

Aus der II. inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses  
Moabit in Berlin.

(Dirigierender Arzt: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Goldscheider.)

### Zytologische Untersuchungen des Liquor cerebrospinalis.

Von Dr. E. Schlesinger, Assistenzarzt.

Während die glänzenden Ausblicke, welche die Quincke'sche Lumbalpunktion anfangs darbot, von deutschen Autoren hauptsächlich auf bakteriologischem, chemischem und therapeutischem Gebiete verwirklicht zu werden versucht wurden, ist die morphologische Erforschung der normalen und kranken Spinalflüssigkeit bis vor kurzem lediglich eine Domäne der französischen Forschung gewesen.<sup>1)</sup> Die Ergebnisse dieser Arbeiten sind, mit Ausnahme des Leukozytenbefundes bei der tuberkulösen Hirnhautentzündung, in der deutschen Literatur so gut wie unberücksichtigt geblieben. Selbst Quincke erwähnt in seiner in der Sammlung der „Deutschen Klinik“ erschienenen Monographie der Lumbalpunktion nichts davon.

Erst eine im Juli 1903 im Neurologischen Zentralblatte veröffentlichte Arbeit Schönborns aus der Erbschen Klinik, „Die Diagnose des Liquor cerebrospinalis“, nimmt auf die Ergebnisse der Untersuchungen Widals, Sicards und Ravauts über die

morphologischen Elemente der Spinalflüssigkeit bei verschiedenen Affektionen des Rückenmarkes Bezug, und zwar glaubt Schönborn auf Grund dieser Arbeiten und seiner eigenen Untersuchungsergebnisse an acht Tabikern etc. den Satz aussprechen zu dürfen: „Bei allen syphilitischen und metasymphilitischen Erkrankungen des Zentralnervensystems findet sich im Liquor cerebrospinalis eine mehr oder weniger hochgradige Lymphozytose.“

Zu dem gleichen Resultate kommt Meyer (Ueber die zytodiagnostische Untersuchung des Liquor cerebrospinalis, Berliner klinische Wochenschrift 1904, No. 5), und zwar auf Grund zahlreicher, hauptsächlich an Paralytikern vorgenommener Untersuchungen. Auch Frenkel berichtet über Lymphozytenbefunde bei einer Reihe von Tabikern. (Verhandlungen der Neurologischen Gesellschaft 1903, Berlin.)

Ehe ich auf meine eigenen Untersuchungen auf diesem Gebiete näher eingehe, möchte ich zunächst einige Punkte erörtern, die zur Beurteilung der erhaltenen Resultate von großer Wichtigkeit sind. Zunächst die Frage der ergebnislosen Punktion, der *Punctio frustranea*. Sechs von uns ausgeführte Punktionen bei chronischen Alkoholisten förderten überhaupt keine Flüssigkeit zutage. Diese negativen Resultate können nicht allein auf technischen Mängeln beruhen, sondern sind wohl vielmehr auf Reclination meningealer Schwarten, die den Arachnoidalsack zur Obliteration gebracht haben, zu setzen. Sektionsbefunde stehen mir nicht zur Verfügung, doch haben derartige Fälle in der Literatur bereits Erwähnung gefunden. (Vergleiche Krönig, Verhandlungen des XVII. Kongresses für innere Medizin.)

Von allergrößter Wichtigkeit bezüglich der Würdigung pathologischer Befunde ist natürlich die Kenntnis der morphologischen Bestandteile des normalen Liquor cerebrospinalis. Schönborn sowie Meyer nehmen nach der Angabe französischer Autoren vier bis fünf Lymphozyten im Gesichtsfelde bei 400 facher Vergrößerung als normal an. Diese Annahme wird durch die Autorität Widals gestützt, welcher seine im Jahre 1900 geäußerte Ansicht, der normalen Zerebrospinalflüssigkeit gebührten gar keine zelligen Elemente (cfr. *Cyodiagnostic de la méningite tuberculeuse*, Soc. de biol.), später dahin modifizierte, daß einige Lymphozyten immer in derselben vorhanden seien, und zwar zirka drei in einem Gesichtsfelde bei Oelimmersion (cfr. *Méningite aigue terminée par guérison*, Soc. méd. des hôp. 1902). Entspreche diese Annahme den Tatsachen, so würde sie die Deutung der Lymphozytenbefunde bei Erkrankungen des Zentralnervensystems ziemlich illusorisch machen, wenn nicht eine exakte Untersuchungs- und Zählmethode den Grad der pathologischen Vermehrung der zelligen Bestandteile feststellen könnte. Eine derartige Methode existiert bis jetzt nicht. Die Technik der bisherigen Untersuchungen war folgende: 4 ccm der Punktionsflüssigkeit wurden im Spitzgläschen 20 Minuten lang zentrifugiert, was etwa einer Zahl von 60 000 Umdrehungen entspricht. Darauf wurde die Bodenflüssigkeit mittels einer Pipette hochgezogen (ein deutlich sichtbarer Bodensatz ist fast niemals zu erzielen), auf einigen Deckgläschen ausgebreitet, fixiert und beliebig gefärbt. Mit dieser Methode kann niemals eine für exakte Zählungen ausreichende gleichmäßige Verteilung der zelligen Bestandteile erzielt werden. Besser bewährte es sich uns, die Punktionsflüssigkeit in einer Pravazschen Spritze zu zentrifugieren und auf eine bestimmte Zahl von Deckgläschen auszuspritzen. Jedoch auch diese Methode führt zu ungenauen Ergebnissen, da sie von einer Reihe von Zufälligkeiten abhängig ist. Aber bedarf es denn dieser genauen Zählungen? Sie sind ebenso überflüssig wie die Zählung der Tuberkelbazillen im Sputumpräparat. Die normale Cerebrospinalflüssigkeit enthält überhaupt keine, oder nur verschwindend wenige Lymphozyten (vergleiche Krönig, *Histologische und pathologische Lumbalpunktionsbefunde und ihre Deutung*, Berlin 1897). Die Untersuchung des Liquor cerebrospinalis von 14 an Hysterie, Neurasthenie, chronischem Alkoholismus etc. leidenden Personen, bei denen also eine anatomische Erkrankung des Zentralnervensystems mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte, ergab uns niemals größere Mengen zelliger Bestandteile. Wir sind demnach also vollkommen berechtigt, schon die Anwesenheit einiger Lymphozyten im ganzen Präparate als pathologisch anzusprechen.

Von mehr theoretischem Interesse ist die Frage nach der Herkunft der Lymphozyten in der kranken Zerebrospinalflüssigkeit. Alle bisher versuchten Erklärungen dieser Erscheinungen haben lediglich den

1) Borrmann, Das Wachstum des Magenkarzinoms. Jena 1901.

2) Der erste, der überhaupt auf das Vorkommen von Zellen in der Spinalflüssigkeit, und zwar bei Meningitis serosa hingewiesen hat, ist Krönig. Vergl. Krönig, Verhandlungen des XVII. Kongresses für innere Medizin.

Wert unbewiesener Hypothesen. So nimmt Sicard (vergl. *Le liquide céphalo-rachidien* 1902) zwei voneinander getrennte, den Duralsack umgebende Systeme von Lymphscheiden, ein primäres und ein sekundäres an, die normalerweise nicht miteinander kommunizieren, sondern sich im osmotischen Gleichgewicht halten. Erst beim Eintreten von meningealen Reizungen wird dieser Gleichgewichtszustand gestört, und es erfolgt ein Uebertritt von Lymphe aus dem sekundären System in das primäre und damit in den Liquor cerebrospinalis. Eine etwas gewundene und weithergeholte Theorie.

Am annehmbarsten erscheint die Erklärung von Nageotte, welcher behauptet, in den Meningen von Tabikern, Paralytikern und bei Lues cerebrospinalis Rundzelleninfiltrationen gefunden zu haben, also die Lymphozyten als Produkte einer entzündlichen Reaktion der Gewebe auffaßt (vergl. Nageotte: *à propos de la lymphocytose des paralytiques généraux et des tabétiques*. Société médicale des hôpitaux 1901).

Unsere Untersuchungen erstreckten sich im ganzen auf 38 Fälle, und zwar: 5 Paralysen, 2 Taboparalysen, 6 Fälle von reiner Tabes dorsalis, 2 Fälle von Myelomeningitis specifica, 1 Polyomyelitis, 3 multiple Sklerosen, 2 Bulbärparalysen, 2 Fälle von Syphilis im Sekundärstadium, 4 Hysterien, 5 Neurasthenien, 1 Fall von Hydrocephalus acutus, 3 Fälle von Alcoholismus chronicus, 1 Fall von Sklerose der Hirnarterien. Berücksichtigt wurde im großen und ganzen lediglich das morphologische Verhalten der Punktionsflüssigkeit.

In chemischer Beziehung wurde nur der Eiweißgehalt des Liquor einer kurzen Untersuchung unterzogen. Als normal gilt ein Eiweißgehalt von zirka  $\frac{1}{2}$  ‰. Vermehrung der Eiweißmenge ist bei einigen Erkrankungen des Zentralnervensystems, die mit einer Irritation der Meningen einhergehen, beschrieben worden. So bei Meningitis tuberculosa von Quincke und Lenhartz, bei Paralysis progressiva von französischer Seite und anderes mehr. Wir benutzten zum quantitativen Nachweis des Albumens die Ferrozyankali- und Eisessigprobe; schwieriger ist der quantitative Nachweis bei der geringen Menge der zur Verfügung stehenden Flüssigkeit. Doch kommt man mit einer Modifikation des Esbachschen Verfahrens — zehnfacher Verdünnung des Liquor und entsprechender Umrechnung — zum Ziel. Es fand sich deutliche Vermehrung des Eiweißgehaltes bei allen Fällen von Tabes und Myelomeningitis; die größten Werte ergab die Untersuchung der Fälle von progressiver Paralyse. Hier konnte eine vermehrte Eiweißmenge bis zu 4 ‰ festgestellt werden.

Der Eiweißgehalt der Zerebrospinalflüssigkeit ist jedenfalls nur zum Teil durch die Vermehrung der Lymphozyten selbst bedingt, denn auch die Untersuchung der bereits zentrifugierten Flüssigkeit ergab in den oben erwähnten Fällen eine Steigerung. Er ist wohl hauptsächlich auf erhöhte Fibrinausscheidung zurückzuführen, wie denn auch die durch Hitze fixierten Sedimentpräparate häufig die strahligen Gerinnungsfiguren des Fibrins darboten.

In neuerer Zeit ist von französischer Seite, hauptsächlich von Sicard, die Aufmerksamkeit auf die Farbe der Punktionsflüssigkeit gerichtet und darauf ein förmliches System der „Chromodiagnostik“ aufgebaut worden. Blutige Verfärbungen bei Apoplexien, Basisfrakturen etc. erklären sich von selbst. Auch grüne und gelbliche Nuancen sind beschrieben worden. Wir konnten bei unseren Fällen bezügliche Unterscheidungen nicht aufstellen.

Noch einige Worte über die Technik der Punktion und der zytologischen Untersuchung: Es empfiehlt sich, möglichst weit unten, etwa zwischen dem dritten und vierten Lendenwirbel, zu punktieren, da die zelligen Elemente der Spinalflüssigkeit, dem Gesetz der Schwere gemäß, auf dem Boden des Duralsacks schwimmen, und dementsprechend die Punktion in sitzender Stellung des Patienten auszuführen. Die Entnahme von zirka 4 ccm Flüssigkeit genügt immer zur Ausführung der Untersuchungen und hat in keinem unserer Fälle zu einer Schädigung des Punktierten geführt.

Ferner ist es nötig, vor dem Aufsaugen erst einige Tropfen der Flüssigkeit abfließen zu lassen, da diese häufig Blutbeimengungen enthalten und dadurch das mikroskopische Bild des Sedimentpräparates trüben können. Ein mindestens zehn Minuten langes Zentrifugieren ist unbedingt erforderlich; denn oft zeigte es sich, daß die Untersuchung nach ein bis zwei Minuten langem Zentrifugieren resultatlos blieb, während erst die doppelte Umdrehungsdauer die zelligen Elemente zur Darstellung brachte. Auch ist es erforderlich, die Untersuchung sofort nach der Punk-

tion vorzunehmen; denn in der mehrere Stunden alten Flüssigkeit fanden sich häufig gar keine morphologischen Bestandteile, sondern nur noch zusammengeballte Detritusmassen, was wohl auf Schrumpfungprozesse oder eine zytolytische Eigenschaft des Liquor cerebrospinalis zurückzuführen ist.

Nun zu den einzelnen Resultaten unserer Untersuchungen:

Bei sechs Tabikern in allen Stadien der Krankheit fand sich in sämtlichen Fällen eine ausgesprochene Lymphozytose. Besonders erwähnenswert ist folgender Fall:

Es handelte sich um einen 39jährigen Mann, der eine spezifische Infektion mit Entschiedenheit in Abrede stellte. Er litt seit zwei Jahren an paroxysmalem Erbrechen. Aus diesem Symptom sowie aus einer rechtsseitigen trägen Pupillarreaktion sowie beginnender zentraler Atrophia nervi optici stellten wir die Diagnose Tabes superior incipiens. Die Spinalflüssigkeit enthielt zahlreiche Lymphozyten.

Dieser Befund scheint zu der Annahme zu berechtigen, daß das Auftreten von Lymphozyten im Liquor cerebrospinalis zu den Frühsymptomen der Tabes zu rechnen ist.

Zwei Fälle von Myelomeningitis specifica zeigten gleichfalls starke Lymphozyten.

Interessante Resultate ergab die Untersuchung der fünf Fälle von progressiver Paralyse. Das Vorhandensein von Lymphozyten war allen gemeinsam, daneben fanden sich vereinzelte große einkernige Leukozyten und ganz spärliche polynukleäre neutrophile. Eine Erklärung für die Herkunft dieser Zellen vermag ich nicht beizubringen.

In einem Falle, es handelte sich um eine 35jährige Frau mit weit vorgeschrittener Erkrankung, wurden Punktionen zu wiederholten Malen unternommen, und zwar einmal im paralytischen Anfall, einmal zwei Wochen vor und einmal drei Wochen nach dem Anfall. Während die Punktionen in der anfallsfreien Zeit eine ausgesprochene Lymphozytose des Liquor darboten, die aber die Bilder der bei den anderen Fällen unternommenen Untersuchungen bezüglich der Zahl der zelligen Elemente durchaus nicht übertraf, zeigte die Spinalflüssigkeit während des Anfalles eine erstaunliche Vermehrung der Lymphozyten; zirka 30 konnten bei 400facher Vergrößerung in fast allen Gesichtsfeldern gezählt werden.

Dieses Resultat stimmt mit einer Beobachtung Mariés überein (zitiert nach Meyer, siehe oben), welcher bei Paralyse paroxysmale Vermehrung der Lymphozyten im Liquor gefunden hat.

In zwei Fällen von Taboparalyse konnten ebenfalls zahlreiche Lymphozyten, vermischt mit großen mononukleären Leukozyten nachgewiesen werden.

Von Interesse ist folgender Fall: Ein 27jähriger Mann erkrankte einen Monat, nachdem er sich mit Syphilis infiziert hatte, plötzlich mit totaler Lähmung der linken unteren Extremität. Als er zur Beobachtung kam, bestand links eine schlaffe Lähmung sämtlicher Beinmuskeln mit aufgehobenen Reflexen. Elektrisch zeigte die befallene Muskulatur exquisite träge Zuckung. Wir stellten die Diagnose auf Poliomyelitis anterior. Ein Zusammenhang der Erkrankung mit der vorher akquirierten Lues erschien zum mindesten wahrscheinlich. Die sofort eingeleitete Schmierkur hatte den Erfolg, daß die zuerst völlig aufgehobene Gehfähigkeit wenigstens bis zu einem gewissen Grade wieder hergestellt wurde. Die Untersuchung der Cerebrospinalflüssigkeit ergab eine ungewöhnlich starke Lymphozytose.

Dieser Fall könnte im Verein mit den bisher berichteten in gewisser Beziehung dafür sprechen, daß die Lymphozyten der Zerebrospinalflüssigkeit eine für die im Anschluß an Syphilis auftretenden Krankheiten des Zentralnervensystems spezifische Erscheinung wäre, eine Annahme, die in dem eingangs zitierten Satz der Schönbornschen Arbeit ja bereits Ausdruck gefunden hat. Unsere weiteren Untersuchungen lehren indes, daß diese Theorie falsch oder zum mindesten zu eng begrenzt ist. In zwei Fällen von sekundärer Lues mit starker Beteiligung des Zentralnervensystems, wie nächtlichen Kopfschmerzen, erhöhten Reflexen etc., konnten wir Lymphozyten in der Punktionsflüssigkeit nicht nachweisen. Milan freilich fand bei acht derartigen Kranken zweimal Lymphozytose (vergleiche Cephalée syphilitique et punctio lumbaire. Soc. méd. des hôp. 1902).

Dagegen fanden wir in 3 Fällen von multipler Sklerose, einer Krankheit, die ja nicht zur Gefolgschaft der Syphilis gerechnet wird, eine starke Lymphozytose. Die gleichen Resultate hatte Carrière in drei Fällen von multipler Sklerose (vergleiche Carrière, Examen cytologique du liquide céphalo-rachidien dans sclérose en plaques. Soc. de biol. 1901). Vier Hysterien aller Grade, fünf Neurasthenien zum Teil traumatischen Ursprunges ergaben einen vollständig zellfreien Liquor. Dasselbe Resultat hatte die Untersuchung bei zwei Fällen von Bulbär-

paralyse und drei Fällen von chronischem Alkoholismus, darunter einer mit doppelseitiger Pupillenstarre (Pseudotabes alcoholica). Bei einem Falle von Sklerose der Hirnarterien, der als einziges Symptom eine homonyme Hemianopsie darbot, war das Resultat gleichfalls negativ.

Das Ergebnis der vorliegenden Arbeit möchte ich in folgende Sätze zusammenfassen:

1. Der normale Liquor cerebrospinalis ist annähernd zellfrei.
2. Bei allen chronischen, mit Beteiligung der Meningen einhergehenden Erkrankungen des Zentralnervensystems findet sich im Liquor cerebrospinalis eine mehr oder minder ausgesprochene Lymphozytose.
3. Die Lymphozytose bietet ein wertvolles Hilfsmittel bei der differentialdiagnostischen Untersuchung der anatomischen von den funktionellen Erkrankungen des Zentralnervensystems.

Nach Abschluß der vorliegenden Arbeit erschien der Vortrag Siemerlings: Ueber den Wert der Untersuchung des Liquor cerebrospinalis für die Diagnose der Nerven- und Geisteskrankheiten (Berliner klinische Wochenschrift 1904, No. 21), dessen Untersuchungen vielfach die gleichen Resultate wie die oben mitgeteilten darbieten.