

Vergleichende Studien über Cerebrospinalflüssigkeit bei Geisteskrankheiten. II. Stickstoff. Quantitative Bestimmung von kleinen Mengen Stickstoff.

Von

Dr. R. V. Stanford.

Research Chemist, Cardiff City Mental Hospital, England.

(Der Redaktion zugegangen am 12. Juni 1913.)

In Fortsetzung dieser Untersuchung habe ich es versucht, Methoden auszuarbeiten, die die quantitative Bestimmung der Bestandteile der Cerebrospinalflüssigkeit ermöglichen würden. Bisher liegen nur rein qualitative Proben vor, deren Gelingen auch in vielen Fällen von den Einzelheiten der angewandten Technik abhängt.¹⁾ Bei quantitativen Versuchen kommt vor allem in Betracht, daß die Bestimmungen mit sehr kleinen Substanzmengen ausgeführt werden müssen, und deswegen lassen sich die kolorimetrischen Prozesse nicht vermeiden.

Die Methode, die ich bei der Bestimmung des Stickstoffs der Cerebrospinalflüssigkeit gebraucht habe, ist auf einer Vereinigung der Kjeldahlschen und Nesslerischen Verfahren begründet. Sie ist sehr einfach als regelmäßige Bestimmung auszuführen und sie gestattet, den Gesamtstickstoff in 1 ccm der Flüssigkeit mit einer Genauigkeit von 1—2% zu ermitteln. Der Stickstoff der stickstoffhaltigen Verbindungen der Flüssigkeit wird nach Kjeldahl in Ammoniak übergeführt; dieser wird dann nicht durch Titrieren,²⁾ sondern kolorimetrisch nach Nessler bestimmt, wobei die gewöhnliche Wasseranalysemethode möglichst nachgeahmt wird.

¹⁾ Vgl. z. B. die zahlreichen Modifikationen der Proteinproben und der Wassermannschen Reaktion.

²⁾ Das Titrieren mit sehr verdünnten Lösungen ist nicht mehr exakt.

Nachdem ich diesen Prozeß schon einige Zeit im Gebrauch hatte, ersah ich aus einem Referat,¹⁾ daß eine anscheinend nach demselben Prinzip gebildete Methode schon von Folin vorgeschlagen worden war, obgleich das experimentelle Verfahren nicht dasselbe ist. Da die Abhandlung im Original mir nicht zugänglich ist, so weiß ich vorläufig nichts Näheres darüber.

Methode. Das Verfahren läßt sich in drei Stufen einteilen: 1. Überführung des Gesamtstickstoffs in Ammoniak, 2. Überführung des Ammoniaks in die Form einer reinen wässerigen Lösung, 3. kolorimetrische Bestimmung des Ammoniaks in dieser Lösung mittels Nesslerischer Lösung.

Kjeldahl-Prozeß. Das Abmessen der Cerebrospinalflüssigkeit geschieht durch eine genaue 1 ccm-Pipette.²⁾ Die Cerebrospinalflüssigkeit (1 ccm) wird in einem Jenaer Kjeldahl-Kolben mit 10 ccm rauchender Schwefelsäure³⁾ (Kahlbaum $\cdot 7\%$ SO_3) 2 Stunden lang fast bis zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten setzt man 100 ccm ammoniakfreies Wasser vorsichtig hinzu und nachher unter Eiskühlung 100 ccm einer 20%igen Natriumhydroxydlösung in kleinen Portionen. Die stark alkalische Lösung wird dann destilliert.

Vorbereitung zur Destillation. Der Destillationsapparat besteht aus einem Jenaer Destillierkolben von 1 l Inhalt und einem wirksamen Kühler. Die Verbindung zwischen den beiden, sowie der Verschuß des Kolbenhalses, wird durch Gummipfropfen gemacht, die vorsichtig mit Stanniol umwickelt werden. Auf diese Pfropfen ist besonders zu achten, da sie leicht stickstoffhaltige Substanzen abgeben können, die in die Flüssigkeit gelangen und bei der Destillation Ammoniak liefern. Es ist empfehlenswert, die Pfropfen jede Woche zu reinigen

¹⁾ Folin und Farmer, Journ. Chem. Soc. (Abstracts), Bd. 102. II, 702 (1912).

²⁾ Im Laboratorium hergestellt und durch Wägen nach den Normen von Ostwald (Ostwald-Luther, Physikalisch-chemische Messungen, 169) geeicht. Die Genauigkeit dieser Pipetten wird durch Wägung kontrolliert und beträgt $\frac{1}{2000}$ bis $\frac{1}{500}$ je nach dem Reinheitsgrad.

³⁾ Über Korrektionsfaktor für den Stickstoffgehalt der Schwefelsäure siehe weiter unten.

und mit neuem Stanniol zu umwickeln. Kolben und Kühler werden vor dem Gebrauch mit Chromsäure und ammoniakfreiem Wasser sorgfältig gereinigt.

Am Tage der Ausführung der Bestimmung werden 750 ccm ammoniakfreies Wasser, 1 g reines, frischgeglühtes Natriumcarbonat und 2 Stücke frischgeglühtes poröses Porzellan in den Kolben eingeführt. Darauf werden 200 ccm abdestilliert. Ohne das Destillieren zu unterbrechen, sammelt man die nächsten 50 ccm in einem reinen Nesslerglas und probiert sie mit dem Nesslerischen Reagens. Wenn nur Spuren von einer gelben Färbung erscheinen, so muß man die Reinigung des Apparates, insbesondere der Gummipfropfen, wiederholen und den ganzen Prozeß noch einmal durchführen. Entsteht keine Färbung, so ist der Apparat zur Destillation des Ammoniaks fertig.

Destillation. Die oben beschriebene, alkalische Lösung wird in den Kolben (der noch viel Wasser enthält) eingegossen, so daß das Gesamtvolumen der Flüssigkeit mindestens 600 ccm beträgt. Zu gleicher Zeit setzt man noch ein Stück geglühtes Porzellan zu. Man destilliert langsam und sammelt das Destillat in Nesslergläsern in drei Fraktionen: 1. eine Fraktion von 100 ccm, 2. eine Fraktion von 50 ccm, 3. eine Fraktion von 50 ccm.

Kolorimetrische Bestimmung. Die kolorimetrische Bestimmung geschieht wie in der Wasseranalyse mit Hilfe einer Normallösung von Ammonchlorid. Man löst 3,15 g Ammonchlorid in Wasser und bringt auf 1 l: die Normallösung besteht aus 10 ccm dieser Lösung auf 1 l verdünnt. Die verdünnte Lösung enthält also 0,01 mg NH_3 pro Kubikzentimeter.¹⁾

¹⁾ Ich habe meine Versuche mit dieser Normallösung angefangen, weil sie für die Wasseranalyse in dieser Konzentration angewandt wird. Die Analysenresultate aber werden nicht in $\text{mg}/100$ Ammoniak, sondern in $\text{mg}/100$ Gesamtstickstoff ausgedrückt. Dies geschieht durch Multiplizieren mit dem Faktor $\frac{14,01}{17,03}$ oder 0,823. Da ich mich an den Gebrauch dieser Normallösung gewöhnt habe, so habe ich es vorgezogen, die Umrechnung zu machen, anstatt mit einer neuen, 1 $\text{mg}/100$ Stickstoff pro Kubikzentimeter enthaltenden Normallösung wieder aufs neue anzufangen. Außerdem wäre diese etwas konzentriertere Lösung beim Vergleichen nicht so bequem.

Beim Gebrauch der üblichen Nesslergläser gelingt der Vergleich am besten, wenn die Konzentration der zu vergleichenden Flüssigkeiten in der Nähe von 0,01—0,03 mg pro 50 ccm gewählt wird. Wie weiter unten gezeigt wird, entspricht dem Gesamtstickstoffgehalte der Cerebrospinalflüssigkeit 15 bis 50 Hundertstelmilligrammen Ammoniak pro Kubikzentimeter. Wenn die Destillation nicht zu rasch ausgeführt wird, so befindet sich dieses Ammoniak hauptsächlich in der ersten Fraktion von 100 ccm. Die zweite Fraktion (50 ccm) enthält gewöhnlich 0,01—0,03 mg NH_3 und die dritte Fraktion 0,00 bis 0,05 mg NH_3 .

Dementsprechend verfährt man so, daß man zuerst Nesslergläser mit 1 ccm, 1,5 ccm, 2,0 ccm, 2,5 ccm usw. der verdünnten Ammonchloridlösung in je 50 ccm Wasser auf weißes Papier stellt. Daneben kommt auch die oben erwähnte dritte Fraktion. Unter Umrühren setzt man dann jedem Zylinder 2 ccm Nesslersche Lösung hinzu. Falls die dritte Fraktion einen Ammoniakgehalt von mehr als 0,05 mg zeigt, so destilliert man noch eine vierte Fraktion ab. Wenn diese auch noch Ammoniak enthält, so ist der Zustand der Gummipfropfen usw. zu beachten und den ganzen Versuch muß man eventuell wiederholen.

Wie gesagt ist die Hauptmenge des Ammoniaks in der ersten Fraktion und infolgedessen nimmt man einen aliquoten Teil davon (5—10 ccm) mittels einer Pipette ab, verdünnt auf 50 ccm in einem Nesslerglas, setzt 2 ccm Reagens zu und vergleicht die entstandene Färbung mit denen der Normallösung.

Beispiel. Das folgende Versuchsprotokoll kann als Beispiel der Ausführung der Methode dienen.

1 ccm der Cerebrospinalflüssigkeit wurde mit 10 ccm Schwefelsäure (7% SO_3) 2 Stunden lang fast bis zum Sieden erhitzt. Nach Zusatz von Wasser und Alkali wurde das Reaktionsprodukt nach obiger Vorschrift destilliert und die folgenden Fraktionen erhalten:

I. Fraktion (100 ccm). 10 ccm auf 50 ccm verdünnt gaben gleiche Färbung wie 2,6 ccm der Ammoniaklösung (ebenfalls

auf 50 ccm verdünnt), also Ammoniakgehalt der ganzen Fraktion $2,6 \times 10$ Hundertstelmilligrammen.

II. Fraktion (50 ccm) gab dieselbe Farbe wie 2,3 ccm Ammoniaklösung in 50 ccm Wasser.

III. Fraktion (50 ccm) gab keine meßbare Färbung.

Der Ammoniakgehalt der Schwefelsäure (siehe unten) betrug 2,4 Hundertstelmilligrammen pro 10 ccm.

1 ccm dieser Cerebrospinalflüssigkeit liefert also $2,6 \times 10 + 2,3 - 2,4 = 25,9$ mg/100 NH_3 , oder **21,4** mg/100 N.

Ein zweiter Versuch mit derselben Cerebrospinalflüssigkeit in gleicher Weise ausgeführt ergab einen Stickstoffgehalt von **21,6** mg/100.

Versuchsfehler. Wie ersichtlich ist die Übereinstimmung sehr gut. Im allgemeinen kommen bei Doppelanalysen Unterschiede von mehr als 1,0 mg/100 nie vor, was bei der sehr kleinen Substanzmenge und rascher Arbeitsweise auffallend ist. Nötigenfalls könnte man das Verfahren leicht weiter verfeinern; dies hätte aber für diese Untersuchung keinen Zweck.

Stickstoffgehalt der Reagenzien. Wie bei der gewöhnlichen Kjeldahl-Bestimmung muß man sich durch Blindversuche überzeugen, daß die angewandten Materialien stickstofffrei sind. Da es sich aber um die Bestimmung von Stickstoffmengen handelt, die bei dem Kjeldahl-Prozesse nicht nachweisbar sind, so ist die strengste Kontrolle erforderlich. Es ist schon oben beschrieben worden, wie man das Destillationswasser durch vorherige Destillation mit Natriumcarbonat ammoniakfrei erhält. Absolut ammoniakfreies Natriumhydroxyd ist zu kaufen; man kontrolliert aber die 20%ige Lösung, weil sie durch Verunreinigung mit Kork, Gummi usw. ammoniakhaltig werden kann. Stickstofffreie rauchende Schwefelsäure habe ich selten erhalten können; vielmehr ist sie immer durch organische Verunreinigungen gelblich gefärbt. Beim Öffnen jeder neuen Flasche bestimmt man also den Stickstoffgehalt von 10 ccm der Säure nach obiger Methode (am besten im Doppelversuch) und subtrahiert die so gefundene Korrektur von dem gefundenen Stickstoffwerte bei jeder Bestimmung.

Um mögliche Verunreinigungen auszuschließen, werden besondere Kolben, Kühler, Pipette usw. für diese Bestimmung behalten und staubfrei aufbewahrt. Während einer Analyse darf man mit Ammoniak im Laboratorium nicht arbeiten.

Anwendbarkeit der Methode. Trotzdem daß sie in der Beschreibung etwas umständlich erscheint, ist doch die Methode äußerst rasch und bequem und wird sich wohl in vielen Fällen mit Vorteil verwenden lassen, wo die zur Verfügung stehenden Substanzmengen klein sind, wie bei Blutuntersuchungen usw. Wenn man den Apparat einmal aufgestellt und gereinigt hat, so beträgt die Zeit für die ganze Analyse (mit Ausnahme der Destillation) nur Minuten. Die Destillation kann man leicht mit anderen Beschäftigungen vereinigen. Wenn man mehrere Destillationsapparate aufgestellt hat, so lassen sich in derselben Zeit vier oder sechs Analysen gleichzeitig machen.

Resultate. Die Resultate der Stickstoffbestimmungen nach dieser Methode bei Geisteskrankheiten sind in den folgenden Tabellen in ähnlicher Weise angeordnet, wie die Dichten in der ersten Abhandlung.¹⁾ Die unter «Fall Nr.» angegebenen Zahlen beziehen sich auf dieselbe Laboratoriumsliste, wie diejenigen der ersten Arbeit, so daß dieselbe Zahl denselben Patienten bezeichnet. In den Fällen, wo sie bestimmt worden ist, habe ich die Dichten der Cerebrospinalflüssigkeiten auch angeführt, damit der Parallelismus zwischen Stickstoff- und Dichterresultaten ersichtlich wird. In einigen Fällen liegen nur die Stickstoffzahlen vor.

In den Tabellen heißt «Stickstoffzahl» die Anzahl Hundertstelmilligrammen Gesamtstickstoff, die in 1 ccm der betreffenden Cerebrospinalflüssigkeit enthalten sind. -

In der Tabelle I handelt es sich um Fälle von progressiver Paralyse. Tabelle II bezieht sich auf Fälle von verschiedenen Geisteskrankheiten mit Ausnahme der progressiven Paralyse und der Epilepsie. Tabelle III enthält Fälle von Epilepsie und Tabelle IV Fälle von verschiedenen Geisteskrankheiten, die jetzt in den dementen Endzustand übergegangen sind.

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. 86, S. 43 (1913). Vgl. die Bemerkungen S. 45 daselbst.

Tabelle I.
Progressive Paralyse.

Fall Nr.	Datum	N-Zahl	d_4^{25}	Anmerkungen
54	21. IV. 13	55,9	1,00503	1 Tag nach der Punktion gestorben.
44	27. II. 13	42,1	—	Vorgeschritten.
45	27. II. 13	41,5	—	22. III. 13 an progr. Paralyse gestorben.
21	25. I. 13	38,9	1,00458	Vorgeschritten.
15	9. IV. 13	35,8	—	„
57	31. III. 13	34,5	1,00475	Beginnende Krankheit.
52	3. III. 13	33,0	—	—
44	21. IV. 13	31,5	1,00450	Vorgeschritten.
21	21. IV. 13	29,5	1,00454	„
21	11. III. 13	28,3	1,00466	„
38	12. II. 13	28,3	—	Ziemlich vorgeschritten.
20	9. IV. 13	27,0	—	Vorgeschritten.
20	22. I. 13	27,4	1,00466	„
20	10. XII. 12	24,9	1,00474	„
1	10. XII. 12	24,0	1,00474	„
49	3. III. 13	24,0	—	„
6	1. IV. 13	23,7	1,00466	„
6	22. IV. 13	23,0	—	„
14	10. II. 13	23,0	1,00455	8 Stunden nach einem Anfall.
54	11. III. 13	22,4	1,00466	Vorgeschritten.
61	9. IV. 13	22,1	—	In Remission.
56	31. III. 13	21,0	1,00462	Beginnende Krankheit.
12	9. IV. 13	20,8	—	Stillstand im Verlauf.
55	17. III. 13	18,9	—	Beginnende Krankheit.
6	20. I. 13	16,1	1,00462	In Remission.
17	2. XII. 12	15,0	1,00444	„ „

Tabelle I^{bis}.
Progressive Paralyse.

Fall Nr.	Datum	N-Zahl	d ₄ ²⁵	Anmerkungen
54	11. III. 13	22,4	1,00466	Vorgeschritten.
54	21. IV. 13	55,9	1,00503	1 Tag nach der Punktion gestorben.
21	25. I. 13	38,9	1,00458	
21	11. III. 13	28,3	1,00466	
21	21. IV. 13	29,5	1,00454	
6	20. I. 13	16,1	1,00462	In Remission.
6	1. IV. 13	23,7	1,00466	Rückfall von der Remission.
6	22. IV. 13	23,0	—	
20	10. XII. 12	24,9	1,00474	} Stillstand im Verlauf.
20	22. I. 13	27,4	1,00466	
20	9. IV. 13	27,0	—	
44	27. II. 13	42,1	—	
44	21. IV. 13	31,5	1,00450	

Tabelle II.

Fall Nr.	Datum	N-Zahl	d ₄ ²⁵	Aet.	Diagnose
46	27. II. 13	15,6	—	30	Imbecillität.
43	27. I. 13	15,7	1,00452	23	»
43	17. II. 13	19,7	1,00432	23	»
63	11. IV. 13	21,4	1,00451	37	»
60	9. IV. 13	25,0	—	28	»
29	20. I. 13	13,2	1,00439	31	Manisch-depr. Irresein; manische Phase
53	3. III. 13	13,3	—	34	» » » »
66	11. IV. 13	15,7	—	41	» » » »
37	3. II. 13	16,2	1,00442	29	» † » »
47	27. II. 13	16,4	—	24	» » » »
41	17. II. 13	18,7	1,00437	62	» » » »
68	21. IV. 13	19,5	1,00453	47	» » » »
69	22. IV. 13	18,1	1,00482	25	Dementia praecox.
9	1. IV. 13	22,4	—	23	» »
50	10. III. 13	16,0	1,00455	42	Paranoia.
3	1. IV. 13	24,0	1,00547	30	»
16	30. XI. 12	14,7	1,00468	37	Amentia.

Tabelle III.

Epilepsie.

Fall Nr.	Datum	N-Zahl	d_4^{25}	Aet.	Durchschnittliche Anzahl Anfälle im Monat	Tage seit dem letzten Anfall
51	10. III. 13	16,1	1,00435	24	26	0
34	27. I. 13	16,4	1,00450	47	20	3
34	17. II. 13	15,6	1,00448	47	20	3
35	5. II. 13	22,2	1,00508	25	16	3
31	21. I. 13	15,1	—	31	14	14
36	3. II. 13	18,6	—	32	8	0
30	20. I. 13	13,9	1,00469	28	5	2
42	19. II. 13	25,6	1,00456	27	0 ¹⁾	∞

Tabelle IV.

Demente Endzustände.

Fall Nr.	Datum	N-Zahl	d_4^{25}	Anmerkungen
40	12. II. 13	31,3	—	Dementia senilis, aet. 64.
40	31. III. 13	46,1	1,00477	„ „ „ 64.
33	27. I. 13	24,2	1,00477	Aet. 49. Früher manisch-depr. Irresein.
64	12. IV. 13	39,2	1,00482	Dementia senilis, aet. 60.

Progressive Paralyse. (Tabelle I.)

Es wurden 26 Flüssigkeiten von Paralytikern in verschiedenen Stadien der Krankheit untersucht. Die gefundenen Stickstoffzahlen liegen in 15 Fällen zwischen 20 und 30. Nur in 3 Fällen ist sie unterhalb 20. Hiervon wurde Nr. 55 erst zwei Tage vor der Punktion aufgenommen und er stand im allerersten Stadium der Krankheit. Die anderen beiden (6 und 17) waren zur Zeit der Punktion in einer Remission. Von den 8 Fällen, deren N-Zahl oberhalb 30 liegt, ist Nr. 57 am Beginn der Krankheit, während die anderen 7 alle vorgeschritten sind. Die hohe Zahl (55,9) von Fall 54 eben vor dem Tode ist sehr interessant. Eine noch höhere Zahl (83,6!) habe ich in den

¹⁾ Anfälle selten; 2–3 im Jahre.

letzten Tagen von einem anderen Fall von der progressiven Paralyse erhalten, der 6 Tage nachher gestorben ist.

In Tabelle I^{bis} werden die Analysen aus Tabelle I zusammengestellt, die sich auf dieselben Patienten beziehen. Sie zeigen, daß Änderungen in dem Stickstoffgehalt im Laufe der Zeit vorkommen, wovon das beste Beispiel der Rückfall von Nr. 6 nach einer Remission im Laufe dreier Monate ist.

Verschiedene Geisteskrankheiten. (Tabelle II.)

Die in dieser Tabelle angeführten Resultate beziehen sich zum größten Teil auf Fälle von Imbecillität und von manisch-depressivem Irresein, obgleich einige Fälle von dementia praecox, paranoia und amentia auch untersucht worden sind. Von den 17 Resultaten liegen nur 4 oberhalb 20, und in keinem Fall ist eine höhere Zahl als 25 gefunden worden. Der Unterschied zwischen diesen Befunden und denen bei der progressiven Paralyse (wo die Zahl 20 bis 30 und häufig noch mehr beträgt) ist auffallend.

Imbecillität. Von den 5 Resultaten fallen 2 oberhalb 20 (21,4 und 25,0). Der Unterschied zwischen den beiden bei Fall 43 erhaltenen Zahlen zeigt, daß auch hier die Zusammensetzung der Cerebrospinalflüssigkeit Änderungen erleidet.

Manisch-depressives Irresein. Bei diesen 7 Fällen fallen die Stickstoffzahlen immer unterhalb 20. Da das Unterscheiden zwischen der manischen Phase dieser Krankheit und der Manie der progressiven Paralyse eine häufig vorkommende Aufgabe bildet, so scheint mir dieser scharfe Unterschied bei der Cerebrospinalflüssigkeit sehr bedeutungsvoll zu sein.

Bei dementia praecox (2 Fälle), paranoia (2 Fälle) und amentia (1 Fall) genügt die Anzahl der Versuche nicht, um irgend einen Schluß zu ziehen. Es darf aber betont werden, daß auch hier höhere Zahlen nicht vorkommen.

Epilepsie. (Tabelle III.)

Es wurden 8 Flüssigkeiten untersucht, wovon nur zwei Zahlen über 20 lieferten (22,2 und 25,6). Es ist auffallend, daß bei den Epileptikern anscheinend kein Zusammenhang

zwischen N-Zahl und Dichte besteht, was auf das Vorhandensein abnormer Mengen anderer Bestandteile in diesen Fällen hinweisen kann. Beziehungen zu den Anfällen lassen sich auch nicht finden.

Demente Endzustände. (Tabelle IV.)

In dieser Tabelle sind 4 Fälle dementer Endzustände zusammengebracht, die hohe N-Zahlen und Dichten zeigen, die offenbar mit der Gehirnatrophie und mit dem Hydrocephalus bei solchen Fällen in Zusammenhang stehen.

Zusammenhang zwischen Dichte und Stickstoffzahl. Wie aus den Tabellen hervorgeht, besteht zwischen Dichte und Stickstoffzahl ein gewisser Parellismus. Dies war ja auch zu erwarten, da die Dichte einigermaßen die Gesamtmenge gelöster Substanz repräsentiert.¹⁾ Wenn die gelöste Substanz vermehrt wird, so wird man erwarten, daß auch der stickstoffhaltige Anteil davon sich in Überschuß befindet. Dementsprechend findet man in der Tat eine hohe Stickstoffzahl in fast allen Fällen, wo die Dichte hoch ist. Die Tatsache, daß man doch in einigen Fällen (insbesondere bei den Epileptikern) niedrige oder mäßige Stickstoffzahlen im Verein mit hohen Dichten findet, zeigt aber, daß eine Vermehrung nichtstickstoffhaltiger Verbindungen stattfinden kann, worüber ich weitere Auskunft durch andere mikroquantitative Analysen der Cerebrospinalflüssigkeit bringen werde.

Umgekehrt findet man in einigen Fällen hohe Stickstoffzahlen mit mäßigen Dichten vereinigt: hier ist die Vermehrung der stickstoffhaltigen Bestandteile durch eine entsprechende Vermehrung der anderen gelösten Substanzen nicht begleitet. Hierbei ist daran zu erinnern, daß die Hauptmenge der gelösten Substanz aus anorganischen Salzen besteht und jedenfalls reicht die Menge stickstoffhaltiger Verbindungen (die man aus den hier gefundenen Stickstoffzahlen leicht schätzen kann) nicht aus, um von selbst die Dichte bedeutend zu vermehren.

¹⁾ Die Dichtebestimmung ermöglicht es, in bequemer Weise die sehr inexakte Bestimmung der gelösten Substanz (etwa durch Eindampfen usw.) zu umgehen.

Im großen und ganzen aber kann man sagen, daß Dichte und Stickstoffzahl parallel gehen.

Ammonsalze in der Cerebrospinalflüssigkeit.

Beim Arbeiten mit Cerebrospinalflüssigkeit (insbesondere wenn sie nach dem Tode erhalten wird) gewinnt man oft Ammonchlorid, dessen Platinchlorid mit Cholinplatinchlorid verwechselt worden ist und infolgedessen Gegenstand verschiedener Untersuchungen gewesen ist.¹⁾ Bei einer Untersuchung²⁾ dieser Frage habe ich in Übereinstimmung mit den Resultaten von Kauffmann³⁾ gefunden, daß das Cholin in der Cerebrospinalflüssigkeit weder bei Paralytikern noch bei anderen Geisteskranken vorkommt. Vielmehr habe ich gefunden, daß man beim Verarbeiten der Flüssigkeit nach den von anderen Autoren gebrauchten Verfahren einerseits Ammonchlorid bekommt und andererseits eine Substanz, die wie Cholin die Alkaloidfarbreaktionen gibt.⁴⁾ Diese Substanz ist nicht von Anfang an in der Flüssigkeit enthalten, entsteht aber während der nachherigen Behandlungen.

Es ist also von Interesse, zu wissen, ob das Ammonchlorid auch nachherigen Zersetzungsprozessen seine Entstehung verdankt oder aber, ob es ein wirklicher Bestandteil des Liquors ist.

Ammoniakbestimmung. Bei der in dieser Abhandlung beschriebenen Methode zur Bestimmung des Stickstoffs der Cerebrospinalflüssigkeit werden die stickstoffhaltigen Substanzen zuerst nach Kjedadl in Ammoniak übergeführt, dann wird dieses Ammoniak nach der Methode der Wasseranalyse bestimmt. Läßt man also den ersten Teil, den Kjedadlschen

¹⁾ Mott u. Halliburton, Phil. Trans. Roy. Soc., B., Bd. 191, 220 (1899); Donath, diese Zeitschrift, Bd. 39 (1903), Bd. 42, 563 (1904); Kutscher und Rieländer, Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäk., Bd. 25, 819 (1907); Kauffmann, diese Zeitschrift, Bd. 66, 343 (1910); und viele andere.

²⁾ Die ich demnächst veröffentlichen werde.

³⁾ Loc. cit.

⁴⁾ Vgl. Kutscher & Rieländer, loc. cit.

Prozeß, weg, so kann man das in der Cerebrospinalflüssigkeit schon vorhandene Ammoniak einfach bestimmen. Der Prozeß gleicht dann der Bestimmung des Ammoniaks bei der Wasseranalyse vollkommen.

Die Ammoniakbestimmung wird also wie folgt ausgeführt. Nachdem die vorherige Wasserdestillation (unter Zusatz von 1 g Natriumcarbonat) beendet ist, setzt man 1 ccm Cerebrospinalflüssigkeit dem Kolbeninhalt zu und destilliert wie schon S. 221 beschrieben. Das Destillat fängt man in drei Fraktionen auf und bestimmt das Ammoniak nach Nessler wie vorher.

Resultate. In dieser Weise habe ich die schon vorhandenen Ammonsalze in einer Anzahl Cerebrospinalflüssigkeiten quantitativ bestimmt. Weder bei Paralytikern noch bei anderen Geisteskranken findet sich mehr als eine Spur von Ammoniak (0,0 bis 0,5 Hundertstelmilligrammen pro 1 ccm). Gewöhnlich (aber nicht immer) finde ich bei Paralytikern Spuren, bei anderen Geisteskrankheiten aber gar nichts. Diese Mengen Ammoniak, die auch nach dieser Methode nicht mehr zu messen sind, wären als Platinchlorid überhaupt nicht nachweisbar. Man bedenke nur, daß bei Verarbeitung von 100 ccm einer Paralytikerflüssigkeit nur $100 \times 0,5 \text{ mg}/100$ Ammoniak vorhanden sein kann, also 5 mg, die man als Platinchlorid unmöglich in reinem Zustande bekommen könnte.

Es erweist sich also, daß die Cerebrospinalflüssigkeit bei Geisteskranken Ammoniaksalze nur in äußerst kleinen Mengen enthält, und infolgedessen ist deren Entstehung bei anderen Untersuchungen der Flüssigkeit auf Zerstellungsprozesse während des Verarbeitens zurückzuführen.

Diagnostische Bedeutung der Stickstoffzahl.

Die Anwendung der Dichtebestimmung als diagnostisches Hilfsmittel ist in der früheren Abhandlung erwähnt worden. Es wurde gezeigt, daß eine hohe Dichte, insbesondere wenn sie nach einiger Zeit noch hoch gefunden wird, eine Diagnose von progressiver Paralyse bestätigen kann. Da aber die Menge stickstoffhaltiger Substanzen im allgemeinen vermehrt wird, wenn die gesamte gelöste Substanz sich im Überschuß befindet,

so kann man ohne weiteres einer hohen Stickstoffzahl dieselbe diagnostische Bedeutung zuschreiben.

Wie schon oben erörtert worden ist, kann man aber in dieser Richtung mit der Stickstoffzahl viel weiter gehen, als mit der Dichte. Die Unterschiede zwischen der progressiven Paralyse (N-Zahl 20 bis 30 oder mehr) und den anderen Geisteskrankheiten¹⁾ (N-Zahl gewöhnlich unterhalb 20, nie über 25) sind deutlich, während bei den Dichten die Grenze zwischen den beiden Klassen nicht ganz so scharf ist.

Die Unterscheidung der Manie der progressiven Paralyse von anderen manischen Zuständen bildet einen in der Praxis häufig vorkommenden Fall, und gerade hier kann die Stickstoffzahl gute Dienste leisten. Bei der Paralyse beträgt die Stickstoffzahl 20 und gewöhnlich noch mehr, während bei den anderen manischen Fällen, die bisher untersucht worden sind, die Stickstoffzahl immer unterhalb 20 liegt und im Durchschnitt nur 15 bis 16 beträgt.

Wenn dieser Befund sich weiter bestätigt, so wird er das erste Beispiel einer quantitativen Methode zur diagnostischen Unterscheidung der Geisteskrankheiten bilden.

Kompensationstheorie.

In der ersten Abhandlung habe ich unter diesem Namen eine Theorie skizziert, die den Verlauf der Geisteskrankheiten erklären soll. Wie dort betont wurde, ist diese Theorie erst durch andere, in Aussicht gestellte Untersuchungen zu bewerten. Es darf aber hier darauf hingewiesen werden, daß diese Stickstoffbestimmungen, ebenso wie die früher angegebenen Dichten, mit der Theorie im Einklang stehen. Bei der progressiven Paralyse findet man ganz allgemein hohe Stickstoffzahlen, die kaum anders als durch abnormen Zerfall der stickstoffhaltigen Gehirngewebe zu erklären sind. In Übereinstimmung damit steigt die Stickstoffzahl allmählich mit der Zeit, um schließlich kurz vor dem Tode ganz enorme Werte zu erreichen. Der

¹⁾ Natürlich mit Ausnahme der dementen Endzustände, wovon weiter unten die Rede ist.

Stillstand im Verlauf, dem man bei der Paralyse oft begegnet, ohne daß man von einer wahren Remission reden kann, findet in fast konstanten, aber oft noch hohen Zahlen seinen Ausdruck, während bei einer Remission die Stickstoffzahl niedriger wird, um nachher bei dem Rückfall wieder zu steigen.

Bei den anderen Geisteskrankheiten (vgl. Tabelle II) kann die Stickstoffzahl niedrig oder mäßig hoch sein, bis nach Jahren der Patient in einen dementen Zustand kommt, welcher sich dann durch hohe Stickstoffzahlen zu erkennen gibt.

Die in diesem Paragraph gemachten Bemerkungen lassen sich nur zum Teil von den in dieser Abhandlung veröffentlichten Daten ableiten. Einerseits beziehen sie sich auf andere derartige Versuche, die noch nicht beendet sind, und andererseits habe ich in dieser vorläufigen Mitteilung ausführlichere klinische Daten nicht angeführt, weil ich sie für eine andere Gelegenheit zurückhalten möchte, wenn die Untersuchung durch andere Bestimmungsmethoden und zu einem größeren Versuchsmaterial erweitert worden ist.

Für die klinische Auskunft, die zu dieser Arbeit nötig war, bin ich den medizinischen Kollegen, insbesondere Herrn Dr. D. J. Jackson, zu Dank verpflichtet.

Die Untersuchung wird nach verschiedenen Richtungen fortgesetzt.