

Aus der Medizinischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Heidbg.
(Chefarzt: Prof. Dr. F. BECKERMANN)
und aus der Pathophysiologischen Abteilung (Leitung: Prof. Dr. C. RIEBELING)
der Psychiatrischen und Nervenklinik Hamburg-Eppendorf

Über die Beeinflußbarkeit der Kupferchlorid-Kristallisation durch Liquor cerebrospinalis bei Meningitis tuberculosa*.

Von

FRITZ LEHMANN-GRUBE.

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 15. November 1953.)

Im Jahre 1936 haben — unseres Wissens als erste — TOMESCO u. Mitarb.^{11, 12} „über eine unbekannte Eigenschaft des Liquor cerebrospinalis“ berichtet. Die „Kochsalzkristallisation“ (Chloruro-cristallisation). Sie untersuchten die Beeinflußbarkeit der Kristallisation physiologischer Kochsalzlösung durch Zusatz von Liquor im Verhältnis 1/20, 1/40 bis 1/120 und bei pathologischen Fällen (Paralyse, Geisteskrankheiten) in noch stärkeren Verdünnungen des Liquors. Sie konnten normalerweise makroskopisch und mikroskopisch ein regelmäßiges Verhalten der Kristallisation nachweisen, das jedoch bei pathologisch verändertem Untersuchungsmaterial abgeändert war. Sie schreiben: „Es ist nicht abwegig anzunehmen, daß verschiedene Grade pathologischer Formen der Kochsalz-Kristallisation korrespondieren könnten zu verschiedenen Entwicklungsmöglichkeiten (possibilités évolutives) der Krankheit, über die die klassischen Reaktionen — weil weniger empfindlich — nichts aussagen können. Auf alle Fälle wäre dies eine Arbeitshypothese für die Zukunft.“ TOMESCO macht für die Beeinflussung der Kristallisation durch Liquor die an der Tropfen-Oberfläche angereicherten Proteine verantwortlich. Er nimmt an, daß die Veränderungen bei pathologischen Liquores nicht nur durch die Vermehrung, sondern auch durch gewisse, noch nicht anders erweisbare Veränderungen der qualitativen Zusammensetzung des Eiweißes hervorgerufen wird.

Von PFEIFFER (1935) ist eine Kristallisationsmethode, beruhend auf der Beeinflußbarkeit von Kupferchloridkristallen — entstanden durch

* Das Material dieser Arbeit stammt zum großen Teil aus der Behandlungszentrale für Men. tbc. des Kindes, Hamburg-Heidelberg. Ich möchte auch an dieser Stelle Herrn Chefarzt Dr. med. K. ERICHSON für die freundliche Unterstützung meinen verbindlichen Dank sagen.

Eintrocknen ihrer Lösung — durch Zusatz von Blut angegeben worden. Die erzielten Resultate sind frappierend. Die Methode ist jedoch so kompliziert, daß Nachprüfungen sehr schwierig sein dürften. Für unsere Untersuchungen sind weder Methode noch Ergebnisse von Bedeutung (PFEIFFER, SELAWRY).

In der Literatur sind im Hinblick auf Auskristallisationsbeeinflussungen von Kupfersalzen durch Liquor bisher keine Angaben gemacht worden. RIEBELING hat erstmalig auf dem Kongreß für Neurologie und Neurochirurgie in Hamburg am 26. 9. 1952 Mitteilung von dieser Möglichkeit gemacht (RIEBELING). Ausgehend von folgender Überlegung hat er seit einiger Zeit die Beeinflussbarkeit der Kristallisation von Salzen aus wäßriger und alkoholischer Lösung durch Körperflüssigkeiten untersucht. Wie bekannt, hat jedes Salz seine ihm eigentümlichen Kristallformen. Es war naheliegend anzunehmen, daß ein Zusatz anderer Substanzen zur Salzlösung — mögen sie organischer oder anorganischer Art sein — die Kristallisation bei Eintrocknung beeinflussen würde und daß umgekehrt aus den entstandenen Formen auf empirischer Grundlage Rückschlüsse auf die Art der Zusätze gezogen werden könnten. Dasselbe gilt für den Zusatz komplizierter Stoffmischungen, wie es z. B. das Blut oder der Liquor darstellen. Man dürfte hoffen, bestimmte Formen bei Zusatz pathologisch veränderter Liquores zu erhalten.

Wir untersuchten das Verhalten der Kupferchlorid-Kristallisation bei Zusatz von Liquor cerebrospinalis. Wir bedienten uns dabei der von RIEBELING angegebenen Methode:

In ein reines Reagensglas werden 0,1 ml frischen Liquors gebracht. Sanguinolenter Liquor (Erythrocyten bei der Zellzählung) wurde nicht bewertet. Jeder Liquor wird 10 min bei 2500 Umdrehungen zentrifugiert. Dazu pipettiert man 0,15 ml angesäuerte CuCl_2 -Lösung (Rezept siehe weiter unten). Eine dabei manchmal auftretende Trübung kann durch Schütteln beseitigt werden. Ein peinlich gereinigter und in Alkohol gelagerter Objektträger, der frei von Schrammen und Verunreinigungen im Glas sein muß, wird mit Leinenlappen getrocknet. Mit Hilfe einer Haarpipette werden 9 Tr. des Gemisches im Abstand von wenigen Millimetern auf das Glas gebracht. (Es ist leicht möglich, auf einem Glas 2 verschiedene Liquores unterzubringen.) An staubfreiem Ort erfolgt dann die Kristallisation. Die entstandenen Salze sind stark hygroskopisch. Zum Auskristallisieren sind Werte der relativen Luftfeuchtigkeit unter 55%, zur Erhaltung der Formen solche von weniger als 60% notwendig. Im Winter bei Zentralheizung nicht ins Gewicht fallend, macht dies im Sommer gewisse Schwierigkeiten. Wir fanden folgende Lösung: Wir stellten uns eine Trockenkammer her, indem wir in eine Glasschale (etwa $8 \times 20 \times 30$ cm messend) mit nicht fest schließendem Deckel eine PETRI-Schale gefüllt mit Blaugel stellten. Dies Blaugel — bekanntlich stark hygroskopisch und sein eigener Indicator — wurde ausgewechselt, sobald die Farbe abzublassen begann. Messungen ergaben, daß in dieser Kammer Werte zwischen 15 und 30% relativer Luftfeuchtigkeit herrschten. Man erhält so tadellose und gleichmäßige Kristalle. Zur Erhaltung der Kristalle benutzten wir eine geschliffene Glasplatte, die etwas größer als ein Objektträger und 10–15 mm stark, im Trockenschrank auf etwa 110° erhitzt und dann als Wärmequelle unter den Objektträger gebracht wird und bis zur Abkühlung genug Zeit zum Anschauen läßt. Die Betrachtung erfolgt mit Lupe und schwachem Okular. Die angesäuerte Kupferchlorid-Lösung wird folgendermaßen hergestellt: 25,0 g CuCl_2 (puriss. pro anal.) in 75,0 g Wasser lösen. Hinzugefügt werden 50 g n/10 HCl. (Mit anderen Worten: eine 25%ige Lösung von Kupferchlorid wird im Verhältnis 2:3 mit n/10 Salzsäure angesäuert.)

Die Ansäuerung ist notwendig, weil die reine Kupferchloridlösung in jedem für unsere Zwecke brauchbaren Mischungsverhältnis mit Liquor einen feinflockigen Niederschlag von Eiweiß bildet. Dies läßt sich durch Zusatz von Säure verhindern.



Abb. 1. (Bi.-Nr. 41) Fall 1 (D. K.) Li.-Nr. 4.

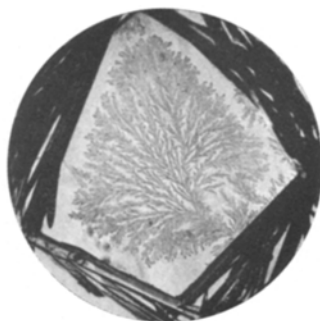


Abb. 2. (Bi.-Nr. 10) Fall 3 (K. J.) Li.-Nr. 3.



Abb. 3. (Bi.-Nr. 16) Fall 5 (M. C.) Li.-Nr. 3.



Abb. 4. (Bi.-Nr. 4) Fall 4 (G. H.) Li.-Nr. 3.

Bei früheren Untersuchungen an 145 Liquores, die wir mit Hilfe und Unterstützung von Herrn Prof. C. RIEBELING an der Psychiatrischen- und Nervenklinik in Hamburg-Eppendorf vornehmen konnten, stellten wir einmal die Normalform der Kristalle, entstanden aus Gemischen CuCl_2 -Liquor, fest. Andererseits konnten wir nachweisen, daß bestimmte Kristallformen bei organischem Prozeß im ZNS auftreten. Wir nannten sie „Graswuchsform“ und „Strahlenbüschelform“. Die Graswuchsform überwog bei weitem (LEHMANN-GRUBE). Bei den jetzt zur Diskussion



Abb. 5. (Bi.-Nr. 12) Fall 7 (H. H.) Li.-Nr. 4.

stehenden Untersuchungen war sie gegebenenfalls fast ausschließlich vorhanden, so daß nur sie beschrieben werden soll. Ganz allgemein kann man 2 verschiedene Arten von Kristallen unterscheiden. Größere, unter dem Mikroskop dunkel erscheinende mehr oder weniger lange Nadeln, die selten gebrochen, meist unregelmäßig gitterförmig angeordnet sind und als Strukturen erster Ordnung bezeichnet werden können. Dazwischen liegen, teils locker mit den erstgenannten verbunden, teils jedoch für sich, feine Gebilde, die einen größeren Formenreichtum aufweisen; sie können einfach oder mehrfach gebrochen fächerförmig-strahlig und in rundlichen Bögen, hauchzart und etwas derber auftreten. Sie sind in der Regel gut von jenen abzutrennen und man kann sie als Strukturen zweiter Ordnung auffassen. Diese letzteren sind es im allgemeinen, die variieren und dadurch eine Differenzierung ermöglichen. Bei den zur Rede stehenden, für einen entzündlichen Prozeß im ZNS sprechenden Formen handelt es sich um zarte Elemente, die zwischen den größeren Kristallnadeln (Strukturen erster Ordnung) liegen. Sie können am deutlichsten durch den Vergleich mit blühenden Gräsern (Abb. 1)¹ oder Baumflechten (Abb. 2) charakterisiert werden. Es sind sehr verschieden große Gebilde, deren Gemeinsamkeit darin liegt, daß sie sich in spitzen Winkeln — besonders an den Enden — aufsplintern und meistens hier kolbig verdickt sind. Sie sind nicht immer völlig gleich; doch macht es im allgemeinen keine Schwierigkeiten sie zu erkennen. Manchmal sind sie mit kleinen polygonalen Gebilden besetzt, manchmal haben sie eine bogenförmige Drehung (Abb. 3), mal sind sie zarter, mal sind sie gröber (vgl. Abb. 4 mit Abb. 2). Dazu gibt es Übergangsformen, die zur „Normalform“ überleiten. Die Anzahl dieser „Gewächse“ schwankt sehr. Teilweise finden sich viele in jedem Tropfen, teilweise nur 2—3 in allen zusammen. Bei besonders schweren Befunden im Liquor haben die eben beschriebenen Formen nicht mehr optisch leere Zwischenräume, sondern es findet sich ein feinkörnig-sämiger Hintergrund, der so stark werden kann, daß die „Wuchsformen“ nicht mehr in Erscheinung treten (Abb. 5). Wird ein solchermaßen eingetrockneter Tropfen mit Zedernholzöl bedeckt, verschwinden diese amorphen Formen und es treten wieder die für organischen Prozeß sprechenden Gebilde auf, jetzt allerdings wie zerzaust und zerrissen. Diese Ergebnisse konnten an einer großen Zahl weiterer Fälle bestätigt werden. Es stellte sich heraus, daß in der Tat kaum ein „organisches“ Krankheitsbild des ZNS ohne die entsprechenden Kristallformen gefunden wird und daß andererseits ein „leeres Kristallbild“ mit großer Sicherheit einen entzündlichen oder degenerativen Vorgang in irgendeiner Form am ZNS ausschließt. (Wie weit sich auch degenerative Abbauvorgänge im Gehirn, die im Liquor

¹ Abb. 1—5 und 7—8 sind in Vergrößerung 1:16 wiedergegeben.

mit den üblichen Untersuchungsmethoden *nicht* zum Ausdruck kommen, darstellen, kann mangels entsprechenden Materials noch nicht entschieden werden.)

Um die praktische Anwendungsmöglichkeit der Kypographie (RIEBELING) zu prüfen, untersuchten wir mit der oben beschriebenen Methode 59 Fälle von Meningitis tuberculosa. Im ganzen verarbeiteten wir 124 Liquores. Diese Krankheit wurde gewählt, weil sie beispielhaft für einen entzündlichen Vorgang am ZNS ist, der sich nur höchst unvollkommen im Liquor „abbildet“. So hat D. MÜLLER auf Grund von encephalographischen Vergleichsuntersuchungen nachweisen können, daß im Gegensatz zur unspezifischen Meningitis das Liquor-Syndrom völlig pervertiert sein kann, daß hochgradige Veränderungen bei frischer tuberkulöser Hirnhautentzündung als prognostisch relativ günstig, daß hingegen geringe Abweichungen, als Folge von Liquor-Zirkulationsstörungen bei Basisexsudat als ungünstig angesehen werden müssen, ja daß völlig „liquorstumme Phasen im Rahmen einer Organtuberkulose des basalen Subarachnoidalraumes“ (D. MÜLLER) auftreten können^{5, 6}. Dazu kommt die Schwierigkeit der Beurteilung, wann ein Liquor als saniert angesehen werden darf und schließlich, ab wann ein Fall als geheilt zu betrachten ist. Wir haben besonderen Wert auf Längsschnittuntersuchungen gelegt und sind prinzipiell so vorgegangen, daß uns die Klinik bzw. die übrigen Liquor-Befunde unbekannt waren, so daß eine Beeinflussung der Ergebnisse nicht möglich war. In Voruntersuchungen konnte nachgewiesen werden, daß die bei Men. tbc. applizierten Medikamente keinen merkbaren Einfluß auf die Kristallformen haben. Die Therapie erfolgte in Form von intralumbaler Zufuhr von PAS, INH, Streptomycin teils einzeln, teils kombiniert. Entsprechend den in der Literatur angegebenen Werten, die im Li. erreicht werden können¹, versetzten wir normalen Li. mit diesen Medikamenten (allein und kombiniert). Eine Beeinflussung der Kristallform konnte nicht bemerkt werden. Es kommt hinzu, daß die Liquores immer kurz vor der Applikation des Medikamentes, also fast 12 Std nach der letzten Gabe entnommen wurden, zu einem Zeitpunkt, an dem meßbare Werte nicht mehr zu erwarten sind.

Es ließ sich nicht umgehen, die Fälle aufzuschlüsseln; einmal konnten wir in diesem Rahmen keine Längsschnitte vortragen und zum zweiten wäre das Material sehr beschnitten worden, denn bei der Dauer einer tuberkulösen Hirnhautentzündung müßten Jahre vergehen, ehe genügend Beobachtungen in Form von reinen Längsschnitten vorgelegen hätten. Wir nahmen eine Einteilung der ausgewerteten Liquores in 3 Gruppen vor.

1. Frische und behandelte Fälle mit schwerem klinischen und ausgeprägten Liquor-Befunden und behandelte Fälle mit gebesserem Allgemeinzustand, deren Liquor-Werte aber noch deutliche Veränderungen zeigten.

2. Behandelte Fälle, die klinisch „geheilt“ waren, deren Liquores aber noch geringgradige Abweichungen von der Norm aufwiesen.

3. Behandelte Fälle, deren Liquores völlig o. B. waren.

Zu 1. In dieser Gruppe wurden alle Fälle zusammengefaßt, die ausgeprägte Liquor-Befunde aufwiesen. Wenn auch in einer großen Zahl dieses Krankengutes der Allgemeinzustand ein guter war, so schien für unsere Zwecke eine weitere Aufteilung nicht wünschenswert zu sein. Im Verhalten der Kristalle konnte kein Unterschied festgestellt werden zwischen z. B. hochgradig somnolenten Kranken und andererseits ganz unauffälligen Pat., wenn die Liquor-Befunde einander ähnlich waren. Dazu kommt, daß die Liquor-Befunde nach wie vor als die wichtigsten Kriterien des Krankheitsverlaufes gelten.

Zu 2. Hier erscheinen die Fälle, die klinisch weitgehend gebessert sind, deren Li. aber noch Befunde vorweisen, die geringgradig von der Norm abweichen. Vorwiegend sind es Pleocytosen, manchmal leichte Eiweißvermehrungen. (Fall 9 ist ein cisternaler Li. bei Sperrsyndrom mit schweren Veränderungen des lumbal entnommenen Li.)

Zu 3. Wenn ein Liquor nach Meningitis tuberculosa keinen krankhaften Befund mehr aufweist und das klinische Bild zufriedenstellt, dann heißt das bekanntlich nicht, daß die Krankheit „geheilt“ ist. Wieweit eine tuberkulöse Hirnhautentzündung mit den derzeit zur Verfügung stehenden Mitteln überhaupt geheilt werden kann, muß die Zukunft lehren. Um so interessanter ist, daß auch in dieser Gruppe einige Fälle ein positives Kristallbild ergaben. Die obere Grenze der Norm für Gesamteiweiß setzten wir mit 1,3 nach KAFKA-SAMSON fest. Den Grenzwert für Zellen wählten wir mit 9/3. Wir berufen uns dabei auf DEMME, der als obere Grenze 8 bis 10/3 Zellen angibt.

Die 3 Tabellen entsprechen der oben angegebenen Gruppierung. Die Einzelfälle wurden mit laufenden arabischen Ziffern numeriert, dazu wurden die Anfangsbuchstaben des Pat. angegeben. Die Liquores wurden für jeden Einzelfall mit laufender Nr. versehen. Man beachte, daß einige Befunde entsprechend dem wechselnden bzw. gebesserten Liquor-Syndrom in verschiedenen Tabellen auftauchen. Die Mastixkurve wurde zum Zwecke der Vereinfachung mit Kreuzen charakterisiert.

- + Deutliche Zacke bis 5 (Trübungsgrenze).
- ++ Bei Fällung von 1—2 Röhrchen bis etwa 10 (Meningitiszacke).
- +++ Bei massivem Ausfall (Parenchymkurve).

Die Beurteilung der Kristalle erfolgte qualitativ und quantitativ.

- (+) Übergang zur Normalform oder Wuchsform angedeutet.
- + Deutliche aber nur wenige Wuchsformen.
- ++ Durchschnittlich in jedem Tr. ein „organisches Gebilde“.
- +++ Massiver Befund in allen Tropfen.
- ++++ Grasbüschel- bzw. Baumflechtenform mit „sämigem“ Hintergrund.
- +++++ Diffuses sämiges Kristallbild. Nur Kristalle 1. Ordnung deutlich.

Es soll betont werden, daß diese Deutung weitgehend subjektiv ist und keinen Anspruch auf genaueste Wiedergabe des ursprünglichen Befundes erheben kann. So gehen z. B. die Bewertungen 2-Kreuz und 3-Kreuz ineinander über, während die anderen Grade exakter definierbar waren und deshalb eine genauere Klassifizierung zuließen.

Die Diskussion der Befunde soll zugunsten der Aussprache über die formativen Kräfte kurzgehalten werden. Einige wesentliche Gesichtspunkte sollen erst dort zur Sprache kommen.

Ein Blick auf die Tab. 1 zeigt, daß der kyprographische Befund im wesentlichen mit den übrigen Ergebnissen übereinstimmt. (Gewisse Ungenauigkeiten der Beurteilung des Kristallbildes mögen konzediert sein.)

Tabelle 1.

(Abkürzungen: F. = Fall, N. = Name, L. N. = Liquor-Nr., G. E. = Ges.-Eiweiß, Gl. = Globulin, P. = Punktionsart.)

F.	N.	L.N.	G.E.	Gl.	Zell.	Mast.	P.	Bemerkungen	Kristall
1.	D. K.	1	2,2	0,6	124/3	+++	L. P.	Schweres klin. Bild,	+++
1.	„	2	3,0	1,0	268/3	+++	„	allgem. Miliar-tbc.	++
1.	„	3	3,0	1,0	248/3	++	„	B. K. im Li. bisher neg.	++
1.	„	4	1,6	0,4	63/3	++	C. P.		+
2.	H. B.	1	1,4	0,4	436/3	+++	„	Schweres klin. Bild,	+++
2.	„	2	2,6	0,8	636/3	+++	L. P.	B. K. im Li. pos.	+++
2.	„	3	4,0	1,2	944/3	+++	„		+++
2.	„	4	4,0	1,0	164/3	+++	C. P.		+++
3.	K. I.	1	2,4	0,8	131/3	+++	L. P.	Hydrocephalus, Tentorium-	+++
3.	„	2	2,4	0,8	152/3	++	„	Spaltung, im resezierten	+++
3.	„	3	5,8	1,8	290/3	+++	„	Plexusgewebe wird ein	+++
3.	„	4	2,8	0,8	129/3	+++	„	Tuberkel nachgewiesen.	++
3.	„	5	2,2	0,6	105/3	++	„		++
4.	G. H.	1	2,0	0,7	133/3	++	„	Anbehandelte chron.	++
4.	„	2	1,4	0,4	41/3	++	„	Mening. Zustand	+
4.	„	3	2,2	0,8	68/3	++	„	hoffnungslos.	++
5.	M. C.	1	2,0	0,5	1096/3	+	C. P.	B. K. im Li. pos.	+++
5.	„	2	2,4	0,8	1240/3	+++	L. P.	Gute Besserung des	+++
5.	„	3	2,0	0,5	576/3	++	„	klin. Bildes.	++
5.	„	4	2,0	0,5	570/3	++	„		+
7.	H. H.	1	7,8	1,8	1064/3	+++	„	Schweres klin. Bild.	++++
7.	„	2	10,2	3,2	1528/3	+++	„	B. K. im Li. pos.	+++++
7.	„	3	13,2	4,2	552/3	+++	„	Teilstop.	+++++
7.	„	4	3,4	1,0	188/3	+++	C. P.		++++
7.	„	5	8,2	2,2	384/3	+++	L. P.		+++++
7.	„	6	13,4	2,2	306/3	+++	„		+++++
9.	K. G.	1	11,0	3,8	260/3	+++	„	Sperrsyndrom bei	++++
9.	„	2	6,0	2,0	326/3	+++	„	gutem Allgemein-	++++
9.	„	3	4,0	1,0	144/3	+++	„	Zust. Vgl. m. Tab. 2	++++
9.	„	5	3,0	1,0	42/3	++	„	B. K. im Li. pos.	++++
11.	V. K.	1	5,0	1,6	3392/3	++	„	Rekrudescenz nach	++++
11.	„	2	4,0	1,0	254/3	++	C. P.	weitgehender Sanierung.	++++
11.	„	3	5,2	1,2	80/3	+	L. P.		++++
11.	„	4	10,0	3,0	56/3	+	C. P.		+++++
11.	„	5			27/3		L. P.		++++
11.	„	6	2,4	0,8	42/3	+	„		+++
16.	P. H.	1	1,8	0,6	168/3	++	„	Hydrocephalus. B. K.	++
16.	„	2	1,6	0,4	222/3	++	„	im Li. pos.	++
16.	„	3	1,8	0,3	600/3	+	„		++
22.	C. U.	1	3,0	1,0	402/3	++	„	Hydrocephalus Palliat.	+++
22.	„	2	3,0	1,0	206/3	+++	C. P.	Op. B. K. im Li. pos.	++++
22.	„	3	3,0	0,5	400/3	+++	L. P.	Gute klin. Besserung.	+++
22.	„	4	2,6	0,6	80/3	+	C. P.		++
22.	„	5	1,2	0,4	40/3	++	L. P.		+

Tabelle 1. (Fortsetzung.)

F.	N.	L.N.	G.E.	Gl.	Zell.	Mast.	P.	Bemerkungen	Kristalle
23.	K. H.	1	7,0	2,8	288/3	+++	L. P.	Hydroceph. Palliat. Op.	++++
23.	„	2	4,6	1,2	129/3	+++	C. P.	Erblindung. B. K. im Li.	++++
23.	„	3	8,0	2,0	276/3	+++	L. P.	pos.	++++
23.	„	4	5,8	1,8	258/3	+++	„		++++
23.	„	5	4,8	1,2	90/3	+++	„		++++
24.	R. E.	1	2,4	0,8	448/3	++	L. P.	Geringgr. Hydroceph.	++
24.	„	2	2,4	0,8	416/3	+	C. P.	B. K. im Li. pos.	+++
24.	„	3	4,2	1,6	240/3	++	L. P.	Gute klin. Besserung.	++++
24.	„	4	6,0	2,0	432/3	+++	„		++++
24.	„	5	4,2	1,2	279/3	+++	C. P.		++++
25.	F. D.	1	2,8	0,8	218/3	+++	L. P.	Hydroceph. im Li. B. K. pos.	++
27.	T. I.	1	2,2	0,8	25/3	++	„	Hydroceph. Op. B. K. im Li.	+++
27.	„	2	3,2	1,0	125/3	+	„	bisher nicht nachgew.	+++
39.	B. S.	1	4,0	1,0	8/3	+++	„	Rekrudescenz nach weit-	++++
39.	„	2	8,0	2,0	38/3	++	„	gehender Sanierung B. K. im Li. pos.	++++

Tab. 2 zeigt deutlich, daß die Bildung der für organischen Prozeß als typisch erkannten Kristallform nicht allein abhängig vom Gesamteiweiß ist (siehe auch weiter unten). Wenn dabei bedacht wird, daß die Zellen mit Sicherheit durch Zentrifugieren entfernt wurden, darf man annehmen, daß über die pathologischen Veränderungen, nachgewiesen durch die „klassischen Methoden“ der Liquordiagnostik, hinaus, gewisse Abweichungen im Liquor vorliegen, die es gerechtfertigt erscheinen lassen, ihn als nicht normal zu bezeichnen. Es ist wichtig, daß auch in Tab. 3 einige positive Kristallbefunde vorliegen. Da alle Patienten, die eine Meningitis tbc. durchgemacht haben, hier unter dauernder Beobachtung und Bewachung stehen, einige in der Außenstelle der Zentrale für Meningitis tbc. des Kindes zu monatelanger Nachkur weilen, konnten fast immer diese positiven Kristallbefunde bei weitgehend oder völlig saniertem Liquor mit dem klinischen Bild verglichen werden. Es zeigte sich, daß in der Mehrzahl der behandelnde Arzt eine Entsprechung im klinischen Verhalten bestätigte, eine Tatsache, die exakt nicht bewiesen werden kann und deshalb nur nebenher erwähnt werden soll.

Von besonderem Interesse war die Frage nach den formativen Kräften. Wenn man sich die geringen Mengen von Salzen vergegenwärtigt, die im Liquor (im normalen wie auch im pathologisch veränderten) gelöst sind und auszukristallisieren in der Lage wären, so wird man a priori sagen können: Die Gebilde, die aus dem Liquor-Kupferchloridgemisch hervorgehen, bestehen praktisch aus CuCl_2 . Es kann sich also nur um eine Induktionswirkung gewisser Bestandteile im Liquor auf den Kristallisationsvorgang handeln. Um die Kraft dieses formativen Einflusses

Tabelle 2.

F.	N.	L.N.	G.E.	Gl.	Zell.	Mast.	P.	Bemerkungen	Kristalle
1.	D. K.	5	0,9	0,3	25/3	Ø	L. P.		+
6.	F. J.	2	1,0	0,2	85/3	+	„	Meningeale Reiz. nach	+
6.	„	3	0,9	0,3	22/3	+	C. P.	Encephlgr. B.K. i. Li. p.	(+)
8.	T. K.	1	0,8	0,2	11/3	Ø	L. P.	Palliat. Hirn-Op. B.K.	Ø
8.	„	2	1,1	0,3	11/3	Ø	„	i. Li. bisher immer neg.	(+)
8.	„	3	0,8	0,2	12/3	Ø	„		+
9.	K. G.	4	0,9	0,3	17/3	+	C. P.	Sperrsyndrom	+
14.	K. S.	1	1,0	0,3	21/3	+	„	Klin. o.B. Zellen seit Monaten.	Ø (+)
15.	W. J.	2	0,8	0,2	26/3	Ø	„	Hydroceph. B. K.	
15.	„	3	1,0	0,3	15/3	Ø	?	im Li. pos.	Ø
19.	M. A.	1	0,8	0,2	12/3	Ø	L. P.	Pleocytose seit 10 Mon.	(+)
19.	„	2	0,7	0,2	15/3	Ø	„	Hydroceph. B.K. neg.	Ø
20.	B. D.	1	0,9	0,3	14/3	+	?		++
25.	F. D.	2	1,1	0,3	20/3	+	L. P.		
28.	B. H.	1	1,6	0,4	6/3	Ø	„	Seit 1½ Jh. klin. o.B. B.K. pos.	+
32.	G. D.	1	1,0	0,2	12/3	Ø	C. P.	Im.Pleocytos. B.K. pos.	+
33.	K. I.	1	0,8	0,2	21/3	Ø	„	Zellw. schw. B.K. pos.	Ø
37.	S. A.	1	1,0	0,3	13/3	Ø	L. P.	B.K. im Li. pos.	(+)
42.	H. W.	1	1,1	0,4	17/3	Ø	„		Ø
44.	S. U.	2	1,5	0,3	4/3	Ø	?		Ø
48.	A. B.	1	0,8	0,3	10/3	Ø	?		Ø
50.	H. G.	1	1,4	0,4	15/3	Ø	L. P.	Klinisch guter Allgemeinzustand	+
50.	„	2	1,8	0,6	15/3	(+)	„		++
50.	„	3	2,0	0,5	6/3	+	„		++
51.	P. K.	1	0,9	0,2	14/3	Ø	„		Ø
52.	T. H.	1	1,1	0,4	15/3	Ø	„		(+)
53.	B. K.	1	1,1	0,3	23/3	Ø	„		Ø
55.	B. J.	1	0,9	0,3	19/3	Ø	C. P.		+
57.	R. K.	1	0,9	0,2	10/3	Ø	L. P.		++
58.	S. R.	1	0,9	0,3	13/3	Ø	„		++

zu verdeutlichen, zeigen wir in Abb. 6 25%iges, angesäuertes, mit Aqua dest. im Verhältnis der sonst verwendeten Liquor-Menge versetztes CuCl_2 . Es fällt auf, daß der Aussalzungsvorgang an den Grenzen des Tropfens nicht haltmacht, sondern daß Ausläufer relativ weit die ursprüngliche Grenze überschreiten. Diese Erscheinung konnten wir bei unseren Liquor-Salzlösungsgemischen nie feststellen. Dieselbe Beobachtung machte TOMESCO. Er folgerte auf Grund theoretischer Überlegungen, daß das Eiweiß die Ursache für dieses veränderte Verhalten sei. Bei Zusatz von Liquor-Ultrafiltraten zum CuCl_2 tritt jedoch dasselbe Phänomen auf. Der Tropfen verbleibt in seinen ursprünglichen Grenzen. Weiterhin zeigt uns ein Blick auf Abb. 6, daß auch die Einzelemente der reinen Salzlösung

Tabelle 3.

F.	N.	L.N.	G.E.	Gl.	Zell.	Mast.	P.	Bemerkungen	Kristalle
6.	F. J.	1	0,9	0,3	4/3	Ø	C. P.	Klin. o. B.	Ø
6.	„	4	1,0	0,3	9/3	Ø	L. P.		Ø
10.	M. I.	1	0,7	0,2	1/3	Ø	„	B.K. im Li. nienachgew.	Ø
12.	B. K.	1	0,8	0,2	3/3	Ø	C. P.	B.K. im Li. nienachgew.	Ø
12.	„	2	0,9	0,3	1/3	Ø	L. P.		Ø
13.	S. K.	1	0,9	0,3	7/3	Ø	„	B.K. im Li. nienachgew.	Ø
13.	S. K.	2	0,8	0,2	1/3	Ø	L. P.		Ø
14.	K. S.	2	1,0	0,2	4/3	Ø	C. P.		(+)
15.	W. J.	1	1,0	0,3	6/3	Ø	„		Ø
17.	B. K.	1	0,9	0,3	2/3	Ø	L. P.	B.K. im Li. pos.	Ø
18.	K. B.	1	0,6	0,2	1/3	Ø	„	B.K. im Li. pos.	Ø
21.	T. S.	1	0,6	0,2	1/3	Ø	„	B.K. im Li. pos.	Ø
26.	B. M.	1	0,9	0,3	7/3	+	C. P.	B.K. im Li. pos.	(+)
29.	F. H.	1	1,0	0,2	9/3	Ø	L. P.	B.K. im Li. pos.	Ø
30.	K. H.	1	1,3	0,3	2/3	Ø	„	B.K. im Li. pos.	Ø
31.	B. H.	1	0,8	0,2	2/3	Ø	C. P.	B.K. im Li. pos.	Ø
34.	D. R.	1	1,3	0,3	0/3	+	„	B.K. im Li. pos.	(+)
35.	S. K.	1	0,9	0,3	6/3	Ø	„	B.K. im Li. pos.	Ø
35.	„	2	0,8	0,2	4/3	Ø	„		Ø
36.	U. D.	1	0,9	0,3	2/3	Ø	L. P.	B.K. im Li. pos.	Ø
38.	W. M.	1	0,9	0,2	2/3	+	C. P.	B.K. im Li. pos.	Ø
40.	S. D.	1	0,8	0,3	1/3	Ø	L. P.		Ø
40.	„	2	0,7	0,2	9/3	Ø	?		+
41.	P. K.	1	0,9	0,3	5/3	Ø	L. P.	B.K. im Li. pos.	Ø
42.	H. W.	2	1,0	0,3	1/3	Ø	„		+
43.	H. G.	1	1,1	0,4	6/3	Ø	„		Ø
44.	S. U.	1	1,2	0,4	3/3	Ø	L. P.		+
45.	N. H.	1	0,8	0,3	2/3	Ø	„		Ø
46.	G. H.	1	1,0	0,3	6/3	Ø	„		Ø
47.	D. J.	1	0,7	0,2	3/3	Ø	„		Ø
48.	A. B.	2	0,9	0,3	3/3	Ø	„		Ø
49.	F. J.	1	0,6	0,2	7/3	Ø	„		Ø
54.	P. G.	1	1,0	0,3	3/3	+	„		Ø
56.	M. R.	1	0,8	0,2	2/3	Ø	L. P.		+
59.	R. H.	1	0,9	0,3	2/3	Ø	?		+

von denen des Gemisches erheblich abweichen. Schon der normale Liquor bewirkt eine prinzipielle Veränderung des Kristallbildes (Abb. 7 und 8). Insbesondere treten jetzt die Formen auf, die als Elemente 2. Ordnung bezeichnet wurden und eine Differenzierung ermöglichen. Die Formen, entstanden aus dem Liquorfiltrat, entsprechen im wesentlichen denen normaler Liquores, wenn auch die größeren Strukturen stark überwiegen. Ein Blick auf die Tabellen zeigt, daß zur Bildung oben beschriebener Formen die Quantität des Eiweißes — wenn überhaupt — nicht allein ausschlaggebend sein kann. Es muß gefolgert werden, was auch die Betrachtung mancher Liquor-Syndrome von behandelter Paralyse oder multipler Sklerose erkennen läßt, daß auch die Qualität des

Eiweißes für die Kristallisation des Kupferchlorids von Bedeutung ist. Diese Beobachtung ist eine Bestätigung der Ergebnisse unserer ersten Untersuchungen. Auch damals konnte festgestellt werden, daß Liquores mit Eiweißwerten unter 1,2 nach KAFKA bei entzündlichem bzw. degenerativem Prozeß im ZNS — nicht immer, doch sehr häufig — die erwarteten Kristallformen ergaben (z. B. Tabes, multiple Sklerose, Paralysen).

In diesem Zusammenhang ist eine Arbeit von v. OLDERSHAUSEN, GRIES u. ALY von Bedeutung, die bei Elektrophoresen von Liquores tuberkulöser Meningitiden auch in der letzten Gruppe entsprechend ihrer Einteilung („im klinisch weitgehend inaktiven bzw. ausgeheilten Stadium“) noch Verschiebungen der Eiweißkörper im Sinne einer Vermehrung der Albumine und γ -Globuline und eine Verminderung der übrigen Globuline sowie der V-Fraktion und der τ -Fraktion feststellen konnten.



Abb. 6. Mit HCl angesäuertes CuCl_2 im Verhältnis 2:5 mit Aqua dest. versetzt (Vergrößerung 1:5).



Abb. 7. (Bi.-Nr. 18) Kontrollpunkt bei Lu.-Tb. Li. völlig o. B.

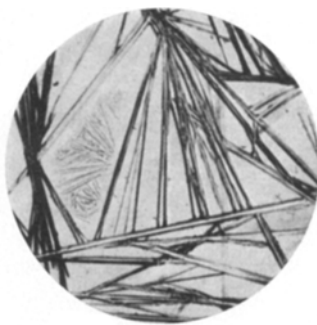


Abb. 8. (Bi.-Nr. 19) Fall 6 (F. J.) Li.-Nr. 4.

Es soll hier noch einmal betont werden: Normale Liquores ergeben nie ein in unserem Sinne positives Kristallbild. Wir sahen bei RIEBELING über 100 praktisch normale Fälle. („Normal“, wenn klinisches Bild und Liquor-Befund einen Prozeß im ZNS im höchsten Grade unwahrscheinlich machten.) Wir glauben aber durch die Ultrafiltration das Eiweiß als wesentlichen Faktor identifiziert zu haben. (Wir benutzten für die Filtration die Cellophan-Papiermethode nach LASS und TEPE. Die Eiweißfreiheit des Filtrates wurde durch die Sulfosalicylsäureprobe gesichert.) Von Hirnflüssigkeiten mit deutlich positivem Kristallbild stellten wir Ultrafiltrate her. Mit Sicherheit ergaben diese enteiweißten

Liquores „negative“ Formen. Andererseits konnten für organischen Prozeß sprechende Kristallformen beim Beschreiten des umgekehrten Weges hervorgerufen werden. Beim Einengen normaler Liquores auf etwa die Hälfte traten Formen auf, die denen bei pathologischen Prozessen weitgehend ähnlich waren. Dazu muß aber einschränkend bemerkt werden, daß eine Einengung des Liquors immer zu einer gewissen Denaturierung des Eiweißes führt, selbst bei noch so schonendem Vorgehen. Es soll betont werden, daß mit diesen Ergebnissen die alleinige Rolle der Proteine als formgebende Bestandteile keinesfalls gesichert ist. Bleibt doch dabei eine eventuelle additive oder ergänzende Wirkung anderer Stoffe unberücksichtigt. Auch ist ungeklärt, ob nicht vielleicht eine bestimmte Konstellation vieler Liquorbestandteile die Ursache ist. Über weitere Versuche, durch Zusatz verschiedener Stoffe eine Beeinflussung zu bewirken, soll hier nicht berichtet werden. Diese Untersuchungen sind noch nicht abgeschlossen.

Zusammenfassung.

Nach einer kurzen Einleitung und nach Besprechung der über diesen Fragenkomplex sehr kargen Literatur wird eine genaue Beschreibung der Kupferchlorid-Kristallisationsmethode gegeben.

Frühere Befunde von RIEBELING, die ich auswerten konnte, hatten ergeben, daß bei Zusatz von Liquor zu einer angesäuerten CuCl_2 -Lösung bestimmte Formen auftreten, die zu differenzieren sind. Liquores, die in jeder Beziehung als normal anzusehen sind, verursachen gewisse charakteristische Kristallformen. Bei Zusatz pathologisch veränderter Hirnflüssigkeiten entstehen Strukturen, die von jenen gut abzutrennen sind. Diese Formen sind vergleichbar mit organischen Wuchsformen; sie ähneln blühenden Gräsern oder Baumflechten. Eine genaue Beschreibung wird an Hand von Photographien vorgenommen. Die jetzigen Ergebnisse an 124 Liquores von 59 Fällen tuberkulöser Meningitiden werden in 3 Gruppen mit Hilfe von 3 Tab. dargestellt. Es zeigt sich, daß in der ersten Gruppe (Liquores mit ausgeprägten pathologischen Liquor-Befunden), die erwarteten Formen mit aller Regelmäßigkeit auftreten. In der zweiten Gruppe (geringe Restbefunde) werden bei 13 von 30 Liquores deutlich, bei 7 angedeutet die für organischen Prozeß sprechenden Kristallformen gefunden. Da nur 5 Fälle eine geringe Eiweißvermehrung aufweisen, andererseits die corpusculären Elemente abzentrifugiert wurden, wird gefolgert, daß in diesem Material noch gewisse Veränderungen vorliegen, Veränderungen, die mit den „klassischen Methoden“ nicht nachzuweisen sind.

In der letzten Gruppe sind die völlig sanierten Liquores zusammengefaßt. Auch unter ihnen sind noch einige mit positivem Kristallbefund nachzuweisen.

Schließlich wird auf die formativen Kräfte eingegangen und von einer „Induktionswirkung“ gewisser Bestandteile des Liquors auf den Ausfällungsvorgang des Kupferchlorids gesprochen, wobei dem Eiweiß oder an ihm mehr weniger fest haftenden Begleitstoffen wohl die Hauptrolle zugesprochen werden kann.

Literatur.

- ¹ BÜNGER, P., A. LASS u. G. MÜLLER: Dtsch. med. Wschr. **1952**, 1162. —
- ² DEMME, H.: Liquordiagnostik. Urban u. Schwarzenberg 1950. — ³ LASS, A., u. H. J. TEPE: Beitrag zur Methodik der Papierelektrophorese von Liquor cerebrospinalis. Ärztl. Forsch. **7**, H. 2, I/74 (1953). — ⁴ LEHMANN-GRUBE, F.: Über die Beeinflussung der Kupferchlorid-Kristallisation durch Liquor cerebrospinalis. Diss. Hamburg 1953. — ⁵ MÜLLER, D.: Über „liquorstumme Phasen“ im Verlauf der streptomycinbehandelten Meningitis tuberculosa. Beitr. Klin. Tbk. **108**, 418 (1953). — ⁶ MÜLLER, D.: Über verschiedene Formen der sogenannten „Meningitis tuberculosa“, ihre Diagnose und Prognose durch Encephalogramm. Dtsch. Z. Nervenheilk. **170**, 1 (1953). — v. OLDERSHAUSEN, H. F., F. W. ALY u. G. GRIES: Klin. Wschr. **1953**, 649. — ⁸ PFEIFFER, E.: Empfindliche Kristallisationsvorgänge als Nachweis von Formungskraften im Blut. Dresden: Verlag E. Weise 1935. — ⁹ RIEBELING, C.: Zur Frage der Hirnschwellung. Dtsch. Z. Nervenheilk. **170**, 209 (1953). — ^{9a} RIEBELING, C.: Über die Beeinflussung der Kupferchloridkristallisation durch Körpersäfte. Photographie und Forschung 1954, H. 1. — ¹⁰ SELAWRY, A.: Neue Ergebnisse auf dem Gebiete der CuCl₂-Blutkristallisations-Diagnostik. Dtsch. med. Wschr. **1949**, 236. — ¹¹ TOMESCO, P., I. COSMULESCO u. F. SERBAN: Une propriété inconnue du Liquide céphalo-rachidien: La chloruro-cristallisation. Bull. Neurologique Roumanie **1939**, pag. 11. — ¹² TOMESCO, P., I. COSMULESCO u. F. SERBAN: Bull. Acad. Med. Roumanie **1936**, pag. 133 (zit. nach TOMESCO-I.).

Prof. C. RIEBELING, Psychiatr. u. Nervenlinik d. Universitätskrankenhauses
Hamburg-Eppendorf.