

Der Phosphorsäuregehalt der Cerebrospinalflüssigkeit bei verschiedenen, insbesondere Nervenkrankheiten.

Von

Dr. **J. Donath**, Universitätsdozent,
Ordinarius der Nervenabteilung am St. Stephan-Spital in Budapest.

(Der Redaktion zugegangen am 28. Mai 1904.)

In meiner voriges Jahr erschienenen Arbeit¹⁾ habe ich nachgewiesen, daß das Cholin in der Cerebrospinalflüssigkeit nicht nur bei solchen organischen Nervenkrankheiten gefunden wird, welche mit einem raschen Zerfall von Nervengeweben einhergehen, sondern daß es auch bei Epilepsie vorkommt und als ein die Hirnrinde reizendes Gift bei der Auslösung des Krampfanfalles höchst wahrscheinlich eine bedeutsame Rolle spielt. Da dieses Cholin offenbar aus dem Zerfall des Lecithins hervorgeht, so schien es mir nicht ohne Interesse zu sein, nachzusehen, ob parallel mit dem Cholin und aus derselben Quelle stammend nicht auch eine Anreicherung an Phosphorsäure nachzuweisen wäre. Es interessierte also hier die nicht an Eiweiß gebundene Phosphorsäure. Allerdings ist der Eiweißgehalt der Cerebrospinalflüssigkeit unter normalen Verhältnissen ein geringer: 0,2—0,5⁰/₁₀₀; in ähnlichen Grenzen bewegt sich derselbe im allgemeinen bei nicht entzündlichen Zuständen des Zentralnervensystems, sowie dort, wo keine Stauung des Liquors, etwa durch Hirngeschwulst bedingt, stattfindet.²⁾ Unter den

¹⁾ Das Vorkommen und die Bedeutung des Cholins in der Cerebrospinalflüssigkeit bei Epilepsie und organischen Erkrankungen des Nervensystems, nebst weiteren Beiträgen zur Chemie derselben, Diese Zeitschrift, Bd. XXXIX.

²⁾ Vergl. Rieken (Über Lumbalpunktion, Deutsches Archiv für klin. Med., Bd. 56), der bei Tumor cerebri 2,17⁰/₁₀₀ Eiweiß (nach Esbach) fand, ferner Lichtheim (Sitzungsberichte, Deutsche med. Wochenschr.,

hier zur Phosphorsäurebestimmung herangezogenen 30 Fällen von Lumbalpunktion war in 29 Fällen die entnommene Cerebrospinalflüssigkeit überhaupt so eiweißarm, daß nach dem Ansäuern mit Essigsäure und Aufkochen nicht nur kein Niederschlag, sondern überhaupt keine Opaleszenz erfolgte. In solchen Fällen wurde überhaupt von einer Filtration abgesehen.

Hierher gehörige Phosphorsäureuntersuchungen sind in der Literatur überhaupt sehr spärlich verzeichnet. Nawratzki¹⁾ fand unter den anorganischen Bestandteilen der Cerebrospinalflüssigkeit von Kalb und Pferd qualitativ Phosphorsäure; ich (l. c.) fand sie beim Menschen in den nebenbei darauf untersuchten Fällen (mittels salpetersauren Ammonmolybdat) konstant. Panzer²⁾ gab die qualitative Analyse der Cerebrospinalflüssigkeit von zwei ausgetragenen Kindern, deren Hydrocephalus intra partum punktiert wurde; er fand in dem einen Falle 0,0051% P_2O_5 ; Jaksch³⁾ gibt in seinem Lehrbuche für normalen Liquor 0,01—0,02% an.

Zu meinen Phosphorsäurebestimmungen diente die elegante Neumannsche Methode, welche von diesem Autor schon im Jahre 1899 veröffentlicht und inzwischen wieder eingehender erörtert wurde.⁴⁾ Sie ist eine wesentliche Verbesserung der seit

1893, Nr. 46 u. 47), der als annähernde Werte bei Meningitis tuberculosa bis 1,6, ja sogar 2,4(?)‰, bei Hirngeschwülsten von Spuren bis 0,8‰, bei Hirnabszess 0,7‰ und bei akuter Myelitis 1,0‰ Eiweiß angibt. Lenhartz (Münchener med. Wochenschr., 1896, Nr. 8—9) sah den Eiweißgehalt bei Entzündungen bis zu 9‰ steigen, Schäfer (Über das Verhalten der Cerebrospinalflüssigkeit bei Dementia paralytica und einigen anderen Formen des Schwachsinn, Allg. Zeitschr. f. Psychiatrie, Bd. 59) bestimmt denselben bei Dementia paralytica und epileptica zu 0,3—0,5‰.

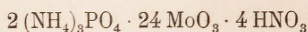
¹⁾ E. Nawratzki, Zur Kenntnis der Cerebrospinalflüssigkeit, Diese Zeitschrift, Bd. XXIII.

²⁾ Th. Panzer, Zur Kenntnis der Cerebrospinalflüssigkeit, Wiener klin. Wochenschr., 1899, Nr. 31.

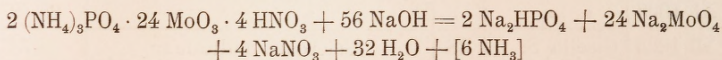
³⁾ R. v. Jaksch, Klinische Diagnostik innerer Krankheiten, 5. Aufl., S. 567.

⁴⁾ Albert Neumann, Archiv f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abteil., 1900; ferner: Einfache Veraschungsmethode (Säuregemisch-Veraschung) und vereinfachte Bestimmung von Eisen, Phosphorsäure usw., Diese Zeitschrift, Bd. XXXVII.

1887 von Thilo, Handy, H. Pemberton jun., Hundeshagen gemachten Versuche, die Phosphorsäure in dem gelben Niederschlage von phosphormolybdänsaurem Ammon alkalimetrisch zu bestimmen. Während nun die letzteren Autoren sich damit begnügten, den gelben Niederschlag in Kalilauge von bekanntem Titer zu lösen und den Alkaliüberschuß mittels äquivalenter Säure zurückzutitrieren, entfernt Neumann nach dem Lösen des Niederschlages in überschüssiger Natronlauge das Ammoniak durch Kochen. Es wird dadurch der Hauptfehler der früheren Methode vermieden, daß wegen der Gegenwart des Ammoniaks der Farbenumschlag des Phenolphthaleins ein langsamer und undeutlicher wird und so der Übergang des gesättigten Alkaliphosphates in das Dinatriumhydrophosphat nicht sofort beobachtet werden kann. Lakmus ist hier wegen der amphoteren Reaktion des Zweidrittelphosphates unbrauchbar, dagegen zeigt das Phenolphthalein das interessante Verhalten, durch das gesättigte Phosphat wie durch ein Alkali gerötet zu werden, während das Dinatriumhydrophosphat auf dasselbe wie eine Säure wirkt. Da der gelbe Niederschlag von phosphormolybdänsaurem Ammoniak die Zusammensetzung



hat und nach der Gleichung:



zerlegt wird, so besteht das günstige Verhältnis, daß erst auf 56 Mol. NaOH 1 Mol. P_2O_5 kommt, mithin 1 ccm in Bindung getretener $\frac{n}{2}$ NaOH 1,268 mg P_2O_5 entspricht. Entfernt man nun nach Zusatz etwas überschüssiger Halbnormalnatronlauge durch Kochen das Ammoniak, dann erfolgt auf Zurücktitrieren mit Halbnormalschwefelsäure sehr prompt die Entfärbung des Phenolphthaleins.

Die Verlässlichkeit der Neumannschen Methode prüfte ich an einer Lösung von gewöhnlichem kristallisiertem Natriumphosphat von ungefähr 1% Gehalt. Je 10 ccm derselben gaben in 4 Analysen 0,0232, 0,02337, 0,02351 und 0,02439 g P_2O_5 .

Phosphorsäuregehalt der Cerebrospinalflüssigkeit

Lau- fende Num- mer	Datum der Lumbal- punktion	Name	Alter	Diagnose	Menge der zur P ₂ O ₅ -Be- stimmung verwendeten	
					ursprüng- lichen Flüssigkeit in g	eingedampft ten und ein- geäscherten Flüssigkeit in g
1	15. I 1904	Frau Joh. Sz.	39	Anaemia	15,80	11,32
2	15. III 1904	Julie S.	40	Anaemia, Gastritis chronica	14,10	—
3	24. II 1904	Julie H.	37	Neurasthenia, Cephalalgia	2,77	—
4	16. II 1904	Alexander K.	26	Neurasthenia	10,02	—
5	11. XII 1903	Josef F.	16	Epilepsia genuina	8,62	—
6	4. I 1904	Karl K.	45	» »	14,96	—
7	16. XII 1903	Marie V.	18	» (traumatica ?)	18,07	—
8	29. II 1904	» »	»	» —	15,60	10,00
9	19. XII 1903	Frau Joh. D.	50	» (cum dementia)	2,85	—
10	8. III 1904	Siegmond G.	20	» genuina	13,80	13,20
11	14. III 1904	Fanny G.	19	» »	13,73	—
12	18. III 1904	Therese S.	30	Hysteria	10,02	—
13	22. I 1904	Johann G.	23	Melancholia (hysterica)	17,77	15,82
14	26. I 1904	Anna B.	42	Hysteria (Cysta interligam. ovarii)	10,88	—
15	10. II 1904	Hermine K.	15	Melancholia, Tuberculosis pulm.	6,10	—
16	23. X 1903	Josef S.	3	Hydrocephalus chronicus	15,03	—
17	26. XI 1903	» »	»	» »	26,49	—
18	19. XII 1903	Gisella S.	26	Sclerosis multiplex	34,79	—
19	28. I 1904	Gisella B.	34	» »	20,60	21,60
20	10. XI 1903	Frau Karl Cs.	34	Tumor cerebri	6,20	—
21	9. III 1904	Adam H.	43	» »	11,77	9,00
22	30. X 1903	Johann H.	32	Tabes dorsalis	20 ccm ¹⁾	—
23	19. XI 1903	» »	»	» »	12,06	—
24	11. I 1904	» »	»	» »	16,80	14,66
25	4. XI 1903	Alexander P.	32	» »	7,72	—
26	16. XII 1903	» »	»	» »	2,92	—
27	31. X 1903	Stephan S. N.	51	» »	20 ccm ¹⁾	—
28	28. XI 1903	Karl F.	53	Tabo-paralysis	19,74	—
29	4. XII 1903	Karl G.	52	Paralysis progressiva	8,43	—
30	15. XII 1903	Josef H.	39	» »	13,26	—

¹⁾ In diesem Falle wurde nur das Volumen der Flüssigkeit bestimmt.

bei verschiedenen (besonders Nerven-)Krankheiten.

P ₂ O ₅ in % bestimmt aus der		P ₂ O ₅ in % bei den einzelnen Krankheitsformen			Aussehen der Flüssigkeit und Verhalten beim Erhitzen mit Essigsäure (Kochprobe)
ursprüng- lichen Flüssigkeit	Asche	Maximum	Minimum	Mittel- wert	
0,0060	0,0080	0,0070	0,0064	0,0067	Farblos, wasserklar; Kochprobe negativ
0,0064	—				» » » »
0,0278	—	0,0278	0,0028	0,0153	Schwach rosaroth; » »
0,0028	—				Farblos, wasserklar; » »
0,0209	—	0,0209	0,0036	0,0086	» » » »
0,0036	—				» » » »
0,0079	—				» » » »
0,0046	0,0053				» » » »
0,0098	—				Etwas gelblich und trüb, von dem geringen Blut- sediment wurde abgossen; Kochprobe negativ
0,0066	0,0059				Farblos, wasserklar; Kochprobe negativ
0,0066	—	0,0093	0,0065	0,0076	Etwas rosarot, von dem geringen Blutsediment wurde abgossen; Kochprobe negativ
0,0065	—				Farblos, wasserklar; Kochprobe negativ
0,0080	0,0105	0,0070	—	0,0026	» » » »
0,0026	—				Die farblose Flüssigkeit wurde von dem geringen Blutsediment abgossen; Kochprobe negativ
0,0116	—	0,0116	0,0082	0,0100	Farblos, wasserklar; Kochprobe negativ
0,0082	—				» » » »
0,0045	—	0,0051	0,0045	0,0048	» » » »
0,0049	0,0053				» » » »
0,0286	—	0,0286	0,0068	0,0177	» » » »
0,0065	0,0072				Etwas gelblich; » »
0,0152	—	0,0426	0,0046	0,0203	Farblos, bei der Kochprobe Opalisation und Niederschlag
0,0327	—				Schwach gelblich; Kochprobe negativ
0,0042	0,0049				Farblos, wasserklar; » »
0,0426	—				» » » »
0,0095	—	0,0508	0,0052	0,0219	» » » »
0,0170	—				» » bei der Kochprobe schwache Opalisation
0,0097	—	0,0508	0,0052	0,0219	» » bei der Kochprobe Niederschlag
0,0508	—				» » bei der Kochprobe schwache Opalisation
0,0052	—	» » » »			

Da es sich hier meist um klare Flüssigkeiten handelte, so wurde nach dem Ansäuern mit Essigsäure, Aufkochen und eventuellen Filtrieren in dieser Flüssigkeit direkt der Niederschlag von phosphormolybdänsaurem Ammon erzeugt. In den wenigen Fällen, wo sich eine Spur von roten Blutkörperchen sedimentiert hatte, wurde vorher davon abgegossen. Nichtsdestoweniger wurde zur Kontrolle in 7 Fällen die nahezu gleiche Flüssigkeitsmenge eingedampft, eingeäschert und auch in der Asche die Phosphorsäure bestimmt.

Die Lumbalpunktion wurde, wie bei meinen früheren Untersuchungen, stets nur zu diagnostischen oder therapeutischen Zwecken vorgenommen.

Die Phosphorsäurebestimmungen wurden ausgeführt in 2 Fällen von Anämie (der eine kompliziert mit chronischer Gastritis), in 2 Fällen von Neurasthenie (der eine mit den Erscheinungen von Cephalgie), in 7 Fällen von genuiner Epilepsie (der eine möglicherweise traumatischen Ursprunges, der andere hatte zu Demenz geführt), in 3 Fällen von Hysterie (der eine mit melancholischen Erscheinungen, der andere mit einer interligamentösen Ovarialcyste kompliziert), in 1 Falle von Lungentuberkulose (gleichfalls mit Melancholie einhergehend), in je 2 Fällen von chronischem Hydrocephalus, multipler Sclerose und Hirntumor, in 6 Fällen von Tabes dorsalis und 3 Fällen von progr. Paralyse.

Aus vorstehender Tabelle geht hervor, daß

1. die Werte für P_2O_5 bei den verschiedenen hier untersuchten Krankheitsformen sich zwischen 0,026 (Melancholie) und 0,508^{0/00} (Tabo-paralysis) bewegen;

2. die höchsten Mittelwerte sich bei Tumor cerebri (0,177), Tabes dorsalis (0,203) und Paralysis progressiva (0,219^{0/00}) zeigen;

3. die Mittelwerte für Epilepsie keine entschiedene Erhöhung erkennen lassen, gegenüber anderen Neurosen (Neurasthenie, Hysterie, Melancholie) oder solchen Nervenkrankheiten, welche mit keinem raschen Zerfall von Nervengewebe einhergehen (Sclerosis multiplex, Hydroceph. chron.) oder anderen Erkrankungen (Anämie);

4. die Bestimmung der Phosphorsäure aus der Asche meist (unter 7 Bestimmungen 6mal) einen etwas höheren Wert als die direkte Bestimmung aus der ursprünglichen Flüssigkeit ergab.

Nimmt man den Phosphorgehalt der Eiweißkörper zu 0,42—0,85⁰/₁₀₀ P an, so würde beim normalen Liquor cerebrospinalis dem Eiweißgehalt von 0,2—0,5⁰/₁₀₀ 0,00192—0,00975 P₂O₅ p. M. entsprechen. Diesen Gehalt an P₂O₅ müßte man den hier gefundenen Werten bei den nicht entzündlichen Krankheiten bezw. chron. Hydrocephalus hinzuaddieren, um die Gesamtphosphorsäure zu erhalten. Bei Tumor cerebri mit 0,4—0,7⁰/₁₀₀ Eiweiß würde das Plus an P₂O₅ 0,00168—0,0864, bei Paralysis progressiva mit 0,3—3,5⁰/₁₀₀ Eiweißgehalt 0,00288 bis 0,06825⁰/₁₀₀ betragen.

Als besonders bemerkenswert will ich die hier gefundenen höchsten Durchschnittswerte bei Tumor cerebri, Tabes dorsalis und progressiver Paralyse hervorheben, also gerade bei jenen Erkrankungen, welche mit einem rascheren Untergehen von Nervengewebe einhergehen. Dieselben Krankheiten zeigen aber auch, wie schon eingangs erwähnt, einen erhöhten Eiweißgehalt der Cerebrospinalflüssigkeit.¹⁾ Der erhöhte Eiweißgehalt verriet sich in meinen Fällen von Tabes dorsalis und progressiver Paralyse²⁾ meist schon bei der Kochprobe.

¹⁾ Kürzlich auch von E. Siemerling bestätigt (Über den Wert der Untersuchung des Liquor cerebrospin. für die Diagnose der Nerven- und Geisteskrankheiten, Berl. klin. Wochenschr. 1904, Nr. 21).

²⁾ Widal, Sicard und Ravaut, sowie G. Guillain und V. Parent (Revue neurologique, 1903) fanden, daß die Cerebrospinalflüssigkeit bei progressiver Paralyse und bei meningitischen Prozessen überhaupt außer dem normalerweise vorkommenden Globulin (fällbar durch gesättigte MgSO₄-Lösung) auch Serumalbumin enthält (nach dem Filtrieren des Globulinniederschlags durch Erhitzen gerinnbar). Auch sie fanden, daß dann die Gesamtmenge der Eiweißkörper vermehrt ist. Demnach würde der Liquor bei progressiver Paralyse außer dem vermehrten Eiweißgehalt und dem Auftreten von Serumalbumin nach obigem auch durch Vermehrung der Phosphorsäure gekennzeichnet sein. Allerdings konnte Nissl (Die Bedeutung der Lumbalpunktion für die Psychiatrie, Zentralblatt für Nervenheilkunde und Psychiatrie, 1904, 15. April), der mit dem empfind-

Bei diesen chemischen Arbeiten wurde ich von den Herren Dr. Ludwig Singer und Géza Requinnyi unterstützt, denen ich hier meinen besten Dank auspreche.

licheren Reagens des gesättigten Ammonsulfats gearbeitet hat, eine solche Verschiedenheit der Eiweißkörper weder in normalen noch pathologischen Cerebrospinalflüssigkeiten finden. Doch bestätigt auch er die Zunahme der Eiweißkörper.
