

(Aus der Psychiatrischen und Nervenlinik der Universität Münster (Westf.)
[Direktor: Prof. Dr. F. Kehrer].)

Unsere Erfahrungen mit der Meinickeschen Klärungsreaktion II im Liquor cerebrospinalis.

Von

Prof. Dr. E. Meinicke,
Hagen-Ambrock

und

Dr. B. Holthaus,
Münster (Westf.).

(Eingegangen am 17. Juni 1933.)

Die günstigen Ergebnisse, die mit den *Meinickeschen* Serumreaktionen erzielt wurden, brachten es zwangsläufig mit sich, daß diese Reaktionen auch bei der Untersuchung der Hirnrückenmarksflüssigkeit angestellt wurden. Die *Meinickesche* Trübungsreaktion wurde von *Untersteiner* und *Scharfetter*, *Mendlowitz*, *Prochätzka* u. a. in einer größeren Reihe von Fällen erprobt. Wenn auch nach dem Urteil aller Autoren die Empfindlichkeit der Reaktion der *Wassermannschen* gleichkam, so wurde von ihnen doch übereinstimmend darauf hingewiesen, daß sie nicht streng spezifisch sei. Den gleichen Mißstand ergaben die Resultate der Klärungsreaktion, die insbesondere von *Beyreuther*, *Riebeling*, *Ohya*, *Longo* und *Milardi* und neuerdings von *Jehn* angewandt wurde. Als Mikroreaktion benutzten sie *Riebeling*, *Marinescu*, *Grigorescu* und *Ama-ducci*. Dem zuerst genannten Autor gelang es zwar, durch eine Modifikation der ursprünglichen Methode einige der negativen Resultate von Liquoren, die in den übrigen Reaktionen stark positiv waren, positiv zu gestalten, doch glaubt auch er auf Grund seiner Erfahrungen die Ansicht *Boenings* unterstreichen zu müssen, daß die Mikroreaktion nicht absolut spezifisch sei. Diese Erfahrungen veranlaßten uns, die neue *Meinickesche* Klärungsreaktion II in der Liquordiagnostik zu erproben und dabei den Versuch zu unternehmen, unspezifische Ausfälle möglichst auszuschalten.

Da die genaue Methodik der Reaktion anderen Ortes¹ von uns veröffentlicht wurde, glauben wir, uns auf einige kurze Angaben hierüber beschränken zu können.

Gearbeitet wird in *Meinickeschen* Klärungsreaktions-Röhrchen in drei Dosen, und zwar 0,5 cem aktiver Liquor + 0,1 cem Extraktverdünnung, 0,2 + 0,1 cem

¹ Münch. med. Wschr. **30 II**, 1186 (1933).

und 0,1 + 0,2 cem. Die Versuchsröhrchen werden nach dem Mischen gut durchgeschüttelt und bleiben bis zum anderen Tage bei Zimmertemperatur in Gestellen mit durchlöcherter Boden stehen. Man betrachtet dann die gebildeten Sedimente von unten her mit bloßem Auge, indem man die Gestelle schräg nach vorn geneigt gegen ein Fenster oder eine künstliche Lichtquelle hält.

Negative Reaktionen zeigen in allen Röhrchen kleine, blaue, bei längerem Schräghalten der Gestelle in einem schmalen Streifen ausfließende Knöpfe. *Stark positive* Reaktionen geben in allen Röhrchen breite, den ganzen Boden des Röhrchens einnehmende, weißlich, milchglasartig gefärbte Sedimente.

Bei *schwach positiven* Reaktionen ist dieses Sediment nur in dem ersten Röhrchen, bei *mittelstark positiven* in den zwei ersten Röhrchen zu sehen, während die übrigen Röhrchen die charakteristischen kleinen negativen Knöpfe aufweisen. *Zersetzte* Liquoren und solche von *Meningitis*fällen, sehr selten auch von *Hirntumor*fällen zeigen im Gegensatz dazu in den ersten Röhrchen negative Knöpfe und manchmal im letzten ein positives Sediment. Ein ähnliches Bild weisen gelegentlich *überstark positive* Liquoren von Paralytikern und Tabikern auf, sie zeigen also die gleichen atypischen Bilder wie zersetzte Liquoren, also eine „umgekehrte Skala“. Zur Klärung der Frage, welche Art der Reaktion jeweils vorliegt, ist daher noch ein besonderer Versuch erforderlich. Man nimmt zu diesem Zwecke 0,1 cem des fraglichen Liquors, fügt dazu 0,1 cem eines sicher negativen aktiven Blutserums und 0,5 cem der in der üblichen Weise bereiteten Extraktverdünnung. Man schüttelt die Mischung gut durch und liest die Reaktion ganz genau so, wie es von den Serumversuchen her bekannt ist, entweder als mikroskopische oder makroskopische Flockung bzw. am anderen Tage als Klärung ab. *Zersetzte Liquoren und solche von Meningitis- bzw. Hirntumorfällen reagieren in der Serumverdünnung immer glatt negativ. Überstark positive Liquoren dagegen reagieren in der Serumverdünnung immer stark positiv.*

Benutzt man diese Methodik, so wird die Empfindlichkeit der Reaktion durch Verwendung relativ großer Liquor- und kleiner Extraktmengen wesentlich gesteigert, und ferner gelingt es, durch das Ansetzen in mehreren Röhrchen bei abnehmender Liquormenge und gleichzeitig steigendem Extraktgehalt, unspezifische Reaktionen zu erkennen und sie durch einen besonderen Versuch von überstark positiven Reaktionen mit Sicherheit zu trennen.

Insgesamt wurden von uns bisher 750 Liquorproben untersucht und dabei die *Meinickesche* Klärungsreaktion II einem Vergleich mit der Wa.R.¹ und den übrigen Liquorreaktionen unterzogen. Aus technischen Gründen konnten nur zu einem kleinen Teile Vergleiche mit der *Kahn*-schen Reaktion angestellt werden. All den Herren Kollegen, die uns in gütigster Weise durch Überweisung von Untersuchungsmaterial und zum Teil auch von Befunden anderer von ihnen angestellter Untersuchungsmethoden unterstützten, sei auch an dieser Stelle unser herzlichster Dank gesagt.

Von insgesamt 750 Proben von Hirnrückenmarksflüssigkeit stammten 237 von syphilitogenen Erkrankungen des Zentralnervensystems. Es handelte sich dabei um 176 Paralysen, wovon 46 nicht spezifisch behandelt

¹ Diese wurden liebenswürdigerweise im Hygienischen Institut zu Münster (Westf.) (Direktor: Prof. Dr. Jöten) ausgeführt.

waren, um 27 Fälle von *Tabes dorsalis* bzw. *Taboparalyse*, davon waren 17 unbehandelt, und um 24 Fälle von *Lues cerebri*, davon 13 unbehandelt. In diesen 237 Fällen fand sich 197mal, das sind in 83,1% der Fälle bei der *Meinickeschen* Klärungsreaktion II und der Wa.R. ein gleiches Resultat; in 39 Fällen (16,5%) erwies sich die *Meinickesche* Klärungsreaktion II der Wa.R. überlegen, und einmal konnten wir ein umgekehrtes Verhalten beobachten (0,4%). In der Tabelle 1 sind diejenigen

Tabelle 1.

Lfd. Nr.	M.K.R. II.	Wa.R.	Goldsol-reaktion	Eiweißgehalt	Zellgehalt	Klinische Diagnose
1	++++	negativ	11 110 000	vermehrt	vermehrt	Progressive Paralyse
2	++++	"	13 443 100	"	"	
3	++++	"	00 131 000	"	regelrecht	
4	++++	"	00 122 100	"	vermehrt	
5	+	"	11 321 000	"	"	
6	++++	"	66 652 100	"	regelrecht	
7	++++	"	55 521 000	"	"	
8	++++	"	33 331 000	"	"	
9	++++	"	22 221 000	"	"	
10	++++	"	11 122 100	"	vermehrt	
11	++++	"	11 111 000	"	regelrecht	
12	++++	"	11 111 000	"	"	Progressive Paralyse ¹
13	++++	"	11 111 000	"	"	
14	++++	"	66 665 210	"	"	
15	++++	"	66 521 000	"	"	
16	++++	"	65 521 000	"	"	
17	++++	"	55 543 000	"	"	
18	++++	"	11 111 000	"	vermehrt	
19	++++	"	11 110 000	"	regelrecht	
20	++++	"	11 110 000	"	"	
21	++++	"	00 000 000	regelrecht	"	
22	++++	"	11 110 000	vermehrt	"	Taboparalyse ¹ Tabes dorsalis ¹
23	++++	"	11 110 000	"	"	
24	++++	"	11 110 000	"	"	
25	++++	"	00 000 000	regelrecht	regelrecht	
26	++	"	11 110 000	"	"	
27	++	"	00 000 000	"	"	
28	+	"	54 432 210	vermehrt	"	
29	+	"	11 110 000	regelrecht	"	
30	+	"	01 331 000	vermehrt	vermehrt	
31	+	"	00 000 000	regelrecht	regelrecht	
32	+	"	01 331 000	"	"	Lues cerebri
33	++++	"	01 555 431	vermehrt	vermehrt	
34	++++	"	00 254 210	"	"	
35	++++	"	11 134 430	"	"	
36	++++	"	11 100 000	"	regelrecht	
37	++	"	11 100 000	"	"	
38	+	"	01 311 000	"	"	
39	negativ	+	00 000 000	"	"	

positiven Fälle, bei denen keine Übereinstimmung zwischen *Meinicke-scher* Klärungsreaktion II und Wa.R. vorlag, mit den übrigen jeweils

¹ Mit Malaria und Salvarsan ein oder auch mehrere Male behandelt.

angestellten Reaktionen im einzelnen aufgeführt. In manchen Fällen konnten wegen Materialmangels nicht sämtliche Reaktionen von uns angestellt werden; wir waren deshalb auf die Auskünfte der einsendenden Stellen angewiesen, die naturgemäß je nach den in den einzelnen Anstalten üblichen Untersuchungsmethoden mehr oder weniger vollständig waren. Wir konnten daher Eiweiß- und Zellgehalt nicht immer in Zahlen angeben und haben uns allgemein darauf beschränkt, diese entweder als vermehrt oder als regelrecht zu bezeichnen.

Aus dieser Tabelle ergibt sich ohne weiteres die Überlegenheit der *Meinickeschen* Klärungsreaktion II gegenüber der Wa.R. Zwar handelt es sich überwiegend um Fälle, die bereits einer Behandlung unterzogen worden waren; doch ist auch in 9 unbehandelten Fällen eine größere Empfindlichkeit der *Meinickeschen* Klärungsreaktion II feststellbar. Interessant ist es, daß bei 3, allerdings behandelten Kranken 21, 25 und 27 die *Meinickesche* Reaktion die einzige positive Liquorprobe darstellte. Es handelte sich um langjährige Anstaltsinsassen, die ein oder mehrere Male einer Fieber- und anschließenden Salvarsankur unterzogen worden waren. Der Liquor 21 wurde einem Kranken entnommen, der bereits im Jahre 1918 geistige Veränderungen gezeigt hatte. Im Jahre 1927 wurde bei ihm eine Malariakur durchgeführt, die klinisch keinen dauernden Erfolg hatte. Zur Zeit ist er ausgeprägt stumpf und affektlos. Nr. 25 stammt von einer Kranken, die erstmalig im Jahre 1927 mit einer Malaria- und Salvarsankur behandelt worden war. Damals waren die *Meinickesche* und die Wa.R. im Blute, im Liquor der „Wassermann“ und „Nonne-Apelt“ stark positiv gewesen. Zwei Jahre später waren „Pandy“, „Nonne-Apelt“ und „Wassermann“ im Liquor negativ, jedoch war eine mäßige Lymphocytose vorhanden. Der geistige Verfall der Frau war zu dieser Zeit soweit fortgeschritten, daß die Überführung in eine Anstalt erforderlich war. Hier wurden im Jahre 1929 eine Malaria- und eine Sulfosinkur durchgeführt. Danach erwiesen sich „Nonne-Apelt“, „Pandy“, „Wassermann“ und Mastixreaktion als negativ; eine Zellvermehrung bestand nicht mehr. Seit Anfang 1932 ist die Kranke im äußeren Verhalten zwar geordnet, jedoch nahm die Affektivität ab, und die Demenz schritt weiter fort. Beim Fall Nr. 27 handelt es sich um einen Paralytiker, der im Jahre 1924 wegen eines Erregungszustandes in eine Anstalt eingeliefert wurde. Bald darauf fiel er durch sein stumpfes Verhalten und große Intelligenzdefekte auf. Die Verblödung schritt allmählich weiter fort. 1927 wurde er erstmalig mit Malaria geimpft und anschließend mit Salvarsan behandelt. Ein Jahr später wurde diese Kur nochmals durchgeführt. Eine wesentliche Besserung trat danach nicht auf. Zur Zeit ist er stark verblödet und affektarm.

Diese drei Fälle zeigen einwandfrei, daß bei der Sanierung des Liquors die *Meinickesche* Klärungsreaktion II sich am widerstandsfähigsten erweist und auch dann noch — in unseren drei Fällen entsprechend dem

klinischen Befunde — positiv ausfällt, wenn sämtliche übrigen Reaktionen bereits negativ sind. Eine ähnliche Beobachtung konnten wir in unserer Klinik in einer Reihe von Fällen machen, deren Liquorbefunde in der Tabelle 2 wiedergegeben sind. Es handelt sich um Paralysen, die vor der Behandlung a) und 5—8 Monate nach Durchführung einer kombinierten Malaria- und Salvarsankur, b) bzw. c) serologisch untersucht wurden (Tabelle 2). Diese Befunde besagen das Gleiche. Erwähnenswert erscheint noch, daß die beste klinische Remission der Fall Nr. 5

Ta -

Lfd. Nr.	M.K.R. II.	Wa.R.	Zellzahl (Rundzellen)	Nonne-Apelt	Pandy	Gesamt- eiweiß mg-%
1 a	++++	++++	37/3	+++	+++	50,4
b	++++	negativ	4/3	+	+	36,0
c	+++	„	2/3	+	+	33,6
2 a	++++	++++	65/3	+++	+++	48,0
b	+++	negativ	7/3	+	+	45,6
3 a	++++	+++	33/3	++	++	57,6
b	+++	negativ	8/3	+	++	36,0
4 a	++++	++++	93/3	++	++	40,8
b	++++	+	18/3	++	++	48,0
5 a	++++	++++	72/3	++	++	48,0
b	+	negativ	3/3	negativ	+	28,8

aufwies. Während bei den vier anderen eine nennenswerte klinische Besserung bei der Nachuntersuchung nicht festzustellen war, zeigte dieser außer einer leichten Euphorie und Demenz keinerlei Abweichungen mehr im Gegensatz zu dem manisch-erregten Zustandsbilde, das er bei seiner Aufnahme in die Klinik geboten hatte. Dieser Besserung entsprach ungefähr auch die Abschwächung der *Meinickeschen* Klärungsreaktion II.

Einmal konnten wir diese bemerkenswerte Empfindlichkeit der *Meinickeschen* Klärungsreaktion auch bei einem unbehandelten Kranken beobachten. Es handelt sich um den Fall Nr. 31 der ersten Tabelle. Dieser bot bei der Untersuchung einwandfrei das Bild einer *Tabes dorsalis*. Der Lichtreflex war ausgesprochen träge; Patellar- und Achillessehnenreflexe waren nicht auslösbar. Es bestand ausgesprochene Ataxie beim Kniehacken- und *Rombergschen* Versuch. An den Unterschenkeln und Füßen fand sich eine Hypästhesie für alle drei Qualitäten. Bei der Liquoruntersuchung hatte nur die *Meinickesche* Klärungsreaktion II ein schwach positives Resultat; alle übrigen Reaktionen erwiesen sich als negativ.

Vergleiche mit den Ergebnissen der *Kahnschen* Reaktion¹ konnten wir insgesamt in 93 Fällen anstellen. 44mal stammte die untersuchte

¹ Die Ergebnisse der *Kahnschen* Reaktion wurden uns liebenswürdigerweise von Herrn Dr. *Scheller*, Psychiatrische Klinik Berlin, zur Verfügung gestellt, wofür wir ihm auch an dieser Stelle unseren herzlichsten Dank sagen.

Rückenmarksflüssigkeit von metaluetischen Kranken. In 39 Fällen stimmte das Ergebnis der *Meinickeschen* Klärungsreaktion II mit der *Kahnschen* Reaktion überein; fünfmal erwies sich die *Meinickesche* Probe der *Kahnschen* überlegen; die Befunde dieser Liquoren sind in der dritten Tabelle aufgeführt (Tabelle 3).

Bei den 750 insgesamt untersuchten Liquoren beobachteten wir nur dreimal ein anscheinend unspezifisches Ergebnis der *Meinickeschen* Klärungsreaktion II, in Form der von uns oben beschriebenen „umgebelte 2.

Albumine mg-%	Globuline mg-%	Eiweiß- quotient	Goldsolreaktion	
2,4	48,0	20,0	6 666 665 210	Vor der Behandlung
24,0	12,0	0,5	6 665 211 000	5 Monate nach der Behandlung
24,0	9,6	0,4	6 653 100 000	8 „ „ „ „
19,2	28,8	1,5	6 666 642 100	Vor der Behandlung
38,4	7,2	0,18	6 665 210 000	6 Monate nach der Behandlung
50,4	7,2	0,14	6 663 211 000	Vor der Behandlung
28,8	7,2	0,25	1 111 000 000	7 Monate nach der Behandlung
14,4	26,4	1,8	6 666 652 100	Vor der Behandlung
24,0	24,0	1,0	6 511 110 000	4 Monate nach der Behandlung
21,6	26,4	1,22	6 666 421 000	Vor der Behandlung
21,6	7,2	0,31	1 110 000 000	8 Monate nach der Behandlung

kehrten Skala“. In zwei Fällen lag eine tuberkulöse Meningitis und einmal ein Hirntumor vor. In allen drei Fällen wurde jedoch durch den Serumverdünnungsversuch die Unspezifität ohne Schwierigkeit als

Tabelle 3.

Lfd. Nr.	M.K.R. II.	Kahn- sche Reaktion	Wa.R.	Goldsol- reaktion	Eiweiß- gehalt	Zellgehalt	Klinische Diagnose
1	++++	±	negativ	11 321 000	vermehrt	vermehrt	Progressive Paralyse ¹
2	+++	negativ	„	11 113 420	„	„	Lues cerebri
3	++	„	„	01 331 000	„	„	„ „ ¹
4	+	„	„	01 311 000	„	„	„ „ ¹
5	+	„	„	01 331 000	„	„	Taboparalyse ²

solche erkannt. Anders gelagert war ein vierter Fall. Es handelte sich um eine unklare Erkrankung des Zentralnervensystems. In der Rückenmarksflüssigkeit war die *Meinickesche* Klärungsreaktion II nur schwach positiv, zeigte also eine „echte Skala“, die *Wassermannsche* und die *Kahnsche* Reaktion dagegen waren negativ; es bestand eine geringe

¹ Mit Malaria und Salvarsan behandelt.

² Mit Pyriker und Salvarsan behandelt.

Zell- und Eiweißvermehrung; die Goldsolreaktion wies eine schwache Rechtskurve im dritten bis fünften Röhrchen auf. Mit dem Blutserum jedoch verliefen die *Meinickesche* Klärungs- und die *Kahnsche* Reaktion stark positiv. Die klinische Untersuchung ergab kein eindeutiges Krankheitsbild. Im Hinblick auf die stark positiven Blutserumreaktionen erscheint jedoch die Vermutung einer syphilidogenen Erkrankung des Zentralnervensystems berechtigt.

Auf Grund dieser günstigen Ergebnisse glauben wir die *Meinickesche* Klärungsreaktion II in der von uns angegebenen Methode zur Liquordiagnostik empfehlen zu sollen. Sie ist wesentlich empfindlicher als die Wa.R. Anscheinend unspezifische Resultate sind durch den Serumverdünnungsversuch ohne weiteres richtig zu beurteilen.

Zusammenfassung.

1. Die *Meinickesche* Klärungsreaktion II wurde an 750 Liquorproben angestellt. Bei 237 Rückenmarksflüssigkeiten von metaluetischen Erkrankungen wurde in 83% der Fälle eine Übereinstimmung der *Meinickeschen* Reaktion mit der Wa.R. beobachtet, in 16,5% eine deutliche Überlegenheit der ersteren gegenüber der letzteren. Nur in einem einzigen Falle war die Wa.R. bei negativer *Meinickeschen* Klärungsreaktion II schwach positiv (0,4%).

2. Unspezifische Resultate waren bei Verwendung der von uns angegebenen Methodik völlig auszuschalten.

Literaturverzeichnis.

Amaducci: Riv. Pat. nerv. **36**, 1—4 (1930). — *Beyreuther*: Klin. Wschr. **1929 II**, 1815—1816. — *Jehn*: Klin. Wschr. **1933 I**, Nr 3. — *Longo u. Milardi*: Diagn. Techn. **1**, 1031—1042 (1930). — Boll. Soc. Biol. sper. **5**, 386—390 (1930). — *Marinescu, Grigorescu, Buttu*: Ref. Zbl. **63**, 177 (1932). — *Meinicke u. Holthaus*: Klin. Wschr. **1933 I**, 349. — Münch. med. Wschr. **1933 II**, 186. — *Mendlowitz*: Dtsch. med. Wschr. **52**, 2030/31 (1926). — *Ohya*: Ref. Zbl. **59**, 589 (1931). — *Procházka*: Ref. Zbl. **45**, 83 (1927). — *Riebeling*: Klin. Wschr. **1930 I**, 169. — Med. Klin. **1931 I**, 2862—87. — *Scharfetter*: Klin. Wschr. **1928 I**, 641—643. — *Untersteiner*: Klin. Wschr. **1925 I**, 266.
