

Immunologische Blut-Liquor-Schrankendiagnostik im Verlauf des Delirium tremens

Jobst Böning und Ernst Holzbach

Universitäts-Nervenklinik und Poliklinik Würzburg (Direktor: Prof. Dr. O. Schrappe),
Füchsleinstr. 15, D-8700 Würzburg, Bundesrepublik Deutschland

Immunologic Diagnostic of Blood CSF Barrier in the Course of Delirium tremens

Summary. Fifty chronic alcoholics with acute withdrawal (in the state of delirium tremens) were examined initially and in the following weeks by quantitatively testing immunoglobulins in the serum and in the cerebrospinal fluid to study the dynamics of the blood-CSF barrier. Compared to other persons of the same age, acutely delirious patients show a pathologic IgG-IgA constellation in the CSF which does not depend on the serum. That points to an infrastructural barrier function disorder. After 2–4 weeks, delirium tremens, normally in the process of recovering, shows distinct sanitation of the immunologic spectrum of the CSF. With regard to their dynamic proceedings, the results confirm other findings on brain metabolism, biochemistry, neurophysiology, and pathologic anatomy during delirium tremens.

The totally and progressively disturbed blood-CSF barrier system of complicated cases of delirium tremens (e.g., Korsakov's and Wernicke's syndromes) seems to provide the possibility of deterioration of the clinical syndrome. The method, simple to implement in the laboratory, permits not only an overall evaluation of the dynamic blood-CSF barrier function in acute and postdelirious state, but also provides both the possibility to diagnose a persistent infrastructural residual syndrome and to indicate a pathophysiologic complication of the clinical course.

Key words: Immunoglobulins – Diagnostic of blood-CSF barrier – Course of delirium tremens.

Zusammenfassung. Bei 50 chronischen Alkoholkranken mit akutem Entzugsdelir wurde initial und in den folgenden Wochen mittels quantitativer Immunoglobulinbestimmung im Serum und Liquor cerebrospinalis die Schrankendynamik der Blut-Liquor-Barriere untersucht. Akute Delirante weisen im

Vergleich zu altersrepräsentativen Referenzpersonen eine nichtserumspiegelabhängige pathologische IgG-IgA-Konstellation im Liquor auf, die als Hinweis für eine infrastrukturelle Schrankenfunktionsstörung zu deuten ist. Nach 2 bis 4 Wochen zeichnet sich beim sich klinisch regelhaft restituierenden Delir eine deutliche Sanierungstendenz des immunologischen Liquorspektrums ab. Die Befunde korrespondieren mit verlaufsdynamisch orientierten Untersuchungen anderer Autoren über Hirnstoffwechsel, Biochemie, Neurophysiologie und mit pathologisch-anatomischen Befunden.

Bei verlaufskomplizierten Delirien (z. B. Korsakow-, Wernicke-Syndrom) scheinen ein ausnahmslos und eher progredient gestörtes Blut-Liquor-Funktionssystem auch Beurteilungsmöglichkeiten für eine klinische Syndromverschlechterung abgeben zu können. Die labortechnisch einfach zu realisierende Routinemethodik erlaubt nicht nur ein globales Beurteilungskriterium für die dynamische Blut-Liquor-Schrankenfunktion im akuten und postdeliranten Zustand. Sie vermag neben dem Aufdecken eines persistierenden infrastrukturellen Residualsyndroms auch eine Indikatorfunktion für eine pathophysiologisch bedingte klinische Verlaufskomplikation abzugeben.

Schlüsselwörter: Immunglobuline – Blut-Liquor-Schrankendiagnostik – Delirium tremens – Verlaufsdynamik.

Einleitung und Problemaufriß

Will man im akuten Alkoholdelir und postdeliranten Verlauf mittels quantitativer Immunglobulinbestimmung der liquorgängigen Fraktionen IgG und IgA, die den gleichen Permeabilitätsgesetzen wie Albumin und α_2 -Makroglobulin folgen, zu Fragen der Schrankendynamik Stellung beziehen, müssen Permeabilitäts- und Flüssigkeitsturnover-Verhältnisse der Schrankensysteme sowie ein u. U. gesteigerter passiver Blut-Liquor-Transfer von Immunkörpern infolge (meist hepatogen) erhöhter Serumspiegel in Rechnung gestellt werden [4]. Im lumbal entnommenen Liquor von normalen Referenzpersonen [18] und vor allem bei neurologischen Patienten mit Störungen der Blut-Liquor-Schranke [19] deutet sich ein stochastischer Zusammenhang der Konzentrationen beiderseits der Schranke an, wobei das Gefälle für IgG und IgA zwischen Serum und Liquor lumbal etwa 500:1 beträgt [9, 19].

Alkohol spielt nicht nur eine störende Rolle im Energiehaushalt und bei bestimmten neuroendokrinen Funktionen, sondern entfaltet neben der indirekten Wirkung über eine Beeinträchtigung cellulärer Redoxmechanismen auch eine direkte Wirkung auf die Zelle, wobei Membraneffekte besonders wirksam sind [12]. Viele Untersuchungen sind über den Effekt des Alkohols auf die Durchlässigkeit von Capillaren, speziell in Relation zur „Blut-Hirn-Schranke“, gemacht worden. Jedoch ist in den meisten älteren Arbeiten nicht zwischen tatsächlichen Veränderungen in der endothelialen oder Basalmembranpermeabilität und aktuellen Rupturen der Capillarwände oder zwischen akutem und chronischem Akoholeffekt differenziert worden [7]. Im Tierversuch führt Alkohol zu einer vermehrten Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke [11, 17], wobei eine durch

focussierte ultrastrukturelle Läsionen vorgeschädigte Schrankenfunktion noch stärker in Mitleidenschaft gezogen wird [16].

Beim Menschen sind durch chronische alkoholtoxische Einwirkungen nicht nur osmotische bzw. permeabilitätspathologische Wirkungen, sondern auch topistische Schadensakzentuierungen besonders im periventriculären zentralen Höhlengrau des Rauten-, Mittel- und Zwischenhirns [3, 6, 10] gesichert. Man hat es daher in diesen Hirnregionen meist mit einer konvergierenden Schadenswirkung von permeabilitätswirksamen Einflüssen auf ein durch eine allgemeine Alkoholeinwirkung im Zellstoffwechsel bereits diffus vorgeschädigtes zentralnervöses Gewebe zu tun [10].

Im Vollbild des Delirium tremens deuten ein deutlicher Lactat-, Pyruvatanstieg bzw. ein erhöhter Lactat-Pyruvat-Quotient im Liquor cerebrospinalis auf eine Störung der energieliefernden Prozesse des Gehirnparenchyms hin, und eine metabolische Liquorazidose spiegelt dabei die zugrundeliegende cerebrale Gewebshypoxie wider [13]. Darüber hinaus werden vermutlich — zumindest vorübergehend — die in der Zellmembran lokalisierten Enzyme für den aktiven Stoffwechseltransport in Mitleidenschaft gezogen [10]. Infolge des zunehmenden Energieaufbrauchs im Delir ist die Aufrechterhaltung der vielfältigen Membranfunktion nicht mehr gewährleistet, so daß bei diffus alterierter Schrankenfunktion die Entstehung der mehr oder minder obligaten cerebralen Gewebsödematization gut erklärbar wird. Auch die pathologisch-anatomisch einschlägig gesicherten Befunde mit Überwiegen lokaler endothelialer Plasmaexsudation weisen auf eine dysorische Störung im Bereich der Blut-Hirn-Schranke hin [6]. Letztere dürfte nach den auf ein chronisch-rezidivierendes Ödem hinweisenden Befunden vermutlich auch schon eine gewisse Zeit vor der akuten deliranten Dekompensation „latent“ bestanden haben [6]. Wie werden anhand unserer Liquorkontrolluntersuchungen zu prüfen haben, wie es um die jeweils am klinischen Verlauf gemessene, individuelle Verlaufsdyamik der Schrankenkinetik bestellt ist.

Man muß sich aber trotz einer noch so subtilen diagnostischen Möglichkeit stets vergegenwärtigen, daß zwischen dem eigentlich pathogenetisch vulnerablen Blut-Hirn-Schrankensystem einerseits und dem Untersuchungsort Liquor andererseits die wesentlich resistenteren Hindernisse der Hirn-Liquor- und der Blut-Liquor-Barriere zu überwinden sind. Nur die Funktionseinheit der letzteren wird direkt durch die auf das Gesamteiweiß im Liquor bezogene IgG-IgA-Konstellation beurteilt werden können, während für das bevorzugt alterierte, übergeordnete Schrankensystem lediglich indirekte Hinweiskriterien zu gewinnen sind.

Material und Methode

Bei 50 chronischen Alkoholkranken mit akutem Entzugsdelir wurden 38mal im Delir, 11mal unmittelbar postdelirant und, soweit untersuchungstechnisch möglich, wiederholt nach 2 Wochen (31 Patienten) sowie nach mindestens 4 Wochen (15 Patienten) lasernephelometrisch im lumbal entnommenen Liquor sowie mittels der Mancini-Methode mit Partigen-Immundefusionsplatten (Behringwerke, Marburg) im Serum die Globulinfraktionen IgG und IgA bestimmt. Sämtliche Liquorproben waren hinsichtlich Zellzahl (12/3) und Normomastixreaktion

Tabelle 1. Untersuchungskollektiv der Deliranten gegliedert nach Alter und Belastung mit früheren Delirien

Alter	n = 50	Vor-Delir
24—29 Jahre	7	—
30—39 Jahre	14	5
40—49 Jahre	17	7
50—59 Jahre	9	6
60—69 Jahre	3	—

(bis V) regelhaft zusammengesetzt, und lediglich diskrete Gesamteiweiß erhöhungen über der Normgrenze von 40 mg/100 ml nach Steger wurden in Einzelfällen toleriert. Auch unabhängig von einer möglichen diskreten Proteinose wurde eine subpathologische IgG- und IgA-Konstellation (über 9 bzw. 1 Relativ-%, bezogen auf Gesamteiweiß) als infrastrukturelle Störung der Blut-Liquor-Schranke interpretiert. Zur Kontrolle der gemessenen Liquorparameter wurde die methodisch notwendige, altersrepräsentative Referenzgruppe aus 26 „ZNS-gesunden“ reaktiven Verstimmungs- und Versagenssyndromen ermittelt. Die Altersgliederung der Delirkranken und ihre Belastung mit früheren Delirien ist Tabelle 1 zu entnehmen.

17mal leitete ein generalisierter Krampfanfall das Delir ein bzw. wurde ein solcher innerhalb der ersten beiden Tage noch vor der ersten LP beobachtet. Die Dauer der mit Clomethiazol oder Haldol behandelten Delirien betrug durchschnittlich 4,4 Tage, wobei 30mal die Dreitagesgrenze gerade erreicht bzw. unterschritten, 20mal teilweise beträchtlich überschritten wurde. In 5 Fällen war durch das spätere Shiften in ein Korsakow-Syndrom (2mal) und eine Wernicke-Encephalopathie (2mal) bzw. in ein protrahiertes Delir von 40 bzw. 68 Tagen Dauer ein syndromkomplizierender Verlaufswechsel zu konstatieren. Bei 21 Deliranten prävalierte eine produktiv-psychotische Symptomatik, 29mal stand der excitativ-vegetative Symptomenkomplex mehr oder weniger deutlich im Vordergrund.

Nur 3 Kranke zeigten initial keine lebertoxischen Fermentbewegungen, hingegen wiesen 23 Kranke sogar Gamma-GT-Werte zwischen 200 und 1000 E auf. Bei 12 Patienten war bioptisch eine Lebercirrhose mäßigen bis starken Grades verifiziert, bei 17 ergab die Biopsie einen unauffälligen Befund. Bei 21 Kranken mußte eine ZNS-relevante Zweiterkrankung (früheres Anfallsleiden, altes Schädelhirntrauma, exogen-endogen psychotische Vorerkrankungen etc.) als möglicher schrankenvorbelastender Risikofaktor in Rechnung gestellt werden.

Die zu verschiedenen Zeitpunkten gemessenen Werte im Liquor und Serum wurden mit Hilfe des *t*-Tests auf ihre Abweichung geprüft. Korrelationsstatistisch wurde mit Hilfe der linearen Produkt-Moment-Korrelation (*R*) sowohl das intraindividuelle Zusammenhangsmaß von simultan in Liquor und Serum gemessenen Immunglobulinfraktionen geprüft als auch die zeitabhängige intraindividuelle Veränderung von IgG und IgA im Liquor. Außerdem wurde in Einzelanalysen die jeweilige Schrankenkonstellation beurteilt und auf ihre relative Häufigkeitsverteilung (*F*-Test) mit den klinischen Einzelmerkmalen untersucht. Mit der Berücksichtigung unterschiedlicher statistischer Verfahren und ihrer Anwendung zu verschiedenen Zeiten sind die voneinander abweichenden Probandenzahlen und die Ig-Mittelwertunterschiede zu erklären.

Ergebnisse

Die im Liquor akut Deliranter vorgenommene quantitative Immunglobulinbestimmung weist im Vergleich zu altersrepräsentativen Referenzpersonen nicht nur hochsignifikant abweichende, sondern auch über die obere Normwertgrenze pathologisch erhöhte Werte auf (Tabelle 2). Trotz eines hinsichtlich Zellen, Eiweiß und Normomastixreaktion sonst völlig unauffälligen Liquors sind sie als

Tabelle 2. Liquor-Ig bei altersrepräsentativen Referenzpersonen und Patienten im Delir (DI) und in den Wochen danach (DII bzw. DIII)

	Norm	Ref. P	DI 2 Wo	DII 4 Wo	DIII
<i>n</i>		(26)	(38)	(31)	(15)
Eiw	< 40 mg/100 ml	29,9 ± 9,2*	33,6 ± 8,7	35,7 ± 9,4	39,2 ± 8,7
IgG	< 9,0%	6,3 ± 1,8***	9,2 ± 5,0	8,6 ± 4,2	8,7 ± 2,7
IgA	< 1,0%	0,6 ± 0,5***	1,4 ± 0,9	1,3 ± 0,6	1,2 ± 0,5

(*) Sig. Trend; * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$ **Tabelle 3.** Intraindividuelle Verlaufsdynamik der Liquor-Ig bei einfachem und kompliziertem Delir (I = LP im Delir; II = letzte Kontroll-LP)

	Delir <i>n</i> = 29			Kompl. Delir <i>n</i> = 5		
	Eiw	IgG	IgA	Eiw	IgG	IgA
I	35,1 ± 9,4	10,6 ± 5,9	1,3 ± 1,1	32,4 ± 8,5	11,2 ± 1,8	1,4 ± 0,9
	—	$R = 0,88^{***}$	$R = 0,84^{***}$	—	(*)	(*)
II	35,6 ± 9,3	9,4 ± 4,1	1,2 ± 1,0	31,6 ± 15,2	14,4 ± 3,9	2,3 ± 1,7

Tabelle 4. Ig im Liquor und Serum bei Deliranten mit und ohne gestörter Blut-Liquor-Schranke (B/L)

B/L	<i>n</i>	Liquor			Serum	
		Eiw	IgG	IgA	IgG	IgA
o. B. 40%	19	32,5 ± 6,8	6,1 ± 1,0	0,6 ± 0,4	1110 ± 355	351 ± 95
		—	***	**	—	—
Path. 60%	30	35,3 ± 9,6	11,3 ± 3,0	1,3 ± 0,9	1345 ± 558	397 ± 191
Norm		< 40 mg/100 ml	< 9,0%	< 1,0%	1250 ± 550	260 ± 140
					mg/100 ml	

Hinweis für eine infrastrukturelle Funktionsstörung des Blut-Liquor-Schrankensystems zu deuten. Obwohl in der ersten postdeliranten Kontrolluntersuchung nach durchschnittlich 2 Wochen eine punktionsbedingte, reaktive Proteinose in Rechnung zu stellen ist, zeichnet sich in Übereinstimmung mit der Mehrzahl der klinischen Verläufe eine Sanierungstendenz des immunologischen Liquorspektrums ab. Daß nach 4 Wochen eine weitere Besserung stagniert, ist mit der Heterogenität des zu diesem Zeitpunkt punktierten Kollektivs zu erklären. Sowohl klinisch — und vermutlich auch pathophysiologisch — in Kompensie-

rung begriffene postdelirante als auch fünf inzwischen subchronisch gewordene Syndrome i.S. komplizierender Verlaufsänderung (ein protrahiertes Delir, je 2 Wernicke- bzw. Korsakow-Syndrome mit pathogener Schrankenkinetik, s. Tabelle 3) sind hier subsummiert.

Aus Tabelle 3 läßt sich bei den 34 Patienten, die mindestens zweimal punktiert werden konnten, die intraindividuelle Verlaufsdynamik der Immunglobulin-konstellation im Liquor entnehmen. Zwischen dem sich klinisch regelhaft restituierenden Delir und dem verlaufskomplizierten Gegentyp tritt das der Klinik entsprechend divergierende, immunologische Schrankenstörmuster deutlich zutage. Bei der jeweils letzten, wenn auch zeitlich zwischen 2 und 10 Wochen differierenden Kontrollpunktion hat sich die IgG-IgA-Konstellation beim einfach verlaufenen Delir korrelationsstatistisch hochsignifikant absicherbar gleichmäßig gebessert ($R=0,88$ für IgG bzw. $R=0,84$ für IgA), wenn auch noch nicht im Mittelwert wieder normalisiert. Hingegen weisen die sich auch noch nach Wochen weiter verschlechternden Befunde bei kompliziert verlaufendem Delir auf eine zunehmende Blut-Liquor-Schränkendurchlässigkeit.

Tabelle 4 gibt in Abhängigkeit von dem nach der Einzelanalyse als intakt

Tabelle 5. Intraindividuelle Serum-Liquor-Ig bei Deliranten mit und ohne bioptisch gesicherter Lebercirrhose

	Liquor			Serum	
	Eiw	IgG	IgA	IgG	IgA
Cirrh. $n=12$	32,3 \pm 8,6	11,9 \pm 4,1	1,3 \pm 1,3	1536 \pm 528	425 \pm 251
	—	*	(*)	(*)	(*)
Ø Cirrh. $n=17$	32,9 \pm 9,0	9,0 \pm 3,2	1,0 \pm 0,9	1302 \pm 374	342 \pm 178
Norm	<40 mg/100 ml	<9,0%	<1,0%	1250 \pm 550	260 \pm 140
				mg/100 ml	

Cirrh.: $R(\text{IgG S/L}) = :0,66^{**}$; $R(\text{IgA S/L}) = :0,30^{\circ}$

Tabelle 6. Blut-Liquor-Schränkfunktion und klinische Risikofaktoren

	B-L-Schranke	
	o. B. ($n=19$)	path. ($n=30$)
Delir-Dauer	3,4 Tage	(*) 4,7 Tage
Alter	38,8 Jahre	* 43,8 Jahre
Kompl. Delir	0	F 0,05 5
Früher Delir	4	F 0,05 12
Cirrh.	2	F 0,01 10
ZNS rel. Z.-Erkr.	5	F 0,05 16

bzw. als gestört beurteilten immunologischen Schrankenmuster die jeweils zuerst gemessenen, intraindividuellen Ig-Werte im Serum und Liquor wieder. 60% der akut Deliranten bzw. frühen Postdeliranten weisen im Gegensatz zu der nicht-schrankengestörten Kontrastgruppe eine eindeutig gestörte Blut-Liquor-Schrankenfunktion mit einer hochsignifikanten, pathologisch gesteigerten IgG-IgA Relativprozenterrhöhung auf. Zwar liegen auch die entsprechenden Serumspiegel der beiden Immunfraktionen bei den Schrankengestörten etwas höher, jedoch ohne statistisch abzusichernde Zusammenhänge mit der Höhe der jeweiligen Liquorwerte. Für die Mehrzahl ist daher eine serumspiegelabhängige anteilige Liquor-IgG-Vermehrung via passiver Blut-Liquor-Diapedese zu vernachlässigen.

Lediglich in Abhängigkeit vom jeweiligen mit immunreaktiven Veränderungen einhergehenden Leberprozeß kann eine serumspiegelbedingte Immunglobulinerhöhung im Liquor wahrscheinlich gemacht werden (Tabelle 5). Patienten mit bioptisch gesicherter Lebercirrhose, als deren immunologische Antwort eine IgG- und vor allem IgA-Vermehrung angesehen werden kann [8], weisen zu Alkoholkranken ohne Cirrhose nicht nur im Liquor, sondern auch im Serum pathologischere bzw. höhere Normgrenzwerte auf. Im Gesamtkollektiv kann anhand des Korrelationskoeffizienten die Serum-Liquor-Beziehung aber nur für die IgG- und ausgerechnet nicht für die wesentlich leberrelevantere IgA-Fraktion statistisch belegt werden.

Verfolgt man an den primär schrankengestörten, mehrfachpunktierten Einzelverläufen (21 Patienten) die jeweilige Schrankendynamik, so sind folgende Reaktionsmöglichkeiten ablesbar gewesen: In 29% der Fälle hat sich nach 2 bis 3 Wochen die initial gestörte Funktionseinheit der Blut-Liquor-Barriere wieder normalisiert, in 38% innerhalb von ca. 4 Wochen immerhin „gebessert“. In 9% war auch nach 2 Wochen noch keine Änderung eingetreten, und unter den 5 Fällen (24%) mit einer verschlechterten Ausgangssituation nach durchschnittlich 4 Wochen waren zwei komplizierende Verläufe mit je einem Korsakow-Syndrom und einer Wernicke-Encephalopathie vertreten.

Schließlich sind in Tabelle 6 statistisch abgesicherte klinische Risikofaktoren in Abhängigkeit vom Funktionszustand der Blut-Liquor-Schranke wiedergegeben. Zu ergänzen ist, daß eine delirante Symptomprävalenz (produktiv-psycho-tisch bzw. excitativ-vegetativ) und das Auftreten initialer Krampfanfälle offenbar ohne Bedeutung auf den aktuellen Schrankenzustand sind, da in beiden Alternativgruppen eine gleiche Häufigkeitsverteilung vorliegt.

Diskussion

Die vorgelegten Befunde über eine im akuten Alkoholdelir sehr häufig gestörte Blut-Liquor-Schrankenfunktion und deren zeit- und prozeßabhängige Veränderungsfähigkeit korrespondieren mit anderen verlaufsdynamisch orientierten Untersuchungsergebnissen über Hirnstoffwechsel [13], Biochemie [1] und Neurophysiologie [15]. Insbesondere unter Einschluß der aufgezeigten Schrankenpathodynamik bei Delirkomplikationen zeichnen sich sogar Beziehungen zu pathologisch-anatomischen Befunden ab, die an unterschiedlich ausgeprägten alkoholischen Encephalopathien erhoben wurden [3].

Bekanntlich stimmen die topographischen Prädilektionsstellen bei Delir, Wernicke-Encephalopathie und teilweise auch beim Korsakow-Syndrom weitgehend überein [3]. Bei der Gleichartigkeit der pathogenetischen dysorischen Hirn-Schranken-Grundstörung wird angenommen, daß die morphologisch — und entsprechend klinisch — nachweisbare Verschiedenartigkeit von Delirium tremens und Pseudoencephalitis Wernicke lediglich durch graduelle Unterschiede hinsichtlich der am Ausmaß gliomesodermaler Proliferation [14] ablesbaren Schwere der Hirnschrankenstörung bedingt ist [6]. Die Stoffwechselabweichungen deuten neben der primär möglichen Störung der Zellatmung mehr in Richtung einer cerebralen Gewebshypoxie, etwa im Rahmen eines sich entwickelnden Ödems. Dagegen heben die pathologisch-anatomischen Befunde eher auf eine transsudative Störung im Bereich der Blut-Hirn-Schranke ab. Da beiden Pathomechanismen aber eine generelle Verarmung energieliefernder Prozesse gemein sein dürfte, fügt sich die aus unseren Befunden ablesbare nachhaltige Beeinträchtigung auch der nachgeschalteten Blut-Liquor-Schranke in beide ätiopathologischen Konzepte. Diese Hypothese könnte ihre laborklinische Entsprechung in den Ergebnissen über die Variationsmöglichkeiten der individuellen Schrankenfunktion anhand der jeweils am Liquor und Serum orientierten intra-individuellen IgG-IgA-Konstellation finden. Durch die gleichzeitige Berücksichtigung von möglichen ZNS-fremden pathoplastischen Immunfaktoren haben sich dennoch keine beweiskräftigen Hinweise dafür finden lassen, daß die im immunologischen Liquorspektrum ablesbare Schrankenveränderung z.B. nur durch eine passive hepatotoxische Immunkörpereinschleußung vorgetäuscht worden sein könnte. Ebenso wenig vermögen wir eine maßgebliche extracerebrale Pathogenese des Alkoholdelirs infolge chronischer Störungen in verschiedenen Organen (bes. Leber) und Körpersystemen [5] zu bestätigen.

Die von uns gefundenen Zusammenhänge zwischen Funktionszustand der Blut-Liquor-Schranke und klinischen Risikodaten wären sicher überinterpretiert, wollte man in ihnen entscheidende ätiopathogenetische Faktoren hinsichtlich einer veränderten Blut-Liquor-Schrankenkinetik sehen. Allerdings bieten sich mit einer durchschnittlich längeren Delirdauer, der signifikant häufigeren Vorbelastung und Repräsentanz mit früheren Delirien bzw. mit kommittierenden, ZNS-relevanten Zweiterkrankungen (vgl. 2) einschließlich einer Cirrhoseanfälligkeit und einer altersgewichteten Bevorzugung Summationseffekte an, die als latente vulnerable Kofaktoren im neuerlichen deliranten Zustand dann bevorzugt eine Labilität der Schrankenstrukturen mitdeterminieren könnten. Sinngemäß überrascht es auch nicht, daß die verlaufskomplizierten Delirien ein ausnahmslos und eher progredient gestörtes Funktionssystem der Blut-Liquor-Barriere ausweisen und somit auch Beurteilungsmöglichkeiten von syndrompathogenetischer Prozeßaktivität abzugeben scheinen.

Aufgrund unserer Ergebnisse können wir zur bisher letztlich nicht schlüssig beantworteten Frage, wo im Gehirn die genauen Ansatzpunkte der alkoholischen Noxenwirkung liegen [17], zwar nichts Entscheidendes beitragen. Jedoch glauben wir wenigstens eine weitere Bestätigung dafür gefunden zu haben, daß Schrankenstörungen zwischen den einzelnen Kompartimenten Blut, Hirnparenchym und Liquor im Delir und in den Wochen danach eine maßgebliche Rolle spielen. Interessanterweise haben wir bei deliranten Syndromen anderer Genese (Medikamen-

tenmißbrauch, Psychopharmakotherapie) mit gleicher Methodik keine Funktionsveränderungen des Schrankensystems nachweisen können, so daß bei der fast obligatorischen Schrankenstörung im Alkoholdelir die Eigenschaften der alkoholischen Noxe selbst zumindest *eine* ätiopathogenetische Komponente abgeben dürften.

Durch die im akuten Delir — auch zur Differenzierung einschlägiger, ernsthafter Komplikationen — immer vertretbare und nicht belastende (4 ml Nativmaterial) lumbale Liquoruntersuchung wird uns mit der quantitativen Immunglobulinbestimmung eine auch labortechnisch einfach zu realisierende Routinemethodik zur Hand gegeben. Sie kann ein globales Beurteilungskriterium für die dynamische Blut-Liquor-Schrankenfunktion im akuten und postdeliranten Zustand sein und vermag neben dem Aufdecken eines persistierenden infrastrukturellen Residualsyndroms auch eine Indikatorfunktion für eine pathophysiologisch bedingte klinische Verlaufskomplikation abzugeben.

Literatur

1. Athen, D., Beckmann, H., Ackenheil, M., Markianos, M.: Biochemical investigations into the alcoholic delirium: Alterations of biogenic amines. Arch. Psychiat. Nervenkr. **224**, 129—140 (1977)
2. Bischof, H. L.: Zur Pathogenese des Alkoholdelirs. Nervenarzt **40**, 318—325 (1969)
3. Colmant, H. J.: Encephalopathien bei chronischem Alkoholismus. Stuttgart: Enke 1965
4. Felgenhauer, K., Schliep, G., Rapic, N.: Evaluation of the blood-CSF barrier by protein gradients and the humoral immune response within the central nervous system. J. Neurol. Sci. **30**, 113—128 (1976)
5. Frolov, B. S., Shvedskaia, A. G., Markelov, I. M., Tsveleva, A. G.: Results of immunologic and biochemical studies in delirium tremens (russ.). Nevropatol psikiatr. **72**, 888—893 (1972)
6. Huber, G.: Zur pathologischen Anatomie des Delirium tremens. Arch. Psychiat. Z. Neurol. **192**, 356—368 (1954)
7. Kalant, H.: Absorption, diffusion, distribution and elimination of ethanol: Effects on biological membranes. In: The biology of alcoholism, B. Kissin, H. Begleiter (eds.), Vol. I: Biochemistry, 1—62. New York, London: Plenum Press 1971
8. Kuntz, E.: Hepatologie 11. Prüfung der mesenchymalen Reaktion. Ärztl. Fortb. **28**, 107—111 (1978)
9. Laterre, E. Chr.: Proteine im Liquor cerebrospinalis (I): Das normale Proteinspektrum. Laborblätter **25**, 125—130 (1975)
10. Liebaltd, G. P.: Ist die hohe Rückfallquote nach Alkoholentzug bei chronischem Alkoholismus auch neurophysiologisch, metabolisch und hirnmorphologisch begründbar? Fortschr. Neurol. Psychiat. **41**, 449—461 (1973)
11. Rössner, W., Nusstein, R.: Alkohol und Blut-Hirn-Schranke. Zbl. Vet.-Med. **19**, 519—522 (1972)
12. Rydberg, U.: Present and future trends in alcoholic research. Br. J. Addiction **70**, Suppl. 1, 3 (1975)
13. Schnaberth, G., Gell, G., Jaklitsch, H.: Entgleisung des Säure-Basen-Gleichgewichtes im Liquor cerebrospinalis beim Delirium tremens. Arch. Psychiat. Nervenkr. **215**, 417—428 (1972)
14. Scholz, W.: Histologische und topische Veränderungen und Vulnerabilitätsverhältnisse im menschlichen Gehirn bei Sauerstoffmangel, Oedem und plasmatischer Infiltration. I. Problemstellung und feingewebliche Situation. Arch. Psychiat. Z. Neurol. **181**, 621 (1949)

15. Schrappe, O.: Neurologisch-psychiatrische Defektmuster. Alkoholische Polyneuropathie — Delirium tremens. *Ärztl. Prax.* **33**, 1368—1374 (1976)
16. Shealy, C. N., Crafts, D.: Selektive alteration of the blood-brain-barrier. *J. Neurosurg.* **23**, 484—487 (1965)
17. Spector, N. H.: Neuron specificity and ethanol: where does alcohol act in the brain? *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **215**, 60—70 (1973)
18. Weisner, B.: Gleichzeitige Bestimmung von Immunglobulin G und Albumin in Ventrikel-liquor und Serum. *Nervenarzt* **48**, 684—687 (1977)
19. Weisner, B., Bernhardt, W.: Konzentrationen der Immunglobuline IgA, IgG und IgM im Serum und Liquor cerebrospinalis: Zusammenfassung, Normbereich. *J. Clin. Chem. Biochem.* **6**, 245 (1975)

Eingegangen am 13. Dezember 1978