XVII.

Aus dem Karolinen-Kinderspitale in Wien.

Zur Chemie der Cerebrospinalflüssigkeit.

Von

Dr. **Heinrich Lehndorff** und Dr. **Arnold Baumgarten.**

Unsere Kenntnisse über die Cerebrospinalflüssigkeit, mit der wir es bei unseren diagnostischen und therapeutischen Maassnahmen fast täglich zu thun haben, sind trotz zahlreicher Untersuchungen und einer schon beinahe unübersehbaren Litteratur, noch in vielfacher Hinsicht mangelhaft und speciell Befunde, welche über die Bedeutung und Stellung der Cerebrospinalflüssigkeit im allgemeinen Stoffwechsel Aufklärung bringen könnten, liegen nur in geringer Zahl vor. Wohl ist die bakteriologische Untersuchung der Lumbalpunkctionsflüssigkeit und das Studium der zelligen Elemente in derselben zu einem gewissen Abschluss gelangt und hat für die Diagnostik höchst werthvolle Beiträge geliefert. Im Gegensatze dazu bedürfen unsere Kenntnisse von den chemischen Bestandtheilen unter normalen und pathologischen Verhältnissen noch vielfach der Ergänzung und die darüber herrschenden Ansichten sind oft einander widersprechend. Es genügt darauf hinzuweisen, dass z. B. über die Art der Eiweisskörper, sowie über die quantitativen Mengenverhältnisse der einzelnen Eiweissfractionen im Liquor cerebrospinalis keine Uebereinstimmung besteht, dass die Frage nach der Art der reducirenden Substanz noch nicht einwandfrei gelöst ist und über das Vorkommen und Bedeutung der Extractivstoffe (Cholin etc.) nur einzelne, oft sich widersprechende Befunde vorliegen. Für die Klinik haben die chemischen Untersuchungen bisher nur wenig verwertbare Ergebnisse geliefert.

Es erschien uns daher aussichtsvoll, bei dem grossen Materiale, das uns im Kinderspitale zur Verfügung stand, systematische Untersuchungen über die Zusammensetzung der Cerebrospinalflüssigkeit bei verschiedenen Erkrankungen anzustellen.

Im Laufe der Untersuchungen hat sich ein Befund ergeben, der Gegenstand dieser Mittheilung sein soll¹⁾.

1) Vorläufige Mittheilung in der Gesellschaft für innere Medicin und Kinderheilkunde (Pädiatrische Section) am 14. 2. 1907.

Ausgehend von der Annahme, dass unter wechselnden Bedingungen auch die intermediären Producte in wechselnder Art und Menge im Liquor cerebrospinalis vorhanden sein dürften, untersuchten wir, ob für die physiologischen und jeweilig pathologischen Zustände charakteristische Stoffwechselproducte nachzuweisen wären. Wir lenkten hierbei unser Augenmerk zunächst auf die Oxysäuren, welche bekanntlich bei den mannigfachsten Stoffwechselstörungen eine wichtige Rolle spielen. Da unter ihnen der Milchsäure eine hervorragende Bedeutung zukommt, so wurde zunächst das Verhalten dieser Säure in der Cerebrospinalflüssigkeit untersucht.

Die Milchsäure ist bekanntlich im Organismus nur als rechtsdrehende Para- oder Fleischmilchsäure vorhanden. Die beiden anderen Aethylidenmilchsäuren, die optisch inactive Gährungsmilchsäure und die Linksmilchsäure kommen in den Organen nicht vor und haben kein physiologisch-chemisches Interesse. Ueber das Vorkommen der Paramilchsäure im menschlichen Organismus liegen zahlreiche Untersuchungen vor.

Sie bildet einen chemischen Bestandtheil des Blutes, der Galle, verschiedener Trans- und Exsudate; sie findet sich vorgebildet in den verschiedenen Organen, Muskeln, Milz, Lymphdrüsen, Thymus, tritt bei der Durchblutung derselben in vermehrter Menge auf, und ist regelmässig bei der Autolyse — hauptsächlich der Leber (Magnus-Levy) — nachzuweisen. Besonders ist hervorzuheben, dass sie Gruenhagen im Humor aqueus, der in seiner chemischen Zusammensetzung dem Liquor cerebrospinalis sehr nahe steht, gefunden hat, und dass sie Moriya bei der Analyse der Gehirnsubstanz als chemischen Bestandtheil derselben nachweisen konnte.

Im Harn ist sie unter normalen Verhältnissen niemals vorhanden. Vorübergehend findet sie sich bei sonst gesunden Menschen nach starken Muskelanstrengungen, forcirten Märschen etc. (P. Spiro, Colasanti und Moscatelli). Häufiger wurde ihr Auftreten unter pathologischen Zuständen verschiedenster Art beobachtet. So bei schweren Störungen der Leberfunction, Phosphorvergiftung, acuter gelber Leberatrophie (Minkowski, Schultzen und Riess), ferner bei allen Krankheiten, die mit hochgradigem Sauerstoffmangel einhergehen (Hoppe-Seyler, Saito und Katsuyama, Araki, Zillesen), bei den verschiedenartigsten Vergiftungen (Morphin, Cocain, Veratrin, Kohlenoxyd) (Araki, Münzer und Palma). In jüngster Zeit wurde sie von Glaessner im Harn von Personen, die längere Zeit hochgradiger Kältewirkung ausgesetzt waren, stets nachgewiesen. Ferner hat man bei den verschiedenartigsten Erkrankungen gelegentlich in dem kurz vor dem Tode entleerten Harn Milchsäure gefunden (Irisawa), eine Thatsache, die auch v. Noorden bestätigen konnte. Besonderes Interesse verdient ihr Nachweis im Harn des Epileptikers kurz nach dem Anfalle (Araki, Inouye und Saiki). Sie bildet auch einen constanten Befund im Harn eklamptischer Frauen (Zweifel, Füh und Lockemann), worauf Zweifel bekanntlich in jüngster Zeit eine neue Eklampsietheorie aufgebaut hat.

Ueber das Vorkommen von Milchsäure in der Cerebrospinalflüssigkeit liegen in der Literatur nur wenige Angaben vor. Gumprecht, der im Liquor cerebrospinalis eine Drainierungsflüssigkeit des

Centralnervensystems sieht, suchte nach chemischen Auswurfstoffen in derselben, um durch die Kenntniss dieser Aufklärung über die noch völlig unbekannten Stoffwechselvorgänge im Centralnervensystem zu gewinnen. Er konnte im Liquor neben Harnstoff und Cholin auch Milchsäure nachweisen. Füh und Lockemann haben auf Veranlassung von Zweifel vier Lumbalpunkctionsflüssigkeiten eklamptischer Frauen untersucht und jedesmal daselbst Milchsäure gefunden. Eine systematische Untersuchung von Cerebrospinalflüssigkeiten bei verschiedenen Erkrankungen lag bisher nicht vor.

Unsere Untersuchungen erstrecken sich auf Cerebrospinalflüssigkeiten von 30 Fällen. Die Flüssigkeiten wurden in bekannter Weise durch die Quincke'sche Lumbalpunktion gewonnen, und sofort durch qualitative Reactionen auf das Vorhandensein von Milchsäure geprüft.

Zum Nachweise derselben bedienten wir uns der Uffelmann'schen Reaction. In einigen Fällen verwendeten wir auch eine von Füh und Lockemann angegebene Modification, die darin besteht, dass die durch Schütteln mit Aether farblos gewordene Carbolsäure-Eisenchloridlösung auf Zusatz der zu prüfenden Flüssigkeit bei Vorhandensein geringster Milchsäuremengen zeisiggelb gefärbt wird. Da Zucker und Phosphate durch Entfärbung des Uffelmann'schen Reagens eine positive Milchsäurereaction vortäuschen können, bedienten wir uns in den allermeisten Fällen der Vorsicht, die Milchsäure durch Ausschütteln mit Aether zu isoliren und das Aetherextract zur Anstellung der Reaction zu verwenden, ferner suchten wir die Identität der Milchsäure durch die Abspaltung des Aldehyds und Ueberführung desselben in Jodoform festzustellen. Den sicheren Nachweis aber erbrachten wir durch die Darstellung der charakteristischen Zinklaktatkrystalle und durch die Analyse derselben. In mehreren Fällen wurde die Reindarstellung des Zinksalzes auch zur quantitativen Bestimmung der Milchsäure benützt.

Die nachfolgende Tabelle ergibt eine Uebersicht der untersuchten Fälle.

No.	Name. Alter	Krankheit	Milchsäurenachweis		Anmerkung
			Farb-reaction	Zink-lactat	
1.	O. Sz. 11 $\frac{1}{2}$ J.	Nephritis Urämie	positiv	— ¹⁾	Lumbalpunktion im ur- ämischen Anfälle.
2.	L. V. 8 Mon.	Meningitis tuberculosa	"	—	—
3.	A. Sch. 2 J.	Tetanie	"	—	Punction 2 Stunden nach leichtem eklamp- tischen Anfall.
4.	J. Eg. 6 J.	Scarlatina	"	—	Punction im urämischen Anfall.
5.	J. Hr. 4 J.	Nephritis, Urämie Meningitis tuberculosa	"	positiv	—
6.	E. P. 7 Mon.	Otitis media purul. ac.	negativ	negativ	Punction unmittelbar nach leicht. eklamp- tischen Anfall.
7.	K. F. 4 J.	Hydrocephalus chronicus	positiv	positiv 0,04 pCt.	hochgradiger Hydro- cephalus (nach der 70. Lumbalpunktion).

1) Nicht untersucht.

No.	Name, Alter	Krankheit	Milchsäurenachweis		Anmerkung
			Farb- reaction	Zink- lactat	
8.	E. Hf. 7½ J.	Scarlatina	negativ	negativ	schwerer septischer Scharlach.
9.	H. Km. 3 Mon.	Eclampsia infantum	positiv	positiv	e causa ignota (Encephalitis).
10.	E. Hb. 7½ J.	Meningitis cerebrospin. epid.	"	0,057 pCt.	bei wiederholten Punctionen untersucht.
11.	J. K. 3 J.	Meningitis tuberculosa	"	—	—
12.	M. Kl. 5 Mon.	Sepsis	"	positiv 0,033 pCt.	Diplokokkensepsis, vorübergehend cerebrale Symptome.
13.	A. W. 13½ J.	Meningitis cerebrospin. epid.	"	positiv 0,08 pCt.	bei wiederholten Punctionen untersucht, stets positiv.
14.	Th. L. 12 J.	Meningitis tuberculosa	"	—	desgl.
15.	J. Bg. 8½ J.	Meningitis tuberculosa	"	positiv	desgl.
16.	K. Fr. 12 J.	Meningitis tuberculosa	"	"	in verschiedenen Stadien der Meningitis untersucht, stets +.
17.	K. Fl. 1½ J.	Idiotie	" (Spuren)	—	häufig Convulsionen.
18.	H. Pl. 3½ J.	Sepsis	positiv	—	Diplokokkensepsis, Pneumonie, Empyem, Pericarditis, Harn ohne Befund.
19.	A. En. 3 Tage	Arteriitis umbilicalis	negativ	—	—
20.	J. V. 4¾ J.	Scarlatina	positiv	—	septischer Scharlach agonal punctirt.
21.	J. Ka. 4 J.	Meningitis tuberculosa	"	positiv 0,14 pCt.	in verschiedenen Stadien der Meningitis stets positiv.
22.	L. Ws. 3 J.	Meningitis tuberculosa	"	positiv	desgl.
23.	R. Ho. 11 J.	Meningitis cerebrospin. epid.	"	0,06 pCt.	—
24.	St. B. 7 J.	Meningitis tuberculosa incipiens	negativ	—	bei späteren Punctionen positiv.
25.	O. Rp. 6 Mon.	Meningitis tuberculosa	positiv	positiv	—
26.	G. Wo. 10 Mon.	Encephalomalacia	"	"	nach marantischer Thrombose. Cerebrospinalflüssigkeit gelb gefärbt.
27.	L. Kw. 1 J.	Eclampsia	"	—	—
28.	Chr. O. 8 Mon.	Rachitis	negativ	—	leichter Hydrocephalus, sonst normal.
29.	A. Wr. 7 J.	Typhus abdominalis	positiv	—	2. Krankheitswoche.
30.	F. Z. 3 J.	Sepsis	"	—	Empyem, Streptokokken.

Als Resultat unserer Untersuchungen ergibt sich, dass Milchsäure in der weitaus überwiegenden Zahl aller Fälle in der Cerebrospinalflüssigkeit nachweisbar ist. Unter dreissig

untersuchten Fällen waren sechs, bei welchen Milchsäure fehlte oder nur in äussersten Spuren vorhanden war. Die negativen Fälle waren: ein drei Tage altes Kind (No. 19), bei dem die Obduction Sepsis, vom Nabel ausgehend, nachwies, ohne pathologischen Gehirnbefund; ferner ein sieben Monate alter Säugling (No. 28), der ausser einem rachitischen Hydrocephalus leichten Grades keinen pathologischen Befund, speciell keine zerebralen Störungen aufwies. Drittens ein schwerer Scharlach mit Cyanose und Benommenheit des Sensoriums bei einem 7 $\frac{1}{2}$ Jahre alten Knaben (No. 8). Bei diesen drei Kindern war keine Erkrankung des Centralnervensystems nachweisbar; bei den beiden folgenden lag eine functionelle oder anatomische Läsion des Centralnervensystemes vor. Der eine war ein 7 Monate altes Kind (No. 6), bei dem eine Otitis media purulenta mit einem eklamptischen Anfalle einsetzte; die unmittelbar darnach entleerte Spinalflüssigkeit enthielt keine Milchsäure. Sie fehlte auch bei einem 7 Jahre alten Mädchen (No. 24), das sich im allerfrühesten Stadium einer Meningitis tuberculosa befand; im weiteren Verlaufe der Erkrankung gewonnene Punctionsflüssigkeiten enthielten reichlich Milchsäure. Aeusserste Spuren fanden sich schliesslich bei einem 1 $\frac{1}{2}$ jährigen Idioten (No. 17), der einige Zeit vorher gehäufte eklamptische Anfälle überstanden hatte.

Da uns Cerebrospinalflüssigkeiten von absolut gesunden Individuen nicht zur Verfügung standen, kann die Frage vorläufig nicht entschieden werden, ob die Milchsäure unter physiologischen Verhältnissen in der Cerebrospinalflüssigkeit vorhanden ist, oder einen pathologischen Bestandtheil derselben bildet. Schlüsse aus agonal oder postmortal gewonnenem Materiale zu ziehen, ist aus wohlbegründeten theoretischen Bedenken nicht zulässig.

Was nun unsere (24) positiven Fälle anbelangt, so betrafen dieselben zur Hälfte Meningitiden (9 tuberculöse und 3 epidemische), ferner einen chronischen Hydrocephalus und eine ausgedehnte Erweichung des Gehirns im Anschlusse an eine Thrombose (No. 26). An diese Fälle mit anatomischer Schädigung der Hirnsubstanz schliessen sich die positiven Milchsäurebefunde bei functionellen Störungen, (2 Urämien, 3 Eklampsien) an. Bei den Fällen, wo anscheinend keine cerebrale Erkrankung vorlag, ein Typhus, drei Fälle von Sepsis, waren deutliche Zeichen von Hirndruck vorhanden.

Nach unseren bisherigen Erfahrungen ist der Nachweis von Milchsäure in der Cerebrospinalflüssigkeit kein diagnostisch verwerthbares Symptom. Immerhin aber hat es nach unseren Beobachtungen den Anschein, als ob sie sich besonders reichlich bei den entzündlichen Veränderungen der Gehirnhäute vorfände.

Solche quantitative Unterschiede haben aber für die Klinik wenig Bedeutung, da die Reindarstellung des Zinklaktats zu Wägungszwecken viel zu langwierig ist und aus Farbdifferenzen bei der Uffelmann'schen Reaction Schlüsse auf die Menge der vorhandenen Milchsäure zu ziehen, wohl nicht zulässig ist. Wir müssen uns daher vorherhand begnügen, auf die Häufigkeit des Befundes von Milchsäure in der Cerebrospinalflüssigkeit hingewiesen zu haben.

Literatur.

- Magnus-Levy, Beitr. z. chem. Physiol. u. Path. Bd. 2.
Gruenhagen, Arch. f. d. ges. Physiolog. Bd. 43.
Moriya, Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 43.
P. Spiro, Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 1.
Colosanti u. Moscatelli, citirt nach Glaessner.
Minkowski, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 21 u. 31.
Schultzen u. Riess, Charité-Annalen. Bd. 15.
Hoppe-Seyler, Festschrift für Virchow.
Araki, Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 16, 17, 19.
Saito u. Katsuyama, Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 32.
Zillesen, Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 15.
Münzer u. Palma, Pr. Zeitschr. f. Heilkunde. Bd. 15.
Glaessner, Wien. Klin. Wochenschr. 1906. No. 30.
Irisawa, Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 17.
v. Noorden, Lehrb. d. Pathologie des Stoffwechsels.
Inouye u. Saiki, Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 37.
Zweifel, Arch. f. Gynäk. Bd. 72 u. 76 u. Münch. med. Wochenschr. 1906. No. 7.
Füth u. Lockemann, Centralbl. f. Gynäk. 1906. No. 2.
Lockemann, Münch. med. Wochenschr. 1906. No. 7.
Gumprecht, Verh. d. 18. Congr. f. inn. Medicin. 1900.