

(Aus der Psychiatrischen und Nervenlinik Gehlsheim-Rostock [Direktor: Prof. Rosenfeld].)

Theorie und Praxis der Permeabilitätsprüfung mittels der Brommethode¹⁾.

Von

Prof. Fr. K. Walter.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 20. November 1926.)

Der Streit über die Frage der Entstehung des Liquors ist auch heute noch nicht definitiv entschieden. Der älteren Sekretionstheorie steht als neuere die Dialysattheorie gegenüber. Die erstere stützt sich vornehmlich auf den Nachweis der sog. Sekretgranula in den Plexuszellen, die in Analogie zu den bekannten Drüsengranula gesetzt wurden, so dann auf pharmakologische Experimente, die den Nachweis der Beeinflußbarkeit der Liquorproduktion durch Atropin, Pilocarpin usw. erbringen sollten. Neuerdings ist aber gerade an ihnen sehr ernste und m. E. berechtigte Kritik geübt worden (*Coupin, Becht und Gunnar* u. a.).

Im Gegensatz dazu hat die Dialysetheorie in den letzten Jahren viele Anhänger gewonnen; und wichtiges neues Beweismaterial ist zusammengetragen worden, sie zu stützen. Ihr Begründer *Mestrezat* wies bereits auf drei wesentliche Fakta hin, die für sie sprechen: 1. im Liquor finden sich nur Substanzen, die auch im Serum enthalten sind, also keine spezifischen Sekretionsprodukte. 2. Alle dialysablen Substanzen des Serums sind im Liquor nachweisbar. Dagegen fehlen 3. die Kolloide des Blutes hier²⁾).

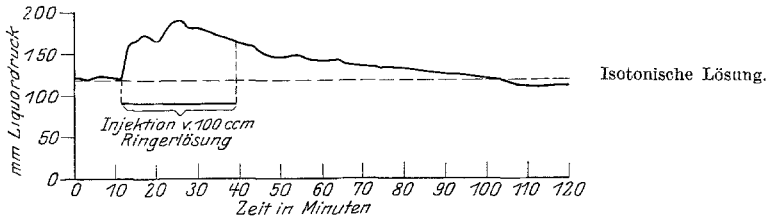
In der Tat, wenn die Blut-Liquor-Schranke eine semipermeable Membran darstellt, die zwischen diesen beiden Flüssigkeiten gespannt ist, dann müssen diese Voraussetzungen erfüllt sein.

Vor kurzem haben *Weed* und *Mc Kibben* in sorgfältigen Untersuchungen gezeigt, daß intravenöse Injektionen hypertonischer Lösungen

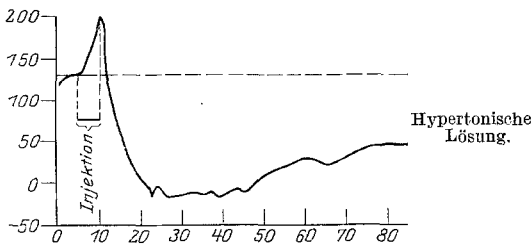
¹⁾ Vortrag gehalten auf der Tagung des Deutschen Vereins f. Psychiatrie in Düsseldorf, im September 1926.

²⁾ Der Eiweißgehalt des Liquors ist höchstwahrscheinlich endogen, nicht exogen, d. h. aus dem Blut stammend anzunehmen. Vgl. *Walter*: Stud. über d. Permeabilität der Meningen. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 93, 1926.

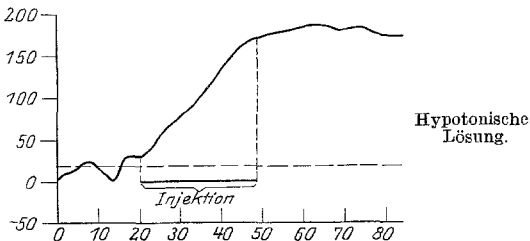
den Liquordruck herabsetzen, hypotonischer ihn steigern, isotonische sich dagegen mehr oder weniger vollständig indifferent verhalten (vgl. Abb. 1). Diese Feststellungen sind neuerdings bekanntlich auch praktisch mit Erfolg ausgenutzt worden. Sie beweisen, daß osmotische Beziehungen zwischen Blut und Liquor eine wesentliche Rolle spielen.



Intravenöse Injektion von 100 ccm Ringerlösung.



Intravenöse Injektion von 12 ccm 30 proz. NaCl-Lösung.



Intravenöse Injektion von 100 ccm Aqu. dest.
Nach Weed u. McKibben.
Die Kurven geben den Liquordruck an.

Wenn im Blut-Liquor-System rein physikalisch chemische Gesetzmäßigkeiten Gültigkeit haben, dann müssen sich hier aber noch spezielle Verhältnisse ergeben, die unter dem Namen des Donnan-Gleichgewicht bekannt sind. Es handelt sich dabei kurz um folgendes: Sind in einer von zwei durch eine semipermeable Membran getrennten Flüssigkeiten nicht durchgängige Kolloid-Ionen enthalten, so werden die gleichgeladenen diffusiblen Ionen auf die andere Seite

herübergedrängt, entgegengesetzt geladene aber angezogen, und zwar ist die definitive Verteilung der gleichwertigen diffusiblen Ionen im Idealfall derartig, daß sie auf beide Flüssigkeiten stets im selben Verhältnis verteilt sind, nur mit dem Unterschied, daß diese Verteilung für Anionen und Kationen entgegengesetzt ist. Das nebenstehende Schema mag dies erläutern (Abb. 2).

Auf unseren Fall angewandt, heißt das: Da im alkalischen Serum die Eiweiß-Ionen negativ geladen sind, und als Kolloide nicht in den Liquor übertreten können, werden die diffusiblen Anionen in größerer

Menge in den Liquor hinübergedrängt, die Kationen dagegen zurückgehalten. Nun haben *Wittgenstein* und *Krebs* in ihren schönen Farbstoffuntersuchungen gezeigt, daß tatsächlich saure Farbstoffe (mit färberischem Anion) relativ leicht in den Liquor übergehen, die basischen (mit färberischem Kation) dagegen gar nicht oder fast nicht. Sie fanden ferner, daß kolloidale Farbstoffe (Kongorot, Trypanblau, Berliner Blau) unter gleichen Versuchsbedingungen nicht in den Liquor gelangen, auch wenn sie negativ geladen sind. Dabei ist freilich zu berücksichtigen, daß die basischen Farbstoffe sehr schnell aus der Blutbahn verschwinden und durch die eiweißreicheren Säfte und Organe resorbiert werden, so daß der fehlende Übertritt in die c.-sp.-Fl. sicher z. T. durch andre, außerhalb des Blut-Liquor-Systems liegende Faktoren bedingt ist.

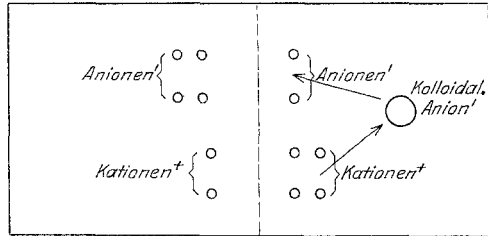


Abb. 2.

Kramer und *Pinkus*, sowie *Lehmann* und *Meesmann* sind noch einen Schritt weiter gegangen, und haben für Blut und Liquor auch die quantitativen Verhältnisse errechnen wollen, wie sie in dem oben angedeuteten Idealfall vorhanden sind. Das ist m. E. nicht möglich. Die Tabelle 1 zeigt eine Aufstellung der quantitativen Konzentrationen

Tabelle 1.

Anionen		Kationen		Molekul. gelöste Substanz	
Substanz	Liqu. : Blut	Substanz	Liqu. : Blut	Substanz	Liqu. : Blut
Cl	1,22 : 1,0	Na.	1,0 : 1,0	Zucker . . .	0,55 : 1,0
OH ¹⁾	1,20 : 1,0	K ²⁾	1,0 : 1,06	Harnstoff ¹⁾ .	1,0 : 1,0
Nitrate }	0,3 : 1,0	Ca ²⁾	1,0 : 1,17		
Aminosäure }		H ¹⁾	1,0 : 1,20		
Br	0,3 : 1,0				
J	0,1 : 1,0				

für die wichtigsten Substanzen im Blut und Liquor, soweit sie mit einiger Sicherheit bekannt sind. Auch wenn wir berücksichtigen, daß diese Zahlen infolge Adsorptionerscheinungen und Komplexsalzbildung und andere Faktoren sich noch verschieben, so kann dies doch an dem definitiven Resultat kaum etwas ändern, denn es kann z. B. heute schon mit Sicherheit gesagt werden, daß die Verteilung von Cl nicht der von Br, J und der Nitrate entspricht.

¹⁾ Für OH, H und Harnstoff sind die günstigsten Werte eingesetzt.

²⁾ Ca ist mit 30%, K mit 20% im Serum gebunden angenommen; die angegebenen Zahlen beziehen sich nur auf die diffusiblen Anteile.

Trotzdem ich selbst überzeugt bin, daß bei der Liquorproduktion eine „aktive Permeabilität“, im Sinne *Höbers*, eine Rolle spielt, so kann doch an der außerordentlichen Bedeutung der „passiven physikalischen Permeabilität“ heute nicht mehr gezweifelt werden.

Welche Bedeutung haben diese Feststellungen? Vor allem beweisen sie, daß eine weitgehende Abhängigkeit der einzelnen Liquorbestandteile von den entsprechenden des Blutes vorhanden ist. Wenn man die recht umfangreiche Literatur über diesen Gegenstand verfolgt, so läßt sich deutlich erkennen, wie mit der Exaktheit der Methoden auch die Konstanz der Permeabilitätsquotienten für die einzelnen Stoffe zunimmt, und zwar sowohl unter normalen Bedingungen, als auch bei pathologisch oder experimentell veränderten Serumkonzentrationen.

Wenn wir nun für die Elektrolyten Cl, Na, K, Ca, H und OH usw. und ebenso für die molekular gelösten Stoffe wie Zucker, Harnstoff usw. einen relativ konstanten, in ziemlich engen Grenzen schwankenden Permeabilitätsquotienten finden, so ist es nur eine logische Folgerung, daß das gleiche auch für andere Stoffe gilt, soweit nicht etwa — bei körperfremden Substanzen oder durch pathologische Steigerung körpereigener Stoffe — eine Störung der Barriere oder andersartige toxische Schädigungen hervorgerufen werden. Die relative Konstanz der Permeabilitätsquotienten ist ferner nicht nur für das Einzelindividuum, sondern für sämtliche Mitglieder der gleichen Art zu erwarten, eben weil, wie wir sahen, die Gesamtzusammensetzung des Serums und Liquors auch relativ dieselbe bleibt. Es hieße sich aller physiologischen und physikalisch-chemischen Grundlagen entäußern, wollte man annehmen, daß diese Verhältnisse normalerweise von Individuum zu Individuum wechseln¹⁾.

Aber noch eine weitere wichtige Folgerung läßt sich daraus ableiten, auf die bereits *Wittgenstein* in einer Diskussionsbemerkung und ich selbst in meiner letzten Arbeit hingewiesen haben. Gerade weil für den Stoffaustausch zwischen Blut und Liquor physikalisch-chemische Gesetzmäßigkeiten in weitgehendem Maße gelten, kann auch die pathologische Veränderung des Permeabilitätsquotienten einer Substanz nie isoliert vorhanden sein, sondern muß zu entsprechenden Korrelationsänderungen auch der übrigen führen. Oder anders ausgedrückt:

Wenn wir einen erhöhten oder verminderten Übertritt einer Substanz aus dem Blut in den Liquor finden, auf Grund einer pathologischen Schrankenveränderung, so muß das gleiche auch für andere

¹⁾ Daß dagegen bei verschiedenen Tierklassen auch die Permeabilitätsverhältnisse voneinander abweichen können, konnte ich bereits durch Untersuchungen bei Kaninchen feststellen, wo der P.-Q. um 1,70 liegt, d. h. die Permeabilität viel größer als beim Menschen ist.

Substanzen nach Maßgabe des Anteils, den die passive physikalische Permeabilität an ihrer Verteilung auf Blut und Liquor besitzt, gelten.

Die Anwendung des Gesagten auf das Brom, das ich für die Permeabilitätsprüfung empfohlen habe, ergibt sich von selbst: Brom als Anion geht leicht in den Liquor über. Daß die absolute Menge des im Liquor nachweisbaren Broms in weitgehendem Maße von der Blutkonzentration abhängt, davon kann man sich mit der von mir angegebenen Methode leicht überzeugen. Wie bei allen anderen Elektrolyten und molekular gelösten Stoffen, muß auch beim Brom ein relativ stabiler Permeabilitätsquotient vorhanden sein, und zwar mit Begrenzung nach oben und unten. Fraglich kann eigentlich nur sein, wo diese Grenzen liegen! Ich hatte solche von 2,9 und 3,3 angenommen und habe letztere Zahl jetzt auf 3,5 erhöht. Diese Schwankungsbreite entspricht ziemlich genau der von *Wiechmann*, *Dietel* u. a. für Zucker gefundenen, und auch die Untersuchungen der übrigen Elektrolyten lassen auf ähnliche Verteilungsverhältnisse schließen. Zweifellos ist diese Grenzfestsetzung eine der wichtigsten, aber auch schwierigsten Aufgaben, die, wie ich immer wieder betone, restlos nicht so schnell gelöst werden wird, zumal wir in den übrigen bekannten Liquorreaktionen eine Kontrolle für die Normalität des P.-Q. nicht besitzen.

Die Voraussetzung, aber, in diesem Punkt zu einer Einigung zu gelangen, ist eine einheitliche und einwandfreie Technik! Daß die Goldchloridreaktion tatsächlich brauchbare quantitative Werte gibt, haben *Bieling* und *Weichbrodt* durch quantitative chemische Analysen bestätigt. Die Enteiweißungsfrage ist so viel diskutiert, daß ich trotz ihrer Wichtigkeit hier nicht darauf zurückzukommen brauche. Bleibt noch die Colorimeterfrage, auf deren Bedeutung ich gleichfalls schon in meinen ersten Arbeiten hingewiesen habe. Es ist kein Zweifel, daß man sowohl mit dem Bürckerschen wie Autenriethschen Colorimeter und jeder analogen Apparatur, soweit sie technisch einwandfrei ist, erfolgreich arbeiten kann, nur muß berücksichtigt werden, daß die Werte für den Permeabilitätsquotienten bei den beiden erstgenannten, die wohl allein bisher in Frage kommen, nicht identisch sind, sondern einen prinzipiellen Unterschied aufweisen in der Richtung, daß die Werte beim Autenrieth gleichsam weiter auseinander gezogen erscheinen. Diese von mir schon vor 2 Jahren betonte Tatsache habe ich erst jetzt in ihrer prinzipiellen Bedeutung erkannt, nachdem ich immer wieder feststellte, daß die Zahlen derjenigen Autoren, die mit Autenrieth gearbeitet haben (es trifft das fast für alle bisherigen Veröffentlichungen zu), besonders wo es sich um die Frage der verminderten Permeabilität handelt (Zahlen über 3,30), durchweg höher als meine eigenen liegen. Erst erneute Nachuntersuchungen haben mir die Erklärung dafür gebracht. Ohne auf Einzelheiten eingehen zu können, betone ich hier

nur, daß die Ursache dafür letzten Endes in der Eigenfarbe des Goldchlorids liegt. Je schwächer die Bromkonzentration der zu untersuchenden Flüssigkeit ist, um so mehr Goldchlorid bleibt in der Lösung und beeinflußt resp. überdeckt die reine Bromreaktion. Dieser „Farbfehler“ wirkt nun bei beiden Colorimetern in durchaus verschiedener Weise und führt besonders beim Bürcker zu einer Überwertung der Bromkonzentration bei schwachen Lösungen, während beim *Autenrieth* eher das Umgekehrte der Fall ist. Jeder Untersucher wird aus Erfahrung die Schwierigkeiten kennen, die sich bei der Bestimmung stark differenter Konzentrationen (also bei sehr erhöhter oder erniedrigter Permeabilität) aus dem verschiedenen Farbton ergeben können¹⁾. Da nun der Permeabilitätsquotient eine relative Größe darstellt und der Farbfehler ein systematischer ist, kann und muß man die Werte umrechnen, bevor man sie gleichsetzt. Nach meinen bisherigen Untersuchungen kann man ungefähr sagen, daß Werte von 2,90 und 3,30 resp. 3,50 nach *Bürcker* solchen von 2,87, 3,45 und 3,80 nach *Autenrieth* entsprechen bei einer absoluten Bromkonzentration im Blut von ungefähr 1 : 7000. Bei sehr geringen Bromkonzentrationen jedoch können die Unterschiede 20% und mehr betragen (statt 3,50 also 4,20), um bei stärkeren Konzentrationen entsprechend geringer zu werden. Da die Angaben der absoluten Bromwerte in den bisherigen Veröffentlichungen bei der Mehrzahl der Autoren fehlen und z. T. sogar die P.-Q.-Werte nur summarisch aufgeführt sind, wird ein genauer Vergleich be-

¹⁾ Diese Fehlerquelle läßt sich in doppelter Weise auf ein Minimum beschränken. Einmal, indem man statt der bisher empfohlenen 0,5% eine 0,25 proz. Goldchloridlösung zu dem Filtrat hinzusetzt, sodann dadurch, daß man die Bromkonzentration erhöht. Mit einer 5tägigen Bromgabe (per os) von 3 cg auf ein Pfund Körpergewicht erreiche ich in Gehlsheim durchschnittlich eine Konzentration im Blut von ungefähr 1 : 6000—1 : 9000! Gelegentlich allerdings erheblich höhere Werte (bis 1 : 3000) aber auch noch niedrigere (bis 1 : 12000). Die Ursache für diese Differenzen liegt offenbar in dem verschiedenen Cl-Reichtum des Körpers und vor allem der Nahrung. Ideal wäre es natürlich, wenn man alle Untersuchungen bei demselben Bromtiter im Serum von etwa 1 : 4000 vornehmen könnte. Dies würde sich aber, wie mir zahlreiche Versuche gezeigt haben, nur durch mehrmalige vorherige Blutuntersuchung erreichen lassen, was die ganze Methode aber erheblich und, wie ich überzeugt bin, unnötigerweise komplizieren würde! Seit einiger Zeit dosiere ich die tägliche Bromgabe nach folgender Formel $\frac{\text{Körperlänge in cm}}{100}$

$\times 3$ und gebe die 5 Tage lang. Damit erreiche ich bei unseren Kranken eine durchschnittliche Bromkonzentration im Blut von ungefähr 1 : 3000—1 : 6000. Sicherlich ist die Körperlänge ein besserer Index für die Bromdosierung als das Gewicht. Trotzdem wird man den Multiplikator 3 vielleicht in verschiedenen Gegenden etwas variieren müssen, um zu der gleichen Bromkonzentration zu gelangen. Die Erhöhung derselben auf annähernd 1 : 4000 und noch über ist übrigens auch noch aus dem Grunde wünschenswert, weil die Fehlerbreite der colorimetrischen Bestimmung bei schwachen Farbreaktionen größer ist.

züglich der Grenzwerte vielfach unmöglich. Immerhin ergibt sich aus dem Gesagten, daß manche Befunde anderer Autoren, die höhere oder niedrigere „Normalwerte“ erhalten haben, dadurch ohne weiteres erklärbar sind. Das gilt z. B. vollständig für die Untersuchungen von *Jakobi* und *Kolle*, deren Befunde sich übrigens auch sonst in weitgehendem Maße mit den meinigen decken.

Mein eigenes Material, das ich für die Grenzwerte grundlegend gemacht habe, setzt sich aus 43 Pat. ohne neurologischen und psychotischen Befund zusammen. Wenn ich zweimal bei schweren funktionellen Ausnahmezuständen Werte über 3,50 (*Bürcker*) erhielt, so habe ich bereits betont, daß dies nicht ohne weiteres ein Grund sein darf, die Grenzen so hoch zu setzen¹⁾. Nachuntersuchungen über die Normalgrenzen sind leider bisher außerordentlich wenige erschienen, nur *Sünderhauff* bringt aus der inneren Abteilung in Zwickau ein größeres Material, auf Grund dessen er als Grenzwerte (mit *Autenrieth*) 2,95 und 3,50 vorschlägt. Sie würden also noch enger als meine eigenen sein. Ich glaube jedoch, daß man die Grenzen lieber etwas zu weit als zu eng ziehen soll.

Mit einigen Worten muß ich noch auf die soeben erschienene *Büchler*-sche Arbeit eingehen! Dieser Autor hat zwar keine „Normalfälle“ untersucht, findet aber bei den verschiedenen Krankheitsformen erheblich größere Streubreiten nicht nur als ich selbst, sondern auch als alle übrigen Untersucher (*Hauptmann*, *Jakobi* und *Kolle*, *Sünderhauff*), die die Vermutung technischer Differenzen nahe legt. Besonders auffallend ist, daß *Büchler* unter 252 Untersuchungen 10 mal einen Quotienten zwischen 5,0 und 8,0 verzeichnet, den ich unter 800 Fällen bisher nie sah, und der auch bei anderen Autoren nicht vorkommt. Da *Büchler*, der ebenfalls mit einem Autenriethschen Colorimeter arbeitet, keine absoluten Bromwerte angibt und auch die P.-Q.-Zahlen nur summarisch aufführt, ist leider auch eine Umrechnung und exakte Vergleichung mit meinen Werten nicht möglich. Trotzdem möchte ich auf einen Punkt seiner Ausführungen noch kurz eingehen, der mir besonders wichtig erscheint. Ich meine die Bedeutung des Alters für die Permeabilität.

In der umstehenden Tabelle 2 habe ich zur Illustration seine und meine Befunde bei Schizophrenie nebeneinander gestellt. Daraus ergibt sich, daß *Büchler* bei Individuen unter 30 Jahre keinen Fall von erhöhter Permeabilität, über 50 Jahre dagegen 100 % Permeabilitätssteigerung findet, während sich in meinem Material keine solche prinzipielle Verschiebung beobachten läßt. Auch diese Angabe *Büchlers*

¹⁾ Es scheint nach meinen bisherigen Befunden, als ob konstitutionell Nervöse und Patienten mit angeborenem oder hereditärem Leiden häufig niedrige Permeabilität (also hohen P.-Q.) zeigen.

Tabelle 2.

Alter	Erhöhte Perm. in %		Normale und verminderte Perm. in %	
	B.	W.	B.	W.
10—30	0	4	100	96
31—50	40	18	60	82
51—90	100	13	0	87

B. = Büchler 62; W. = Walter 92 Untersuchungen bei Schizophrenie.

findet in den Beobachtungen der übrigen Autoren keine Bestätigung, und ich selbst habe ja früher eine größere Anzahl von Untersuchungsergebnissen bei Personen zwischen 60 und 80 Jahren mit normalen Quotienten mitgeteilt. Wenn *Büchler* annimmt, daß in der ersten Kindheit die Schranke am dichtesten ist, und die Dichte im Laufe des Lebens allmählich aber kontinuierlich abnimmt, so setzt er sich damit ferner in Widerspruch mit den Angaben *Schmorls*, der gerade die umgekehrte Beobachtung gemacht hat, indem er nur bei dem Icterus neonatorum eine Mitfärbung des Liquors fand, dagegen nicht beim Ikterus der Erwachsenen. Und auch die neusten Untersuchungen *Behnsens*, der bei Mäusen in den ersten Entwicklungsstadien eine erhöhte Permeabilität fand, die später einer Abdichtung Platz macht, sprechen dagegen. Trotz alledem besitze ich eine Reihe von Beobachtungen, die darauf hindeuten, daß ein Zusammentreffen von Altersveränderungen des Gehirns mit andersartigen Prozessen zu einer besonders starken Steigerung der Permeabilität führen kann. (Paralyse bei über 60 jährigen usw.). Aber hierbei handelt es sich doch wohl um etwas prinzipiell anderes als das, was *Büchler* behauptet.

Auf die noch fast ganz ungeklärte Frage nach der Beeinflußbarkeit des P.-Q. durch andere sekundäre Faktoren (chronische Vergiftungen, physiologische Ausnahmezustände usw.) kann ich hier nicht eingehen. Nach meinen bisherigen Erfahrungen glaube ich nicht, daß z. B. vorübergehende Infektionen ohne Beteiligung d. C.-N.-S. eine große Rolle spielen.

Wenn nun aber die Brommethode irgendeinen praktischen Wert besitzen soll, dann müssen sich mit ihr gesetzmäßige Beziehungen zwischen Permeabilität und bestimmten Krankheitsformen finden lassen.

Verständlich ist es, daß man mit der Brommethode besonders diejenigen psychiatrischen Krankheitsgruppen untersucht hat, die in ihrer Genese unklar und in ihrer klinischen Stellung umstritten sind. So sehr ich derartige Untersuchungen begrüße, glaube ich doch, daß z. B. die Schizophrenie und die zirkulären Psychosen ein ungeeignetes Objekt sind, um uns in den prinzipiellen Fragen der Methodik und dem

Wesen resp. der Bedeutung der Permeabilitätsprüfung weiterzubringen. Einmal weil die klinische Diagnostik hier noch derartig schwankt, daß es geradezu als Zufall zu betrachten wäre, wenn sich identische Befunde ergeben sollten und zum anderen, weil wir noch gar nicht in der Lage sind, gefundene Differenzen nach irgendeiner Richtung hin zu bewerten. Nur wenn die Resultate hier durchaus einheitlich wären, wie ich sie z. B. bei symptomatischen Psychosen fand, was bisher aber von keinem Autor behauptet worden ist, ließe sich etwas damit anfangen. Ich selbst habe es aus den angegebenen Gründen bisher bewußt vermieden, meine Befunde gerade bei diesen Erkrankungsformen im einzelnen mitzuteilen, und ich kann nur betonen, daß sie sich mit denen von *Jakobi* und *Kolle* weitgehend decken.

In diesem Zusammenhang, wo es sich darum handelt, ob die Brommethode überhaupt gesetzmäßige und verwertbare Resultate liefert, müssen wir uns an Erkrankungsformen halten, die in diagnostischer Hinsicht möglichst geringen subjektiven Spielraum lassen und deren materielles Substrat uns einigermaßen bekannt ist, so daß eine anatomische Kontrolle möglich ist. Die Wichtigkeit der letzteren habe ich bei der „senilen“ Demenz immer wieder bestätigt gefunden, weil gerade hier die klinische Diagnose besonders gegenüber der Arteriosklerose im Stiche läßt. In der folgenden Tabelle 3 sind die mir bekannt gewordenen Untersuchungen mit der Brommethode bei Paralyse, Tabes und Parkinson zusammengestellt, und zwar habe ich auch die *Büchler*-

Tabelle 3.

	Paralyse				Tabes				Parkinson			
	Zahl der Fälle	Permeabilität in %			Zahl der Fälle	Permeabilität in %			Zahl der Fälle	Permeabilität in %		
		erhöhte	normale	vermind.		erhöhte	normale	vermind.		erhöhte	normale	vermind.
<i>Büchler</i>	58	69	25	6	9	89	11	0	—	—	—	—
<i>Hauptmann</i>	18	89	11	0	3	100	0	0	—	—	—	—
<i>Jakobi und Kolle</i>	7	86	14	0	—	—	—	—	2	0	50	50
<i>Sünderhauff</i>	2	100	0	0	6	100	0	0	1	0	0	100
<i>Wittgenstein</i> ¹⁾	—	—	—	—	13	85	15	0	—	—	—	—
<i>Walter</i>	35	86	11	3	6	67	33	0	19	0	50	50
	120	86	12	2	37	90	10	0	23	0	33	67

Metalues^{*}

157 Fälle: 88% erh.

10% norm.

2% vermind.

Metencephalitis

23 Fälle: 0% erh.

33% norm.

67% vermind.

¹⁾ Frl. Dr. *Wittgenstein*, die mir ihre noch nicht veröffentlichten Fälle freundlichst zur Verfügung stellte, möchte ich auch an dieser Stelle nochmals für das Entgegenkommen danken.

schen Zahlen trotz der Bedenken, die ich erst gegen sie vorgebracht habe, mit verwertet, um dem Vorwurf der Einseitigkeit zu entgehen. Zu der Tabelle bemerke ich nur noch, daß unter den Fällen von Parkinson selbstverständlich nicht die akuten Encephalitiden eingerechnet sind, die unter Umständen — ich selbst habe dafür Beispiele gebracht — eine erhöhte Permeabilität zeigen können. Wenn sich nun so einheitliche Befunde von verschiedenen Untersuchern bei den gleichen wohl charakterisierten und ziemlich sicher diagnostizierbaren Krankheiten finden, dann darf man, glaube ich, an der prinzipiellen Brauchbarkeit der Methode nicht zweifeln, denn den Zufall hier verantwortlich zu machen, geht m. E. nicht an. Zugleich sprechen die Ergebnisse bei Parkinson wiederum für die Wichtigkeit der unteren Normalgrenze, die in keinem Fall überschritten ist.

Der Ausdruck „erhöhte Permeabilität“ ist von mir und den meisten übrigen Autoren speziell auch bei der Paralyse und Tabes dahin gedeutet worden, daß wir als Ursache dafür ein Defektwerden der Schranke annehmen. Nun hat *Weichbrodt* im Gegensatz dazu eine interessante Hypothese aufgestellt, die, wenn ich recht verstehe, dahin geht, daß die vermehrte Bromkonzentration im Liquor nicht durch eine erhöhte Durchtrittsmöglichkeit bedingt ist, sondern auf einer geringeren oder stärkeren Bindung des Broms durch das Serumeiweiß hervorgerufen wird. In der Literatur ist diese letztere Frage verschiedentlich erörtert, aber von allen mir bekannt gewordenen Autoren im negativen Sinne beantwortet worden. Ich selbst habe in letzter Zeit Dialysiersversuche in der Weise angestellt, daß ich Serum von Individuen, die vorher Brom genommen hatten, mit Hilfe der bekannten Abderhaldenschen Dialysierschläuche gegen physiologische Kochsalzlösung unter mehrmaligem Wechsel der letzteren 36 Stunden bei 38° C dialysierte. Der Übertritt des Broms aus dem Serum in die Außenflüssigkeit ließ sich regelmäßig mit Leichtigkeit verfolgen. Die nach Abschluß des Versuches vorgenommene Prüfung des Serums auf Brom fiel negativ aus. Jedenfalls für die Goldchloridmethode. Zu dem gleichen Resultat kam ich, wenn die Dialyse des Serums gegen die gleiche Außenflüssigkeit 12 Stunden durchgeführt und dann der Bromgehalt beider verglichen wurde. Die nun festgestellte Gleichheit beweist ebenfalls, daß alles Brom des Serums in Ausgleich gebracht, d. h. diffusibel ist. Wenn überhaupt, so kann es sich nur um so geringe Mengen von gebundenem Brom handeln, daß sie für die Permeabilitätsprüfung keine Rolle spielen. Auch sehe ich nicht ein, inwiefern die *Weichbrodtsche* Annahme eine Erklärung für die gesteigerte Permeabilität bei intramuralen Prozessen z. B. Meningitiden geben kann! Daß absoluter und relativer Bromgehalt des Liquor keine direkten Beziehungen zum Liquoreiweiß haben, darauf habe ich schon früher hingewiesen.

Kommen wir nun auf die gegensätzlichen Permeabilitätsbefunde bei Metalues und Metencephalitis zurück, so haben sie praktische resp. diagnostische Bedeutung hier zweifellos nicht, weil wir einmal diese Krankheitsformen auch so unterscheiden können, und zweitens der Permeabilitätsbefund dabei wohl im wesentlichen Ausdruck der bestehenden oder fehlenden meningitischen Reizung ist. Zu erstreben und m. E. auch zu erreichen ist aber mehr, nämlich eine diagnostische Auswertung der Methode.

Ich will nicht auf meine Mitteilungen über symptomatische und arteriosklerotische Psychosen eingehen, sondern möchte auf etwas anderes hinweisen: Dem meningitischen Syndrom: Pleocytose, Eiweißvermehrung mit Permeabilitätssteigerung, lassen sich noch weitere anreihen, die m. E. von prinzipieller Bedeutung sind, nämlich 2. das Syndrom: Eiweißvermehrung — oft extremsten Grades — ohne Zellvermehrung bei normaler Permeabilität. Ich fand es bisher bei Polyneuritis und mehreren Fällen von Hirntumor. Es ist theoretisch deshalb interessant, weil es die Möglichkeit endogener Eiweißvermehrung besonders deutlich vor Augen führt. Ich halte dies Syndrom für den Ausdruck einer rein intramuralen Zirkulationsstörung. Dazu kommt als drittes Syndrom die isolierte Permeabilitätssteigerung ohne Zell- und Eiweißvermehrung, wie ich sie bei arteriosklerotischer Demenz und symptomatischen Psychosen beschrieben habe. Trotz des gleichen serologischen Befundes muß hier aber eine weitere Aufteilung im Zusammenhang mit dem klinischen Befund durchgeführt werden, denn bei der ersteren Erkrankungsform handelt es sich um einen chronischen fortschreitenden, mit Demenz, aber ohne Bewußtseinsstörung einhergehenden Prozeß, dessen Substrat in der arteriosklerotischen Schädigung der Gehirngefäße zu suchen ist. Bei der letzteren dagegen um ein prinzipiell heilbares Leiden, bei dem sich nach meinen bisherigen Befunden auch die Permeabilitätsverhältnisse mit der Psychose wieder restituieren, und für das gerade Bewußtseinsstörungen charakteristisch sind. Ich möchte der Vermutung Ausdruck geben, daß die Schrankenschädigung hier in dem Plexus selbst gelegen ist, wodurch eine direkte Beeinflussung der in unmittelbarer Nähe gelegenen Bewußtseinszentren hervorgerufen wird. Das ist selbstverständlich eine Hypothese. Aber ich bin überzeugt, daß durch Erkrankung der drei Hauptbestandteile der Barriere — Plexus, Hirngefäße und Meningen — hinsichtlich der Permeabilität auch differente Erscheinungsformen hervorgerufen werden.

Nur in einem derartigen Sinn darf und kann m. E. auch eine diagnostische Auswertung der Permeabilitätsbefunde erreicht werden. Daß man auf den Befund einer erhöhten, normalen oder erniedrigten Permeabilität allein keine Diagnose stellen darf, das habe ich zu oft betont,

um es hier nochmals wiederholen zu müssen. Eine Permeabilitätsprüfung kann uns immer nur *ein* Symptom an die Hand geben, das seine Bedeutung erst im Zusammenhang mit dem gesamten klinischen Befund erhält.

Man hat eingewandt, daß die Unregelmäßigkeit der Permeabilitätsbefunde bei derselben Erkrankungsform die diagnostische Verwertbarkeit überhaupt illusorisch mache. Aber dieser Einwurf geht von einer falschen Voraussetzung aus! Was würden wir wohl dazu sagen, wenn jemand eine Statistik über das Vorkommen des Babinskischen Zeichens bei Paralyse, arteriosklerotischer Demenz, multipler Sklerose usw. aufstellte und aus seinem ganz unregelmäßigen Vorkommen hierbei seine diagnostische Unbrauchbarkeit beweisen wollte? Der diagnostische Wert der Symptome hängt nicht so sehr von der Bindung an bestimmte Krankheiten, als von zwei anderen Momenten ab, nämlich erstens dem Nachweis seines pathologischen Charakters und zweitens seiner Verkuppelung mit anderen Krankheitssymptomen in dem angedeuteten Sinne.

Zum Schluß noch eine kurze Bemerkung zu der Frage, ob die Brombefunde auf andere Substanzen des Blut-Liquor-Systems übertragen werden dürfen. Ich habe sie am Anfang dieser Ausführungen aus theoretischen Gründen bejaht und schon in meiner letzten Arbeit auf die übereinstimmenden Befunde mit anderen Substanzen hingewiesen.

Trotzdem kann ich mir nicht versagen, eine Tabelle *Mestrezats* wiederzugeben, die er für die Permeabilität von Nitraten bei einer Reihe von Krankheitszuständen aufgestellt hat, und in die ich die entsprechenden Befunde mit der Brommethode eingefügt habe. Die Übereinstimmung ist eine außerordentliche (Tab. 4).

Tabelle 4. *Permeabilität für Nitrate nach Mestrezat und für Brom.*

	Normal	Akute Meningt.	Tbc.- Meningt.	Meningt. chronic.	Myelitis Encephalitis	Meningeale Kongestion	Aseptische eitrige Meningt.	Com- pressio spinalis	Nieren- insuffiz.
Chlorid . . .	7,32	6,4—6,8	5,3—6,3	7,0—7,2	7,30	6,8—7,0	6,70	7,30	7,5—9,0
Nitrate . . .	10—12	50—55 stark >	80—85 stark >	18—25 mäßig >	7—13 wenig > u. norm.	15	variabel	10	variabel
Brom (P.-Q.)	3,0	stark >	stark >	mäßig >	wenig > u. norm.	?	?	?	variabel

Man darf auch darin eine Bestätigung der Brauchbarkeit der Brommethode sehen.

Mit dieser letzten Feststellung ist schließlich die Brücke geschlagen zu der Frage der pathogenetischen Bedeutung der Permeabilitätsstörung. Aber solange die Voraussetzungen dafür noch so ungenügende sind, wie es heute der Fall ist, lassen sich darüber nur allgemeinste Vermutungen äußern, auf die ich hier um so mehr verzichten kann, als ich mich über diesen Punkt schon an anderer Stelle geäußert habe.