

Zum Nachweis intravenös injizierter Arzneimittel im Liquor.

Von Dr. Klara HORVÁTH.

Die hier mitgeteilten Untersuchungen sollten uns der Klärung der Frage näher bringen, ob intravenös verabreichte Farbstoffe (Methylenblau) bzw. Arzneimittel (Jod, Trypaflavin, Neosalvarsan) qualitativ und quantitativ im Liquor cerebrospinalis nachweisbar sind und wenn dies der Fall ist, wie lange es von der Injektion an gerechnet dauert, bis der Nachweis gelingt bzw. wie lange die Möglichkeit des Nachweises anhält.

Über den Mechanismus der Bildung des Liquor cer. besitzen wir heute noch keine genauen Kenntnisse. Nach der Ansicht einiger Autoren besteht zwischen dem Nervensystem und der Blutbahn einerseits und dem Liquor andererseits eine gewisse Abwehrerichtung, die sog. *barrière haematoencéphalique*, die das Eindringen von in den Kreislauf auf verschiedene Art (intravenös, intramuskulär, subkutan) gelangten Stoffen in das Nervensystem bzw. in den Liquor beeinträchtigt. Dieser Einrichtung wäre nach Untersuchungen an Menschen und Tieren von STERN, NÁDOR—NIKITITS u. a. der Umstand zuzuschreiben, dass der Nachweis der in den Kreislauf gebrachten Farbstoffe oder Medikamente im Liquor nicht immer gelingt. Meist gelang der Nachweis der injizierten Stoffe nur bei akuten Meningitiden.

In der Aetiologie der chronischen Erkrankungen des Zentralnervensystems und dessen Häuten spielt bekanntlich die Lues eine grosse Rolle. Über den Nachweis der bei derartigen Fällen verabreichten Jod-, Quecksilber-, Arsen- bzw. Bismut-Präparate im Gehirn, Rückenmark oder Liquor steht uns heute eine verhältnismässig geringe Literatur zur Verfügung (JANCsó jun. u. a.) Die Untersuchungen im Liquor beziehen sich fast ausnahmslos auf antiluetisch

behandelte Kranke; die dabei über den Nachweis des verwendeten Mittels vorliegenden Ergebnisse stehen in krassestem Gegensatz zueinander.

W. HEUCK gelang es bei mit Jod behandelten Luetikern niemals Jod im Liquor nachzuweisen. H. COHEN gelang zwar der Nachweis von Jod im Liquor bei Meningitis, in anderen Fällen (Gesunde, Tabes dors., Sklerosis multipl., Meningismus) jedoch niemals. Über ähnliche Ergebnisse berichtet auch STERN (zit. nach JÁNOSSY), der annimmt, dass Jod aus dem Blute nicht in den Liquor gelange.

LOMHOLT gelang es nach einer Quecksilberbehandlung im Liquor Hg in ganz geringen Mengen nachzuweisen. JÄHNKE u. SCHÄCKER verabreichten wöchentlich zweimal ein Bismutpräparat in gebräuchlichen Dosen und untersuchten nach 5—6 solchen intramuskulären Injektionen, 24 Stunden nach der letzten Injektion das Lumbalpunktat. In 24 von 25 untersuchten Fällen misslang der Nachweis und auch den einen positiven Fall halten die Autoren für einen Versuchsfehler.

Was die diesbezüglichen Untersuchungen nach Salvarsan anlangt, so ist zu sagen, dass die Ergebnisse einander stark widersprechen. SICARD, BLOCH, CAMP, HALL u. a. fanden, dass nach intravenösen Salvarsan-Injektionen im Liquor fast kein oder gar kein Arsen nachzuweisen ist. Über ähnliche Ergebnisse berichtet WEISE: „... In die Gehirnsubstanz geht Salvarsan bekanntlich bei intravenöser Zufuhr nicht über; dagegen konnten VÖEGLIN, SMITH, DYER und THOMPSON nach sehr hohen Dosen von Salvarsan, Neosalvarsan oder Silbersalvarsan diese Substanzen beim Kaninchen im Zentralnervensystem nachweisen. Man kann diesen Befund wohl am besten im Sinne von NEUBURGER als Folge einer funktionellen Schädigung der Kapillarendothelien deuten, die sich bei vielen Tieren nach letalen Dosen in Form von Hämorrhagien kundtut...“ Die Ergebnisse von VÖEGLIN, SMITH, DYER u. THOMPSON wurden durch die Untersuchungen von JANCSÓ jun. widerlegt, der zeigen konnte, dass die positive Arsen-Reaktion der Gehirnsubstanz nicht beweist, dass tatsächlich Salvarsan in das Zentralnervensystem gelangt ist, da nach seinen Untersuchungsergebnissen nach hohen Salvarsan-Dosen die Gehirnkapillaren der Versuchstiere mit Salvarsan-Embolien gefüllt sind.

WEICHBRODT konnte in 14 Fällen, die mit je 2—3 g Salvarsan behandelt worden waren, in dem eine Stunde nach der letzten

Injektion entnommenen Blute und Liquor ungefähr dieselbe Menge Arsen nachweisen.

C. BRUHNS u. A. DITTRICH untersuchten 25 Luetiker, die in 5-tägigen Zwischenräumen insgesamt je 2—3 g Neosalvarsan intravenös erhalten hatten. 1,5 Stunden nach der letzten Injektion am Ende der Kur war im Liquor mit der Marsh-Reaktion bloss in drei Fällen Arsen nachweisbar, während der Nachweis in den anderen 22 Fällen misslang. Um das Eindringen des Salvarsans in den Liquor und dessen Nachweis dasselbst zu sichern verabreichten amerikanische Autoren 6 Stunden vor der Neosalvarsaninjektion eine hypertonische Kochsalzlösung intravenös. CORBUS, O'CONNOR, LINCOLN u. GARDENER fanden auf diese Weise in 93% ihrer Fälle das Arsen im Liquor. BRUHNS u. DITTRICH prüften diese Methode nach, konnten aber in keinem ihrer 25 Fälle Arsen im Liquor nachweisen.

Über das Verhalten anderer Medikamente bzw. Farbstoffe nach intravenösen Injektionen stehen uns nur sehr spärliche Angaben zur Verfügung. SCHÖNFELD behandelte in 3 Fällen mit Argoflavin, in 20 Fällen mit Indigokarmin Luetiker und andere Kranke, konnte aber $1\frac{1}{2}$ — $8\frac{1}{2}$ Stunden nachher die injizierten Stoffe im Liquor nicht nachweisen.

Über Tierversuche berichtet OLIVET. Hunden wurden 3—4 mg Phenolsulfophthalein pro kg Körpergewicht intravenös injiziert und hierauf die Speicherung sowie die Ausscheidung des Farbstoffes untersucht. Bezüglich der Untersuchungsergebnisse im Liquor sagt dieser Autor folgendes: „... Ebenso fand sich im Liquor cerebrospinalis sowie im Gehirn kein Farbstoff, ein Beweis, dass es sich nicht um einfache Diffusionsvorgänge handelt, sondern dass eine gewisse Bereitschaft der Gewebe Farbstoff aufzunehmen vorausgesetzt werden muss, analog den Retentionen anderer harnfähiger Substanzen...“

Der nicht geringe Widerspruch in den hier angeführten Angaben veranlasste uns unsere eingangs erwähnten Versuche auszuführen. Bei den ersten Versuchen wollten wir Farbstoffe, später leicht nachweisbare Arzneistoffe verwenden, um erst dann zu den Versuchen mit Quecksilber- (Novasurol, Salyrgan, Novurit) und Bismut-Präparaten (Sigmüt, Nadisan soluble, Nadisan colloïdale) überzugehen. Es gelang uns jedoch nicht eine einfache chemische Reaktion zu finden, mit deren Hilfe es gelungen wäre, das Queck-

silber aus den oben erwähnten Präparaten qualitativ und quantitativ sicher nachzuweisen. Wir setzen daher unsere Untersuchungen in dieser Richtung fort.

Unsere Versuche stellten wir an Hunden an, die mit Äther narkotisiert wurden. Die Lumbalpunktion wurde zwischen dem 3. u. 4. Lendenwirbel nach vorgehendem Abpräparieren der Haut vorgenommen. Die Farbstofflösung bzw. das Arzneimittel wurde unmittelbar vor der Lumbalpunktion in die Vena jugularis injiziert.

1. Versuche mit Methylenblau.

1. XII. 1928, Hund, ♂, 6,40 kg Körpergew. erhält 7 cm³ einer 1⁰/₀-igen Methylenblaulösung intravenös, d. i. pro kg Körpergewicht ungefähr 0,01 g.

Ergebnis der Lumbalpunktion:

10 Min. p. inj.	ist der Liquor wasserklar, darin Methylenblau:	—
15 "	" " " "	in Spuren
20 "	" " " "	" "
30 "	" " " "	+ ganz schwach grünlich verfärbt
40 "	" " " "	++ blass-grünlich
50 "	" " " "	+++ "
60 "	" " " "	+++ "
70 "	" " " "	++++ grünlich-blau
80 "	" " " blutig	" blau
90 "	" " ist kein Liquor erhältlich.	"

Die jeweils entnommene Liquor-Menge betrug je 1 cm³. Die einzelnen Portionen waren, von der letzten abgesehen, stets wasserklar. Im Liquor war das Methylenblau zweifellos nachzuweisen u. zw. erscheinen die ersten Spuren schon 15 Minuten nach der Injektion. Allmählich wird die Beimischung des Farbstoffes immer stärker, bis sie dann mit der 70. Minute ihr Maximum erreicht.

2. Versuche mit jodnatrium.

6. XII. 1928, 12,5 kg. schwere Hündin erhält von einer 2⁰/₀-igen Jodnatriumlösung 10 cm³ intravenös, d. i. ca. 0,02 g pro kg Körpergewicht.

Ergebnis der Lumbalpunktion:

10 Min. p. inj.	wasserklarer Liquor	enthält Jod:	++	blass-rosafarben
20	"	"	+	rosafarbig schattiert
30	"	"	+	"
45	"	leicht rötlicher "	+	"
60	"	blutiger " kein Jod		keine Verfärbung.

Die Menge der einzelnen Lumbalpunktions-Portionen beträgt auch hier je 1 cm³. Die Portionen sind — von den beiden letzten abgesehen — stets wasserklar. Zum Nachweis des Jod wurde folgendes Reagens angewendet: 0,5 cm³ Chloroform + 1 cm³ Acid. sulf. dil. pur. + 0,5 cm³ einer 1%-igen Natriumnitrit-Lösung. Die charakteristische rosafarbene Verfärbung war in der ersten Portion am deutlichsten, in der 2. u. 4. bloss in Spuren, in der letzten garnicht zu sehen. Im Liquor war das Jod also schon 10 Minuten nach der Injektion nachzuweisen, seine Menge nahm im Laufe der weiteren Untersuchung allmählich ab, um 60 Minuten nach der Injektion aus dem Liquor zu verschwinden.

3. Versuche mit Neosalvarsan.

11. XII. 1928, 15,80 kg schwerer Hund erhält 0,30 g Neosalvarsan intravenös, das entspricht ungef. 0,02 g pro kg Körpergewicht.

Ergebnis der Lumbalpunktion:

10 Min. p. inj.	wasserklarer Liquor	darin Neosalvarsan	++	gelblich
20	"	"	++	"
30	"	"	++	"
40	"	"	++++	gelblichbraun
50	"	verendet das Tier.		

Auch bei diesem Versuch wurde alle 10 Minuten je 1 cm³ Liquor entnommen. Der Liquor ist während des ganzen Versuches stets wasserklar. Mit den einzelnen Portionen wurde die Salvarsan-Nachweis-Probe nach JANCSÓ jun. ausgeführt: 1,5%-ige Argent. nitr. Lösung + soviel Tropfen Liquoris ammonii caust. bis die Flüssigkeit wieder klar wird, dazu in gleichen Mengen Glycerinum bidestill. puriss. Im positiven Falle entsteht nach Stehenlassen von mindestens einer halben Stunde eine braune Verfärbung. Das Ergebnis wurde nach einer halben bzw. nach 2,5 Stunden abgelesen, wobei sich zeigte, dass das Salvarsan schon 10 Min. p. inj. im Liquor in Spuren vorhanden ist und dass die stärkste Farbreaktion 40 Minuten nach der Injektion auftritt. Kontrollen mit dem Reagens

und dem Liquor eines Tieres, welches kein Salvarsan erhalten hatte, verliefen durchwegs negativ.

4. Versuche mit Trypaflavin.

14. XII. 1928, 16 kg schwere Hündin, erhält 20 cm³ einer 2⁰/₀-igen Trypaflavinlösung intravenös, d. s. ungef. 0,025 g pro kg Körpergew.

Ergebnis der Lumpalpunction:

10 Min. p. inj.	Liquor wasserklar, gelblich-grün,	Trypaflavin	+++	gelbgrünlich
20	"	"	deutlich grünblau	++++ stark grünlich-gelb
25	"	"	blass-	+++ grünlich-gelb
30	"	"	blass grünblau	+++ grünlich-gelb
34	"	"	"	++ blass grün
38	"	"	kaum verfärbt	+ schwach
42	"	"	"	+ "
43	"	etwas getrübt, nach Niederschlag ist die darüber befindliche Flüssigkeit nicht verfärbt.		
50	"	"	"	"

Menge der einzelnen Portionen ca. 1 cm³ Liquor; schon die erste Portion — 10 Min. p. inj. — zeigt eine gelblich-grüne Verfärbung, diese nimmt in der 20. Minute den stärksten Grad an, um dann allmählich abzunehmen. 45 Minuten nach der Injektion zeigt die Flüssigkeit, nachdem die anfangs etwas blutige Trübung sedimentiert war, keinen Farbstoffgehalt.

Schon aus dieser verhältnismässig geringen Zahl der hier mitgeteilten Versuche geht hervor, dass es uns *in jedem Falle gelang*, die intravenös eingeführten Stoffe *im Liquor nachzuweisen*, u. zw. in verschieden grossen Mengen und zu einem verschiedenen Zeitpunkt nach der Injektion. Der letzterwähnte Unterschied ergibt sich aus der verschiedenen Diffusionsfähigkeit der angewendeten Stoffe. Es soll hier nicht unerwähnt bleiben, dass die Versuche stets unter denselben Bedingungen ausgeführt wurden und dass wir uns der Äthernarkose bedienten, die bekanntlich mit einer Verlangsamung der Blutzirkulation im Gehirn bzw. mit einer Erweiterung der Gehirnkapillaren einhergeht.

Unsere Versuchsergebnisse scheinen jenen von HEUCK, JÄHNKE u. SCHÄCKER, SICARD, BRUHNS u. DITTRICH u. a. an Menschen sowie jenen von OLIVET an Tieren zu widersprechen. Dieser scheinbare Widerspruch findet eine Erklärung in der verschiedenen Methodik. Während *die genannten und auch andere Autoren den Liquor 30'—1^h30'—8 Stunden p. inj. mittels einmaliger Lumbalpunktion untersuchten, begannen wir mit den Untersuchungen schon 10 Minuten nach der Injektion und wiederholten sie in kurzen Zeitabständen mehrmals.*

Zusammenfassung.

Intravenös in den Organismus eingeführte Stoffe — wirkliche und kolloidale Lösungen — sind unter entsprechenden Kautelen, entweder durch die leicht erkenntliche Farbe des Stoffes, oder mittels einfacher Reaktionen *auch bei gesunden Hirnhäuten im Liquor nachweisbar.* Zum Nachweis der Arsenobenzolpräparate erwies sich die Methode von JANCsó jun. als die brauchbarste.

Die intravenös verabreichten Arzneimittel erscheinen beim Hunde sehr bald — schon 10 Minuten — nach der Injektion im Liquor, bei einzelnen Stoffen (z. B. Jodnatrium, Trypaflavin) war sogar die im Liquor nachweisbare Menge 10 und 20 Minuten nach der Injektion am grössten.

Da die Hirnhäute der von uns verwendeten Versuchstiere durchwegs gesund waren, der Nachweis im Liquor aber trotzdem gelang, ist aus unseren Ergebnissen insofern ein *wichtiger praktischer Schluss* zu ziehen, dass man bei den pharmakologischen Überlegungen die „Impermeabilität der Meningen“ wird etwas vorsichtiger beurteilen müssen.

Unsere Ergebnisse weisen auch den Weg für eine weitere Forschungsmöglichkeit auf dem Gebiete der Permeabilität der Meningen für verschiedene Pharmaka usw. unter Zuhilfenahme unseres Verfahrens der Serien- und Frühuntersuchung des Liquors.

Schliesslich ist mit unserer Methode auch die Möglichkeit gegeben, den Zusammenhang gewisser pharmakologischen Wirkungen mit dem Eindringen des betreffenden Arzneimittels in den Liquor zu erforschen.

Schriftquellen:

- Bruhns u. Dittrich*: D. m. W. 1923, No. 33.
H. Cohen: Lancet, 1924, Vol. 206, 127 (zit. nach Heuck).
W. Heuck: in Jadassohn's Handb. d. Haut u. Geschlkh. 1928, Bd. XVIII, 755.
Jancsó jun.: Acta litt. ac scient. reg. univ. Hung. Franc. Jos. Sectio med.
 Tom. II. 1928.
 " : Zeitschr. f. exp. Med. Bd. 61., 63. 1928.
 " : Boll. Ist. sieroter. milan. Bd. 4. 1928.
 " : Arch. f. exp. Zellforsch. Bd. VI. 444. 1928.
Jánossy: Orv. Hetilap. No. 24. 674. 1927. (ung.)
Jähnke u. Schäcker: Med. Klinik No. 22. 744. 1924.
Lomholt: Jadassohn: Handb. d. Haut- u. Geschlkr. Bd. XVIII. 33. 1928.
Lomholt: " " " " " " " " " 279. 1928.
Müller: Zbl. f. Haut- u. Geschlkr. Bd. 7.
Nádor—Nikitits: Korányi emlékkönyv 254. 1925. (ung.)
Olivet: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 108. 5—6 1928.
Schönfeld: Ref. im Zbl. f. Haut- u. Geschlkr. 1921. I.
Schönfeld u. Leopold: Deutsche med. Woch. No. 51. 2152. 1928.
Stühmer: Kolle—Zieler: Handb. der Salvarsantherapie Bd. I. 485, 1924.
Weichbrodt: Deutsche med. Woch. No. 3. 1921.
Weise: Jadassohn: Handb. d. Haut- u. Geschlkr. Bd. XVIII; 566. 1928.
Wiechmann: Münch. med. Woch. No. 8. 346. 1926.
-