

Aus der Medizinischen Klinik des Stadtkrankenhauses Dresden-Neustadt
(Leitender Arzt: Doz. Dr. med. habil. FRITZ LICKINT).

Der Harnstoff-Stickstoffgehalt des Liquor cerebrospinalis*.

Von
FRITZ LICKINT.

(Eingegangen am 20. Juli 1950.)

Daß Harnstoff in den Liquor cerebrospinalis übertritt, wurde erstmalig schon im Jahre 1899 von PANZER nachgewiesen. In Fortsetzung früherer, zum Teil zusammen mit K. ESKUCHEN durchgeführter Untersuchungen über den Chemismus des Liquor cerebrospinalis wird an dieser Stelle der genauere Harnstoffgehalt (bzw. Harnstoff-Stickstoffgehalt) des Liquor cerebrospinalis auf Grund von 195 eigenen Analysen behandelt werden. Die Annahme, daß der Harnstoff-Stickstoffgehalt weitgehend parallel mit dem Reststickstoffgehalt verläuft, hat dazu geführt, daß meist bei chemischen Liquoranalysen ersterer zugunsten des letzteren vernachlässigt wurde und noch wird. Und das, obgleich die Harnstoffbestimmung an leichter zu beschaffende Apparaturen gebunden ist als die umständlichere Reststickstoffbestimmung.

An Normalwerten wurden bisher von den verschiedenen Autoren, um wenigstens einige anzuführen, folgende Zahlen angegeben (Tab. 1).

Die Angabe einiger älterer Autoren über einen \bar{UN} von 0—15 (CASTAIGNE und WILL, sowie FROMENT) oder 1—15 (ARRIERE) können heute als sicher überholt angesehen werden, da selbst bei maximalen Stickstoffverarmungen des Organismus, wie wir es etwa bei den schweren Hungerödemen der letzten Jahre gesehen haben, doch niemals Werte von 0 oder 1,0 mg % \bar{U} zu beobachten waren. Wahrscheinlich waren derartig niedrige Werte lediglich auf Fehler der Methodik zurückzuführen.

Unsere niedrigsten \bar{UN} -Werte im Serum von *Hungerödemkranken* (Lumbalpunktionen wurden bei diesen Kranken nicht durchgeführt) lagen bei 8,0 mg %. Sie dürften auch im Liquor kaum wesentlich tiefer als etwa 50 % unter diesen Werten gelegen haben.

* Frühere Untersuchungen: Calcium (Klin. Wschr. 1926, Nr. 13); Wasserstoffionenkonzentration (Dtsch. med. Wschr. 1927, Nr. 16); Xanthoprotein und Indican (Münch. med. Wschr. 1927, Nr. 11); Cholesterin [Z. Neur. 113 (1928)]; Kochsalz [Z. Neur. 116 (1928)]; Harnsäure [Z. Neur. 120 (1929)]; Aminosäuren-Stickstoff [Z. Neur. 120 (1929)]; Bilirubin [Z. Neur. 136 (1931); 143 (1932)] und Kreatinin [Z. Neur. 150 (1934)].

Tabelle 1.

Untersucher	$\overset{+}{\text{UN}}$ in mg%	Untersucher	$\overset{+}{\text{UN}}$ in mg%
FOLIN	6—20	CULLEN u. ELLIS .	20,0—46,0*
ANDERSON	20—40*	EGERER-SCHAM u.	
		NIXON	7,58—12,78
LEWINSON	12,6—38,8*	REGAW u. TOLSTI-	
		KOW	12—15
MESTREZAT	20,0*	LEOPOLD u. BERN-	
		HARD	7,0—13,5
WU	19,3*	COHEN	12,3—16,5
LEIPOLD	6,9—19,0	REHM	6,0—15,0
MANDL-STEUDL . . .	10,0—18,0	Fontecilla usw. .	10,0
ESKUCHEN	6,0—15,0	WIDAL u. LAUDAT .	12,2

* Da mir die Originalarbeiten dieser Autoren nicht vorliegen, bleibt die Möglichkeit offen, daß es sich hierbei nicht um Werte für Harnstoff-Stickstoff ($= \overset{+}{\text{UN}}$), sondern nur für Harnstoff ($= \overset{+}{\text{U}}$) handelt, die noch mit 2,2 zu dividieren wären. Sie würden sich dann gleichfalls gut in die übrigen Werte der anderen Autoren eingliedern lassen.

Was nun die eigenen Untersuchungen im Liquor und Serum anlangt, so wurde hierbei unter Benutzung des LEITZschen Präzisionsurometers gearbeitet. Die mit dieser Methode erhaltenen *Normalwerte* im Liquor lagen unter Zugrundelegung von 23 praktisch als normal zu bezeichnenden Fällen zwischen 7,4 und 16,0 mg%, wovon jedoch nur dreimal Werte unter 10,0 mg% nachzuweisen waren. Die Mehrzahl lag zwischen 11,0 und 15,0 mg%. Es gliedern sich also meine Werte gut in die in Tab. 1 angeführten Ergebnisse ein. Nur die hohen Zahlen von CULLEN und ELLIS sowie von LEWINSON dürften heute nicht mehr zu Recht als normal angesehen werden! Vergleiche mit den jeweiligen Befunden im Serum ergaben im Normalbereich stets niedrigere Werte im Liquor und zwar lag in meinen normalen Fällen der Prozentwert für den Liquor zwischen 71 und 90% des Serumwertes. Der von LEOPOLD und BERNHARD angegebene Prozentwert für den Liquor von 82% des Serumwertes liegt also fast genau in der Mitte zwischen meinen Minimal- und Maximalwerten.

Die früheren Angaben von CULLEN, daß der $\overset{+}{\text{UN}}$ im Liquor auch normalerweise etwas höher liege als im Serum (22—46 mg% im Liquor zu 20—42 mg% im Serum) dürfte wohl auf irgendeinen methodologischen Fehler beruhen.

Was nun die Untersuchungsergebnisse bei den einzelnen Krankheitsgruppen anlangt, so ist folgendes zu sagen:

In 29 Liquores von *Commotio cerebri* fanden sich Werte zwischen 7,0 und 22,0 mg% $\overset{+}{\text{U-N}}$, dabei allerdings nur dreimal über dem obersten Normalwert von 16,0 mg% (17,2—21,5—22,0 mg%) bei gleichzeitig

leicht erhöhten RN-Werten (siehe später). Es kommt also gelegentlich zu einem vermehrten Übertritt von UN⁺ aus dem Serum in den Liquor infolge Lockerung der Blutliquorschranke. Daß es sich nicht etwa um eine Nierenretention und dadurch bedingte Erhöhung des Liquorspiegels handelte, darf man daraus schließen, daß die RN-Serumwerte in diesen Fällen noch normal waren. Ich erinnere dabei an meine früheren Befunde bezüglich des Liquorkreatinins. Auch hier waren in 6 von 67 Fällen die Liquorwerte etwas erhöht, also ebenfalls in ungefähr 10 % der Fälle. Bei einer Beobachtung von Schädelbasisbruch fand sich überdies der Wert von 16,0 mg %.

Bei 5 Fällen von *Hydrocephalus* lag der UN⁺-Spiegel zwischen 6,4 und 12,5 mg %, wovon dreimal unter 7,4 mg % gemessen wurde. Es lagen also die Werte auffallend tief, niemals erhöht (wie dies ebenso bei den früheren Bestimmungen der Harnsäure, Aminosäuren und des Kreatinins der Fall war).

Bei 18 Liquores von *Lueskranken* fanden sich dagegen vorwiegend Werte an der oberen Normgrenze (10,0—16,0 mg %), ja je einmal bei *Lues cerebri* ein Wert von 18,5 und 21,5 mg %. Beide Fälle von progressiver Paralyse hatten einen UN⁺-Spiegel von 16,0 mg %. Diese vorwiegend hochnormalen und leicht erhöhten Werte entsprechen auch meinen früheren Befunden bezüglich des Kreatinins, der Aminosäuren und der Harnsäure.

Von den 4 *Epilepsien* zeigten 3 normale Werte (11,9 — 13,0 — 13,5), während 1 Fall den hohen Wert von 24,0 mg % aufwies. Leider ist der RN-Spiegel nicht mitbestimmt worden, so daß über die Entstehung dieses hohen Wertes nichts ausgesagt werden kann.

Von 9 Fällen von *Encephalitis* fanden sich stets normale Zahlen (zwischen 7,5 und 15,0 mg %) bei allerdings hochnormalen und leicht erhöhten RN-Werten. Dies entspricht auch dem Verhalten anderer stickstoffhaltiger Liquorbestandteile mit Ausnahme von wenigen Kreatininwerten, die etwas über der Norm lagen.

Andere Hirn- und Rückenmarkserkrankungen seien nur gestreift, da hiervon jeweils lediglich Einzelfälle zur Verfügung standen. Das gleiche gilt auch für einige nicht zentralnervöse Krankheiten. Normalwerte fanden sich bei *Tumor cerebri* (8,0 mg %), *Hirnabszesse* (10,0 mg %), *alte Hirnverletzungen* (14,5 mg %), *Polyneuritis* (15,0 mg %), *Luminalvergiftung* (8,0 mg %), *Hirnblutung bei Nephritis* (10,4 und 14,9 mg %), *Coma hepaticum* bei akuter gelber Leberatrophie (8,0 mg %), während sich Erhöhungen zeigten bei *Hämatomyelie* (19,0 mg %), *Apoplexie* (19,0 mg %), allgemeine *Arteriosklerose*, wohl unter Nierenbeteiligung (20,0 mg %) und einem Fall von *Choledochusverschluß* mit Nierenbeteiligung (39,0 mg % bei einem RN von 62,5 mg %).

Bei 6 Fällen von *Eklampsie* lagen fünfmal die Werte unter 16,0 mg %, einmal bei 20,2 mg %, ohne daß eine nennenswerte Diskrepanz gegenüber dem jeweiligen Reststickstoffgehalt bestanden hatte.

Eine größere Anzahl und zwar 39 Liquores standen mir von *Meningitis*-fällen zur Verfügung, zum Teil mehrere Liquores von einem Fall. 25 Analysen bei *Meningitis epidemica* ergaben auf der Höhe der Erkrankung oft leicht, bisweilen auch erheblich erhöhte UN-Werte. Die leicht erhöhten Werte (bis 19,0 mg %) lassen sich, da hierbei die RN-Werte noch normal waren, allein durch eine Permeabilitätssteigerung der Blutliquorschranke erklären, die recht hohen Werte von 31,0 und 53,0 mg % jedoch nur dadurch, daß gleichzeitig eine deutliche Nierenschädigung mit RN-Serum-Werten von 40,0 und 62,5 mg % vorlag.

Prognostisch kann man einen raschen Abfall der anfangs leicht erhöhten Liquorharnstoff-Stickstoffwerte auf normale Zahlen offenbar als günstig deuten, einen weiteren Anstieg dagegen als prognostisch ungünstig, wie dies aus zwei derartigen Untersuchungsreihen zu entnehmen ist. Im günstig verlaufenden Fall zeigten die alle 2 Tage erhaltenen Liquorpunktate folgende Werte: 20,3 — 20,0 — 17,5 — 11,0 — 13,5 — 13,5 mg %, in einem ungünstig verlaufenden Falle dagegen: 30,0 — 27,5 — 22,5 — 22,5 — 29,0 — 32,0 — 42,0 mg %.

Bei 10 Punktaten von *tuberkulöser Meningitis* lagen die meisten Werte zwischen 7,5 und 16,0 mg %, nur einmal bei 17,0 bzw. 19,5 mg %. Auch bei einer *Pneumokokken-Meningitis* fand sich ein normaler Gehalt (12,5 mg %), ebenso bei 2 Fällen von einfachem *Meningismus* (9,0 und 11,5 mg %). Anders dagegen bei 3 Punktaten von *Staphylokokken-Meningitis* (17,5 — 30,0 — 32,5 mg %), bei denen auch die RN-Werte entsprechend höher lagen (22,7 — 55,0 — 42,5 mg %). Die dazugehörigen Serumwerte fehlen mir leider, so daß eine eindeutige ursächliche Klärung leider nicht möglich ist. Wahrscheinlich ist es jedoch, daß im wesentlichen eine allgemein-septische Schädigung des Nierengewebes mit einer mangelhaften Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen eine Rolle spielte, bei allerdings gleichzeitiger Schädigung der Bluthirnschranke.

Die frühere Annahme von MESTREZAT, daß sämtliche infektiöse Meningitiden normale Werte aufweisen, besteht also nicht zu Recht.

Und nun zum Verhalten des Liquorharnstoffes bei *Nierenkranken* und zwar bei der Glomerulonephritis, Schrumpfniere und Urämie. Insgesamt standen mir aus dieser Krankheitsgruppe 53 Liquores zur Verfügung.

Werte unter 16,0 mg % fanden sich niemals. Unter 20,0 mg % lagen die Zahlen viermal bei Glomerulonephritis. Einwandfreie urämische Symptome zeigten sich bei etwa 40 mg %, präurämische bereits bei etwa 30 mg % UN. Der höchste von mir nachgewiesene Wert lag bei 227,0 mg %,

dem ein Serumwert von 239,5 entsprach. Immerhin ist bemerkenswert, daß nur ein einziges Mal bei einer Urämie der Liquorwert über dem Serumwert lag (112,5 zu 105,0 mg %), während umgekehrt gelegentlich im Gegensatz zum anfangs besprochenen normalen Liquor in der Rückenmarksflüssigkeit nur UN^+ -Mengen zu finden waren, die noch unter 50 % der entsprechenden Serumwerte lagen (z. B. 87,2 mg % im Liquor und 187 mg % im Serum), so daß also ein ganz erhebliches UN^+ -Gefälle zwischen den beiden Körperflüssigkeiten lag. Eine genauere tabellarische Aufführung aller Werte kann ich mir ersparen, da kaum etwas besonderes abzulesen sein würde. Sicher ist noch, daß die Angabe von MONAKOWS, daß die Liquorharnstoffwerte zwei- bis dreimal höher als die Serumharnstoffwerte (z. B. 450 zu 135 mg %) liegen könnten, zu Unrecht besteht.

Wesentlich scheint mir jedoch noch in Ergänzung zu meinen früheren Veröffentlichungen eine tabellarische Zusammenstellung der Vergleichswerte zwischen Liquorharnstoff-Stickstoff und Liquorreststickstoff, um zu klären, inwieweit man in der Klinik zuverlässig die RN-Bestimmung ersetzen könnte durch die UN^+ -Bestimmung, das heißt also, ob eine ausreichende Parallelität zwischen dem Anstieg beider wichtiger Substanzen im Liquor nachzuweisen ist. Es wurden dabei jedoch nicht nur Liquores von Nierenkranken, sondern auch von Liquorgesunden und anderen Kranken berücksichtigt.

Tabelle 2.

UN^+ im Liquor in mg%	RN im Liquor in mg%												
	- 20	- 25	- 30	- 40	- 50	- 60	- 70	- 80	- 90	- 100	- 150	- 200	> 200
— 16,0	58	6											
— 20,0	1	6	2	3									
— 30,0			2	4									
— 40,0				3	3		1						
— 50,0							1						
— 75,0							2	3	1				
— 100,0										1			
— 150,0											4		
— 200,0											4	1	
> 200												1	2

Eindeutig zeigt die Zusammenstellung, daß die UN^+ -Werte vollkommen parallel zu den Reststickstoffwerten verlaufen, so daß es klinisch durchaus vertretbar ist, etwa bei Mangel nötiger Apparaturen die Reststickstoffbestimmung zu ersetzen durch eine Bestimmung des Harnstoff-Stickstoffes. Wir werden auf diesen gesamten Fragenkomplex nochmals einzugehen haben, wenn wir uns in einer nächsten Veröffentlichung mit

dem Reststickstoffgehalt des Liquor befassen und dort untersuchen werden, inwieweit die Reststickstoffwerte parallel gehen zu den einzelnen wichtigsten Bausteinen des Reststickstoffes, also der Harnsäure, dem Kreatinin, den Aminosäuren, dem Xanthoprotein und Indican.

Hier sei nur schon darauf hingewiesen, daß bei einem Teil meiner Fälle bei stärkeren Reststickstoff erhöhungen zwar auch die Harnstoff-Stickstoffmengen eindeutig erhöht waren, daß aber ohne Zweifel auch nach Addition der mutmaßlichen Stickstoffmengen der eben genannten anderen N-haltigen Liquorbestandteile zu den jeweiligen UN^+ -Mengen noch eine so hohe Spanne zwischen der Summe der einzelnen bisher bekannten Bausteine und dem Reststickstoff bestand, daß wir ohne Zweifel noch mit dem Vorhandensein des von anderen Autoren bereits angenommenen „Residual-Stickstoffs“ rechnen müssen, dessen chemische Natur und etwaige klinische Bedeutung aber noch nicht bekannt sind.

Zusammenfassung.

1. Insgesamt wurden 195 Liquores auf ihren Gehalt an UN untersucht und dabei normale Werte von 7,4—16,0 mg % nachgewiesen. Der Mehrgehalt lag zwischen 11,0 und 15,0 mg %. Diese Werte machten 71—90 % der Serumwerte aus.

2. Bei *Commotio cerebri* lagen 3 von 29 Liquorwerten etwas erhöht, alle anderen normal, bei *Hydrocephalus* die meisten Werte niedrig, bei *Neurolyues* normal oder wenig erhöht. *Encephalitiskranke* zeigten normalen UN^+ , ebenso 3 von 4 Epilepsien und 5 von 6 Eklampsiefälle (der Rest war beide Male etwas erhöht).

3. Fälle von *Meningitis* zeigten auf der Höhe der Erkrankung bisweilen recht erhebliche Erhöhungen, die bei Heilung zur Norm zurückgingen, bei tödlichem Verlauf dagegen erhöht blieben, ja noch weiter anstiegen.

4. Bei *Nierenkranken* zeigten sich einwandfreie urämische Symptome bei etwa 40 mg %, präurämische bereits bei 30 mg %. Der höchste Wert lag bei 227 mg % UN^+ (= rund 500 mg % U^+). Nur ein einziges Mal lag der Liquorwert über dem Serumwert (112,5 : 105 mg % UN^+).

5. Im Vergleich zu den gleichzeitig bestimmten Liquor-RN-Werten lagen die Liquor- UN^+ -Werte in entsprechender Höhe, so daß in der Praxis die UN^+ -Bestimmung die RN-Bestimmung ersetzen kann.