

(Aus der Universitäts-Nervenklinik Göttingen [Direktor: Prof. Dr. G. Ewald].)

Über Permeabilitätsstudien bei Liquorrhöe¹.

Von

Fritz Roeder.

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 18. Februar 1935.)

Liquorrhoea nasalis ist, wie aus der Literatur hervorgeht, eine an und für sich recht selten vorkommende Komplikation bei gesteigertem intrakraniellen Druck und wird meist bei Hirntumoren beobachtet, seltener bei Hydrocephalus. Meist handelt es sich um hypophysäre Geschwülste. *Matzdorf* legt sogar diesem Symptom einen besonderen lokalisatorischen Wert bei. Doch ist auch spontaner Liquorabfluß nach der Nase zu bei Tumoren anderer Lokalisation gefunden worden. So z. B. bei Tumoren des Kleinhirnbrückenwinkels (Fälle von *Cushing*, *Locke*, *Souques* und *Odies*, *Weidner*). *Mankowsky* ist aus diesen Gründen der Meinung, daß die Lokalisation der Geschwülste an und für sich weniger kausale Bedeutung hat als die intrakranielle Drucksteigerung, verbunden mit Störungen der Liquorzirkulation in den Ventrikeln. Er führt auch aus, daß bei 18 absolut glaubwürdigen Fällen von Liquorrhöe nur in 4 Fällen keine Geschwulst gefunden wurde, und man da Fälle von Hydrocephalus und seröser Meningitis vor sich gehabt habe. Er sieht daher das Symptom als charakteristisch für Hirntumoren an.

Der Weg, den der Liquor nimmt, ist nach *Nothnagel* in den Lymphbahnen, vor allem in denen der Scheiden des Nervus olfactorius zu sehen. Nach den Angaben *Redlichs* fließt der Liquor durch die Lücken der Lamina cribrosa aus der Nase aus. Der Mechanismus dieses Vorganges ist aber nicht sicher geklärt, da man über die Abflußwege des Liquors cerebrospinalis keineswegs ausreichend orientiert ist. Es muß aber nach den Farbstoffversuchen von *Weed* und den Versuchen von *Jakobi* angenommen werden, daß der Abfluß längs der perineuralen und endoneuralen Lymphbahnen erfolgen kann. Viel einfacher sind natürlich die Fälle, bei denen Hypophysentumoren mit Arrosion der Sella vorlagen (Fälle von *Gutsche* und *Bregmann*).

Folgender Fall gab nun Veranlassung zu dieser Publikation.

Der Bürobote K. A. wurde Anfang November 1934 der hiesigen Ohrenklinik überwiesen. Nach Angaben des behandelnden Arztes litt er seit 14 Tagen an einem merkwürdigen Phänomen. Beim Vorwärtsneigen des Kopfes begann das rechte Nasenloch dauernd zu laufen. In der Ohrenklinik wurde folgender Befund erhoben: Hydrocephalus? Augen kein Nystagmus, rechtes Innenohr Retraktion, Trommelfell trübe. Links das gleiche. Bei der Untersuchung der Nase wurde eine Spina gefunden. Durchsicht beiderseits sauber. Beim Vorwärtsneigen des Kopfes tropft

¹ Herrn Geheimrat Prof. Dr. *Schultze*-Göttingen zum 70. Geburtstag.

klare Flüssigkeit aus dem rechten Nasenloch, die für Liquor gehalten wird. Patient wurde uns daraufhin am 2. 11. 34 überwiesen.

Es handelt sich um einen 1,49 m großen Mann, bei dem sofort der abnorm große Kopf, insbesondere die Diskrepanz zwischen Gesichts- und Hirnschädel auffällt. Kopfumfang 63 cm. Beim Beklopfen des Schädels überall starkes Scheppern



Abb. 1.

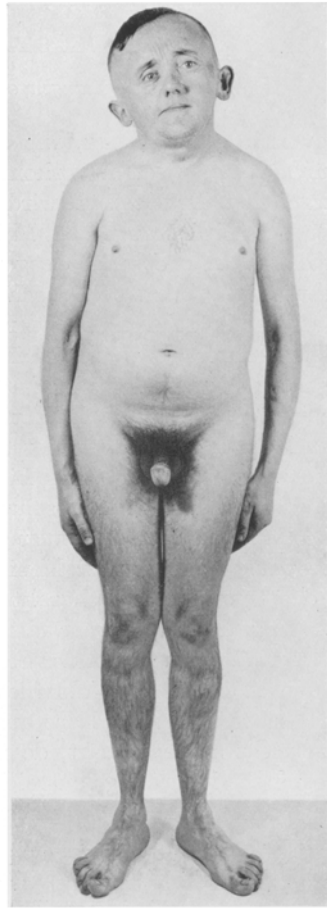


Abb. 2.

(Abb. 1—3). Die Röntgenuntersuchung ergab einen erheblichen Hydrocephalus, der etwas asymmetrisch nach rechts entwickelt ist. Die Schädeldecke ist sehr dünn, Knochennähte sind im Bereich des Hinterhauptes deutlich dargestellt. Die Gefäßfurchen sind oberflächlich und wenig vorhanden. Die Schädelbasis zeigt keine Besonderheiten, auch ist der Türkensattel nicht verändert (Abb. 4 und 5). Von seiten der Hirnnerven keine Ausfallserscheinungen. Aus dem rechten Nasenloch tropft ständig eine klare, wasserhelle Flüssigkeit, die bei Vorwärtsneigen des Kopfes stärker ausströmt. Es handelt sich dem folgenden Befund nach um Liquor von annähernd normaler Zusammensetzung.

Aussehen:	wasserklar
Zellen	0/3
Gesamteiweiß.	21,6 mg-%
Globuline	7,2 mg-%
Albumine	14,4 mg-%
Euglobuline	0
Eiweißquotient	0,5
Zucker	76 mg-%
\triangle	0,54
Interferometerindex	1962 (20 mm-Kammer)

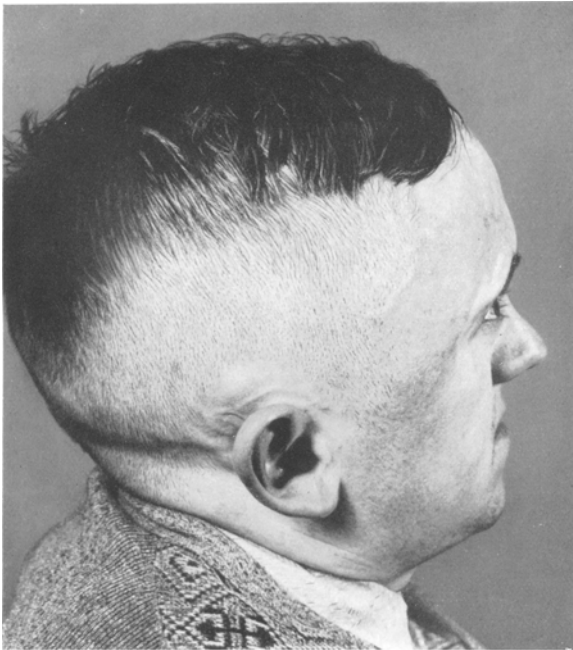


Abb. 3.

Geruch und Geschmack ohne Besonderheiten. Nach Bericht der Augenklinik findet sich beiderseits eine mißbildete Papille (Abb. 6 und 7).

Das rechte Auge ist hyperop und astigmatisch, während das linke Auge nur einen geringen Astigmatismus aufweist. Das rechte Auge ist amblyop, es erreicht nur 0,1 Visus. Das linke Auge erreicht mit Korrektur 1,0 Visus. Das Gesichtsfeld ist beiderseits frei. An den oberen Extremitäten sind die Eigenreflexe links lebhafter als rechts, keine Ataxie, keine Adiadochokinese, keine spastischen Zeichen. Armtonusversuch o. B. Bauchdeckenreflexe beiderseits seitengleich auslösbar. Untere Extremitäten: Patellarsehnenreflex links eine Spur lebhafter als rechts. Achillessehnenreflex rechts gleich links auslösbar. Babinski und andere spastische Zeichen nicht auszulösen. Romberg und Gang o. B. Es lag eine Kyphoskoliose der Brustwirbelsäule mit leichter Lordose der Lendenwirbelsäule vor. Das Genitale ist normal entwickelt. Klinisch war an den inneren Organen nichts Krankhaftes nachweisbar. Die Spannweite der Arme entspricht mit 1,58 der Größe des Mannes

von 1,51 m, wenn eine Skoliose der Wirbelsäule berücksichtigt wird. Die sekundäre Behaarung ist regelrecht, die Hände sind normal, einem Erwachsenen entsprechend, geformt. Die Röntgenaufnahme einer Hand ergab keine krankhaften Veränderungen an den knöchernen Teilen der Mittelhand und der Finger. An den Mittelhandknochen und den Phalangen sind dem Alter entsprechende Verhältnisse vorhanden. Nüchtern Blutzucker 104 mg-%. Etwas feminine Fettverteilung und feminine Schamhaarbegrenzung. Sonst besteht kein Anhaltspunkt für hypophysäre Störungen.



Abb. 4.

Psychisch. Bei der psychischen Exploration zeigte sich A. bei allen Fragen des allgemeinen Lebenswissens völlig orientiert. Er nahm an der Unterhaltung lebhaft Anteil, beantwortete alle Fragen prompt. Störungen des Gedächtnisses und der Merkfähigkeit ließen sich nicht nachweisen. Das allgemeine Wissen war so, wie es seinem Bildungsgrad und seiner Beschäftigung nach zu erwarten war. Es bestanden zwar keine größeren intellektuellen Defekte oder Zeichen einer Entwicklungshemmung, trotzdem muß doch von einer leichten Debilität gesprochen werden.

Eigene Angaben.

Eine hereditäre Belastung liegt nicht vor. Die Eltern hatten keine wesentlichen Erkrankungen. Patient hat noch einen Bruder und eine Schwester, die völlig

gesund sind. A. gab an, daß den Eltern schon bei der Geburt der abnorm große Kopf aufgefallen ist. A. hat, da er die englische Krankheit hatte, erst mit 5 Jahren das Laufen gelernt, das Sprechen aber zur richtigen Zeit. Er hat die Volksschule

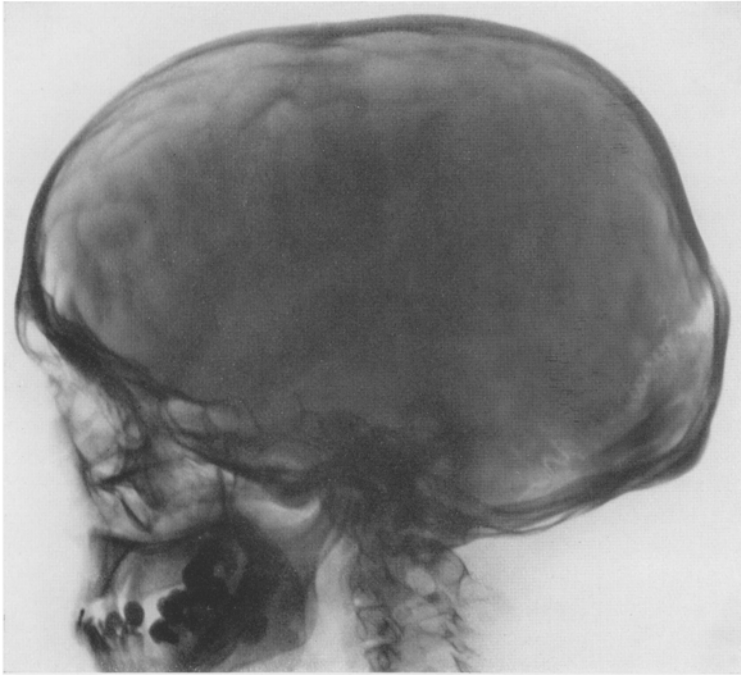


Abb. 5.

besucht und war, wie er selbst angibt, kein guter Schüler. Nach der Schulentlassung konnte er wegen seiner großen körperlichen Schwäche keinen Beruf ergreifen, jedenfalls während der ersten Jahre nicht. Er meint, daß der Schädelumfang im



Abb. 6. Linker Fundus.



Abb. 7. Rechter Fundus.

Verlauf der letzten 20 Jahre noch zugenommen hat. In der Schulzeit betrug der Kopfumfang 58 cm, jetzt 63 cm. Patient hat bis 1919 als Weber gearbeitet, zur Zeit ist er als Bürobote angestellt. Betreffs der sexuellen Entwicklung ist zu sagen, daß er mit 17 Jahren die ersten Erektionen und Pollutionen bemerkte. Auch sonst nichts Regelwidriges. Seit vielen Jahren leidet Patient an des öfteren auftretenden heftigen

Kopfschmerzen, die anfallsweise kommen und mit Erbrechen einhergehen. Sehr schlecht ging es ihm besonders während der Jahre 1919/20. Zur Zeit sind diese Beschwerden nicht mehr in der früheren Stärke vorhanden. Mitte Oktober 1934 bekam er erneut ein starkes Druckgefühl in der Stirngegend, besonders in der Region der Stirnhöhle und Nasenwurzel. 8 Tage danach trat dann plötzlich ein Abfluß „reinen Wassers“ aus der Nase auf, der den ganzen Tag anhielt. Die Flüssigkeit kam nur aus dem rechten Nasenloch. Sofort setzte danach eine Besserung des Druckgefühls in der Stirngegend ein. Beim Bücken wird der Ausfluß dieser klaren Flüssigkeit aus der Nase stärker.

Es läßt sich also zusammenfassend sagen, daß der Patient an einem angeborenen Hydrocephalus leidet, und zwar handelt es sich um einen Hydrocephalus internus. Aus dem Röntgenbild (ausgesprochener Wolkenschädel) ist zu ersehen, daß schon jahrzehntelang ein erheblich erhöhter intrakranieller Druck vorgelegen hat. Lediglich die Ausweichmöglichkeiten des weichen kindlichen Schädels haben verhindert, daß eine Schädigung des Visus einsetzte. Die Papillen sind beiderseits mißbildet, es liegt jedoch keine Stauungspapille vor. Seit jeher aber hatte A. unter cerebralen Symptomen, wie häufigen Kopfschmerzen, Schwindelanfällen und Erbrechen zu leiden gehabt. Im Oktober vergangenen Jahres hat dann der ständig weiter wirkende, erhöhte intrakranielle Druck zum spontanen Liquorabfluß aus der Nase geführt. Trotzdem die Anamnese völlig gegen einen Tumor cerebri sprach, haben wir uns doch bemüht, hypophysäre Symptome auszuschließen, da gerade bei Tumoren dieser Region der erwähnte Liquorabfluß beobachtet ist, andererseits aber auch eine sekundäre Beteiligung der Hypophyse von vornherein nicht von der Hand zu weisen war. Klinisch ergab sich aber kein Anhalt für Ausfallserscheinungen von seiten dieser Drüse. Auch die Internisten fanden nichts, was auf derartige Störungen schließen ließ. Röntgenologisch lagen Veränderungen der Sella nicht vor.

Dieser Fall schien uns nun besonders geeignet, experimentelle Prüfungen der Blut-Liquorschranke vorzunehmen, da eben die Liquorverhältnisse wegen der vorhandenen dauernd offenen Liquorfistel besonders leicht und vor allem fortlaufend untersucht werden konnten.

In einer Arbeit von *Hahn* über Hydrocephalus, Permeabilität und Psychose beschreibt dieser einen Fall von einer vorwiegend organisch gefärbten Psychose, bei dem ausgiebige Lumbalpunktionen einen bemerkenswerten therapeutischen Erfolg hatten. Als sich dann durch Bromversuche eine erhebliche Steigerung der Permeabilität nachweisen ließ, wurde diese von *Hahn* gerade auf die Lumbalpunktionen zurückgeführt. Ähnliche Erfahrungen machte *Hahn* auch bei epileptischen Kindern. Er führt einmal die Wirkung auf Beseitigung von Hirndruck zurück, andererseits denkt er aber auch an eine Erhöhung der Durchlässigkeit der Blut-Liquorschranke für Schutzstoffe; auch rechnet er damit, daß eine Entlastung des Gehirns von schädlichen Produkten erfolge.

Wir hatten nur hier einen Fall in Händen, bei dem infolge der Liquor-fistel nach der Nase zu eine ständige Drainage des Liquorraums erfolgt war. Möglich ist, daß etwa täglich 50—60 ccm Liquor abfließen.

Auf Grund der Erfahrungen *Hahns* rechneten wir damit, daß auch in unserem Falle die Bromversuche eine sehr erhöhte Permeabilität der Blut-Liquorschranke ergeben würden.

Wir machten es uns aber nun zur Aufgabe, die Permeabilitätsverhältnisse der Blut-Liquorschranke bei unserem Patienten möglichst umfassend zu prüfen. Darum erschien es uns notwendig, neben den üblichen Methoden eine ganze Reihe biologischer Durchlässigkeitsprüfungen auszuführen und zugleich die Ergebnisse derselben einander gegenüberzustellen. So haben wir einmal vergleichende Bestimmungen verschiedener Substanzen in Blut und Liquor ausgeführt, andererseits führten wir auch regelrechte Permeabilitätsprüfungen durch. Wir wählten zuerst die Brommethode von *Walter*, und zwar gaben wir nach Vorschrift die Menge des Broms dem Körpergewicht entsprechend. Gemäß dem Vorschlag von *Kafka* legten wir Kurven des Brom-

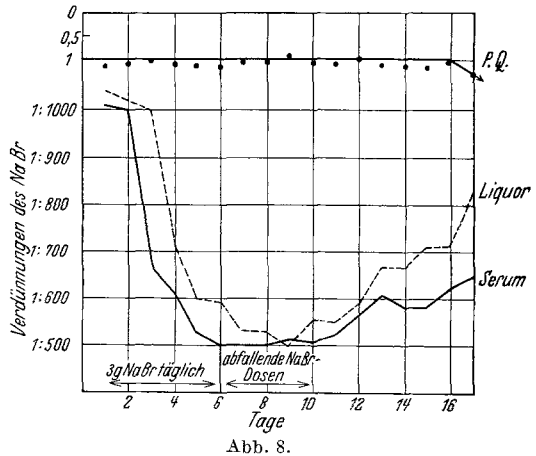


Abb. 8.

spiegels in Blut und Liquor fest, die sich auf eine Zeit von 14 Tagen vom Beginn einer 5tägigen Bromverabreichung erstrecken.

Wir können an dieser Stelle nicht darauf eingehen, daß z. B. der Übergang vom Blut zum Liquor davon abhängig sein soll, wie schnell das Medikament ausgeschieden wird. Auch nicht darauf, welche Beziehungen zwischen der Höhe des Bromspiegels im Blut und dem Übergang in den Liquor bestehen (*Metzger* und *Hoffmann*). Erwähnen müssen wir die Einwände von *Weichbrodt*, daß nicht bekannt ist, wieviel Brom bei der Enteiweißung verschwindet. Wir müssen uns darauf beschränken, genau nach der angegebenen Versuchsanordnung zu arbeiten und unsere Resultate mit den bisherigen, besonders denen *Walters* zu vergleichen. Aus den Kurven des Bromgehaltes in Blut und Liquor (Abb. 8) kann folgendes gesehen werden:

Der Permeabilitätsquotient liegt am kritischen fünften Tag nach Beginn der täglichen Bromverabreichung um 1,19 herum (normalerweise beträgt der Quotient 3,0); es handelt sich als nach der Auffassung *Walters* um eine ganz extrem gesteigerte Permeabilität. Auch ist es einer jener seltenen Fälle, bei denen man neben der gesteigerten Durchlässigkeit

der Blut-Liquorschranke auch damit rechnen muß, daß Brom in sehr erheblichen Mengen aus dem Darm in das Blut übertrat. *Walter* führt über derartige Fälle aus, daß beide Filter (sowohl Blut-Liquorschranke wie die Darmwand) in analoger Weise geschädigt sind, und daß sich die gleichartigen Funktionsstörungen auch in analoger Weise an einem gleichartigen anatomischen Substrat vollziehen.

Aus unseren Bromversuchen kann außerdem ersehen werden, daß dieser hohe Permeabilitätsquotient schon sehr früh erreicht wird, eigentlich schon nach der ersten Bromverabreichung. Dieses könnte ebenfalls als Ausdruck abnormer Durchlässigkeit der Blut-Liquorschranke aufgefaßt werden.

Abschließend ergibt sich also aus den Bromversuchen, wie wir erwartet hatten, Anhalt für eine abnorm hohe meningeale Permeabilität. Dieses steht völlig in Analogie dazu, daß *Hahn* bereits bei seinen früher erwähnten Versuchen fand, daß ausgiebige Funktionen zur Steigerung des Permeabilitätsquotienten führten.

Eine ganze Reihe von Autoren schlossen aus erhöhten Liquor-Cholesterinwerten auf erhöhte Durchlässigkeit der Schranke und nahmen an, daß diese vermehrte Substanz aus der Blutbahn stamme. So soll dieses bei Meningitis, progressive Paralyse, usw. in vielen Fällen sein. *Plaut* wendet ein, daß aber keine Untersuchungen von diesen Autoren angestellt seien, ob wirklich eine gesteigerte Permeabilität vorliege. Außerdem weist er darauf hin, daß nicht bekannt sei, ob trotz gesteigerter Permeabilität das Liquor-Cholesterin normal sein könne. Auch stellt er die Frage, ob bei einer verstärkten Dichte der Schranke sich abnorm hohe Mengen Cholesterin im Liquor finden können. Nach den Untersuchungen *Plauts* kann ein Liquor-Cholesterinwert von unter 0,3 mg-% als normal bezeichnet werden. *Büchler* fand nun unter 90 Fällen 12 mit erhöhtem Liquor-Cholesterin. Er gibt an, daß diese eine erhöhte Permeabilität für Brom gehabt hätten. *Plaut* weist darauf hin, daß aber unterlassen worden sei, bei den Fällen mit nicht erhöhtem Liquor-Cholesterin auch die Permeabilität zu prüfen. Es sei sehr wahrscheinlich, daß die progressiven Paralysefälle mit normalem Liquor-Cholesterin auch eine erhöhte Permeabilität gezeigt haben würden. Man könne sich daher *Büchler* nicht anschließen, daß nur Cholesterin im Liquor erscheine, wenn eine erhöhte vasculäre Permeabilität vorläge. *Plaut* diskutiert die Frage, ob eine alleinige Herkunft aus dem Nervensystem angenommen werden darf.

Knauer und *Heidrich* meinen, daß bei der Epilepsie und bei Tumoren das Liquor-Cholesterin aus dem Gehirn stamme, während sie bei meningealen Erkrankungen das Liquor-Cholesterin als aus der Blutbahn stammend ansehen. *Eskuchen* und *Lickint* haben ähnliche Anschauungen.

Es ist nötig gewesen, gerade dieses Problem des Liquor-Cholesterins etwas eingehender zu besprechen, um zu den von uns erhaltenen Resul-

taten überzugehen. Wir sahen die Möglichkeit zu diesen Untersuchungen in der von *Plaut* angegebenen und jetzt bei uns eingeführten neuen Methode der Cholesterinbestimmung. Es handelt sich bei dieser Bestimmung um eine Extraktion des Liquor-Cholesterins mit einem Alkohol-Chloroformgemisch und der späteren colorimetrischen Bestimmung im reinen Chloroformextrakt mit Hilfe der *Liebermann-Burghardtschen* Reaktion. Wir erhielten folgende Werte:

Liquor-Cholesterin	0,5—0,6 mg-%
Blut-Cholesterin	76,9 mg-%

Das Liquor-Cholesterin ist demnach deutlich erhöht, und zwar auf das Doppelte, da die oberste Grenze nach *Plaut* 0,3 mg-% beträgt.

Bei der hohen Permeabilität, die sich nach der Brommethode ergab, vermuten wir, daß diese Cholesterinerhöhung im Liquor auf einer abnormen Lipoiddurchlässigkeit der Schranke beruhen könne. Eine intramurale Entstehung ist selbstverständlich nicht auszuschließen. Aus technischen Gründen ließ sich eine eigentliche Cholesterinbelastung nicht durchführen, die dieses endgültig geklärt hätte.

Dieses Verhalten des Cholesterins ließ uns anfangs vermuten, daß eine abnorm hohe Durchlässigkeit für körpereigene Kolloide wie Antikörper, Immunstoffe, Hämolsine usw. vorliegen könnte. So erwarteten wir, daß bei *relativ niedrigem* Bluttitern Immunstoffe in den Liquor übergehen würden. Normalerweise fehlen diese Körper ja völlig im Liquor. Nach den Untersuchungen von *C. Grabow* und *F. Plaut* mußte aber einmal damit gerechnet werden, daß ein Vorkommen von Antikörpern im Liquorraum nicht ohne weiteres auf eine Passierbarkeit der Schranke für diese Körper zurückzuführen ist, sondern daß auch jedenfalls ein Teil der Antikörper lokal im Liquor entstehen kann. *Plaut* und *Grabow* fanden z. B., daß bei immunisierten Kaninchen (intravenöse Injektion verschiedener Antigene) nach suboccipitaler Injektion des gleichen Antigens die Antikörper im Liquor sogar den Bluttitern überstiegen.

Versuche von *Plaut* mit *Recurrans* sprechen ebenfalls in dieser Richtung. *Plaut*, *Illert* und *Grabow* schließen also auf eine endogene Immunkörperbildung im Liquorraum.

Frühere Versuche von *Neufeld* fielen allerdings völlig entgegengesetzt aus. Dieser injizierte z. B. endolumbal Hammelblut bei Kaninchen. Das Blut bildete sehr bald Antikörper, und zwar war der Titer sehr hoch. Im Liquor fand sich jedoch keine Spur Hämolsin. Andere ähnliche Versuche sollen auch derart ausgefallen sein, daß dieser Autor der Meinung ist, daß der Liquor cerebrospinalis nicht imstande sei, Antikörper zu bilden.

Aus diesen Literaturangaben geht hervor, welche scharfen Kriterien angewandt werden müssen, um überhaupt die Ergebnisse derartiger „biologischer Permeabilitätsprüfungen“ zu verwerten. Betreffs der Agglutinine ist nun bekannt, daß *Vidal* und *Siccard* bei Typhuskranken

keine Agglutinine im Liquor fanden, selbst wenn der Serumtiter auf 1 : 12 000 stand. Nach *Weil* zeigen Typhuskranke und Typhusimpflinge erst bei Serumwerten über 1 : 6000, bzw. 1 : 12 000 einen positiven Liquorbefund. Bei passiv gegen Typhus immunisierten Hunden fand *Kafka* geringe Mengen von Agglutininen im Liquor.

Singer und *Münzer* konnten ebenfalls nach Typhusimmunisierung bei Paralytikern positive Liquorreaktionen bekommen.

Wir haben bei unserem Patienten derartige Versuche¹ durchgeführt, und zwar in Form einer Typhusschutzimpfung. Patient erhielt mehrere Injektionen von Typhusaufschwemmungen.

Datum	Bemerkungen	Ty-Agglutinine		Hämolsine		Bactericidie (Ty und Coli)		
		Blut	Liquor	Blut	Liquor	Blut	Liquor	
30. 11.	Nach Typhusschutz- impfung	1 : 20 ±	—	0,1 +	—	+	—	
4. 12.		1 : 40 ±	—	0,025 +	—	++	—	
10. 12.		1 : 80 ±	—	0,025 +	—	++	—	
17. 12.		1 : 160 +	—	0,025 +	—	++	—	
21. 12.		1 : 200 +	—	0,025 +	—	++	—	
9. 1.	Nach mehreren Fieber- anstiegen (intravenöse Injektion von Typhus- vaccine)	1 : 400 +	—	0,025 +	—	++	—	
14. 1.		1 : 1600 +	—	0,025 +	—	++	—	
21. 1.		1 : 3200 +	—	0,025 +	—	++	—	
29. 1.		1 : 6400 +	—	0,025 +	—	++	—	

Aus der Tabelle ist zu ersehen, daß wir einmal das Verhalten des Titers der Ty-Agglutinine, ferner das der Hämolsine verfolgten. Außerdem prüften wir auch die Bactericidie des Blutes und des Liquors. Die beiden ersten Untersuchungen führten wir nach den üblichen Methoden durch, die zuletzt erwähnte Prüfung auf Vorkommen bactericider Antikörper in Blut und Liquor nahmen wir auf Anregung durch die Arbeit von *Salus* und *Sinek* vor. Diese Autoren halten sich an die von *Schottmüller* früher verwendete Methodik bei der Bestimmung des *Streptococcus viridans*. Es wurden in 5 cem sterilen Liquor Keime hineingebracht und davon 1 cem mit Agar gleich zur Platte gegossen (Kontrolle der Einsaat). Dann wurde der beimpfte Liquor in den Brutschrank gestellt und nach 2 Stunden, 9 Stunden und auch 24 Stunden ebenfalls zur Platte gegossen. Alle gegossenen Platten wurden 24 Stunden der Bebrütung ausgesetzt. Nun erfolgte die Auszählung.

Über diese Versuche läßt sich zusammenfassend folgendes sagen: In keinem Falle beobachteten wir das Auftreten von Ty-Agglutininen

¹ Die serologischen Untersuchungen wurden entgegenkommenderweise von Frl. Dr. *Winkler*, Hygienisches Institut Göttingen, ausgeführt.

im Liquor. Auch nicht bei einem Serumtiter von über 1 : 6000. Hämolsine konnten wir ebenfalls nicht nachweisen. Der Liquor zeigte auch im Gegensatz zum Blut keine Bactericidie gegenüber Typhus und Coli.

Vom 21. I. ab injizierten wir nochmal Ty-Vaccine, aber dieses Mal intravenös im Abstand von mehreren Tagen (10—30 Millionen Keime), die einen höheren Fieberanstieg verursachte. Auch dann beobachteten wir keine Agglutinine oder Hämolsine, oder bactericide Antikörper im Liquor.

Als Ergebnis unserer Permeabilitätsuntersuchungen können wir nun abschließend sagen, daß bei extrem hohem Permeabilitätsquotienten, der nach der Methode *Walters* ermittelt wurde, auch erhöhte Werte für das Liquor-Cholesterin gefunden wurden. Es besteht die Wahrscheinlichkeit, daß das Verhalten des Cholesterins als Zeichen einer Permeabilitäts-erhöhung gedeutet werden kann. Bereits oben erwähnten wir aber die Möglichkeiten intramuraler Entstehung.

Für Eiweiß besteht eine erhöhte Durchlässigkeit in diesem Falle aber keineswegs, wie die Werte des Liquoreiweißes zeigen. Die absolute Menge des in den Liquor übertretenden Eiweißes gibt keinen Maßstab für die Durchlässigkeit der zwischen Blut und Liquor bestehenden Schranke ab, sondern es kommt lediglich auf die Differenz der beiden Konzentrationen an. Bereits von *L. Stern*, *Kafka* und *Kral* ist ja auch gefunden worden, daß eine erhöhte Permeabilität für Eiweißkörper nicht gleichzustellen ist mit dem Nachweis erhöhter Permeabilität z. B. für Brom. Den Übergang von Immunstoffen und bactericiden Stoffen, die im Blut sicher nachgewiesen wurden, beobachteten wir in keinem Falle, auch nicht nach mehreren experimentellen Fieberanstiegen. *Dieses beweist, daß trotz ganz abnorm hoher Permeabilität, soweit das die Bromversuche festlegen können, eine völlige Impermeabilität der Blut-Liquorschranke für Immunkörper bestehen kann. Es ist also nicht so, daß bei erhöhter Brompermeabilität auch eine gesteigerte Durchlässigkeit für Schutzstoffe vorhanden sein muß.*

Man muß an dieser Stelle auch sehr bedenken, ob es sich bei den Prüfungen der Beziehungen zwischen Immunstoffgehalt des Blutes und des Liquors (Hämolsine, Agglutinine, Antikörper) überhaupt um eine Permeabilitätsprüfung handelt. Neuere Anschauungen über das Wesen dieser Körper sprechen, wie *Walter* ausführt, mehr für eine lokale Entstehung derselben, und ihr Auftreten wird auch auf eine Zustandsänderung der Eiweißkörper in loco zurückgeführt. *Über die Immunitätsverhältnisse, besonders über den Begriff der sog. Immunitätsschwäche des Zentralnervensystems selbst besagen die Ergebnisse derartiger Versuche nichts Eindeutiges.* Es scheint so, daß, besonders seit den Versuchen von *L. Stern*, der Blut-Liquorschranke eine zu große Aufmerksamkeit galt. Diese kam ja auf Grund zahlreicher experimenteller Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß alle Substanzen, die in das Zentralnervensystem

gelangen, primär im Liquor erscheinen. Es ist sehr unwahrscheinlich, daß der Stoffaustausch zwischen Blut und Zentralnervensystem lediglich durch die Blut-Liquorschranke stattfindet, denn diese würde ja das so gut ernährte Organ von den kolloidalen Substanzen des Blutes, wie den Eiweißkörpern, den an Eiweiß gebundenen Antikörpern und den Lipoiden, isolieren.

Spatz und *Creutzfeld* wollen einen prinzipiellen Unterschied zwischen Gehirn- oder Gewebsflüssigkeit und dem subarachnoidalen und ventrikulären Liquor sehen. Sie nehmen an, daß ein direkter Stoffaustausch zwischen Blut und Gehirn stattfindet.

Schutzversuche von *Fasold* und *Großmann* mit Diphtherietoxin und Antitoxin sprechen dafür, daß das intravenös verabreichte Diphtherieantitoxin *direkt auf dem Blutwege* an die nervösen Elemente des Zentralnervensystems herantritt. Falls sich ein in die Blutbahn verbrachter Körper nicht im Liquor nachweisen läßt, so beweist das noch keineswegs, daß er nicht mit dem Zentralnervensystem in Kontakt käme.

Zusammenfassung.

Es wurde ein Fall von Liquorrhoea nasalis bei Hydrocephalus beschrieben. Mit Hilfe der *Walterschen* Brommethode konnten wir eine abnorm hohe Permeabilität der Meningen nachweisen, die wahrscheinlich auch für Cholesterin vorhanden war. Für Eiweiß bestand diese nicht. Bactericide Antikörper, Agglutinine und Hämolytine ließen sich im Liquor nicht nachweisen, auch nicht nach starker experimenteller Erhöhung des Serumtiters der Ty-Agglutinine. Mehrfache höhere Temperatursteigerungen nach intravenöser Injektion von Ty-Vaccine verursachten auch keinen Übertritt dieser Stoffe. Die Bedeutung derartiger Versuche für die Theorie der Blut-Liquorschranke wurde erörtert.

Literaturverzeichnis.

Fasold, H. u. *H. Großmann*: Über die intralumbale Anwendung von Heilseren. Mschr. Kinderheilk. **54**, H. 1. — *Grabow, C.* u. *F. Plaut*: Z. Immunforsch. **54**, H. 3/4. — *Hahn, R.*: Mschr. Psychiatr. **31**. — *Hinsen, Wilhelm*: Z. Neur. **93**. — *Kafka, V.*: Serologie der Geisteskrankheiten. Handbuch der Geisteskrankheiten, Bd. 3, S. 260—246. — Dtsch. Z. Nervenheilk. **130**. — *Mankowsky, B. N.*: Z. Neur. **119**. — *Matzdorff, Paul*: Z. Neur. **97**. — *Metzger, Emy* u. *Otto Hoffmann*: Z. Neur. **107**. — *Neufeld, Ludwig*: Krkh.forsch. **2**, H. 1, 63—69 (1925). — *Plaut, F.* u. *H. Rudy*: Z. Neur. **146**, H. 1/2. — *Salus, Fritz* u. *Franz Simeck*: Z. Neur. **146**, 343. — *Walter, Fr. K.*: Die Blut-Liquorschranke S. 45—83—85. — Z. Neur. **95**. — *Wollenberg, K.*: Arch. f. Psychiatr. **31**.
