ihnen jedoch die schöne blaugrüne Kernfarbe guter *Pappenheim*-Präparate. In Vergleichsuntersuchungen bekamen wir dann mit den Zeiten II und III manchmal den richtigen Farbton heraus.

Es gelang uns also auch nicht, für Methylgrün-Pyronin exakte Vorschriften zur Herstellung guter Liquorzellbilder auszuarbeiten. Die Ergebnisse waren denen der *Leishman*- und *May-Grünwald-Giemsa*-Methode in mancher Hinsicht ähnlich. Im allgemeinen waren die Präparate brauchbarer: Die Zellen waren in ihren Konturen besser erhalten, Zackenbildungen und protoplasmatische Ausfransungen traten mehr in den Hintergrund; glattrandige, runde Zellen sah man häufiger, obwohl Kunstprodukte mannigfaltiger Art nicht fehlten. Man hatte leider noch oft genug den Eindruck, daß die Zellen künstlich gequetscht, gequollen und zu Haufen zusammengeballt waren. Die Kerne waren im allgemeinen ganz gut gegen das Protoplasma differenziert, feinere Struktureigentümlichkeiten der Zellkörper traten jedoch zu wenig hervor, so daß man histologisch wieder nicht viel damit anfangen konnte. Der besondere Vorzug guter *Pappenheim*-Bilder liegt in der tiefroten Anfärbung der Plasmazellen. Dieses wichtige differential-diagnostische Kriterium verliert bei der *Forster*-Methode leider erheblich an Wert, da das Plasma sämtlicher kleinen Zellen, Lymphocyten usw. einen viel zu gleichmäßig dunkelroten Farbton annimmt. Die blaugrün gefärbten Chromatin-

¹ *Forster* empfiehlt, in derartigen Fällen in Alkohol zu differenzieren. Wir halten ein solches Vorgehen für ungeeignet, da es nach unseren Erfahrungen zu einer viel zu schnellen und weitgehenden Entfärbung führt.

strukturen waren meistens besser zu erkennen als in den *Leishman*-Präparaten, aber immer noch nicht deutlich genug, um eine feinere Differentialdiagnose darauf aufbauen zu können¹.

Forster erwähnte, daß verschiedentlich über Nichtgelingen seiner Methode geklagt würde. An Hand unserer Erfahrungen müssen wir uns diesen Bedenken leider anschließen. Die Bilder sind unseres Erachtens nicht ausreichend, um ein exaktes klinisches Arbeiten zu ermöglichen.

Szécsis Technik war in manchen Punkten anders: Er arbeitete ohne Zusatz von Serum, fixierte statt mit Methylalkohol auf der *Kowarsky*-schen Kupferplatte vor und mit Sublimatalkohol nach. Da die Methode in dieser Form umständlicher ist, die Bilder schlechter, zum mindesten nicht besser werden, würden wir *Forsters* Verfahren vorziehen.

Ravaut glaubt, daß die Zellen durch die Technik der bisherigen Methoden erheblich „mißhandelt“ und deformiert werden. Er empfiehlt daher seine gemeinsam mit *Boulin* ausgearbeitete „vitale Färbung“. Sie unterscheidet sich von der französischen Methode dadurch, daß das Zentrifugat nicht mehr luftgetrocknet und mit Methyl- oder Ätheralkohol fixiert, sondern unmittelbar nach der Übertragung auf den Objektträger mit einem Tropfen frischer Methylgrün-Pyroninlösung bedeckt und dann unter einem Deckglas mit Wachs eingeschlossen wird. Mit diesem Verfahren soll es gelingen, die Vitalität der Zellen richtig zu beurteilen. Wir haben mit der Methode keine Erfahrungen gesammelt. Dagegen versuchten wir Vitalfärbungen mit Neutralrot und Janusgrün unter Anwendung der Technik, wie sie von *Sabin* für die Untersuchung von Gewebs- und Blutpräparaten angegeben wurde. Bei dieser Methode wird ein Tropfen Liquor *körperwarm* während der Punktion auf den mit dünner Farbschicht bedeckten und vorgewärmten Objektträger gebracht und sofort im Wärmekasten bei 37° untersucht. Dieses Verfahren hat den Nachteil, daß nur sehr zellreiche Liquores verwendet werden können, da man bei geringer Pleocytose viel zu wenig Zellen im Präparat findet, um sich eine genügende Übersicht über die vorhandenen Zellarten verschaffen zu können. Der eigentliche Sinn und Zweck der vitalen Färbung wird unseres Erachtens nur dann erreicht, wenn man die Zellen noch *körperwarm sofort* nach der Liquorentnahme untersucht; denn sowohl durch das Zentrifugieren selbst als auch durch die Zeit, die dabei verstreicht, können die Zellen wahrscheinlich in ihren Formen und vitalen Eigenschaften verändert werden. Unsere Erfahrungen mit der Methode von *Sabin* sind noch zu gering, um die Ergebnisse schon im Rahmen dieser Arbeit verwenden zu können.

Die *histologische Methode* wurde von *Alzheimer* in die Untersuchungstechnik der Liquorzellen eingeführt. Sie geriet später durch Bevorzugung

¹ Wir haben von der Methode keine Zellen gezeichnet, da die Abbildungen *Forsters* in seiner Arbeit „Das Liquorzellbild bei organischen Nervenkrankheiten“ Z. Neur. 132, H. 2 alle ebenerwähnten Eigenschaften vortrefflich wiedergeben.

der Ausstrichpräparate zu Unrecht ins Hintertreffen und rückte erst in den letzten Jahren durch die Arbeiten *Rehms* wieder in den Vordergrund des Interesses. Obwohl die Technik wiederholt beschrieben worden ist, halten wir eine nochmalige Schilderung für angebracht, da die feineren, für das Gelingen oft ausschlaggebenden Einzelheiten in den meisten Publikationen nicht genügend hervorgehoben werden. Gerade Kliniker, die oft keine große Übung in der Verarbeitung histologischen Materiales haben, werden die Methode am ehesten praktisch anwenden wollen.

Man gibt 1–2 Tropfen Serum oder Hühnereiweiß in ein Zentrifugierglas mit runder Kuppe und läßt während der Punktion 4–5 ccm Liquor zulaufen¹. Dann wird vorsichtig umgeschüttelt und dem Liquor-Serumgemisch 10 ccm Alkohol (96%) zugesetzt. Hierdurch entsteht ein Eiweißniederschlag. Das Ganze wird nochmals umgeschwenkt und $\frac{3}{4}$ Stunden zentrifugiert, wodurch sich ein festes, die Zellen enthaltendes Koagulum absetzt. Es wird sorgfältig vom Rande des Zentrifugierglases mit einer Knopfsonde gelockert, in ein Schälchen gebracht und nach vorsichtigem Abgießen der überstehenden Flüssigkeit mit absolutem Alkohol, der nach 2stündigem Stehenlassen durch Ätheralkohol ersetzt wird, überschichtet. Nach weiteren 2 Stunden wird das Gerinnsel in Celloidin, Photoxylin oder Photoxylinersatz eingebettet und langsam erhärtet, indem man es zweckmäßig über Nacht halbzugedeckt stehen läßt. Das am nächsten Morgen feste Celloidin wird wie ein Gewebe aufgeblickt und unter 80% Alkohol 10–12 μ dick geschnitten.

Zur Färbung eignen sich Toluidinblau und Methylgrün-Pyronin am besten.

Toluidinblaufärbung.

Die Präparate kommen aus dem Alkohol in ein Uhrschälchen mit 1% wäßriger Toluidinblaulösung. Man erwärmt, bis sich Dämpfe bilden und kühlt ab. Dann wird mit 96% Alkohol und Anilinalkohol (5 ccm Anilin auf 50 ccm 96% Alkohol) solange differenziert, bis die Schnitte durchsichtig hellblau aussehen. Sie werden nun auf Objektträgern ausgebreitet, mit Fließpapier abgelöscht, durch einmaliges Übergießen mit Cajeputöl aufgehellt, kurz mit Xylol übergossen und wieder abgetrocknet. Die Präparate werden jetzt noch 2mal in Xylol getaucht, noch einmal abgetrocknet und in Canadabalsam eingeschlossen.

Methylgrün-Pyroninfärbung (Pappenheim).

Der Schnitt kommt aus dem 80% Alkohol direkt auf den Objektträger, wird abgetrocknet und durch Methylalkohol oder Aceton entcelloidinisiert². Das Celloidin fließt in Schlieren ab. Das Präparat wird dann mit *trockenem* und *sauberem* Fließpapier abgetupft, etwa 2 Sek. (bzw. etwas länger oder kürzer) in die *unverdünnte* Farbe getaucht³ und anschließend so lange in destilliertem Wasser gewaschen, bis es rot aussieht. Zum Schluß wird in absolutem Alkohol differenziert, bis der Schnitt

¹ Durch den Eiweißzusatz hat man stets die Garantie, daß das Gerinnsel groß genug wird. Es hat nur den Nachteil, daß die Zellen bei geringer Pleocytose sehr verstreut im Präparat liegen.

² Das Auflösen des Celloidins ist dringend zu empfehlen. Man vermeidet hierdurch die stark rote Anfärbung des Untergrundes, die das plastische Hervortreten der Zellen hindert.

³ Die fertige Original-Pappenheim-Lösung (Grübler-Leipzig) bewährte sich uns bei der histologischen Methode besser als die aus Pulver selbst hergestellte Farbe.

eine blauviolette Farbe angenommen hat, mit Xylol übergossen und in Canadabalsam eingedeckt.

Mit *reiner* Methylgrün-Pyroninlösung bekamen wir regelmäßig bessere Bilder als mit Carbol-Methylgrünpyronin (*Unna-Pappenheim*). *Rehm* gebrauchte auch gern Hämatoxylineosin. Wir zogen die anderen Farbstoffe vor, da die rote Anfärbung des Untergrundes in den Präparaten sehr störend wirkte und sich selbst durch gründliches Entcelloidinieren und Differenzieren nicht beseitigen ließ. Will man die Methode trotzdem anwenden, so empfehlen wir, nicht mit Delafield, sondern mit Eisenhämatoxylin zu arbeiten, da man hiermit eine plastischere und kräftigere Kernzeichnung bekommt. Die alten Färbungen mit Thionin und polychromsaurem Methylenblau sind heute nicht mehr im Gebrauch.

Unsere Paraffineinbettungen gaben undurchsichtigere und verwachsenere Präparate als das Celloidinverfahren.

Einzelne Autoren gaben eigene technische Modifikationen an. *Andernach* beispielsweise fällte und fixierte mit *Zenkerscher* Flüssigkeit, extrahierte das Sublimat mit Jod-Jodkali und entjodete vor der Einbettung mit Alkohol. Die Methode ist umständlicher und gibt unseres Erachtens keine besseren Bilder.

Mit *Toluidinblau* bekamen wir bei der Bearbeitung von etwa 200 Liquores folgende Ergebnisse;

Das Chromatin der *kleineren Zellen*¹ war kräftig blauschwarz gefärbt und gut differenziert, so daß sich seine einzelnen Bestandteile deutlich gegeneinander und gegen das Kernplasma abhoben. Die Wiedergabe war den bekannten Bildern in der übrigen Histologie ebenbürtig (Abb. 14—17) (siehe Tafel). Die *großen* Kerne waren ebenfalls scharf gegen den Zellkörper abgesetzt, hatten aber einen wesentlich helleren Farbton, dessen Ursache wohl hauptsächlich in der weniger dichten Anordnung des übrigen auch hier gut differenzierten Chromatins liegen dürfte (Abb. 18 bis 20) (siehe Tafel).

Die bei den Ausstrichmethoden wiederholt beschriebenen Zerstörungen der Zellkonturen wie Ausfransungen, Zackenbildungen und Einkerbungen sahen wir in den histologischen Präparaten in gleicher Form nicht; die Zellgrenzen waren glattrandig. Besondere Eigentümlichkeiten des hellrot oder mehr blauviolett gefärbten Plasma wie Körnelungen, Einlagerungen, Wabenbildungen waren meist deutlich erkennbar. Alles in allem machten die Zellen einen frischen, gesunden Eindruck und gaben gute histologische Bilder. Diese Eigenschaften fanden wir in etwa der Hälfte der Fälle und nennen sie von jetzt ab der Kürze halber Präparate von Färbungstypus I.

Die übrigen Liquores färbten sich viel schlechter (Färbungstypus II). Die Zellen waren undurchsichtig und traten nicht klar genug hervor. Die

¹ Wir möchten einer Artdifferenzierung der Zellen nicht vorgreifen und beschränken uns daher einstweilen auf die Bezeichnung „kleine“ und „große“.

Plasmagrenzen nach außen wie gegen die Kerne waren zwar noch scharf, die Farbkontraste aber wenig intensiv; das Chromatin war schmutzig glasig blaugrün gefärbt und wesentlich schlechter differenziert als in den Präparaten von Färbungstypus I. Manchmal konnte man die Anordnung der einzelnen Teile gerade noch erkennen (Abb. 21, 22) (siehe Tafel), oft fehlte jedoch jede Zeichnung, und die Kerne sahen wie bläuliche oder mehr blaßgrünliche, homogene Scheiben aus (Abb. 23—27) (siehe Tafel). Auffallend häufig fanden wir metachromatisch gefärbte Kernkörperchen (s. Abbildungen). Es handelte sich dabei wohl weniger um pathologische Bestandteile als um ein besseres Sichtbarwerden normaler Gebilde infolge der blassen Farbe des übrigen Kernes.

Am besten war der Unterschied zwischen Färbungstypus I und II an den kleinen Zellen zu sehen, während er an den großen wegen der schon an und für sich helleren Kerne weniger hervortrat. Das Plasma war rötlich oder mehr schmutzig violett gefärbt und oft so undurchsichtig, daß feinere Einzelheiten nicht mehr zu erkennen waren. Manchmal schien es gequollen und wabig degeneriert (Abb. 25 und 26) (siehe Tafel), bisweilen künstlich vom Kern abgehoben und körnelig-krümelig zerfallen; dann waren auch die äußeren Zellgrenzen unscharf und verwaschen. Die Bilder waren schlecht und genügten histologischen Ansprüchen nicht.

In Vergleichsuntersuchungen mit der *Pappenheim*-Methode hatten wir ähnliche Ergebnisse. Wenn die Toluidinblaupräparate brauchbar waren, bekamen wir auch mit Methylgrün-Pyronin gute Bilder. Das blaugrüne Chromatin der kleinen Zellen war gut differenziert, so daß man die Kernstrukturen deutlich erkennen konnte (Abb. 28—30) (siehe Tafel). Der Zelleib färbte sich rötlich und war nach außen wie innen scharf begrenzt; besonders eindrucksvoll war der tiefrote Farbton der Plasmazellen (Abb. 31)¹ (siehe Tafel). Sehr hübsche Bilder gaben auch die *großen* Zellen. Ihre Kerne waren hell und durchsichtig (Abb. 32—34) (siehe Tafel), und Struktureigentümlichkeiten des Plasma, wie Wabenbildungen usw. (Abb. 33) (siehe Tafel), waren gut zu sehen. In allen Präparaten fanden wir einzelne Zellen mit auffallend violetten Kernen (Abb. 35 und 36).

Jene Liquores, welche sich mit Toluidin nach Typus II färbten, gaben auch mit Methylgrün-Pyronin keine befriedigenden Bilder. Beim Blick ins Mikroskop hatte man gleich den Eindruck schlechterer Präparate: Die Zellen hoben sich wenig vom Untergrund ab; zwar waren die Grenzen noch glattrandig, die Unterschiede zwischen Plasma und Kern aber oft nicht genügend hervorgehoben. Viele Zellen hatten rötlich-violettes Chromatin, das aber viel schlechter differenziert war als in den Abb. 35 und 36. Die *meisten* Kerne waren auffallend schmutzig blau (Abb. 37

¹ Die dunkelrote Anfärbung dieser Zellart ist, wie bereits erwähnt, eine der wertvollsten Eigenschaften der Methylgrün-Pyroninmethode.

und 38) (siehe Tafel) oder ganz tief violett bis schwarz gefärbt. Hier war die Chromatinzeichnung besonders verwaschen, wenn auch immerhin noch besser erkennbar als in den Vergleichspräparaten mit Toluidinblau. Der Zelleib, an dem man Einzelheiten oft kaum bemerkte, war heller als sonst, was besonders an den Plasmazellen auffiel (Abb. 39) (siehe Tafel).

Alle geschilderten Eigenschaften der Toluidinblau- und Methylgrün-Pyroninbilder waren natürlich Extreme, zwischen denen Übergänge bestanden; es würde jedoch nur verwirren, alle Möglichkeiten aufzuzählen. Es muß auch noch betont werden, daß die Beschreibung immer nur auf die Mehrzahl der Zellen im Präparat paßte; so sah man beispielsweise selbst in den besten Bildern einzelne schlechte gefärbte Zellen (Färbungstypus II) und umgekehrt.

Wir möchten noch auf folgende Punkte hinweisen. Alle Schnitte desselben Blockes färbten sich gleich. Bettete man bei *einer* Punktion mehrere Liquorportionen ein, so zeigten alle dieselben färberischen Eigenschaften.

Die Ergebnisse mit dem Methylgrün-Pyroninverfahren waren im allgemeinen zweifellos bessere als die mit der Toluidinmethode. Wenn wir mit ihr schlechte Präparate bekamen, erhielten wir mit *Pappenheim* zwar keine guten, aber immerhin noch einigermaßen brauchbare Bilder. Das Chromatin war in der Differenzierung wenigstens noch einigermaßen erkennbar, und die im Toluidinblaupräparat so häufige Verwaschenheit der Kernstrukturen, die bis zur Auflösung in glasig homogene Scheiben führen konnte, war wesentlich seltener.

Der Nachteil der Methylgrün-Pyroninmethode liegt in ihrer Empfindlichkeit; das Gelingen kann von kleinen technischen Unebenheiten abhängen, deren Vermeidung viel Übung voraussetzt. Trotz der gemachten Einschränkungen halten wir die Toluidinblaufärbung schon in Hinsicht auf die einfachere Technik und größere Unempfindlichkeit in vielen Fällen für brauchbar, besonders wenn man einige Erfahrung in der Beurteilung cytologischer Präparate hat. Wir konnten zeigen, daß man manchmal auch mit ihr recht hübsche Bilder bekommt¹.

Verändern sich die Zellen während ihres Aufenthaltes im Liquor? Wir kommen zu einer sehr wichtigen Fragestellung unseres Themas. Von ihrer möglichst genauen Beantwortung und Klärung hängt unseres Erachtens jede Forschungsmöglichkeit über die morphologischen Bestandteile der Cerebrospinalflüssigkeit weitgehend ab. Es ist das Problem der sog. *Zelldegeneration*, mit dem gewisse Fragen der Färbung und Farbavidität eng verbunden sind.

¹ Siehe auch die Abbildungen im „Atlas der Cerebrospinalflüssigkeit“ von *Rehm*!

In der Histologie gilt schlechte Färbbarkeit als ein wichtiges morphologisches Kriterium des Gewebstodes. Dabei muß jedoch folgendes berücksichtigt werden: Nicht *jede* Zelle, die stirbt, färbt sich schlechter. So werden z. B. Kerne, die unter dem Bilde der Pyknose zugrunde gehen, sogar besonders farbgierig. Andere Male bleibt die Färbbarkeit selbst bei schweren Zellerkrankungen unbeeinflußt, während charakteristische Veränderungen im Plasma und Chromatin das Absterben beweisen.

Ähnlich verhalten sich die Liquorzellen. An einem großen Teil der Zellen, die sich im Sinne des Typus II, also schlecht färbten, sah man in den feineren Strukturen typische pathologische Veränderungen. Es ist also sicher richtig, wenn man beispielsweise im Toluidinpräparat aus verwaschenen, glasig blaugrüngefärbten Kernen auf nekrobiotische Prozesse schließt. Andererseits braucht sich auch die Liquorzelle, die deutliche degenerative Struktureigentümlichkeiten, wie Quellungen, Chromatinzerfall, Körnelungen, Wabenbildungen usw. aufweist, nicht unbedingt auch noch schlecht zu färben. Die Abb. 42—45 (siehe Tafel) zeigen einige pathologisch veränderte, auffallend dunkel gefärbte Zellen, deren Farbgier gegenüber der Norm zweifellos gesteigert war, während die Faravidität der aus dem gleichen Präparat gezeichneten Zellen 40 und 41 durch die Degeneration offenbar nicht beeinflußt wurde. Wie in der übrigen Histopathologie werden scheinbar auch in der Cerebrospinalflüssigkeit hauptsächlich die unter dem Bilde der Pyknose zugrundegehenden Zellen farbgieriger (s. Abb. 42—45) (siehe Tafel).

Mit den Bezeichnungen *alte* und *degenerierte Zellen* werden üblicherweise dieselben Begriffe verbunden, obwohl sie genau genommen nicht ganz ein und dasselbe ausdrücken. Wir bezeichnen damit alle mehr oder weniger pathologisch veränderten Zellen und schließen aus den histologischen Befunden, daß es sich um in ihren vitalen Eigenschaften geschädigte, wenn nicht schon tote, Elemente handeln muß.

Aus der speziellen Pathologie wissen wir nun, daß es ein Fehler wäre, aus gleichen morphologischen Veränderungen auf dieselbe Ursache zu schließen. Es ist eine oft bewiesene und insbesondere von *Spielmeyer* wiederholt betonte Tatsache, daß ganz verschiedene Noxen die gleichen anatomischen Bilder erzeugen können (z. B. Lues und Tuberkulose), während andererseits ein und dieselbe Schädlichkeit verschiedenartige strukturelle Gewebsveränderungen hervorzurufen vermag.

Im Liquor treffen wir auf ganz ähnliche Verhältnisse. Es muß auch hier stets im Auge behalten werden, daß uns das Bild der „degenerierten“ Zelle nichts oder nur sehr wenig über die den regressiven Veränderungen zugrundeliegenden Ursachen aussagen kann. Die Zelle der Cerebrospinalflüssigkeit wird das eine Mal den physiologischen Alterstod nach einiger Zeit erleiden¹, das andere Mal vielleicht noch besonders schädigend

¹ Wir wissen, daß ganz allgemein Zellen, die sich aus dem Gewebsverband gelöst haben, schon unter *physiologischen* Bedingungen über kurz oder lang dem Tode

wirkende Faktoren, wie schlechte Ernährungsbedingungen oder ungünstige chemisch-physikalische Verhältnisse im Liquor vorfinden und unter ihrer Einwirkung so schnell zerstört werden, daß die Zeit praktisch überhaupt keine Rolle spielen kann. Der morphologische Endzustand wird in beiden Fällen oft genau der gleiche sein. Wir sehen lebensschwache, degenerierte Zellen vor uns, von *alten* dürfen wir streng genommen jedoch nur im ersten Falle reden.

Wir haben im letzten Absatz theoretische Betrachtungen angestellt, deren Berechtigung wir noch beweisen müssen. Diese Vorwegnahme war aber übersichtshalber für das Verständnis des folgenden Kapitels notwendig.

Im ersten Teil der Arbeit schilderten wir Befunde, die sich oft auffallend widersprachen. Wir wollen sie jetzt einer Kritik unterziehen und sehen, ob sich nicht doch irgendwelche Gesetzmäßigkeiten herausfinden lassen. Wir gehen zu dem Zweck von einem Fall aus, dessen Ergebnisse uns als Richtschnur aller weiteren Untersuchungen und Gedankengänge über das Problem der Zelldegeneration dienen.

Wir hatten den lumbal gewonnenen Liquor des Paralytikers R. in üblicher Weise nach der histologischen Methode¹ verarbeitet und sehr schlecht gefärbte Präparate bekommen. Dagegen erhielten wir von dem 48 Stunden später durch eine zweite Punktion entnommenen Materiale ganz ausgezeichnete Bilder.

Wir versuchten die Ergebnisse, folgendermaßen zu erklären: Jede Lumbalpunktion erzeugt bekanntlich einen meningealen Reizzustand und dadurch eine mehr oder weniger starke Ausschwemmung frischer Zellen in den Arachnoidealraum. Infolgedessen fanden wir nach der zweiten Liquorentnahme nicht nur eine viel stärkere Pleocytose als nach der ersten, sondern auch erhebliche *qualitative* Veränderungen im Zellbilde. Sah man das erste Mal vorwiegend Lymphocyten und Plasmazellen, so überwogen nach der zweiten Punktion die *großen* Elemente (Histiocyten usw.). Im Hinblick auf die Tatsache der allgemeinen Pathologie, daß schlechte Färbbarkeit ein wichtiges diagnostisches Merkmal des Gewebstodes sein kann, schlossen wir aus den Ergebnissen, daß das Mißlingen der Präparate bei der ersten Untersuchung durch das Überwiegen alter, degenerierter Zellen bedingt war, während der starken Ausschwemmung junger Gebilde infolge der durch die Punktion hervorgerufenen aseptischen Meningitis die ausgezeichnete Färbbarkeit nach der

verfallen sind; und zwar finden wir an ihnen unter anderem die Erscheinungen der schlechteren Färbbarkeit, der Karyolyse und der Pyknose. So haben z. B. auch die Zellveränderungen, wie sie in den Abb. 21–27 wiedergegeben sind, eine große Ähnlichkeit mit den Bildern der „Karyolyse“, während die Zellen der Abb. 42–45 offensichtlich durch „Pyknose“ zugrunde gegangen sind.

¹ Die Ergebnisse der histologischen Methode waren übersichtlicher als die der Ausstrichpräparate; wir haben sie daher zur Untersuchung wichtiger Fragestellungen benutzt.

zweiten Liquorentnahme zu verdanken war. Die Zellen zeigten das erste Mal außer schmutzig undurchsichtiger Plasma- und glasig grüner Kernfärbung¹ vielfach auch noch andere charakteristische Degenerationsmerkmale, wie Chromatinzerfall, pathologische Wabenbildungen, Körnelungen, Quellungen usw., während die bei der nächsten Punktion gewonnenen Elemente auch in ihren Strukturen einen gesunden, lebenskräftigen Eindruck machten.

Wie gewöhnlich bezogen sich die geschilderten Eigenschaften auch dieses Mal nicht auf alle, sondern immer nur auf die Mehrheit der Zellen im Schnitt. Wir fanden auch nach der ersten Punktion einzelne gut und nach der zweiten einzelne schlecht gefärbte Gebilde und schlossen daraus, daß es im Liquor zu einer Mischung junger und alter Zellen gekommen sein mußte.

Diese Beobachtungen stützten uns in der Annahme, daß der Einfluß der Zeit und somit das „Alter“ als Ursache schlechter Färbbarkeit, die selbst wieder nur ein Symptom der Degeneration ist, eine größere Rolle spielt. Wenn der Gedankengang stimmte, so mußten sich Beweise für seine Richtigkeit auf auch experimentellem Wege erbringen lassen. Wir machten daher Versuche, wie sie in ähnlicher Form schon 1911 von *Kafka* angestellt wurden.

Der bei der zweiten Punktion entnommene Liquor des Paralytikers *R.* wurde auf weitere 7 Röhrchen verteilt, stehen gelassen und in den einzelnen Portionen erst nach 2, 4, 6, 12, 24, 48 und 72 Stunden untersucht². Bis zu 6 Stunden färbten sich die Präparate fast noch genau so gut wie bei der sofortigen Verarbeitung des Materiales. Von da ab wurden die Bilder immer schlechter. Nach 12 Stunden sah man alle Übergänge zwischen den Eigenschaften der beiden Färbungstypen, nach 24 Stunden waren die Präparate genau so unbrauchbar wie die des *unmittelbar* nach der *ersten* Punktion untersuchten Liquor; nach 48 und 72 Stunden waren die meisten Zellen zerstört, der Rest ganz unzulänglich gefärbt. Somit schien uns der Einfluß des Alters auf die Färbung auch experimentell erwiesen.

Die mit den Liquores anderer Kranker in gleicher Weise vorgenommenen Kontrolluntersuchungen lehrten uns bald, daß die Verhältnisse

¹ Wir beschreiben im Folgenden immer die Ergebnisse des Toluidinpräparates, da es alle positiven und negativen Eigenschaften klarer und krasser einander gegenüberstellt als das *Pappenheim*-Bild. Die Ergebnisse der Methylgrün-Pyroninfärbung waren jedoch im Prinzip dieselben, so daß sich ihre genaue Schilderung erübrigt.

² Derartige Versuche sind streng genommen unphysiologisch. Die Bedingungen, welchen die Zellen im Liquor *nach* der Punktion ausgesetzt sind, können nicht ohne weiteres mit den Einflüssen verglichen werden, die auf die Zellen einwirken, so lange sich der Liquor noch im *Körper* befindet. *Nach* der Entnahme werden an den Liquorzellen wahrscheinlich auch kadaveröse Veränderungen auftreten, welche eine große morphologische Ähnlichkeit mit echten degenerativen Veränderungen haben können. Wir glauben jedoch trotzdem, daß derartige Untersuchungen nicht ohne einen gewissen praktischen Wert sind.

doch komplizierter liegen, als wir zuerst dachten. Häufig bekamen wir zwar genau dieselben Ergebnisse, manchmal waren die Zellen jedoch nach beiden Punktionen gleich schlecht oder gleich gut gefärbt; einmal sogar nach der ersten Liquorentnahme besser als nach der zweiten. Bei den Untersuchungen nach 2, 4 und 6 Stunden färbten sich die Präparate im allgemeinen genau so gut oder nur etwas schlechter, nach noch längerem Stehenlassen der Flüssigkeit stets schlechter als bei Untersuchungen, die *sofort* nach der Punktion vorgenommen wurden.

Eine weitere Stütze für die Annahme, daß das Alter der Zellen beim Gelingen der Präparate eine wichtige Rolle spielt, fanden wir noch in folgenden Beobachtungen: *Akute* Meningitiden, bei denen ja mit dauernden Nachschüben frischer Liquorzellen gerechnet werden kann, gaben stets gute histologische Bilder. Wir untersuchten die letzten Liquorportionen von encephalographierten Epileptikern und bekamen auch da regelmäßig ausgezeichnete Präparate¹. Bei derartigen Maßnahmen kann man wohl ohne weiteres damit rechnen, daß sich die durch den Reiz der Lufteinblasung hervorgerufene Pleocytose aus jungen, gesunden Zellen zusammensetzt. Gleiche Ergebnisse bekamen wir auch bei meningealen Reizzuständen nach frischen Blutungen in die weichen Hirnhäute, sowie mit Material, das wenige Stunden nach Lumbalanästhesie entnommen wurde.

Zum Schluß hatten wir noch einmal Gelegenheit, ganz jugendliche Zellen zu untersuchen: Wir injizierten einem nach der Malariabehandlung praktisch zellfreien Paralytiker einige Kubikzentimeter sterile Bouillon in den Lumbalsack. Schon wenige Stunden später bekamen wir durch die künstliche Meningitis eine enorme Pleocytose, deren Zellen sich alle ganz ausgezeichnet färbten. In dem erst 12 Stunden nach der Entnahme untersuchten Liquor sah man einen deutlichen Übergang zu den Eigenschaften des Färbungstypus II, nach 24 Stunden waren die Präparate kaum noch, nach 48 Stunden überhaupt nicht mehr zu gebrauchen.

Einen anderen Paralytiker encephalographierten wir vom Lumbalsack aus, ließen insgesamt 150 ccm Liquor ab und betteten von je 10 ccm immer etwas Material ein, so daß wir im ganzen 15 Portionen vergleichend untersuchen konnten. Die Bilder färbten sich anfangs schlecht, wurden aber allmählich immer besser. Je mehr Liquor wir abließen desto größer wurde die Zahl der gut gefärbten Zellen, bis wir mit den letzten Portionen ausgezeichnete Präparate bekamen. Auch diesmal nahmen wir an, daß die durch den Luftreiz ausgeschwemmten jungen Zellen während der Encephalographie immer zahlreicher wurden, bis sie das Feld zum Schluß fast allein beherrschten. Die ersten, die einen kräftigen Farbton annahmen und einen gut erhaltenen Eindruck machten, waren große Histioocyten. Man sah auch bei diesem Versuch wieder, wie ihre Menge

¹ Die Liquores waren vor der Encephalographie praktisch zellfrei.

im Verlauf der Encephalographie immer größer, die der Lymphocyten und Plasmazellen immer kleiner wurde.

Derselbe Kranke wurde zwei Tage später nachpunktiert. Da bei der Encephalographie fast der ganze Liquor durch Luft ersetzt worden war, konnten die diesmal zur Untersuchung gewonnenen Zellen höchstens 48 Stunden alt sein. Die Präparate färbten sich dementsprechend gut. Mit dem Material der nächsten Liquorentnahme vier Tage nach der Luftfüllung bekamen wir schon wieder wesentlich schlechtere Bilder. Ein Teil der Zellen war zwar kräftig dunkelblau gefärbt und gut differenziert, ein anderer zeigte dagegen alle negativen Eigenschaften des Typus II, während man an manchen Zellen Übergänge zwischen guter und schlechter Färbung deutlich erkennen konnte.

Durch diese Ergebnisse gewinnt die Ansicht, daß dem *Alter* der Zellen bei schlechten Färbungen eine ursächliche Bedeutung beizumessen ist, eine weitere Stütze. Allerdings kann man die Möglichkeit, daß außer der Zeit noch andere Faktoren auf die Zellen im Liquor schädigend eingewirkt haben, auch bei derartigen Versuchen nie mit Sicherheit ganz ausschließen.

Bei den vergleichenden Untersuchungen von suboccipital- und lumbal entnommenen Liquores konnten wir keine Gesetzmäßigkeiten aufdecken. Da man gewöhnlich annimmt, daß die meisten Zellen (Paralyse) aus den entzündeten *Hirnhäuten* stammen, langsam in den Rückenmarkskanal hineinsedimentieren und sich schließlich in seinen caudalen Teilen anhäufen, hätte man ja eigentlich erwarten können, daß der Cysternenliquor im allgemeinen etwas jüngere Zellen enthält und dementsprechend bessere Präparate gibt als der bei der Lumbalpunktion gewonnene.

Nach unseren praktischen Erfahrungen trifft das jedoch nicht zu. Es ist sehr schwer zu entscheiden, welche Faktoren dafür verantwortlich gemacht werden müssen. Wir können z. B. im Einzelfalle nie mit Sicherheit beurteilen, woher die *Mehrzahl* der bei einer Lumbalpunktion entnommenen Zellen stammt. Da auch bei der Paralyse in den unteren Teilen der weichen Rückenmarkshäute Infiltrate gefunden werden, ist unseres Erachtens damit zu rechnen, daß auch bei dieser Krankheit nicht nur aus den *Gehirnhäuten*, sondern wenigstens manchmal auch aus den *Rückenmarksmeningen* Zellen in den Liquor abgeschwemmt werden. Das würde schon erklären, warum sich die Liquorzellen des einen Kranken schlecht, die des anderen gut färben. Im ersten Fall würden die Zellen erst nach langsamen Herabsinken aus den Arachnoidealräumen des Gehirnes und längerem Aufenthalt im Liquor als bereits „ältere“ Gebilde bei der Lumbalpunktion gewonnen werden, im zweiten dagegen vielleicht schon kurz nach ihrem Übertritt in die Cerebrospinalflüssigkeit in noch verhältnismäßig jungem, lebensfähigem Zustand zur Untersuchung kommen.

Wir möchten die Schlußfolgerungen, die wir aus den Versuchsergebnissen gezogen haben, noch einmal kurz mitteilen und einige theoretische Betrachtungen anschließen, durch die wir uns die teilweisen Widersprüche in unseren Befunden zu erklären versucht haben. — Die aus den entzündeten Meningen und perivasculären Gefäßinfiltraten des Zentralnervensystems in den Liquor übertretenden Zellen gehen in ihm zugrunde. Die *Degeneration* erkennt man an mangelhafter Färbung von Kern und Plasma, sowie an den aus der pathologischen Histologie bekannten Strukturveränderungen, die die „schlechte Differenzierung“ ausmachen. Wir werden im zweiten Teil der Arbeit noch zeigen, daß die meisten Liquorzellen als Abkömmlinge des leptomeningealen Bindegewebes angesehen werden müssen. Werden diese aus ihrem Mutterboden herausgenommen und in die Cerebrospinalflüssigkeit abgeschwemmt, so geraten sie höchstwahrscheinlich in wesentlich ungünstigere Lebensbedingungen und zerfallen. Die Liquorzelle wird sich im kleinen kaum anders verhalten als ein Gewebe im großen, daß z. B. durch einen Gefäßverschluß seiner Blutversorgung und damit seiner Ernährung entzogen wird; es stirbt. Die Zeit, die sich die Zelle im Liquor aufhält und die wir als ihr Alter bezeichnen, spielt bei dem Geschehen zweifellos eine wesentliche Rolle, aber scheinbar nicht die einzige. Das Tempo des Zerfalls wird sicher noch von anderen Faktoren mitbestimmt.

Wir wissen, daß es für jedes aus dem lebenden Organismus abgetrennte Gewebe Lösungen von ganz bestimmter chemisch-physikalischer Zusammensetzung gibt, die optimale Bedingungen darstellen, um das Gewebe außerhalb des Körpers gut zu fixieren oder sogar noch für längere Zeit lebensfähig zu erhalten, im Gegensatz zu anderen Konservierungsflüssigkeiten, in denen der Strukturzerfall und Zelltod viel rascher eintritt. Nun zeigt uns die serologische Untersuchung immer wieder, wie verschieden der pathologische Liquor zusammengesetzt ist. Am deutlichsten erkennt man die Unterschiede, wenn man die Befunde der einzelnen Krankheiten miteinander vergleicht. Aber auch schon bei ein und demselben Leiden ist die Cerebrospinalflüssigkeit von Fall zu Fall anders beschaffen; es sei in diesem Zusammenhang nur an die wechselnden Globulin- und Albuminwerte bei der Paralyse erinnert. Wenn man bereits in der Zusammensetzung eines verhältnismäßig gut meßbaren Körpers wie des Eiweißes starke Unterschiede sieht, darf man wohl bestimmt damit rechnen, daß die zahlreichen anderen teils bekannten, teils unbekannten und gar nicht greifbaren physikalischen Verhältnisse und chemischen Liquorbestandteile (Ionenkonzentration, osmotische Verhältnisse usw.) von Fall zu Fall in Quantität und Qualität erst recht voneinander abweichen werden. *Wir halten es daher für möglich, daß der schon bei gleichen Erkrankungen verschieden zusammengesetzte pathologische Liquor das eine Mal ein günstiges chemisch-physikalisches Milieu für das Leben der Zellen darstellt, das andere Mal dagegen zur*

Konservierung morphologischer Elemente ungeeignet ist. Zwischen beiden Extremen würden dann alle Übergänge denkbar sein.

Bei unseren Ausführungen haben wir folgenden Punkt noch gar nicht berücksichtigt: Bei *entzündlichen* Erkrankungen des Hirn-, Rückenmarkes enthält der Liquor höchstwahrscheinlich aus dem Zentralnervensystem übergetretene infektiös-toxische Stoffe, die vielleicht auch einen schädigenden Einfluß auf die Zellen ausüben können.

Auch an etwas Anderes muß noch gedacht werden: Die Entzündungszellen, die wir in den histologischen Präparaten verschiedenartiger Erkrankungen sehen, haben im allgemeinen eine große morphologische Ähnlichkeit¹. Man glaubt daher, daß es sich um untereinander *gleiche* Zellen handelt. Auf der anderen Seite wissen wir jedoch, daß die schädigende Wirkung der entzündungserregenden Noxen von Erkrankung zu Erkrankung quantitativ und qualitativ wechselnd ist. Die Zellen werden daher höchstwahrscheinlich schon im Gewebsverbande in ihren vitalen Eigenschaften mehr oder weniger stark geschädigt werden und infolgedessen im Moment, wo sie in den Liquor übertreten, eine verschieden schnelle Neigung zu degenerativem Zerfall besitzen.

Unsere persönlichen Auffassungen stehen mit den in der Literatur vertretenen Ansichten zum Teil in Widerspruch. So wurde beispielsweise behauptet, daß sich die Zellen im Liquor „wohlfühlten“ (*Rehm*), und daß dieser eine spezifische Flüssigkeit für sie darstelle. Man hatte aus Kernteilungsfiguren in einzelnen Präparaten diesen Schluß gezogen und sogar behauptet, daß sich die Zellen manchmal noch im Liquor teilen. Wir werden noch sehen, daß man derartige Befunde auch ganz anders deuten kann und glauben, daß es sich um Zellen handelt, die gerade im Moment der Teilung ausgeschwemmt wurden.

Der wiederholt angestellte Vergleich zwischen Blut- und Liquorzellen ist unseres Erachtens unzweckmäßig. Die Blutzelle stellt physiologisch etwas ganz anderes dar. Man kann das Blut als ein flüssiges Gewebe auffassen, in dem jede einzelne Zelle schon normalerweise ähnlich der Amöbe ein in hohem Maße selbständiges Dasein führt und daher auch unter pathologischen Verhältnissen ganz andere Lebensbedingungen für sich beanspruchen wird als die dem Bindegewebe entstammende und in die Cerebrospinalflüssigkeit abgeschwemmte Entzündungszelle. Diese ist in ihren Lebensbedingungen, speziell in der Ernährung auf den Zusammenhang mit ihrem Mutterboden, also den Gewebsverband mit seiner Blut-Lymphzirkulation, angewiesen. Hieraus dürfte sich wohl erklären, warum sich die Blutzellen auch unter ungünstigen nicht physiologischen Bedingungen, beispielsweise außerhalb des Körpers, viel länger als die Liquorzellen konservieren lassen und lebensfähig bleiben. Wir bekamen von im Liquor aufgeschwemmten Blut oft noch nach 48 Stunden tadellos gefärbte Präparate, in denen die meisten Zellen gut erhalten

¹ Auf Ausnahmen wurde besonders von *Spielmeyer* und *Klarfeld* hingewiesen.

waren und konnten auch in mehreren Versuchsreihen zeigen, daß es dabei ziemlich gleichgültig ist, ob man das Blut im Liquor, physiologischer Kochsalz- oder Ringerlösung aufschwemmt; auch sah man keinen Unterschied bei der Anwendung von Liquores verschiedenartiger Krankheiten.

Kafka bekam bei seinen Untersuchungen ähnliche Ergebnisse wie wir. Er teilte schon 1910 mit, daß sich die Zellen chronischer Entzündungen (Lues, Paralyse) im allgemeinen viel schlechter färben als die akuter Erkrankungen und nahm an, daß sich die Zellen im Liquor verändern und darin zugrunde gehen. Der Schlußfolgerung *Kafkas*, daß die Zellen akuter Prozesse in sich stabiler und widerstandsfähiger seien als die chronischer Entzündungen, sowie seiner Auffassung, daß die Ursache des Absterbens *nur* an der Zelle und nicht am Liquor liegen soll, möchten wir uns jedoch nicht anschließen. Wir glauben vielmehr, daß die verschiedenen von uns angeführten Faktoren, das Alter vielleicht an der Spitze, die Unterschiede in den Befunden bedingen. Den Zellen *selbst* bei akuten und chronischen Leiden wechselnde biologische Eigenschaften im Sinne verschieden starker Labilität zuzuschreiben, halten wir zum mindesten für unnötig, obwohl wir gern zugeben wollen, daß sich das eine wie das andere nicht streng beweisen läßt. Im Gegensatz zu *Kafka* suchte *Pappenheim* ein Lympho- bzw. Leukotoxin in der Cerebrospinalflüssigkeit für die Degeneration verantwortlich zu machen. Sein Vorhandensein oder Nichtvorhandensein läßt sich ebenfalls nicht sicher beweisen.

Es ist vielleicht nicht uninteressant in diesem Zusammenhang auf neuere Beobachtungen von *Speransky* und *Rivela Greco* hinzuweisen. Sie glauben im aktiven Liquor einen Körper gefunden zu haben, welcher Nervensubstanz aufzulösen vermag und durch Inaktivieren unwirksam gemacht werden kann. Sollten weitere Untersuchungen zeigen, daß die Cerebrospinalflüssigkeit tatsächlich ein derartiges Agens enthält, so wäre es unseres Erachtens sehr wohl denkbar, daß auch die Liquorzellen hierdurch ungünstig beeinflusst werden. Im Moment halten wir eine genaue Klärung derartiger Einzelfragen nicht für so wichtig, da uns in der Hauptsache daran liegt zu zeigen, wie verwickelt die Probleme sind, und daß es sich bei ihrer Lösung und Analyse niemals um ein Entweder-oder, sondern wahrscheinlich nur um ein Sowohl als auch handeln kann.

Rotstadt sprach sich bei den diesbezüglichen Fragen in unserem Sinne aus. *Szésci* behauptete dagegen, bei geeigneter Fixierung und Färbung *stets* gute Bilder bekommen zu haben. Aus seinen Untersuchungen zog er den Schluß, daß es im Liquor überhaupt nicht zum Absterben von Zellen kommt und meinte, daß man den Ausdruck „Degeneration“ höchstens dann gebrauchen dürfe, wenn man damit künstliche, während der Herstellung der Präparate entstandene Strukturveränderungen der Liquorzellen kennzeichnen wolle. Das hätte unseres Erachtens zur Folge, daß es im Verlauf *jeder* entzündlichen Erkrankung des Zentralnervensystems allmählich zu ganz erheblichen Zellansammlungen in der Cerebrospinal-

flüssigkeit kommen müßte; ein Gedankengang, der den biologischen Gesetzen und der pathologisch-physiologischen Überlegung widerspricht.

Kafka betonte mit Recht immer wieder, daß man die Zellen *sofort* nach der Punktion untersuchen soll. Auch wir hielten uns an diese Regel, trotzdem wir zeigen konnten, daß man im allgemeinen von Liquores, welche *unmittelbar* und erst 2, 4 und 6 Stunden nach der Entnahme verarbeitet wurden, Bilder bekommt, die sich qualitativ wenig oder gar nicht voneinander unterscheiden. In seltenen Fällen fertigten wir sogar noch 24 und 48 Stunden nach der Punktion Schnittpräparate an, in denen die Zellen ganz kräftig gefärbt und in ihren Konturen immerhin noch so weit erhalten waren, daß man sie differenzieren konnte. *Szésci* kam in diesem Punkt zu ähnlichen Ergebnissen wie wir.

Die Frage, ob sich die Liquorzellen gut färben lassen oder nicht, ist unseres Erachtens im Moment der Punktion schon weitgehend entschieden und hängt von den mannigfachen Einflüssen ab, denen die Zellen bereits im Körper ausgesetzt waren.

Kafka äußerte die Ansicht, daß man für jeden Liquor eigentlich erst die richtige Farbkonzentration und Färbungszeit ausprobieren müßte, betonte aber gleichzeitig, daß sich eine derartige Forderung praktisch nicht durchführen läßt. Auch wir konnten immer wieder zeigen, wie sehr es bei der Herstellung der Präparate auf die Kenntnis der feineren technischen Einzelheiten ankommt, und wie verschieden die Färbungszeiten sind. Aber ob wirklich einmal einige Sekunden länger oder kürzer gefärbt wird, ist für das Gelingen der Färbung doch lange nicht so ausschlaggebend wie der Zustand, in dem sich die Zellen im Moment der Punktion befinden; und dieser läßt sich leider nicht beeinflussen. Etwas anderes ist es natürlich, ob man eventuell durch geeignete Fixierungsmethoden weiteren Zellveränderungen während der Herstellung der Präparate vorbeugen kann.

Ob sich die Liquorzellen im Körper länger frisch halten als in der Cerebrospinalflüssigkeit nach der Entnahme, ist kaum mit Sicherheit zu entscheiden, wenn auch sehr wahrscheinlich. Im allgemeinen hatten wir bei unseren Untersuchungen gleich anderen Autoren den Eindruck, daß das der Fall ist.

Nach *Pappenheim* soll die „geänderte Färbbarkeit“ der Liquorzellen durch einen relativen Mangel an Substanzen bedingt sein, die dem Blutplasma, dem Ochsen Serum und dem Hühnereiweiß gemeinsam sind und vielleicht irgendwelche Eiweißkörper darstellen. *Pappenheim* versteht unter „geänderter Färbbarkeit“ die Avidität der Zellen zum Farbstoff. Bevor wir darauf näher eingehen, möchten wir noch betonen, daß man zwischen der Schnelligkeit, mit der die Zellen den Farbstoff annehmen und der Qualität der Färbungen, die sich in plastischem Hervortreten der einzelnen Zellstrukturen, kurz in der Differenzierung, ausdrückt, unterscheiden muß. Unter Avidität verstehen wir nur die zuerst erwähnte

Eigenschaft. Schon *Szésci* wies immer wieder auf die Farbgiere der Liquorzellen hin, welche zweifellos in deutlichem Gegensatz zu der viel schwächeren Farbavidität der Blutzellen steht. Er läßt jedoch die Frage dabei offen, ob man aus diesem Verhalten sichere Rückschlüsse auf die Vitalität der Liquorzellen ziehen kann. Auch *Pappenheim* hat mit „geänderter Färbbarkeit“ hauptsächlich diese Farbgiere gemeint. Unseres Erachtens liegen die Dinge komplizierter, als diese beiden Autoren annahmen. Bei Anwendung der Ausstrichmethoden fiel auch uns immer wieder die starke Farbavidität der Liquorzellen auf. Wir zeigten im ersten Teil der Arbeit, daß die Präparate häufig schon bei *schnellem Übergießen* mit *unverdünnter Leishman-Lösung stark überfärbt* waren. Wir überlegten uns, welche Punkte dabei eventuell eine Rolle spielen könnten und dachten unter anderem an die Möglichkeiten, daß es sich um ein Zeichen der *Zelldegeneration* oder um eine spezifische Eigenschaft von *Entzündungszellen* handeln könnte. Um der Frage näher zu kommen, untersuchten wir noch einmal Liquorzellen eines Kranken, bei dem wenige Stunden vor der Punktion eine aseptische Meningitis durch endolumbale Injektion steriler Bouillon erzeugt worden war. Die hochgradige Pleocytose konnte nur aus *ganz jungen Entzündungszellen* bestehen. Wir färbten im Ausstrich und zwar sofort, wie auch erst 6, 12 und 24 Stunden nach der Liquorentnahme mit folgenden drei Modifikationen der *Leishman-Methode*: 40 Sek., 10 Sek., schnelles Übergießen mit der unverdünnten Lösung. Dabei stellten wir fest, daß *sämtliche Präparate schon bei schnellem Übergießen gleichmäßig stark überfärbt* waren. Die unter ähnlichen Versuchsbedingungen mit anderen Liquores ausgeführten Vergleichsuntersuchungen gaben dieselben Resultate. Andererseits färbten sich *ältere Zellen chronisch* entzündlicher Hirn-, Rückenmarkserkrankungen (Neurolues usw.) bei gleicher Untersuchungstechnik oft genau so dunkel wie diese jungen Gebilde.

Wir machten auch noch Versuche mit künstlich in Liquor aufgeschwemmtem Blut (Färben sofort, 6, 12, 24, 48 und 72 Stunden nach der Vermischung mit den drei *Leishman-Methoden*). Dabei sah man allerdings in den Präparaten nach 48 und 72 Stunden im Gegensatz zu den Bildern nach 0 und 6 Stunden an einigen Zellen eine Zunahme der Farbavidität. Diese Ergebnisse sind jedoch für unsere Fragestellung kaum zu verwerten: Erstens waren sie nicht eindeutig genug, und zweitens kann man aus bestimmten biologischen Überlegungen heraus die Blutzellen überhaupt nicht ohne weiteres mit den morphologischen Bestandteilen des Liquor vergleichen.

Die Resultate machten es uns unwahrscheinlich, daß das Alter bei der Farbgiere der Liquorzellen eine nennenswerte Rolle spielt; sie brachten uns jedoch in der Frage, ob es sich möglicherweise um eine allgemeine Eigenschaft *aller Entzündungszellen* handelt, nicht weiter. Um diesen Punkt zu klären, untersuchten wir wiederholt ganz frischen blutfreien

Eiter verschiedener Herkunft mit den gleichen drei Modifikationen der *Leishman-Methode*. *Die Bilder wurden regelmäßig viel zu blaß.*

Aus unseren Betrachtungen zogen wir kurz zusammengefaßt folgende Schlüsse: Die häufig beobachtete Farbgier der Liquorzellen, die mit der Feinheit der Differenzierung nichts zu tun hat und dieser nicht parallel geht, läßt sich nicht mit dem Alter der Zellen in einen ursächlichen Zusammenhang bringen. Wir sahen bei unseren Untersuchungen, daß *junge* wie *alte* Liquorzellen die gleiche Farbgier besitzen können. Daß es sich auch nicht um eine spezifische Eigenschaft *aller Entzündungszellen* handelt, beweisen unsere mit Eiter verschiedener Herkunft angestellten Vergleichsuntersuchungen. Die Ausstriche waren alle *unterfärbt*, während wir bei den Liquoruntersuchungen bakterieller Meningitiden (wir nennen gerade diese Erkrankungen, um einen passenden Vergleich mit Eiterungen anderer Organe zu bringen) manchmal vollkommen *überfärbte* Präparate erhielten. Wenn man annehmen will, daß die „geänderte Färbbarkeit“ eine ganz spezielle Eigenschaft der Liquorzellen ist, also nur ihnen zukommt, so müßte man sich auf den Standpunkt stellen, daß diese andere biologische Eigenschaften haben als die Entzündungszellen des übrigen Organismus. Zu einer derartigen Auffassung können wir uns jedoch nicht entschließen.

Wie wenig Farbavidität und Güte der Differenzierung einander parallel gehen, sahen wir daran, daß sogar im gleichen Präparat Zellen von gleich gesteigerter Farbgier teils gute, teils schlechte Strukturzeichnungen besitzen konnten, während die Liquorzellen anderer Kranker gut oder schlecht differenziert waren, trotzdem sie sich selbst bei der Anwendung langer Färbungszeiten, wie sie sonst nur in der Hämatologie üblich sind, noch nicht dunkel genug gefärbt hatten. Die Ergebnisse werden noch verwirrender, wenn wir bedenken, daß auch die Zellen *akut* eitriger Meningitiden im Gegensatz zu den erwähnten Überfärbungen in *vereinzelt* Fällen selbst bei 40 Sek. langem Einwirkenlassen der unverdünnten *Leishman-Lösung* noch zu blaß waren.

Mir persönlich bleibt es unklar, welches der eigentliche Grund der Widersprüche in den Untersuchungsergebnissen ist. Übrigens fällt die starke Farbavidität nur bei Untersuchungen im Ausstrichpräparat und nicht bei der histologischen Methode auf. Der Unterschied kommt höchstwahrscheinlich dadurch zustande, daß die Celloidinschnitte vor der Eindeckung in Canadabalsam so lange in Alkohol differenziert werden, bis sie den gewünschten Farbton angenommen haben, während ein nachträgliches Differenzieren bei den Ausstrichen nicht stattfindet.

Berücksichtigen wir, daß die meisten Liquorzellen aus perivaskulären und leptomeningitischen Infiltraten ausgeschwemmte Entzündungszellen sind ¹, und daß man bei histopathologischen Untersuchungen des

¹ Einzelheiten über diesen Punkt siehe im zweiten Teil der Arbeit S. 566—567 und 569.

Zentralnervensystems das Hirn-, Rückenmarksgewebe nebst den darin enthaltenen Entzündungs- und Blutzellen im allgemeinen gleich gut gefärbt bekommt, so ist es eigentlich recht auffallend, daß man sogar mit der histologischen Methode¹ bei der Untersuchung der Liquorzellen so verschiedene Ergebnisse erzielt².

Aus diesem Grunde fragten wir uns immer wieder, ob die Güte der Färbungen vielleicht durch den Liquor *selbst* irgendwie mitbeeinflußt wird. Auf ähnliche Gedanken war *Pappenheim* bei seinen Untersuchungen scheinbar auch gekommen; wenigstens glaubte er, die Färbungen dadurch günstiger gestalten zu können, daß er dem Liquor vor dem Trocknen etwas Hühnereiweißlösung zusetzte. *Ravaut* verfuhr ganz ähnlich, nur nahm er Blutserum statt Hühnereiweiß, kam jedoch bei diesem Vorgehen zu schlechten Resultaten.

Wir könnten uns immerhin vorstellen, daß beispielsweise das von Fall zu Fall verschieden zusammengesetzte Eiweiß der Cerebrospinalflüssigkeit das Eindringen der Farblösungen in die Zellen durch kolloidchemische Vorgänge (Bildung einer Schutzhülle und Ähnliches) das eine Mal ungünstig, das andere Mal günstig beeinflusst, so daß sich Zellen von *gleicher* Qualität und *gleichen* vitalen Eigenschaften im einen Liquor besser färben können als im anderen. Aus diesen Überlegungen heraus versuchten wir bei der *Alzheimer*-Methode durch *künstliche Zusätze* zum Liquor die Färbungen zu verbessern und zu gleichmäßigeren Resultaten zu kommen. Wir verarbeiteten die zu Vergleichsuntersuchungen stets auf mehrere Portionen verteilten Liquores, nachdem wir ihnen wechselnde Eiweißmengen (1, 2, 3 Tropfen bis zu 1 ccm) zugesetzt hatten, und zwar nahmen wir sowohl Blutserum verschiedener Patienten als auch Hühnereiweiß. Bei diesem Vorgehen veränderte sich weder die Güte der Färbungen noch die Farbavidität, denn die Liquorzellen *eines* Kranken färbten sich durch künstliche Zusätze unbeeinflußt stets gleich gut oder gleich schlecht. Ferner untersuchten wir, ob sich die Zellen besser darstellen lassen, wenn man die Wasserstoffionenkonzentration der Cerebrospinalflüssigkeit ändert. Zu dem Zweck gaben wir verschieden starke Phosphatpuffer zum Liquor, ohne zu verwertbaren Resultaten zu kommen. Bei der komplizierten Zusammensetzung der Cerebrospinalflüssigkeit sind derartige Untersuchungen natürlich als durchaus primitiv anzusehen. *Negative* Versuchsergebnisse können wenigstens nicht mit Sicherheit entscheiden, ob der Liquor die Güte der Färbungen in dem erwähnten Sinn beeinflussen kann oder nicht.

Wenn wir die Frage auch nicht lösen konnten, so glauben wir trotzdem auf Grund unserer sonstigen Beobachtungen, daß die wechselnde Zusammensetzung des Liquors für die Güte der Färbbarkeit, die, wie

¹ Wir erwähnen wieder das *Alzheimer*-Verfahren, da es als einziges einen Vergleich mit Gewebsschnitten erlaubt.

² Einzelheiten siehe im ersten Teil der Arbeit.

nochmals betont sei, nicht mit der Farbavidität identisch ist, keine nennenswerte Bedeutung hat. Viele Zellen, die sich im histologischen Schnitt schlecht färbten, zeigten auch in ihren Strukturen deutliche Zeichen degenerativen Zerfalles, während Zellen mit kräftigen Farbtönen meistens auch sonst einen gut erhaltenen, gesunden Eindruck machten. In diesem Zusammenhang ist es besonders beachtenswert, daß jedes Präparat, das vorwiegend schlecht gefärbte Zellen enthielt, auch stets einige gut gefärbte Gebilde aufwies und umgekehrt. Wollte man der Zusammensetzung der Cerebrospinalflüssigkeit für das Gelingen der Färbungen eine ursächliche Bedeutung beimessen, so müßten unseres Erachtens *alle* Zellen aus demselben Liquor die Farbe gleich gut oder gleich schlecht annehmen, und es wäre nicht einzusehen, warum sich in jedem Präparat einzelne anders verhalten als die Mehrzahl. Wir glauben daher, daß zum mindesten die Qualität der Färbungen im wesentlichen von der Vitalität der *Zellen* abhängt und höchstens in geringem Maße von ihrer Umgebung, dem Liquor, mitbeeinflusst wird.

Szésci betonte, daß die Liquorzellen nicht nur andere mikroskopische und tinktorielle Eigenschaften, sondern auch eine viel größere *Empfindlichkeit* als die Blutzellen besitzen. Auch wir konnten bei unseren Untersuchungen immer wieder beobachten, daß die Liquorzellen in der Tat außerordentlich *labile* Gebilde sind. Vom Alter hängt diese Empfindlichkeit scheinbar nicht ab, wie folgende Versuche zeigten: Wir untersuchten Zellen aus den letzten Liquorportionen encephalographierter Kranker, sowie aus dem Liquor des Paralytikers, bei dem wir durch endolumbale Injektion steriler Bouillon eine aseptische Meningitis erzeugt hatten. In den nach *Leishman* gefärbten Ausstrichen, die fast nur junge Zellen enthielten, sah man Kunstprodukte der verschiedensten Art, von denen wir einige in den Abb. 1—5 wiedergegeben haben. Ganz ähnliche Strukturveränderungen zeigten jedoch die Liquorzellen *chronisch* entzündlicher Hirn-Rückenmarkserkrankungen im Ausstrichpräparate auch. Die Bildung von Kunstprodukten ließ sich selbst durch noch so vorsichtige Technik nicht vermeiden, und es ist daher anzunehmen, daß wenigstens ein Teil der in den Ausstrichen angetroffenen Veränderungen während der Herstellung, also *künstlich* entsteht und als Degenerations- und Zellzerfallsprodukt im *engeren* Sinn nicht angesehen werden darf. Für diese Auffassung sprechen auch die bereits erwähnten Beobachtungen, daß man die gleichen Veränderungen sowohl bei der Untersuchung *junger* wie *alter* Zellen finden kann, und daß man in den mit der *histologischen* Methode hergestellten Vergleichsbildern ähnlich deformierte Gebilde kaum je sieht.

Die Zerfallserscheinungen und strukturellen Veränderungen der Liquorzellen, die man in den Schnittpräparaten antrifft, sind wohl stets die Folge einer *echten* Zelldegeneration. *Rehm*, einem der besten Kenner der histologischen Methode, hatte man den Einwand gemacht, daß es sich

bei den Formen, die er schon in seiner ersten Arbeit vom Jahre 1909 als geschwänzte Zellen (Abb. 47—53) (siehe Tafel) bezeichnete, um durch die Technik entstandene Kunstprodukte handele (*Rotstadt*). In der Beurteilung dieser Frage möchten wir uns im großen und ganzen *Rehm* anschließen. Er sieht die geschwänzten Zellen, die er auch im normalen Liquor beobachtete, im Gegensatz zu seiner früheren Auffassung, heute nicht mehr als einen besonderen Typ an, sondern glaubt, daß es Elemente sind, welche das Gewebe erst vor kurzem durchwandert und ihre ursprüngliche Form noch nicht wieder angenommen haben. Dagegen scheint auch uns die Annahme gekünstelt, daß es sich um Zellen handelt, auf die der Liquor formverändernd eingewirkt hat. Wir betonten zwar, daß wir es für durchaus möglich halten, daß der Liquor selbst strukturverändernde Einflüsse auf die Zellen ausüben kann; derartige Bildungen sehen aber ganz anders aus als die „geschwänzten“ Formen. Diese zeigen, ein Punkt, auf den *Rehm* ebenfalls aufmerksam machte, außer der Schwänzung des Protoplasmas und eventuell auch des Kernes keine weiteren Formveränderungen, sondern sind meistens sogar schön gefärbte und in ihren Strukturen gut erhaltene Zellen. Es ist aus der allgemeinen Histopathologie bekannt, daß sich Zellen jeder Art durch Änderung ihrer äußeren Formen den momentanen örtlichen Gewebsverhältnissen in der mannigfaltigsten Weise anpassen können. Ihre Form und Gestalt ist somit von den räumlichen Verhältnissen, in denen sie sich befinden, weitgehend abhängig. Dort, wo sich Zellen in dichter Lagerung den umgebenden Gewebsstrukturen „unbequemen“ müssen, sind sie oft polyedrisch gestaltet. Ihre Abhängigkeit vom Raum und ihre Anpassung aneinander zeigen am besten im Längsschnitt getroffene kleinere Gefäße, deren Adventitia oft dicht mit Zellen austapeziert ist (s. Abb. 46)¹ (siehe Tafel). Manche sind lang ausgezogen, und wo sie in Lymphräumen, Capillaren und Präcapillaren liegen, sieht man oft außerordentlich langgestreckte Gebilde mit stäbchenförmigen Kernen, die in dem schmalen Raum ganz zusammengepreßt erscheinen (*Spielmeyer*).

Berücksichtigen wir nun, daß ein großer Teil der Liquorzellen aus adventitiellen Gefäßinfiltraten stammt², so ist es naheliegend, die Schwänzung der Zellen als eine Formveränderung anzusehen, welche bereits im Gewebe durch Anpassung an die räumlichen Verhältnisse entstanden ist. Wenn diese Auffassung stimmt, so würde der Punkt unseres Erachtens viel eher die Güte der *Alzheimer*-Methode als das Gegenteil beweisen. Gegen die Annahme, daß die geschwänzten Zellen Kunstprodukte sein könnten, spricht ferner, daß man auch in den mit ganz anderer Technik hergestellten Ausstrichpräparaten gar nicht selten

¹ Aus *Spielmeyer*: Histopathologie des Nervensystems. Berlin: Julius Springer 1922.

² S. S. 566—567 u. 569.

die gleichen Formveränderungen sieht und zweitens, daß manche Celloidinschnitte keine einzige geschwänzte Zelle enthalten. Auch um Alterserscheinungen kann es sich kaum handeln, denn man findet in den erst 12, 24 und 48 Stunden nach der Punktion untersuchten Liquores oft weniger geschwänzte Zellen als in den Präparaten, die sofort nach der Entnahme angefertigt werden. Ganz abzulehnen braucht man die Möglichkeit deswegen nicht, daß die eine oder andere Zelle auch einmal künstlich deformiert werden kann und dabei eine geschwänzte Form annimmt. Wir haben bei der *histologischen* Untersuchung von unverdünntem Blut und vom Blut, das in Liquor aufgeschwemmt wurde, ab und zu eine geschwänzte Form gesehen. Man vergleiche die Ähnlichkeit zwischen den Abb. 47—52 und 53.

Da die langausgezogenen Zellen nach der Ansicht *Rehms*, der wir uns anschließen, keine besondere Zellart sind, darf man erwarten, daß die verschiedensten Formen, ganz einerlei ob Lymphocyt, Plasmazelle oder Histocyt, unter den genannten Voraussetzungen eine Schwänzung annehmen können (Abb. 47—52) (siehe Tafel); eine Überlegung, welche sich mit unseren praktischen Erfahrungen deckt (s. auch bei *Rehm*).

Die im Ausstrich immer wieder beobachtete *Labilität* der Liquorzellen drängte auch uns die Frage auf, ob man die Zellen nicht fixieren kann, wenn man dem Liquor bestimmte Substanzen zusetzt. *Pappenheim* und *Forster* gaben Serum zum Liquor. Dieses soll erstens als Klebstoff dienen und zweitens als gutes Fixationsmittel wirken. Wir versuchten die Methode *Forsters* mit und ohne Zusatz von Eiweiß und überzeugten uns davon, daß man im allgemeinen mit Serum bessere Präparate bekommt.

Fischer (1906) gab sofort nach der Punktion 3 Tropfen 5% Formalin zum Liquor (3 ccm). Anschließend fixierte er die Ausstriche auf der *Ehrlichschen* Kupferplatte bei 120° C und färbte mit Hämatoxylineosin. Wir hatten nicht den Eindruck, daß das Verfahren besondere Vorteile bietet. *Szésci* arbeitete mit Formalindämpfen statt mit Formol. In der Anwendung dieser Methode haben wir keine Erfahrungen. Dagegen versuchten wir, die Zellen noch in anderer Weise zu härten, und zwar gaben wir gleich nach der Punktion 1—2 Tropfen 2% Osmiumsäure zum Liquor. In den mit der *May-Grünwald-Giemsa*-Methode gefärbten Ausstrichen waren die Zellen im allgemeinen tatsächlich besser erhalten als in den ohne Osmiumsäurezusatz hergestellten Vergleichspräparaten. Die Bildung von Kunstprodukten ließ sich jedoch keineswegs ganz vermeiden, denn man sah immer noch viele deformierte Zellen. Wir hatten den Eindruck, daß hauptsächlich die Lymphocyten durch die Osmiumsäure fixiert werden und dann durch die Herstellung des Präparates weniger leiden. So sahen wir die Lymphocyten in einigen Ausstrichen als geplatzt und zerflossene Kunstprodukte dargestellt, während dieselbe Zellart in den Vergleichspräparaten mit Osmiumsäure wesentlich besser erhalten war. Die Bilder waren aber trotzdem noch lange nicht gut genug, um eine

feinere Zelldifferenzierung zu ermöglichen. Bei der histologischen Methode darf man keine Osmiumsäure zusetzen, da man sonst verschleierte Präparate bekommt.

Nachdem wir bisher immer nur über die *positiven* Seiten der *Alzheimer-Methode* gesprochen haben, müssen wir zum Schluß dieses Kapitels noch kurz auf die *negativen Eigenschaften* dieses Verfahrens eingehen. Wenn man Blut in Celloidin einbettet und die Bilder mit gewöhnlichen Blutausstrichen vergleicht, so sieht man, daß die Zellen durch die Behandlung mit Alkohol stark schrumpfen. Das wäre an und für sich nicht so schlimm, wenn dieses Geschehen nur zu einer gleichmäßigen Verkleinerung der Zellen führte. Nun haben wir aber den Eindruck gewonnen, daß es nebenbei auch noch zu Veränderungen in den feineren Strukturen kommen kann. Es scheint, daß besonders die differential-diagnostisch so wichtige Anordnung des Chromatins künstlich verändert werden kann. So sahen wir in *histologischen* Blutbildern beispielsweise Lymphocyten, deren Chromatinanordnung dem typischen Radspeichenbau der Plasmazelle entsprach. Wir brauchen wohl nicht näher auseinanderzusetzen, welche Fehler bei der Differenzierung der Liquorzellen dadurch entstehen können.

Können wir die einzelnen Zellen so sicher voneinander unterscheiden, daß eine exakte Differenzierung ihrer Art und Herkunft jederzeit möglich ist? Es liegt nicht in unserer Absicht, im Rahmen dieser Arbeit eine ausführliche differentialdiagnostische Würdigung aller Zellarten zu bringen, die bei den verschiedenen organischen Krankheiten des Zentralnervensystems im Liquor angetroffen werden. Verschiedene Punkte, welche diese Fragestellung berühren, haben wir schon im letzten Kapitel mitbesprochen. An dieser Stelle wollen wir nun noch einmal am Beispiel der Plasmazelle kurz zeigen, wie sehr sich Liquorzellen verändern können, und welche großen Schwierigkeiten dem Versuch einer exakten Zelldifferenzierung hierdurch erwachsen (Abb. 54—60) (siehe Tafel). Wir konnten bei unseren „histologischen“ Untersuchungen immer wieder beobachten, daß besonders die größeren Elemente der Cerebrospinalflüssigkeit (Plasmazellen, Histiocyten) im Gegensatz zu den gleichen Formen des Gewebsbildes oft auffallend große Kerne im Verhältnis zur Gesamtgröße der Zelle besitzen (Abb. 56—58 und 60) (siehe Tafel). Wodurch derartige Bilder zustande kommen, ist uns nicht ganz klar. Vielleicht quillt der Kern unter dem Einfluß des Liquors manchmal stärker als das Plasma, so daß sich das Größenverhältnis des Zelleibes zum Kern zu dessen Gunsten verschiebt. Gleichzeitig sahen die Kerne derartig veränderter Zellen auch viel heller als sonst aus, und zwar höchstwahrscheinlich dadurch, daß sich die gleiche Chromatinmenge auf einen größeren Raum verteilt. Nun kommt es aber scheinbar nicht nur zu Veränderungen der Chromatindichte, sondern gleichzeitig auch zu Störungen in der Anordnung der Chromatinsubstanz. Schon *Rehm* stellte im Jahre 1909 fest, daß die Plasmazellen des Liquors

nicht immer die Kennzeichen besitzen, die für diese Zellart als charakteristisch angegeben werden. Diese bestehen außer in der Zellgröße in der exzentrischen Lage des intensiv gefärbten Kernes, dessen Chromatin eine deutlich radiäre radspeichenförmige Anordnung zeigt, während der metachromatisch gefärbte Zelleib ein helles Endoplasma besitzt. Wir glauben, daß die in den Abb. 54—60 wiedergegebenen Formen echte Plasmazellen sind und stützen unsere Annahme auf die tief dunkelrote Anfärbung des Protoplasmas durch Methylgrün-Pyronin (Abb. 54—58) (siehe Tafel). Derartige Formen fanden wir vorwiegend in den Liquores progressiver Paralyse. Normalerweise pflegt der exzentrisch gelegene Kern kleiner als der Zelleib zu sein, oder ihn zum mindestens an Größe nicht zu übertreffen. Die Zellen der Abb. 54, 55 und 59 machen unseres Erachtens einen noch gut erhaltenen Eindruck. Dagegen sehen wir in den Abb. 56, 57 und 60, wie die beträchtlich vergrößerten Kerne, welche jede diagnostisch verwertbare Chromatinzeichnung vermissen lassen, den größten Teil des ganzen Zellvolumens eingenommen haben. Von den charakteristischen Merkmalen der Plasmazelle ist kaum mehr etwas übrig geblieben, und man kann derartige Gebilde nur noch auf Grund des dunkelrot gefärbten Protoplasmasaumes als Plasmazellen wiedererkennen. In manchen Paralyseliquores kann man in einer lückenlosen Entwicklungsreihe alle Übergangsstadien von der typischen Plasmazelle bis zu großen Formen, die geblähte Kerne enthalten, finden. Ab und zu sieht man, wie derart veränderte Zellen die ursprünglich radspeichenförmige Anordnung des Chromatins noch angedeutet erkennen lassen (Abb. 58) (siehe Tafel); ein Beweis dafür, daß es sich auch wirklich um Plasmazellen handelt.

Die gleichen Veränderungen sieht man auch an anderen Arten. Wir beobachteten sie besonders häufig an den großen mononucleären Formen, und es ist wohl ohne weiteres verständlich, daß ein derartiges Geschehen zu erheblichen diagnostischen Schwierigkeiten führen muß. Wenn ein Liquor beispielsweise Plasmazellen enthält, welche weder die typisch exzentrische Lage des Kernes noch die intensive Anfärbung des radspeichenförmig angeordneten Chromatins mehr besitzen, so wird man sie höchstens dann noch richtig diagnostizieren können, wenn sich der Zelleib mit Methylgrün-Pyronin dunkelrot färbt. Färbt sich das Plasma im histologischen Schnitt mehr rosa (Färbungstypus II, Abb. 39) (siehe Tafel), so fällt auch dieses Kennzeichen fort, und wir wüßten nicht, woran man die Art einer so veränderten Zelle noch feststellen sollte.

Man geht unseres Erachtens überhaupt von falschen Voraussetzungen aus, wenn man erwartet, daß man auch in gut gelungenen histologischen Präparaten *jeder* Liquorzelle ihre Art und Herkunft ansehen kann. Zu dieser Ansicht führte uns auch folgende Überlegung: Wenn der Histopathologe ein entzündetes Gewebe im Mikroskop untersucht, wird er

beispielsweise bei der Beurteilung der Gefäßinfiltrate stets das *Gesamtbild* im Auge behalten und je nach dem Überwiegen bestimmter Zellformen von mehr lymphocytären oder plasmacellulären Infiltraten sprechen; diagnostisch ausschlaggebend wird der Nachweis einer größeren Anzahl *typischer* Zellformen sein. Dagegen würde der Untersucher sofort auf große Schwierigkeiten stoßen, wenn er bei *jeder* Zelle Art und Herkunft genau bestimmen sollte. Die Gründe sind leicht verständlich. Wir brauchen uns, um beim Beispiel der Plasmazellen zu bleiben, bloß daran zu erinnern, daß man diese Zellen nach der heute in der allgemeinen Pathologie meist vertretenen Ansicht als Umwandlungsformen der Lymphocyten ansieht, welche sich bilden, wenn bestimmte biologische Reize auf die weissen Blutkörperchen einwirken. Hieraus folgt, daß die verschiedensten Übergangsstadien zwischen Plasmazellen und Lymphocyten vorkommen werden und in jedem entsprechend infiltrierten Gewebe in wechselnden Mengen zu finden sein müssen. Dabei wird es oft auf die persönliche Ansicht ankommen, ob man bei den verschiedenen Zwischenformen noch von Lymphocyten oder bereits von Plasmazellen sprechen will. Berücksichtigen wir ferner, daß gerade Plasmazellen oft schon im Gewebe degenerative Veränderungen wie Kernfragmentierungen, Halbmondbildungen, Kernwandsprossungen, Pyknoten, retikuläre und cystische Protoplasmaumwandlungen erleiden, und daß Veränderungen der Form durch Anpassung an die räumlichen Verhältnisse des entzündeten Gewebes jederzeit entstehen können, so ist es wohl ohne weiteres klar, daß man nicht einmal im Gewebsschnitt, geschweige denn im Liquor, von allen Zellen mit Sicherheit sagen kann, welcher Gruppe sie angehören.

Auch auf experimentellem Wege konnten wir zeigen, daß Zellen starke Formveränderungen durch Quellung im Liquor erleiden können. Wir hatten Stücke aus den weichen Hirnhäuten und dem Plexusgewebe einer Leiche in Liquor aufgeschwemmt und das Material nach der *Alzheimer*-Methode untersucht. In den Plexuszellpräparaten sahen wir im wesentlichen zwei Veränderungen, die für unsere Fragestellung von Interesse sein dürften (Abb. 61—64). An einem Teil der Zellen war es zu ganz beträchtlichen Kernvergrößerungen ohne entsprechende Veränderungen am Zellkörper gekommen, so daß sich das Größenverhältnis vom Kern zum Plasma in ähnlicher Weise verschoben hatte, wie wir es an den Plasmazellen feststellen konnten (Abb. 61 und 62). An anderen Zellen fiel uns hauptsächlich die starke Quellung des gleichzeitig wabig veränderten Zelleibes auf, während die Kerne keine nennenswerten Abweichungen von der Norm erkennen ließen (Abb. 63 und 64). Die Präparate aus dem Liquor, in welchem wir vor der Einbettung ein Stück Hirnhaut aufgeschwemmt hatten, enthielten massenhaft Bindegewebszellen, die ganz ähnliche Veränderungen zeigten. Man sah hier alle Übergänge von kleinen spindelförmigen Fibrocytenkernen bis zu großen

zweifellos pathologisch geblähten Formen (Abb. 65—67)¹. Oft handelte es sich nur um nackte Kerne, manchmal waren sie dagegen von einem schmalen Protoplasmastreifen umgeben.

Wir sind uns darüber klar, daß derartige Versuche, eigentlich, unphysiologisch sind. Wir benutzten ja kein lebendes, sondern totes Zellmaterial und wissen besonders aus den Untersuchungen von *Schaltenbrand*, *Yu Lin Cheng* und *Wen Chao Ma*, daß gerade Plexuszellen eine hohe Empfindlichkeit besitzen und schon wenige Minuten nach dem Tode zu vacuolärem Zerfall neigen. Trotz dieser Einschränkungen glauben wir, daß die Befunde einen gewissen praktischen Wert haben.



Abb. 61—67.

Abb. 61 u. 62. Degenerierte Plexuszellen — stark gequollene Kerne. Abb. 63 u. 64. Degenerierte Plexuszellen — stark gequollenes wabig verändertes Protoplasma.

Abb. 65 u. 66. Kleine Fibrocytenkerne. Abb. 67. Geblähter und vergrößerter Fibrocytenkern. *Alzheimer-Methode — Toluidinblaufärbung*².

Wir wollen uns noch kurz bei einer der häufigsten Zellformen des Liquors — den großen Mononukleären — aufhalten. Es ist viel darüber gestritten worden, ob es sich um hämatogene Monocyten oder um bindegewebige Histiocyten handelt. Da wir glauben, daß die meisten morphologischen Bestandteile der Cerebrospinalflüssigkeit als „Entzündungszellen“ aufgefaßt werden müssen, und die allgemeine Pathologie heute auf dem Standpunkt steht, daß die Mehrzahl aller Entzündungszellen bindegewebiger und nicht hämatogener Herkunft ist (*Marchand*, *Herzog* u. a.), nehmen wir an, daß auch die großen einkernigen Liquorzellen in der Hauptsache vom Bindegewebe abstammen³. Diese Formen, die

¹ Zellen, wie sie in den Abb. 65 und 66 wiedergegeben sind, fanden wir regelmäßig in den letzten Liquorportionen bei lumbal ausgeführten Encephalographien. Es war dabei ohne Belang, ob vor der Encephalographie eine Zellvermehrung im Liquor bestanden hatte oder nicht.

² Wir möchten noch darauf hinweisen, daß man in den Abb. 61—64 deutlich erkennt, daß sich auch pathologisch veränderte Zellen gut färben können; eine Bestätigung der bereits besprochenen Annahme, daß schlechte Färbbarkeit und Vitalität der Zellen zwar oft, aber durchaus nicht immer einander parallel gehen.

³ Einzelheiten darüber s. S. 569.

Aschoff als Histiocyten, *Marchand* als Wanderzellen und *Metschnikow* als Makrophagen bezeichnete, besitzen im allgemeinen einen großen, runden Zelleib, der im inneren hell und gegen die Peripherie verdichtet erscheint. Die Kerne haben eine deutliche Membran, sind verhältnismäßig klein, ziemlich chromatinreich, exzentrisch gelagert und vielgestaltig; von runden bis zu gelappten Formen finden sich alle Übergänge. Das hellere Innenplasma setzt sich unscharf gegen das dichte Außenplasma ab; das Innengebiet sieht mitunter vacuolär, mitunter mehr gekörnt aus und trägt häufig fremde Einschlüsse (Bakterien, Zellen), was *Metschnikow* veranlaßte, diese Zellen als Makrophagen zu bezeichnen und sie



Abb. 68—79.

Abb. 68 u. 69. Blutmonocyten. Abb. 70—79. Histiocyten in verschiedenen Umbildungsstadien bis zur großen Gitterzelle. *Alzheimer-Methode*.

im Gegensatz zu den Mikrophagen (polynukleäre Leukocyten, Lymphocyten und Plasmazellen) zu setzen. Die Makrophagen können sich unter gewissen Bedingungen zu Gitterzellen umwandeln. Sie stammen größtenteils von fixen Gewebeelementen (Bindegewebe, Gefäßendothelien, Deckzellen der serösen Häute, Adventitialzellen) ab, zum kleineren Teil kommen sie aus dem Blut.

Wir glauben, daß die in den Abbildungen 70—79 wiedergegebenen Zellen zur Gruppe der Histiocyten gehören und nur verschiedene Entwicklungsstadien und Formen einer an und für sich gleichen Zellart darstellen. Die Kerne sind manchmal wie bei den Plasmazellen auffallend groß im Verhältnis zur Größe des Zelleibes. Formen, wie sie die Abb. 70 bis 73 zeigen, fanden wir in großen Mengen bei den Nachpunktionen encephalographierter Paralytiker und nehmen an, daß es noch junge, frisch aus den entzündeten Leptomeningen abgeschwemmte Bindegewebszellen sind. Von diesen Gebilden bis zu großen Gitterzellen sah man alle Übergänge.

Einige Vergleichsuntersuchungen zeigten uns, daß man derartige Formen von echten Monocyten des Blutes morphologisch nicht sicher unterscheiden kann. Wir hatten monocystenreiches Blut in Celloidin eingebettet, um festzustellen, wie die „Mononukleären“ im histologischen Schnitt überhaupt aussehen. Dabei bekamen wir Bilder entsprechend den Abb. 68, 69 und sahen eine überraschende Ähnlichkeit zwischen diesen Formen und den Zellen der Abb. 70, 71.

Ganz ähnliche Veränderungen wie an den Plasmazellen und Histocyten konnten wir auch an den übrigen Zellarten des Liquor oft feststellen und mußten aus unseren Untersuchungsergebnissen und Überlegungen somit den Schluß ziehen, daß es unmöglich ist, alle Zellen der Cerebrospinalflüssigkeit jederzeit genau zu differenzieren.

Zur Anatomie der Liquorräume.

Die weichen Hirnhäute bestehen histologisch aus lockerem Bindegewebe. Fibrocyten sind in wechselnder Menge in einer kollagenen, faserbildenden Grundsubstanz eingestreut und als „freie Gebilde“ erscheinende Rundzellen (Lymphocyten, große Mononukleäre, vereinzelt Mastzellen) finden sich auch schon normalerweise zwischen den fixen, langgestreckten, spindelförmigen Bindegewebszellen. Die Gefäße stülpen die sog. Intimpia und die Membrana limitans gliae bei ihrem Eintritt in das Zentralnervensystem mit ein. Erstere wird zur äußeren Adventitialschicht der Hirngefäße, und der intraadventitielle Saftspalt (*Virchow-Robinscher* Raum) ist die Fortsetzung des meningealen Lymphraumes. Eine zusammenhängende endotheliale Grenzmembran als Abschluß der Leptomeningen gegen den Arachnoidealraum besteht nicht, sondern wir finden an den inneren Oberflächen des meningealen Maschenwerkes lediglich eine gewisse Verdichtung der Fibroblastenzüge. Es handelt sich also um dieselben Zellen, welche wir in den weichen Hirnhäuten auch sonst antreffen. Dieser Erkenntnis braucht übrigens kein übertriebener Wert beigelegt zu werden, denn auch für die Deckzellen der serösen Häute wird neuerdings eine engere Verwandtschaft mit den Fibrocyten des Bindegewebes angenommen.

Die *Tela chorioidea* der Ventrikel steht in unmittelbarem Zusammenhang mit dem leptomeningealen Gewebe. Es handelt sich um eine Einstülpung.

Wann tritt eine Pleocytose auf? Die klinische Erfahrung deckt sich mit der theoretischen Überlegung. Wir finden eine Zellvermehrung im Liquor, sobald ein Ertzündungsinfiltrat an die Arachnoidealräume heranreicht oder sonst irgendwie mit ihnen in Verbindung tritt. Bei jedem meningitischen Reizzustand sind diese Bedingungen erfüllt. Ein anderer Weg, auf dem es zu einer Pleocytose in der Cerebrospinalflüssigkeit kommen kann, ist bisher auffallend wenig berücksichtigt worden.

Wir finden z. B. bei allen Formen der Encephalitis in dem adventitiellen Gitterwerk der Hirngefäße mehr oder weniger reichliche, vorwiegend aus Entzündungszellen bestehende Infiltrate. Eine Mitbeteiligung der Hirnhäute im engeren Sinn kann dabei fehlen. Die pathologisch-physiologische Überlegung macht es uns nun sehr wahrscheinlich, daß diese Zellen in den Liquor übergehen können und müssen. Manche Farbstoffversuche (*Weed*) sollen z. B. zeigen, daß sich die lockere Adventitialscheide des cerebrospinalen Gefäßnetzes vom Arachnoidealraum aus injizieren läßt. Das ziemlich lockere Bindegewebe der weichen Häute leistet auch der Ausbreitung von Entzündungserregern bekanntlich kaum Widerstand. Hierdurch wird das Bestehen einer direkten Kommunikation zwischen der Adventitia der Hirngefäße und dem Cavum arachnoideale wahrscheinlich gemacht. Solange ihr Vorhandensein noch nicht sicher bewiesen ist, kann man sich natürlich auch auf den Standpunkt stellen, daß die *vollständig intakte* Hirnhaut dem Übertritt und der Ausschwemmung von Zellen aus encephalitischen Gefäßinfiltraten Widerstand bietet. Man muß dann jedoch noch folgendes bedenken: Jedes entzündliche Infiltrat übt auf das umgebende Gewebe einen schädigenden Reiz aus. Ödematöse Quellung, Konsistenzverminderung und Erhöhung der Gewebsdurchlässigkeit sind natürliche Folgen. Wenn nun solche Veränderungen an der Übergangsstelle eines Hirngefäßes in die eigentliche Leptomeninx auftreten, so können dadurch unseres Erachtens Kommunikationen zwischen den adventitiellen Lymphspalten der Hirngefäße und den freien Liquorräumen zustandekommen. So feine pathologische Veränderungen, wie wir sie für diese Betrachtungen gebrauchten, kann man unseres Erachtens niemals mit Sicherheit ausschließen, selbst dann nicht, wenn sich nirgends meningitische Prozesse im engeren Sinne trotz genauer histologischer Untersuchung an den Oberflächen des Gehirnes nachweisen lassen. *Szésci* versuchte Zellvermehrungen im Liquor bei Fehlen meningitischer Prozesse in ähnlicher Weise zu erklären. Er sah ihre Ursache in einer „cerebrospinalen Periarteriitis“.

Diese Gedankengänge bringen uns vielleicht auch dem Verständnis der cytoalbuminösen Dissoziation (*Eskuchen*) in der Liquorformel der Encephalitis etwas näher.

Überlegungen anderer Art gehören zur Lösung des Problemes, unter welchen Bedingungen Geschwulstzellen in die Cerebrospinalflüssigkeit abgeschwemmt werden. *Pette*, *Stertz*, *Ostertag* und besonders *Forster* beschäftigen sich in den letzten Jahren wieder eingehend mit dem Auffinden von Tumorzellen im Liquor. Auf dieses schwierige, aber interessante Kapitel wollen wir übersichtshalber im Rahmen dieser Arbeit nicht eingehen, sondern verweisen auf die Publikationen *Forsters* ¹.

¹ *Forster*: Die Bedeutung des Liquorzellbildes für die Diagnostik der Tumoren des Zentralnervensystems. Z. Neur. 126, H. 5 (1930).

Üben die Zellen im Liquor eine Funktion aus? Bei der Paralyse, Lues cerebri und ähnlichen Krankheiten ist die Frage wohl sicher zu verneinen. Denkt man dagegen an die enormen Zellanhäufungen im Liquor eitriger Meningitiden, so ist es durchaus zu verstehen, daß sie auftauchte.

Wir glauben, daß uns einfache Betrachtungen und Vergleiche mit bekannten Vorgängen aus der Pathologie des übrigen Organismus ihrer Lösung näherbringen als komplizierte Problematik. Wenn sich eine Entzündung in den Wänden eines Hohlraumes ausbreitet, wird stets zell- und eiweißreiche Flüssigkeit in ihn ausgeschwitzt. Das zeigt uns täglich die exsudative Pleuritis, Peritonitis, die Perikarditis und Cystitis. Diesem Geschehen wird man eine besondere pathologisch-physiologische Zweckmäßigkeit kaum beimessen können. Die eigentliche „Entzündung“ im Sinne eines teleologischen Lebensvorganges, d. h. also z. B. der Kampf gegen Bakterien, spielt sich stets im erkrankten Gewebe selbst ab, wobei durchaus nicht bestritten werden soll, daß eine gewisse Phagocytose auch im Hohlraum noch weiterbestehen, oder daß ein Exsudat auf mehr physikalischem Wege dem Körper nützen kann, wie z. B. bei der Lunge durch Kompression. Im Zentralnervensystem dürften ähnliche Verhältnisse vorliegen. Bei jeder Leptomeningitis muß es zur Ausschwitzung zellreichen Exsudates in das durch die entzündeten Gewebsflächen begrenzte, weitmaschige Cavum arachnoideale kommen. Nun wollten einzelne Autoren die enorme Pleocytose bakterieller Meningitiden als eine direkte Abwehrreaktion gegen in den Liquor ausgeschwemmte pathogene Keime ansehen. Das Auftreten von Blutkörperchen und Bakterien enthaltenden Freßzellen in der Cerebrospinalflüssigkeit hatte zu dieser Ansicht geführt. Wir sehen keinen Grund, aus den Bildern solche Rückschlüsse zu ziehen. Abgesehen von der Meningitis epidemica sind sie nicht gerade häufig, und die Zahl der Makrophagen ist im Verhältnis zu anderen Zellarten meist nur gering. Die Befunde lassen sich eben so gut, wenn nicht besser, durch die Annahme einer einfachen Ausschwemmung gerade phagocytierender Zellen deuten. Ähnlich liegen die Dinge bei Hirnblutungen. Hier finden wir wenige Tage nach der Hämorrhagie massenhaft Hämosiderin sowie rote und weiße Blutkörperchen einschließende Freßzellen. Ihr Auftreten im Lumbalpunktat erklärt sich zwanglos als Folge der reparatorischen Vorgänge in der Umgebung des durch die Blutung zerstörten Gewebes. Die hier in großen Mengen erscheinenden Gitterzellen schwimmen teilweise in den Liquor ab. Bei der Umwandlung des Blutes in Xanthochrom handelt es sich dagegen wohl mehr um chemisch-fermentative Prozesse, die mit unserer Fragestellung kaum etwas zu tun haben dürften.

Wir möchten die Liquorpleocytose zum Schluß mit einem ganz einfachen Vorgang vergleichen: Wenn man eine offene Wunde mit der Fläche nach unten in ein Gefäß mit Wasser hält, geht auch ohne mechanische Manipulationen Exsudat in die Flüssigkeit über. Das gleiche

Geschehen muß unseres Erachtens schon genügen, um bei entzündlichen Reizzuständen der Leptomeningen zur Zellanreicherung in der Cerebrospinalflüssigkeit zu führen. Die Zellen sind bekanntlich schwerer als Liquor und sedimentieren daher in den Rückenmarkskanal.

Woher stammen die morphologischen Elemente der Cerebrospinalflüssigkeit? Im Vordergrund des Problems steht die alte Streitfrage, ob die Liquorzellen Abkömmlinge des Blutes oder des Bindegewebes sind. *Rehm*, *Rotstadt* und *Szésci* gaben beide Möglichkeiten zu. Dieser legte besonderen Wert auf die Lösung des Problems und sah darin Grundbedingungen jeder weiteren Forschung auf dem Gebiete der Liquorzellen. Bei seinen Studien stützte er sich vorwiegend auf cytologische Untersuchungsergebnisse und Gedankengänge *Pappenheims*. Er glaubte, mit Sicherheit im Liquor Zellen hämatogener und histiogener Herkunft voneinander trennen zu können und differenzierte beispielsweise zwischen Lymphocyten aus dem Blut (den eigentlichen Lymphocyten), und solchen bindegewebiger Abstammung (den sog. Mikrolymphocyten). Bei anderen Formen verfuhr er ähnlich. Die Differentialdiagnose stellte *Szésci* hauptsächlich aus der feineren Chromatinstruktur. Wir sahen, daß eine Diagnostik der Liquorzellen in dieser Form praktisch nicht durchführbar ist. *Weigeldt* versuchte schon 1923 die Frage auf experimentellem Wege zu lösen. Zu dem Zweck stellte er ausgedehnte Vergleichsuntersuchungen zwischen den Zellen des Liquors, des Blutes und der Meningen an und kam dabei zu der Auffassung, daß die Zellelemente des Liquors vorwiegend histiogener Herkunft sind. Besonders beweisend scheinen uns seine Untersuchungen über Blut- und Liquorzellen bei leukämischen Erkrankungen vor und nach intensiver Röntgenbestrahlung zu sein. *Weigeldt* vermißte gerade bei derartigen Fällen jeden Parallelismus zwischen den Zellzahlen und den Zellarten des Blutes und der Cerebrospinalflüssigkeit.

Wir selbst sind auf Grund einfacher Überlegungen ebenfalls der Meinung, daß die morphologischen Bestandteile des Liquors in der Hauptsache als Abkömmlinge des Bindegewebes angesehen werden müssen. Die Mehrzahl der Liquorzellen kommt sicher aus entzündlichen Infiltraten des Zentralnervensystems. Es sind also „*Entzündungszellen*“. Deren Herkunft ist aber ein Problem, welches die Pathologie und Biologie von jeher stark interessierte. Nach dem jetzt meist vertretenen Standpunkte sind weitaus die meisten Entzündungszellen bindegewebigen und nur wenige hämatogenen Ursprunges (*Marchand*, *Herzog*, *Aschoff*, *Oeller* u. a.). Mehr können wir auch über die Herkunft der Liquorzellen unseres Erachtens kaum aussagen, da es sich hierbei lediglich um die Anwendung einer allgemeinen Ansicht auf einen Spezialfall handeln kann.

Können Zellen des Ventrikependyms und des Plexus chorioidei in den Liquor übergehen? Die Frage muß bejaht werden. Schon die normale Physiologie lehrt, daß Zellen, welche Hohlräume begrenzen, abgestoßen

werden können. So finden wir regelmäßig Epithelien im Speichel, Urin, Magen-, Darminhalt, in der Galle, in der vorderen Augenkammer usw. Unter pathologischen Verhältnissen werden die Befunde noch viel eindrucksvoller. Es sei nur an die Endothelzellen im Pleurapunktat, die Schleimhautfetzen und vielen Blasenepithelien im cystischen Harn erinnert. Genau so muß jeder meningitische Prozeß, jede Entzündung der Ventrikelwandungen zu einer Abschwemmung oberflächlicher, ans Cavum arachnoideale grenzender Zellen in den Liquor führen. Ob man ihnen den Ursprung noch ansehen kann, oder ob sie durch ihren Aufenthalt in der Cerebrospinalflüssigkeit Formen angenommen haben, die eine genaue Identifizierung nicht mehr erlauben, ist eine andere Frage. Wir selbst fanden bei unseren Untersuchungen zahlreiche typische Plexuszellen, manchmal sogar in größeren Verbänden, in Leichenliquores, die 12—24 Stunden nach dem Tode entnommen wurden.

Wir zeigten, welche mannigfaltigen Veränderungen die Zellen der Cerebrospinalflüssigkeit erleiden können, und welche Schwierigkeiten dem Bestreben, die morphologischen Bestandteile des Liquors exakt zu differenzieren, dadurch erwachsen. Es schien uns wichtig, gerade auf die Schattenseiten des Problems einmal mit Nachdruck hinzuweisen, denn es besteht unseres Erachtens eine gewisse Gefahr, daß wenig geübte Untersucher die Schwierigkeiten des Gebietes auf Grund der ausführlichen neueren Arbeiten von *Rehm* und von *Forster* unterschätzen. Im allgemeinen bekommt man schon im Toluidinblaupräparat einen für praktische Zwecke ausreichenden Überblick über die Liquorzellen bei den einzelnen Krankheiten. Nur darf man seine Erwartungen nicht zu hoch schrauben und glauben, eine überfeinerte Differentialdiagnostik zwischen *sämtlichen* Zellarten stellen zu können, die möglicherweise in der Cerebrospinalflüssigkeit vorkommen. Wir selbst unterscheiden hauptsächlich zwischen 4 Formen: Den Lymphocyten, Leukocyten, Plasmazellen und den großen Mononukleären einschließlich der Gitterzellen, die, wie wir sahen, mit den Histiocyten des Bindegewebes und ihren verschiedenen Umformungsformen identisch sein dürften. Beim Hirntumor ist die regelmäßige Untersuchung auf Geschwulstzellen zweifellos von praktischem Wert. Wer sich jedoch mit der Frage ihres Vorkommens in der Cerebrospinalflüssigkeit beschäftigen will, muß unbedingt gründliche Kenntnisse auf dem ganzen Gebiete der Liquorcytologie besitzen und wissen, daß auch die gewöhnlichen Entzündungszellen oft stark in ihren Formen verändert werden. Bei den meisten anderen Krankheiten haben wir uns nicht davon überzeugen können, daß aus regelmäßigen *qualitativen* Untersuchungen der Liquorzellen der klinischen Diagnostik ein nennenswerter Gewinn erwächst. Wir besitzen in den verfeinerten quantitativen Eiweißbestimmungen, den Kolloidreaktionen und anderen modernen

physikalisch-chemischen Methoden Hilfsmittel, die unseres Erachtens in dieser Hinsicht weit mehr leisten.

Zusammenfassung.

Die von *Alzheimer* ausgearbeitete *histologische Methode* ist den übrigen zur Untersuchung von Liquorzellen angegebenen Verfahren weitaus überlegen. Aber auch mit dieser Technik bekommt man nicht in *allen* Fällen wirklich gute Präparate. *Der Grund dieses wechselnden Verhaltens liegt unseres Erachtens nicht an der Güte der Methode, sondern lediglich an der Vitalität, die die Liquorzellen im Moment der Punktion besitzen.* Die Zellen sind zweifellos dauernden *regressiven* Veränderungen unterworfen, degenerieren und gehen schließlich schon physiologischerweise in der Cerebrospinalflüssigkeit zugrunde. Als ursächlicher Faktor spielt die Zeit, die sich die Zellen im Liquor aufhalten, zweifellos eine erhebliche Rolle. Wechselnde chemisch-physikalische Zusammensetzungen des Liquors, infektiös-toxische Momente, ungünstige Ernährungsbedingungen usw. können wahrscheinlich das Absterben der Liquorzellen beschleunigen.

Die morphologischen Bestandteile der Cerebrospinalflüssigkeit besitzen oft eine hochgradige Farbgier und sind äußerst labile Gebilde. Diese Eigenschaften stehen nach unseren Erfahrungen mit dem „Alter“ der Zellen nicht in ursächlichem Zusammenhang. *Viele Zellen sind im Augenblick der Liquorentnahme bereits mehr oder weniger stark regressiv verändert, so daß es unmöglich ist, Art und Herkunft sämtlicher Zellen jederzeit genau festzustellen.*

Zellvermehrungen finden wir bei allen Erkrankungen der weichen Hirnhäute. Bei Encephalitiden kommt es offenbar auch *ohne* Beteiligung der Meningen im engeren Sinne zu Zellansammlungen in der Cerebrospinalflüssigkeit. Die Zellen stammen in diesen Fällen wahrscheinlich aus entzündlichen Infiltraten der intracerebralen Gefäße.

Die meisten Liquorzellen stammen vom Bindegewebe ab, während Zellen hämatogener Herkunft für gewöhnlich an Menge erheblich zurücktreten. Außerdem können alle Zellen, die die Liquorräume begrenzen, unter Umständen in die Cerebrospinalflüssigkeit übergehen. Es sind die Zellen der Plexus chorioidei, der Ventrikelwandungen, sowie die bindegewebigen Deckzellen der weichen Hirnhäute (Fibrocyten).

Wir konnten uns nicht davon überzeugen, daß *regelmäßige qualitative* Untersuchungen der Liquorzellen für die klinische Diagnostik von nennenswerter Bedeutung ist.

Literaturverzeichnis.

Alzheimer: Einige Methoden zur Fixierung der zelligen Elemente der Cerebrospinalflüssigkeit. Zbl. Nervenheilk. **1907**, Nr 239. — *Andernach*: Beiträge zur Untersuchung des Liquor cerebrospinalis mit besonderer Berücksichtigung der zelligen Elemente. Arch. f. Psychiatr. **47**, H. 2, 806 (1910). — *Cunningham, R. S., F. R. Sabin, G. Sugiyamy and J. A. Kindvall*: Role of the Monocyte in Tuberculosis. — *Datner*: Moderne Therapie der Neurosyphilis mit Einschluß der Punktionstechnik und Liquoruntersuchung. Wien: Maudrich 1933. — *Forster*: Eine einfache Methode, dem Blutbilde gleichwertige Liquorzellbilder zu erhalten. Münch. med. Wschr. **1928**, Nr 34, 1453. — Zur Technik des Liquorzellbildes. Münch. med. Wschr. **1928**, Nr 44, 1877. — Die Bedeutung des Liquorzellbildes für die Diagnostik der Tumoren des Zentralnervensystems. Z. Neur. **126**, H. 5 (1930). — *Jakob*: Anatomie und Histologie des Großhirns, Bd. 1, S. 431. Leipzig-Wien: Franz Deuticke. — *Kafka*: Über Technik und Bedeutung der cytologischen Untersuchung des Liquor cerebrospinalis. Mschr. Psychiatr. **27**, 414 (1910). — Über die Polynukleose im Liquor cerebrospinalis bei der progressiven Paralyse. Z. Neur. **1**, H. 5, 648 (1910). — Über Cytolyse im Liquor cerebrospinalis. Z. Neur. **5**, H. 2, 252 (1911). — *v. Moellendorff-Stöhr*: Lehrbuch der Histologie. Jena: Gustav Fischer. Letzte Auflage. — *Pappenheim*: Färbung der Zellen des Liquor cerebrospinalis mit und ohne Zusatz von Eiweiß. Wien. klin. Wschr. **20**, Nr 10 (1907). — *Ravaut-Boulin*: Ann. de Derm. Dez. **1927**. — *Rehm*: Die Cerebrospinalflüssigkeit. Nissl-Alzheimer 1909. — Atlas der Cerebrospinalflüssigkeit. Jena: Gustav Fischer 1932. — Beitrag zur Kenntnis des Liquor cerebrospinalis. Dtsch. Z. Nervenheilk. **117—119** (1931). Nonne-Festschrift. — *Rivela Greco*: Neue Daten und neue Untersuchungen über die neurolytische Wirkung der Cerebrospinalflüssigkeiten. Note Psychiatr. **61**, 1—40 (1932). — *Rotstadt*: Zur Cytologie der Cerebrospinalflüssigkeit. Z. Neur. **31**, 228 (1916). — *Schaltenbrand*: Yu Lin Cheng und Wen Chao Ma: Zur Pathophysiologie des Plexus chorioideus. Dtsch. Z. Nervenheilk. **117—119** (1931). Nonne-Festschrift. — *Schlesinger*: Cytologische Untersuchungen des Liquor cerebrospinalis. Dtsch. med. Wschr. **1904**. — *Spielmeier*: Histopathologie des Nervensystems, Bd. 1. Berlin: Julius Springer 1922. — *Szésci*: Neue Beiträge zur Cytologie des Liquor cerebrospinalis. Über Art und Herkunft der Zellen. Z. Neur. **5**, 6 (1911). — Weitere Beiträge zur Cytologie des Liquor cerebrospinalis: Über die sog. Degeneration der Zellen. Z. Neur. **9**, 4 (1912). — Beiträge zu der cytologischen Untersuchung der Lumbalflüssigkeit. Mschr. Psychiatr. **25**, 76. — *Weigeldt*: Studien zur Physiologie und Pathologie des Liquor cerebrospinalis. Jena: Gustav Fischer 1923.

Erläuterungen der Tafel-Abbildungen¹.

Abb. 1 und 2. Lymphocytenüberfärbung — Deformierung — fehlende Strukturzeichnung. *Leishman*-Färbung-Ausstrichmethode.

Abb. 3. Zelle mit körneligem Zerfall des Protoplasmas. *Leishman*-Färbung-Ausstrichmethode.

Abb. 14 und 15. Lymphocyten. *Alzheimer*-Methode. Toluidinblaufärbung.

Abb. 16 und 17. Kleine Plasmazellen. *Alzheimer*-Methode. Toluidinblaufärbung.

Abb. 18. Histiocyt? *Alzheimer*-Methode. Toluidinblaufärbung.

Abb. 19. Gitterzelle. *Alzheimer*-Methode. Toluidinblaufärbung.

Abb. 20. Histiocyt? *Alzheimer*-Methode. Toluidinblaufärbung.

¹ Anmerkung: Sämtliche Zeichnungen wurden von Fräulein *Edith Starcke*, technische Assistentin, ausgeführt.

- Abb. 21 und 22. Kleine Plasmazellen mit verwaschener Strukturzeichnung und glasig gefärbtem Chromatin. *Alzheimer-Methode*. Toluidinblau.
- Abb. 23 und 24. Stärker degenerativ veränderte Lymphocyten. Fehlen jeder Strukturzeichnung. *Alzheimer-Methode*. Toluidinblau.
- Abb. 25. Degenerierter Lymphocyt mit wabig verändertem Plasma. *Alzheimer-Methode*. Toluidinblau.
- Abb. 26 und 27. Degenerierte Zellen. *Alzheimer-Methode*. Toluidinblau.
- Abb. 28. Lymphocyt. *Alzheimer-Methode*. Methylgrün-Pyronin.
- Abb. 29 und 30. Kleine Plasmazellen. *Alzheimer-Methode*. Methylgrün-Pyronin.
- Abb. 31. Große Plasmazelle. *Alzheimer-Methode*. Methylgrün-Pyronin.
- Abb. 32—34. Histiocytäre Zellen. *Alzheimer-Methode*. Methylgrün-Pyronin.
- Abb. 35. Lymphocyt, auffallend violett gefärbtes Chromatin. *Alzheimer-Methode*. Methylgrün-Pyronin.
- Abb. 36. Kleine Plasmazelle, auffallend violett gefärbtes Chromatin. *Alzheimer-Methode*. Methylgrün-Pyronin.
- Abb. 37 und 38. Kleine Plasmazellen, schlecht gefärbt und differenziert. *Alzheimer-Methode*. Methylgrün-Pyronin.
- Abb. 39. Große Plasmazelle, mangelhaft gefärbt. *Alzheimer-Methode*. Methylgrün-Pyronin.
- Abb. 40 und 41. Degenerierte Zellen. *Alzheimer-Methode*. Toluidinblau.
- Abb. 42—45. Degenerierte Zellen — Pyknose. *Alzheimer-Methode*. Toluidinblau.
- Abb. 46. Aus *Spielmeyer*: Histopathologie des Nervensystems¹. — Plasmazelleninfiltrat.
- Abb. 47. Geschwänzte Bindegewebszelle. *Alzheimer-Methode*. Toluidinblau.
- Abb. 48. Geschwänzte Plasmazelle. *Alzheimer-Methode*. Toluidinblau.
- Abb. 49—51. Geschwänzte Bindegewebszellen. *Alzheimer-Methode*. Toluidinblau.
- Abb. 52. Geschwänzter Lymphocyt. *Alzheimer-Methode*. Toluidinblau.
- Abb. 53. Geschwänzte Blutzelle. *Alzheimer-Methode*. Toluidinblau.
- Abb. 54 und 55. Guterhaltene große Plasmazellen. *Alzheimer-Methode*. Methylgrün-Pyronin.
- Abb. 56 und 57. Plasmazellen mit auffallend großen Kernen und fehlender Chromatinzeichnung. *Alzheimer-Methode*. Methylgrün-Pyronin.
- Abb. 58. Plasmazelle mit großem Kern und mangelhafter Chromatinzeichnung. *Alzheimer-Methode*. Methylgrün-Pyronin.
- Abb. 59. Plasmazelle. *Alzheimer-Methode*. Toluidinblau.
- Abb. 60. Plasmazelle mit auffallend großem Kern und mangelhafter Chromatinzeichnung. *Alzheimer-Methode*. Toluidinblau.

¹ Anmerkung: Die Abbildung findet sich in *Spielmeyer*: Histopathologie des Nervensystems, Bd. 1. Abb. 276. S. 411. Berlin: Julius Springer 1922.

