

Cytologie, Lactatdehydrogenase und Creatinkinase im Liquor cerebrospinalis bei leichten Schädelhirntraumen

W.-U. Weitbrecht, K. Weigel und G. Stengele

Neurologische Universitätsklinik mit Abteilung für Neurophysiologie
und Neurochirurgische Universitätsklinik Freiburg i. Br.

Cytology, Lactate Dehydrogenase, and Creatine Kinase in CSF in Mild Head Injuries

Summary. Cytology, lactate dehydrogenase, and creatine kinase in cerebrospinal fluid were investigated 6—72 h after mild head injuries in 59 patients aged 16—49 years. Significant differences were not found in creatine kinase. Lactate dehydrogenase, however, was significantly more elevated in mild cerebral contusions compared with concussions 24 h after head injury. Monocytoid reaction in cerebrospinal fluid was significantly more distinct in mild contusions compared with concussions 24 h after impact. Large phagocytes were rarely found in concussions and were not traceable 48 h after impact. Large phagocytes, however, were found in 50—55% of the mild contusions 48—72 h after head injury. Siderophages were found only in contusions (16.5—35%, 48—72 h after impact). The optimal time for lumbar puncture is 24 h after head injury.

Key words: Cerebrospinal fluid — Head injury — CSF cytology — CSF lactate dehydrogenase — CSF creatine kinase.

Zusammenfassung. Cytologie, Lactatdehydrogenase und Creatinkinase wurden bei 59 Patienten mit Schädelprallung, Commotio und leichter Contusio cerebri im Alter von 16 bis 49 Jahren im Liquor cerebrospinalis 6 bis 72 h nach dem Trauma untersucht. Während sich für die Creatinkinase keine signifikanten Unterschiede ergaben, war die Lactatdehydrogenase bei leichten Contusionen im Vergleich zu Commotionen innerhalb der ersten 24 h signifikant stärker erhöht. Cytologisch konnte im Vergleich zu den Schädelprallungen bei Commotionen und Contusionen eine deutliche Verschiebung des Cytoprogramms zugunsten der Monocyten beobachtet werden, die bei Contusionen innerhalb der ersten 24 h signifikant ausgeprägter war als bei Commotionen.

Sonderdruckanforderungen an: Dr. W.-U. Weitbrecht, Neurologische Universitätsklinik, Hansastr. 9, D-7800 Freiburg i. Br., Bundesrepublik Deutschland

Große Makrophagen waren bei Commotionen seltener und nach 48 h nicht mehr nachweisbar. Bei leichten Contusionen konnten nach 48 h noch in 50—55% der Fälle große Makrophagen nachgewiesen werden. Siderophagen fanden sich in 16,5—35% nach 48—72 h nur bei Contusionen. Lumbalpunktion innerhalb von 24 h nach dem Trauma für gutachterliche Fragen wird als optimaler Zeitpunkt diskutiert.

Schlüsselwörter: Liquor cerebrospinalis – Schädeltrauma – Liquorcytologie – Lactatdehydrogenase im Liquor – Creatinkinase im Liquor.

Einleitung

Die Unterscheidung einer Commotio von einer leichten Contusio cerebri kann klinisch insbesondere bei fehlenden Herdsymptomen schwierig sein. Elektroenzephalographische Verlaufsbeobachtungen haben eine bessere Diskriminierung (Schneider und Hubach, 1962; Lorenzoni, 1975; Koufen und Dichgans, 1977) ermöglicht. Dennoch kann später bei gutachterlicher Beurteilung häufig eine klare Stellungnahme unmöglich sein, insbesondere, wenn Wesensänderungen erst Monate nach dem Trauma erkannt werden und frühe EEG-Ableitungen fehlen (Merskey und Woodford, 1972; Nyström, 1972; Nyström und Schmidbauer, 1973; Ortega-Suhrkamp et al., 1975). Es besteht daher das Bedürfnis für weitere Untersuchungstechniken, die eine Unterscheidung zwischen leichter Contusio und Commotio in den ersten Tagen posttraumatisch ermöglichen.

Untersuchungen zu Enzymveränderungen im Liquor von Patienten mit leichten Schädelhirntraumen sind widersprüchlich. Unterschiede zwischen verschiedenen Arbeiten sind nicht nur Folge des verschiedenen Auswahlmodus von traumatisierten Patienten, sondern auch des Punktionszeitpunktes (z. B. Fleisher et al., 1957: Punktion zwischen 11 Tagen und 7 Monaten nach dem Trauma). Während Enzyme im Liquor — teils korrelierte die Lactatdehydrogenase mit der Schwere des Schädelhirntraumas (Seitz et al., 1972), teils die Creatinkinase (Nordby et al., 1975) — vielfach untersucht wurden, sind liquorcytologische Ergebnisse nach Hirntraumen nur spärlich mitgeteilt worden (Rehm, 1931; Eicke, 1949; Sayk und Olscher, 1967; Wieczorek, 1964). Über cytologische Veränderungen bei *leichten* Schädelhirntraumen in den ersten Tagen posttraumatisch ist nichts bekannt.

Patientengut und Methodik

In die Untersuchung aufgenommen wurden 59 Patienten (männlich zu weiblich wie 4,9:1) im Alter von 16 bis 49 Jahren (23,7% 16—19 Jahre, 37,3% 20—29 Jahre, 27,1% 30—39 Jahre, 11,9% 40—49 Jahre).

Nach folgenden klinischen Kriterien wurden die Patienten eingeteilt:

1. als Kontrollgruppe Schädelprellungen ($N = 5$) ohne Bewußtseinsverlust, EEG-Veränderungen und ohne neurologische Symptome.
2. Commotiones cerebri ($N = 23$), die eine Amnesie von weniger als 20 min, keine neurologischen Symptome oder EEG-Veränderungen hatten.
3. Contusiones cerebri ($N = 31$) mit Amnesie von mehr als 20 min, kurzfristigen neurologischen Symptomen und rückläufigen Veränderungen im Elektroenzephalogramm.

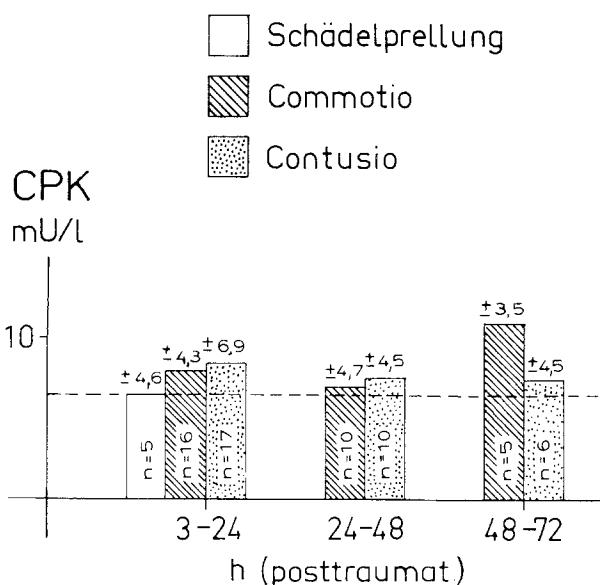
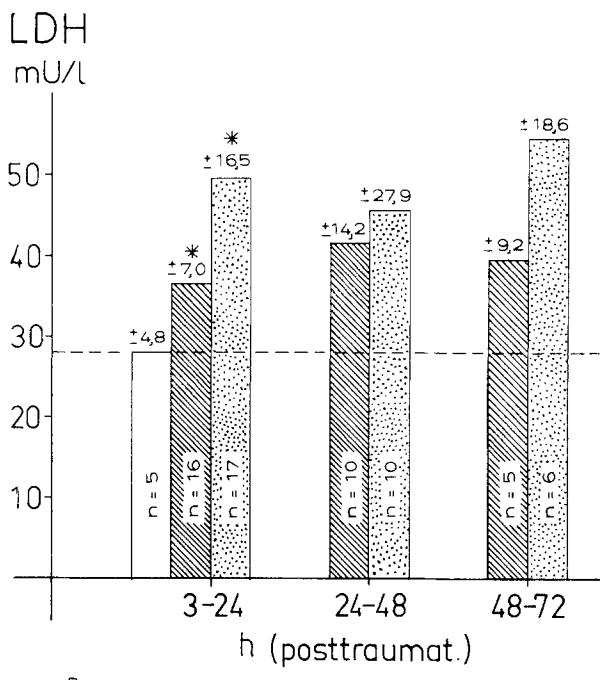


Abb. 1. Verhalten von Lactatdehydrogenase (oben) und Creatinkinase (unten) bei leichten Schädelhirntraumen

Die Liquorentnahme erfolgte 3 bis 72 h posttraumatisch durch Lumbalpunktion. Bei $\frac{1}{3}$ der Patienten wurde nach 48 h kontrollpunktiert. Artefiziell blutige Liquores wurden in diese Untersuchung nicht aufgenommen.

Die Lactatdehydrogenase und die Creatinkinase wurden nach Labor-Standardmethoden (Testkombinationen der Firmen Merck und Boehringer Mannheim) bestimmt, Gesamteiweiß mit der Biuret-Reaktion, die Zellzahl in der Fuchs-Rosenthal-Kammer. Die cytologische Untersuchung erfolgte nach dem Saykschen Sedimentationskammerverfahren (Sedimentationszeit 40 min) mit anschließender Färbung nach May-Grünwald-Giemsa. Bei Anfertigung mehrerer Präparate desselben Liquors ergaben sich Abweichungen der rel. Prozente im Differentialzellbild (Leitz-Mikroskop, Vergrößerung 192mal) um 1–5%.

Ergebnisse

Die Enzymuntersuchungen ergaben für die Creatinkinase zwischen leichter Contusio und Commotio cerebri keinen signifikanten Unterschied (Abb. 1, unten). Die Lactatdehydrogenase dagegen zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen leichter Contusio und Commotio cerebri innerhalb der ersten 24 h. Nach 48 h und länger war ein signifikanter Unterschied nicht mehr festzustellen (Abb. 1, oben).

Zellzahl und Eiweiß waren in keinem der Fälle erhöht (Grenzwerte: 12/3 Zellen, Eiweiß 42 mg/dl).

Cytologisch erhöhte sich mit zunehmender Heftigkeit des Traumas der Anteil der Monocyten und Makrophagen im Zellbild. Ein deutlicher Unterschied besteht hierbei schon zwischen Schädelprellung (Trauma ohne Bewußtseinsverlust) und Commotio cerebri (Abb. 2). Große Makrophagen mit exzentrisch gelegenem, teils rundem, teils ovalärem Kern und reichlich schaumigem Cytoplasma sind bei Contusionen wesentlich häufiger und anhaltender im Liquor zu finden als bei Commotionen und gar nicht bei Schädelprellungen. So sind innerhalb von 24 h in 70,5% und nach 72 h noch in 50–55,5% der Fälle mit Contusionen große Makrophagen nachweisbar, während bei Patienten mit Commotionen innerhalb von 24 h 56%, bis 48 h 10% und danach in keinem Liquor große Makrophagen gefunden wurden. Einzelne Siderophagen sind nur bei Contusionspatienten nach 48–72 h in 16,5–35% der Fälle nachweisbar.

Ein noch klareres Bild ergibt sich, wenn man das Verhältnis von Lymphozyten zu Monocyten und Makrophagen (monocytoide Zellen) im Zellbild bildet

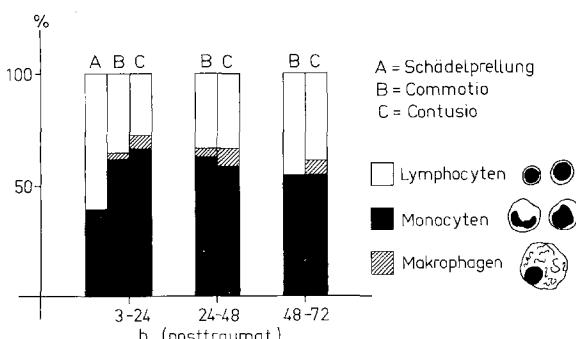


Abb. 2. Mittlerer Anteil einzelner Zellgruppen am Cytogramm beim leichten Schädelhirntrauma

Lymphoc./Monöc.

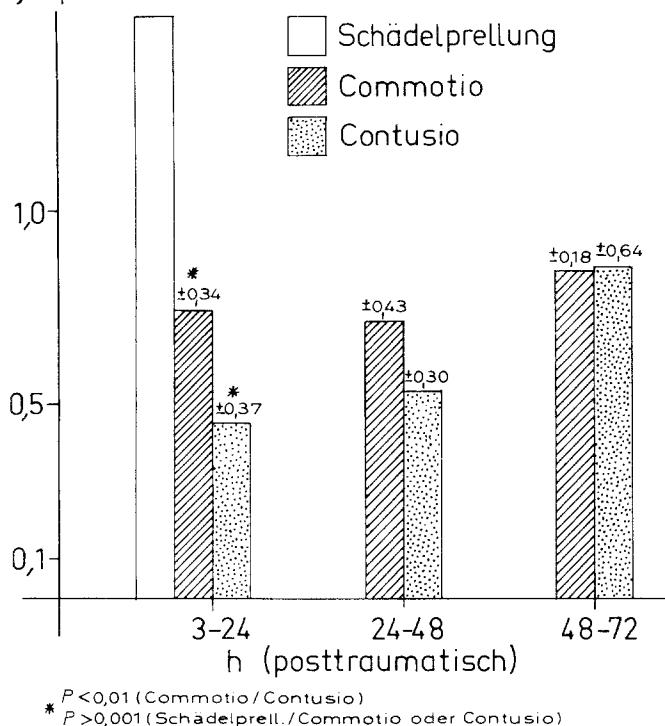


Abb. 3. Verhalten des Quotienten aus Lymphozyten dividiert durch monocytoide Zellen beim leichten Schädelhirntrauma

(Abb. 3). Es ergibt sich eine deutliche Verschiebung zugunsten der Monocyten bei Commotiones und Contusiones im Vergleich zu leichten Schädelprellungen. Innerhalb der ersten 24 h besteht auch hier ein signifikanter Unterschied zwischen Commotionen und leichten Contusionen. Dabei ist bei Contusionen die Verschiebung zugunsten der moncytoiden Zellen ausgeprägter als bei Commotionen.

Diskussion

Die große Variation des Punktionszeitpunktes, unterschiedliche Angaben über Definition und Schwere der jeweiligen Schädelhirnverletzung machen einen Vergleich mit Liquorenzymuntersuchungen anderer Autoren schwer (Fleisher et al., 1957; Wolff et al., 1965; Kaltiala et al., 1968; Seitz et al., 1972; Del Villar et al., 1973; Nordby et al., 1975; Flórez, 1976). Die Tendenz aller Untersuchungen, daß mit zunehmender Schwere des Traumas Enzymanstiege von Lactatdehydrogenase und Creatinkinase im Liquor im Vergleich zu Normalwerten beobachtet werden kann, ist gemeinsame Ansicht aller Autoren. Die prognostische Bedeutung der Befunde ist umstritten.

Bei unseren Untersuchungen an Patienten mit Commotio cerebri und leichter Contusio cerebri korreliert die Lactatdehydrogenase, nicht aber die Creatinkinase im Liquor cerebrospinalis mit dem Schweregrad des Traumas. Schwere Schädelhirntraumen wurden hier nicht untersucht. Lumalpunktionen bei schwerem posttraumatischem Hirnödem sind kontraindiziert.

Betrachtet man das Verhalten der Enzymaktivitäten in Abhängigkeit vom Intervall nach dem Trauma, dann ergibt sich zwischen Commotio und leichter Contusio ein statistisch verwertbarer Unterschied nur in den ersten 24 h für die Lactatdehydrogenase, dagegen nicht für die Creatinkinase. Der Wahl des Punktionszeitpunktes kommt also eine entscheidende diagnostische Bedeutung zu. Sowohl die Lactatdehydrogenase als auch die Creatinkinase sind cytoplasmatische Enzyme (Kleine, 1965). Es ist jedoch anzunehmen, daß ein Teil der im Liquor bei Schädelhirntraumen vermehrten Fermente dem Serum entstammt, wo normalerweise schon höhere Aktivitäten als im Liquor gefunden werden. Dies kann einerseits durch Schrankenstörung, andererseits durch Blutübertritt in den Liquorraum bei Contusionsherden geschehen. Erst bei größeren Nekrosen dürfte neben der Lactatdehydrogenase auch die dem Hirngewebe entstammende Creatinkinase korrelierend mit der Masse des Gewebsuntergangs eine Rolle spielen. Nur Enzymanstiege im Liquor, nicht dagegen im Serum, können als Anhaltspunkt für die Schwere des Schädelhirntraumas verwendet werden (Nordby et al., 1975).

Liquorcytologische Untersuchungen bei Schädelhirntraumen mit diagnostischer Wertung sind spärlich (Rehm, 1931; Sayk, 1960; Sayk und Olischer, 1967). Es werden lediglich qualitative Angaben gemacht. Bei schweren Schädelhirntraumen sind häufiger große Makrophagen mit schaumigem Cytoplasma (insbesondere Lipoidphagocytose), Granulocyten sowie Erythrocytenbeimengungen beschrieben (Sayk und Olischer, 1967). Nach diesen Untersuchungen wurden differentialdiagnostisch verwertbare Unterschiede im Cytogramm von Schädelhirntraumen der Schweregrade II—III nach Bues nicht gefunden (Punktionszeitraum 6. bis 21. Tag posttraumatisch).

Zwischen Schädelprellungen, Commotionen und leichten Contusionen sind jedoch deutliche Unterschiede in Ausmaß und Verlauf cytologischer Veränderungen zu beobachten. Schädelprellungen führen nicht zu wesentlichen Veränderungen des Cytogramms im Liquor cerebrospinalis. Schon bei Contusionen dagegen kann innerhalb von 3—24 h eine deutliche Verschiebung zugunsten der Monocyten beobachtet werden, die auch noch über die ersten 3 Tage anhält. Bei leichten Contusionen findet sich in den ersten 24 h eine noch deutlichere Verschiebung zugunsten der Monocyten als bei Contusionen (Zeichen stärkerer primärer Irritationen?) und eine über 72 h anhaltende Aktivierung großer Makrophagen.

Die rasche Aktivierung (innerhalb weniger Stunden) der Monocyten muß durch Übertritt aus dem Blut erklärt werden. Histochemische Untersuchungen haben belegt, daß die Monocyten des normalen Liquors hämatogenen Ursprungs sind (Peiffer und Schwarze, 1971; Schwarze, 1973; Guseo, 1977). Autoradiographische Untersuchungen zur Makrophagenaktivierung durch Kieselsäureimplantation (Oehmichen, 1973) ins Gehirn zeigen ebenfalls, daß eine rasche Aktivierung von Makrophagen durch Übertritt von Monocyten aus den Blutgefäßen

in das perivasculäre Bindegewebe und Interstitium des ZNS stattfindet. Ebenso wurden elektronenmikroskopisch bei tierexperimenteller Meningitis (Hager, 1964) im Frühstadium (nach 2 h) eingewanderte aktivierte hämatogene Monozyten noch vor der granulocytären Reaktion in den Leptomeningen nach Bakterieninjektion nachgewiesen.

Große aktivierte Makrophagen können bei Commotionen in größerer Zahl nur innerhalb der ersten 24 h beobachtet werden. Dies beruht möglicherweise darauf, daß lichtmikroskopisch bei der Commotio Nekrosen nicht nachzuweisen sind und daher eine stärkere Makrophagenaktivierung (Abräumfunktion) nicht zu erwarten ist. Das Auftauchen von Siderophagen bei Contusionen ist auf die Blutung in die Leptomeningen bei frischen Contusionsherden (Spatz, 1936) zurückzuführen.

Peters beobachtete in Tierversuchen (1943) histologisch eine massive Leukozyteninvasion am Rande von Contusionsnekrosen im Frühstadium (nach 6 h). Nach Sayk und Olscher (1967) sollen Granulocyten und granulocytäre Phagocytose schon 3 h posttraumatisch bei schweren Schädelhirntraumen gefunden werden können. Sie konnten bei leichteren Traumen (Stadium I—II nach Bues) nur in Einzelfällen Granulocyten nachweisen. In unserer Untersuchung an leichten Schädelhirntraumen waren Granulocyten nicht nachweisbar. Möglicherweise gelangen bei leichten Contusionen Granulocyten aus dem supratentoriellen Raum nicht mehr bis in den lumbalen Liquor.

Die auch bei Commotionen über 72 h anhaltende Verschiebung zugunsten der Monocyten im Cytogramm hat ihre Ursache wahrscheinlich in einer diffusen postcommotionellen vasculären Funktionsstörung (Ricker, 1919; Weitbrecht und Noetzel, 1976) als Folge der Erschütterung des »ganzen Gehirns« (Hallervorden und Quadbeck, 1957). Ein Hinweis hierfür kann das ähnliche Cytogramm bei alten Patienten mit diffusen cerebralen Durchblutungsstörungen sein. Bei alten Patienten und Patienten mit Bandscheibenvorfällen ist die Wertigkeit des posttraumatischen Cytogramms daher eingeschränkt. Da die Hauptgruppe der Patienten mit Schädelhirntraumen (überwiegend Verkehrsunfälle) jedoch jünger als 30 Jahre ist (Schäfer, 1976), verliert diese Einschränkung an Gewicht. Das Cytogramm normalisiert sich bei leichten Schädelhirntraumen innerhalb von 6 Wochen (Sayk und Olscher, 1967).

Sowohl die Enzymuntersuchungen als auch die Liquorcytologie zeigen die deutlichsten Unterschiede zwischen Commotio und leichter Contusio cerebri innerhalb der ersten 24 h. Bei der Differentialdiagnose Commotio oder leichte Contusio cerebri (insbesondere bei gutachterlichen Fragestellungen) ist daher eine Lumbalpunktion in diesem Zeitraum zu empfehlen.

Literatur

- Bues, E., Schmidt, H.: Neurologisches Bild der frischen gedeckten traumatischen Hirnschäden. Bruns Beitr. klin. Chir. **203**, 265—283 (1961)
Dufresne, J.-J.: Praktische Zytologie des Liquors. Documenta Geigy (1973)
Eicke, W. J.: Fettkörnchenzellen im Liquor. Nervenarzt **20**, 551—554 (1949)
Fleisher, A. G., Wakim, K. G., Goldstein, N. P.: Glutamic-oxalacetic transaminase and lactic dehydrogenase in serum and cerebrospinal fluid of patients with neurologic disorders. Staff Meetings of the Mayo Clinic **32**, 188—197 (1957)

- Floréz, G., Cabeza, A., Gonzales, J. M., Garvin, J., Ucar, J.: Changes in serum and cerebrospinal fluid enzyme activity after head injury. *Acta Neurochir.* **35**, 3—13 (1976)
- Guseo, A.: Classification of cells in the cerebrospinal fluid. *Eur. Neurol.* **15**, 169—176 (1977)
- Hager, H.: Die feinere Cytologie und Cytopathologie des Nervensystems. Stuttgart: G. Fischer 1964
- Hallervorden, J., Quadbeck, G.: Die Gehirnerschütterung und ihre Wirkung auf das Gehirn. *DMW* **82**, 129—134 (1957)
- Jung, R.: Neurophysiologische Untersuchungsmethoden. In: *Handbuch der Inneren Medizin*. Bd. V/I, S. 1206—1418. Bergmann, G. v., Frey, W., Schwiegk, H. (Hrsg.). Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1953
- Katiala, E. H., Heikkinen, E. S., Kärki, N. T., Larmi, T. K. I.: Cerebrospinal fluid and serum transaminases and lactic dehydrogenase after head injury. *Acta Neurol. Scand.* **44**, 124—129 (1968)
- Kleine, T. D.: Zur Lokalisation der Creatinkinase (CK) in Mitochondrien und Mikrosomen von Skelettmuskel, Herz und Hirnrinde des Menschen. *Klin. Wschr.* **43**, 504—510 (1965)
- Koufen, H., Dichgans, J.: Schädeltraumen bei Kindern und Erwachsenen. *Med. Klin.* **72**, 739—743 (1977)
- Lang, G., Schuricht, G., Reichel, F.: Die Liquoruntersuchung unter besonderer Berücksichtigung der Liquorenzyme beim Schädel-Hirn-Trauma. *Zbl. Neurochir.* **35**, 215 (1974)
- Lorenzoni, E.: Das EEG im posttraumatischen Koma. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* **43**, 155—191 (1975)
- Merskey, H., Woodforde, J. M.: Psychiatric sequelae of minor head injury. *Brain* **95**, 521—528 (1972)
- Nordby, H. K., Tveit, B., Ruud, I.: Creatinkinase and lactic dehydrogenase in the cerebrospinal fluid in patients with head injuries. *Acta Neurochir.* **32**, 209—217 (1975)
- Nyström, S.: Slight head injury with severe sequelae — a problem of insurance medicine. *Scand. J. Rehabil. Med.* **4**, 73—76 (1972)
- Nyström, S., Schmidbauer, K.: Evaluation of the after-effects of minor head injury. *Läkartidningar* **70**, 4563 (1973)
- Oehmichen, M., Grüninger, A.: Parabioseversuche zur Herkunft der Fibroblasten im ZNS. Autoradiographische Untersuchungen am Granulationsgewebe nach Kieselsäureimplantation. *Virchows Arch. Abt. B Zellpath.* **13**, 351—356 (1973)
- Ortega-Suhrkamp, E., Faust, Cl., Schulte, P. W.: Psychische Spätschäden und vorzeitige Versagenszustände nach Hirntraumen im mittleren und höheren Lebensalter. *Akt. Geront.* **5**, 405—411 (1975)
- Peiffer, J., Schwarze, E. W.: Beitrag zur Enzymhistochemie der Liquor- und Leptomeningealzellen. *Nervenarzt* **42**, 267—269 (1971)
- Peters, G.: Über gedeckte Gehirnverletzungen (Rindenkontusionen) im Tierversuch. *Zbl. Neurochir.* **1—5**, 172—208 (1943)
- Ricker, G.: Die Entstehung der pathologisch-anatomischen Befunde nach Hirnerschütterungen in Abhängigkeit vom Gefäßsystem des Gehirns. *Virchows Arch. Path. Anat.* **226**, 180—212 (1919)
- Rehm, O.: Beiträge zur Kenntnis des Liquor cerebrospinalis. I. Zellformen. *Dtsch. Z. Nervenh.* **117—119**, 517—532 (1931)
- Sayk, J.: Zytologie der Cerebrospinalflüssigkeit. Jena: VEB Gustav Fischer 1960
- Sayk, J., Olischer, R.-M.: Der Liquorbefund bei Schädelhirntraumen unter besonderer Berücksichtigung des Liquorzellbildes. *Zbl. Neurochir.* **28**, 305—316 (1967)
- Seitz, H. D., Hirschauer, M., Metzel, E., Schrader, H., Zimmermann, W. E., Krainick, J. U., Mundinger, F.: Klinische und tierexperimentelle Untersuchungen zum Hirnstoffwechsel und zur Hirndurchblutung beim Schädelhirntrauma. *Neurochirurgia* **6**, 201—209 (1972)
- Schäfer, B.: Untersuchungen zur Frage der Brückenblutung als Todesursache bei Unfällen unter dem besonderen Aspekt der Überlebenszeit. Inaugural-Dissertation, Inst. f. Gerichtl. Med. Freiburg 1976
- Schneider, E., Hubach, H.: Das EEG der traumatischen Psychosen. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **183**, 600—627 (1962)

- Schwarze, E.-W.: Zytomorphologischer Vergleich der »kleinen und großen Rundzellen« des Liquor cerebrospinalis mit Lymphozyten des peripheren Blutes. Verh. Dtsch. Ges. Path. **57**, 262—268 (1973)
- Spatz, H.: Pathologische Anatomie der gedeckten Hirnverletzungen mit besonderer Berücksichtigung der Rindenkontusionen. Arch. Psych. Nervenkr. **105**, 80—83 (1936)
- Del Villar, J. L., Navarro, I. R., Ramos, G., Gonzales, M. J. F.: CPK del LCR en traumatismos de cráneo: su valor prognóstico. Rev. Clin. Espaň. **129**, 487—488 (1973)
- Wieczorek, V.: Liquorveränderungen bei Blutungen in den Subarachnoidalraum mit besonderer Berücksichtigung des Liquorzellbildes. Dtsch. Z. Nervenheilk. **186**, 87—94 (1964)
- Weitbrecht, W.-U., Noetzel, H.: Autoradiographische Untersuchungen bei wiederholter experimenteller Commissio cerebri. Arch. Psych. Nervenkr. **223**, 59—68 (1976)
- Wolff, H., Zerna, M.: Das Verhalten der Malatdehydrogenase und Lactatdehydrogenase im Liquor nach Schädelhirntrauma. Zbl. Chir. **18**, 701—705 (1965)

Eingegangen am 15. März 1978