

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

Der Reststickstoffgehalt des Liquor cerebrospinalis*.
(Unter besonderer Berücksichtigung seines Verhältnisses
zu anderen N-haltigen Liquorbestandteilen.)

Von
FRITZ LICKINT.

(Eingegangen am 20. Juli 1950.)

Nachdem ich mich in den vorangegangenen 10 Veröffentlichungen über Liquorchemie* unter anderem auch eingehender mit den wesentlichen Bausteinen des Reststickstoffes (dem Harnstoff-Stickstoff, der Harnsäure, dem Kreatinin, dem Aminosäuren-Stickstoff, sowie dem Xanthoprotein und Indican) befaßt hatte, soll diesmal die Frage des Reststickstoffes selbst im normalen und pathologischen Liquor cerebrospinalis an Hand von 152 durchgeführten Liquoranalysen erörtert und dabei vor allem Stellung dazu genommen werden, inwieweit die zweifellos noch immer etwas komplizierte und an besondere Apparaturen gebundene Reststickstoffbestimmung etwa durch die Analyse eines leichter zu bestimmenden Bausteines, also z. B. des Harnstoff-Stickstoffes oder des Kreatinins ersetzt werden könnte. Insbesondere wäre es von Vorteil, wenn dadurch auch kleinere Kliniken ohne größeres Laboratorium in die Lage versetzt würden, Stickstoff-Retentionen rechtzeitig im Liquor nachzuweisen.

Was nun zunächst die Angaben im Schrifttum über die normalen RN-Werte im Liquor anlangt, so seien in Tabellenform folgende Angaben zusammengestellt:

Tabelle 1.

Untersucher	RN in mg%	Untersucher	RN in mg%
LEOPOLD und BERNHARD	17—26	BISGAARD	9—24
LORENZ	24,2	COMBA	15,0
FREMONT-SMITH . . .	12—18	STRAUBE u. LEIT- RITZ	11,06—19,11
BRUN	10—17	ESKUCHEN	13,0—19,0
HALPERN	12,54—17,8		

* 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)]; Kreatinin [Z. Neur. 150 (1934)] und Harnstoff-Stickstoff (siehe vorstehend).

Meine eigenen Untersuchungen, die mit der bekannten Bestimmungsmethode nach KJELDAHL durchgeführt wurden, erbrachten bei 13 Fällen, die praktisch sonst normale Liquorbefunde aufwiesen, Werte zwischen 12,0 und 19,0 mg %, also praktisch Zahlen, wie sie mein Lehrer ESKUCHEN schon angegeben hatte. Das Schwergewicht lag dabei in meinen Fällen mehr zu den oberen Werten zu. Einen Vergleich mit den zugehörigen RN-Werten konnte ich im Normalbereich nur in 12 Fällen durchführen. Stets lagen die Liquorwerte unter den Serumwerten und zwar um 20—42 %. Größere Abweichungen ergab es jedoch bei pathologischen Liquores, wie wir später sehen werden.

Folgendes nun zu den RN-Befunden in den Liquores bestimmter Krankheitsgruppen:

Bei 6 Fällen von *Hydrocephalus* lag der RN-Spiegel im Liquor zwischen 12,5 und 19,5. Er war also praktisch als normal zu bezeichnen, obwohl, wie wir in einer früheren Arbeit über den UN-Gehalt sahen, dieser Teil des RN häufig unter der Norm liegt. Es springen also offenbar andere N-haltige Bestandteile hierfür ein, möglicherweise die bei *Hydrocephalus* hohe und übererhöhte Harnsäure.

In 22 Liquores von *Commotio cerebri* ergaben sich 6 mal erniedrigte Werte zwischen 10,0 und 12,5 mg %, 2 mal erhöhte vom 21 mg % und 14 mal normale zwischen 13,0 und 19,0 mg %, ob es sich bei den erniedrigten Werten um irgendeine Blockierung der Blutliquorschranke für N-haltige Bestandteile handelt, muß dahingestellt bleiben. Immerhin ist es bemerkenswert, daß auch Harnsäure, Kreatinin, Aminosäuren und Harnstoff neben selteneren Erhöhungen häufig auch auffallend niedrige Werte zeigten, ohne daß ich dies in meinen früheren Veröffentlichungen besonders hervorgehoben hatte; ich richtete damals mein Augenmerk mehr auf Erhöhungen und legte auf geringere Erniedrigungen keinen besonderen Wert. In einem Fall von *Schädelbasisbruch* fand sich übrigens ein Wert von 19 mg %.

Von 5 *Encephalitis*-Fällen zeigte nur einer eine Erhöhung (von 22,5 mg %), von 3 *Eklampsien* lagen die Werte bei 18,5—19,0—20,0 mg % —, also auffallend hoch (wie wir es z. B. auch von einigen Kreatinin-Werten her in Erinnerung haben). 2 Fälle von *Epilepsien* ließen Werte von 13,0 und 23,5 mg % nachweisen.

Wenige Bemerkungen zu den Befunden bei *Neurolues*. Vorwiegend zeigten sich hochnormale und etwas erhöhte Werte, so bei Lues cerebri (15,8—18,5—23,5—23,5 mg %); Tabes dorsalis (16,0—17,0—19,0—19,0 mg %) und Paralyse (20,0 und 21,0 mg %).

In einem Fall von Hirnabsceß fanden sich 12,5 mg %, von Apoplexie 25,0 mg %, von Tumor cerebri 9,0 mg % und von Meningismus 12,5 mg %. Nähere Schlüsse können daraus selbstverständlich nicht geschlossen werden.

Die Ergebnisse bei *Meningitis*-Erkrankungen waren folgende: Bei 7 *Meningokokken-Meningitiden* fanden sich die Werte 10,0 — 14,0 — 18,5 — 20,0 — 28,5 — 40,0 — 62,5 mg %, also wenigstens dreimal ausgesprochen erhöhte Werte, denen überdies auch entsprechende Serumwerte entsprachen. Neben der erhöhten Permeabilität der Meningen spielte hier also auch eine Nierenstörung mit Retentionserscheinungen eine Rolle. Ähnliches zeigte sich auch bei 3 Punktaten von *Staphylokokken-Meningitis* (22,7 — 35,0 — 42,5 mg %), während in 3 Liquores von *tuberkulöser Meningitis* nur Werte von 17,5 — 21,0 — 22,5 mg % nachzuweisen waren. Fortlaufende RN-Bestimmungen von einem *Meningitis*-Fall besitze ich leider nicht.

Schließlich die Befunde bei 37 *Nierenkranken*. Bei Fällen von Glomerulonephritis ohne sicher nachweisbare psychische urämische Symptome lagen die Liquor-RN-Werte zwischen 22,5 mg % und 84,0 mg %, bei solchen mit urämischen Erscheinungen zwischen 36,0 mg % und 280 mg %. Die Grenzen sind also nicht scharf zu ziehen, die Übergangszone liegt etwa zwischen 40 und 80 mg %.

Im Vergleich zu den in 20 Fällen gleichzeitig bestimmten Serum-RN-Werten lagen die Liquor-RN-Werte fast stets darunter, wie aus Tab. 2 zu entnehmen ist. Ein Ansteigen des Liquor-RN über den Serum-RN war nur einmal beobachtet worden (58,0:52,5 mg %).

Tabelle 2.

Diagnose	Liquor-RN	Serum-RN	Diagnose	Liquor-RN	Serum-RN
Glomerulonephritis	19,0	29,5	Urämie	77,5	110,0
„	24,0	30,0	„	92,0	110,0
„	30,0	40,0	„	121,0	142,0
„	36,0	68,5	„	134,0	145,0
Urämie	40,0	46,0	„	145,0	175,0
Glomerulonephritis	41,0	49,5	„	146,0	156,0
Urämie	58,0	52,5 (!)	„	146,0	159,0
„	63,0	91,0	„	158,0	165,0
„	67,0	86,5	„	170,5	207,5
„	67,0	94,0	„	180,0	204,0

Am Schlusse unserer RN-Beobachtung möchte ich nur noch die Frage beantworten, ob es möglich ist, die doch an eine größere Apparatur gebundene RN-Bestimmung durch die Bestimmung irgendeines anderen stickstoffhaltigen Bestandteiles zu ersetzen.

Am übersichtlichsten scheint mir in dieser Hinsicht die Darstellung von Tabellen, in denen jeweils die RN-Werte verglichen werden mit den gleichzeitig bestimmten Werten für Kreatinin, Harnsäure, Aminosäuren, Harnstoff, Indican und Xanthoprotein. Ich darf dabei auf die in früheren Untersuchungen erhaltenen Werte zurückgreifen.

Über das Verhältnis des *Liquorkreatinins* zum Liquor-Reststickstoff gibt uns Tab. 3 von 124 Fällen Auskunft:

Tabelle 3.

Kreatinin in mg%	Reststickstoff in mg%										
	- 10	- 15	- 20	- 25	- 30	- 35	- 40	- 50	- 100	- 200	> 200
— 1,0	1	10	3								
— 1,5		14	26	6	6	3	2				
— 2,0		4	1	4	1	1	2		3	1	
— 2,5			1				1	1	1	1	
— 3,0								1	5	1	
— 5,0							1	1	3	2	
— 10,0									1	9	4
> 10,0										1	

In Analogie zu dem Verhalten im Serum, wo ich bei 1000 Kontrollen die größten Diskrepanzen fand¹, finden sich auch im Liquor zwar meist normale Kreatinin- bei normalen RN-Werten und erhöhte Kreatinin- bei erhöhten RN-Ziffern, aber in nicht wenigen Fällen doch gewisse Abweichungen, wenn auch nicht in so ausgeprägtem Maße wie im Serum. Man kann also auch im Liquor nicht vom jeweiligen Kreatinin-gehalt ohne weiteres auf den RN-Gehalt schließen!

Tab. 4 soll die für die *Harnsäure* gefundenen Verhältnisse an der Hand von 49 von uns daraufhin untersuchten Fällen veranschaulichen:

Tabelle 4.

Ü im Liquor in mg%	RN im Liquor in mg%										
	- 15	- 20	- 25	- 30	- 40	- 50	- 60	- 70	- 80	- 90	- 100
— 1,0	3	2	—	—	1	—	1	—	—	—	—
— 2,0	—	7	2	2	1	1	—	2	1	1	1
— 3,0	—	1	—	1	1	—	—	1	—	—	2
— 4,0	—	—	—	1	1	1	1	—	—	—	2
— 5,0	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	1
> 5,0	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	1
> 10,0	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	1

Wie wir sehen, sind also Rückschlüsse nicht möglich, sondern im Gegenteil sogar sehr irreführend, da bei normalen RN sehr hohe Harnsäurewerte vorkommen können und, was noch bedeutungsvoller ist, auf der anderen Seite auch umgekehrt hohe RN-Werte bei normaler Harnsäure.

Bezüglich des Verhältnisses von *Aminosäuren-N* zum Rest-N im Liquor hat sich folgendes bei 20 Fällen ergeben:

¹ Klin. Wschr. 1928, 49, 2341.

Tabelle 5.

Aminosäurestickstoff in mg%	Reststickstoff in mg%									
	- 20	- 25	- 30	- 35	- 40	- 60	- 80	- 100	- 200	> 200
— 2,0	2	—	1	—	1	—	2	—	2	—
— 2,5	2	—	1	—	—	—	1	—	1	1
— 3,0	—	—	1	1	1	—	—	2	—	—
— 3,5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
— 4,0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
— 4,5	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Man kann aus diesen Beobachtungen erkennen, daß bei allen Liquores mit Rest-N-Erhöhung (Schrumpfniere und Urämie) der Gehalt an Aminosäuren-N normal geblieben ist, daß also tatsächlich eine Analogie zu den Verhältnissen im Serum besteht. Bei dem einzigen Fall von Aminosäuren-N-Erhöhung bei normalem Rest-N handelte es sich um einen Hirnabsceß.

Anders dagegen bezüglich des Vergleichs der U-N^+ mit dem RN, wie sie folgende Zusammenstellung erkennen läßt:

Tabelle 6.

U-N^+ im Liquor in mg%	RN im Liquor in mg%										
	- 20	- 25	- 30	- 40	- 50	- 60	- 70	- 80	- 90	- 100	- 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	4	—
— 150,0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4	1
— 200,0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1
> 200,0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2

Eindeutig läßt sich hier erkennen, daß die U-N^+ -Werte vollkommen parallel mit den RN-Werten gehen, d. h. also, daß sich niedrige U-N^+ -Werte bei niedrigen in hohe U-N^+ -Werte bei hohen RN-Werten finden.

Hinsichtlich der *Xanthoprotein- und Indicanwerte* besteht leider auch keine verlässliche Übereinstimmung mit den zeitweiligen Rest-N-Werten, wenn mir hier auch nur 16 Fälle (davon 7 aus einer früheren Veröffentlichung) zur Verfügung stehen:

Wir sehen also sowohl erhöhte Xanthoproteinwerte bei normalen RN-Gehalten wie auch normale Xanthoproteinwerte bei erhöhten RN-Zahlen.

Tabelle 7.

Liquor RN in mg%	Liquor- Xanthoprotein	Liquor- Indikan	Liquor in mg%	Liquor- Xanthoprotein	Liquor- Indikan
13,0	< 10	Ø	23,0	< 10	Ø
15,0	< 10	Ø	25,0	< 10	Ø
16,0	< 10	Ø	36,0	15	(+)
16,5	< 10	Ø	58,0	< 10	Ø
17,0	< 10	Ø	63,0	< 10	Ø
18,0	< 10	Ø	67,0	13	Ø
19,0	< 10	Ø	110,0	12	Ø
19,0	< 14	Ø	158,0	15	(+)

Die UN^+ -Bestimmung ist also als einzige Untersuchungsmethode geeignet, im Liquor mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit die komplizierteren RN-Bestimmungen zu ersetzen.

Zusammenfassung.

1. Unter Benutzung der RN-Bestimmungsmethode nach KJELDAHL wurden insgesamt 152 Liquoruntersuchungen durchgeführt und dabei an Hand von 13 liquornegativen Fällen Normalwerte von 12,0—19,0 mg% festgestellt. Gegenüber den Serumwerten lagen die Normal-Liquor-Gehalte bis zu 42% tiefer.

2. Bei *Hydrocephalus* fanden sich praktisch Normalwerte, bei *Com-motio cerebri* meist normale und etwas erniedrigte Werte (Blockierung der Blutliquorschranke ?), bei *Encephalitis* und *Eklampsien* normale bis leicht erhöhte Werte, ebenso bei *Neurolues* einschließlich *Tabes* und *Paralyse*.

3. Bei *Meningokokken-* und *Staphylokokken-Meningitis* fanden sich teils normale, teils erheblich (bis 62,5 mg%) erhöhte Werte, denen auch entsprechend hohe Serum-RN-Gehalte entsprachen. Geringere Erhöhungen zeigten *tuberkulöse Meningitiden*.

4. Bei *Nierenleiden* zeigten sich Werte von 22,5—84,0 mg% in Fällen ohne urämische Symptome, bei Urämie dagegen Zahlen von 36,0 bis 280 mg%. Ein höherer Liquor- als Serumwert ist selten, kommt aber sicher vor.

5. Ein Ersatz der RN-Bestimmung durch eine Bestimmung des Kreatinin, der Harnsäure, der Aminosäuren, des Xanthoprotein oder Indican ist nicht möglich, da diese stickstoffhaltigen Substanzen nicht vollkommen parallel mit dem RN-Spiegel steigen oder fallen. Allein die UN^+ -Werte verlaufen praktisch gleich den RN-Werten und können deshalb an Stelle der Reststickstoffwerte bestimmt werden.