

# Laktat im Liquor cerebrospinalis – Bedeutung für Differentialdiagnose, Therapiekontrolle und Prognose cerebraler und meningealer Erkrankungen

D. Luft, R. Götz

Abteilung Innere Medizin IV (Direktor: Prof. Dr. M. Eggstein), Medizinische Klinik der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

## Zusammenfassung:

*Die Laktatkonzentration im Liquor cerebrospinalis (obere Grenze des Normalbereichs 2,0 mmol/l) ist bei einer Vielzahl entzündlicher, vaskulärer, neoplastischer und metabolischer Erkrankungen des Gehirns oder der Hirnhäute erhöht. Differentialdiagnostische Bedeutung erlangt die Laktatbestimmung 1. bei der Abgrenzung unbehandelter bzw. bereits behandelter bakterieller Meningitiden gegen virale Meningitiden, 2. der Unterscheidung transitorischer ischämischer Attacken von generalisierten Krampfanfällen bei fehlender Anamnese und klinischem Befund und 3. der Unterscheidung einer artifiziellen Blutbeimengung zum Liquor von einer cerebralen oder subaraknoidal Blutung. Durch die wiederholte Bestimmung ist die Kontrolle der Effizienz der Therapie und die Objektivierung einer klinischen Befundänderung möglich. Prognostische Aussagekraft besitzt die Laktatkonzentration bei vaskulären und traumatischen Erkrankungen des Gehirns sowie bei Intoxikationen, nicht aber bei entzündlichen Erkrankungen.*

## Schlüsselwörter:

*Laktat im Liquor – Pyruvat im Liquor – bakterielle Meningitis – virale Meningitis – ischämischer Hirninfarkt – cerebrale Blutung – Differentialdiagnose – Prognosestellung*

## Summary:

*In cerebrospinal fluid, the concentration of lactate is elevated above the upper limit of the normal range (> 2.0 mmol/l) in a great variety of inflammatory, vascular, neoplastic, and metabolic diseases of the brain and the meninges, respectively. The determination of lactate can help to differentiate 1. untreated or partially treated bacterial meningitis from viral meningitis, 2. transient ischemic attacks from generalized epileptic seizures when anamnestic or clinical information is not available and 3. artificial bloody contamination of the CSF due to lumbar puncture from true intracerebral or subarachnoidal hemorrhage. Repeated evaluations of the lactate concentration allow to control the effectiveness of therapy. In vascular and traumatic brain disease and in intoxications as well the lactate concentration has prognostic significance.*

## Keywords:

*Lactate in cerebrospinal fluid – pyruvate – bacterial meningitis – viral meningitis – ischemic brain infarction – cerebral hemorrhage – differential diagnosis – prognosis*

## Einleitung

Erhöhungen der Laktatkonzentration im Liquor cerebrospinalis bei der eitrigen Meningitis sind seit fast 60 Jahren bekannt (1, 2). Systematische Untersuchungen bei einer großen Zahl von Patienten mit Erkrankungen des Gehirns oder der Meninxen zur Klärung der Frage, welche Bedeutung der ein- oder mehrmaligen Bestimmung der Laktatkonzentration für die Differentialdiagnose, die Kontrolle der Therapie und für die Stellung der Prognose zukommt, wurden erst seit der Entwicklung schnell durchzuführender, spezifischer und präziser Meßmethoden möglich.

## Meßmethodik

Die enzymatisch-spektrphotometrische Bestimmung (3) kann als manuelle Methode mit käuflichen Testpackungen (4, 5) oder als mechanisierte Methode mit kleinerem Probenvolumen und kürzerer Bestimmungszeit sowohl mit als auch ohne Enteweißung durchgeführt werden. Die vom Zeitaufwand her der mechanisierten enzymatisch-photometrischen Methode vergleichbare enzymatisch-elektrochemische Messung (6, 7) stimmt gut mit den Ergebnissen der photometrischen Methode überein (5, 7), erfordert aber zusätzliche apparative Ausrüstung. Die Bestimmung mittels Gaschroma-

tographie erfordert – vor allem für die Probenvorbereitung (Enteiweißung, Zentrifugation, Methylierung) – größeren Zeitaufwand. Größere Probenmengen, Notwendigkeit der Enteiweißung, apparativer Aufwand (8) und geringere Präzision (4, 9) werden als Nachteile angesehen.

In nativem, sterilem Liquor mit normaler Zellzahl ist die Laktatkonzentration für mindestens 2 Wochen bei Zimmertemperatur konstant (4, 5); sind Blut, Leukozyten, Tumorzellen oder Bakterien beigemengt, steigt die Laktatkonzentration langsam an (5). Beimengungen von bis zu 6000 Leukozyten/ $\mu$ l und 30000 Erythrozyten/ $\mu$ l verändern die Laktatkonzentration bei Zimmertemperatur innerhalb von 3 Std. nicht (4, 10). Bei 4°C kann dieser Liquor 24 Std., bei -20°C für mindestens einen Monat gelagert werden.

### Normalbereich

Die Erstellung von Normalbereichen für die Laktatkonzentration im Liquor cerebrospinalis ist durch ethische Überlegungen limitiert. Wegen der – zeitlich begrenzten – Beeinträchtigung des Befindens und des – allerdings geringen – Risikos können Lumbalpunktionen zur Entnahme von Liquor nicht ohne klinische Indikation durchgeführt werden (5). Die meisten Normalwerte oder Normalbereiche sind deshalb durch Untersuchungen von Patienten gewonnen worden, bei denen retrospektiv keine cerebrale oder meningeale Erkrankung nachweisbar war. Dies, die etwas unterschiedliche Definition eines nicht pathologischen Liquorbefundes, die Verwendung von Ergebnissen nur von vollständig gesunden Probanden oder auch von Nicht-Neurologisch-Kranken, bei denen internistische Erkrankungen vorlagen, und die häufig geringe Zahl von Untersuchungen erklären, daß zwar die Mittelwerte der angegebenen Kontrollgruppen nahe beieinanderliegen (1,3–1,8 mmol/l), das aber die angegebenen Streuungen sehr unterschiedlich groß sind (Tab. 1).

Aufgrund von Untersuchungen, in denen eine Definition des Normalbereichs durch Angabe der 5- bzw. 95%-Perzentile versucht wurde (4, 19) kann man annehmen, daß die obere

Grenze des Normalbereichs bei etwa 2,0 mmol/l liegt. Eine geringfügige Altersabhängigkeit (19) konnte nicht immer nachgewiesen werden (9).

Die gleichzeitige Bestimmung der Pyruvatkonzentration im Liquor (5, 20–22), die Errechnung des Laktat-Pyruvat-Quotienten oder des Exzess-Laktats erbringt, auch wenn bei einzelnen cerebralen Erkrankungen charakteristische Veränderungen dieser Variablen beobachtet werden, keine größere Information als die Laktatbestimmung allein (5, 22). Die Laktatkonzentration im Liquor ist unter physiologischen Bedingungen von der Konzentration im Blut unabhängig (12, 16, 23), so daß die gleichzeitige Bestimmung nur in besonderen Ausnahmesituationen (ausgeprägte systemische Azidose, Schock oder schwere Schrankenstörung) möglicherweise von Bedeutung sein kann (5).

### Physiologie und Pathophysiologie

Die Gesamtmenge des Liquor cerebrospinalis beträgt etwa 140 ml. Pro Minute werden 0,35 ml – überwiegend durch die chorioideale Plexus – neu gebildet. Etwa 30% des Liquors stammt aus dem Extrazellulärraum des Gehirns, so daß die Zusammensetzung des Liquors in gewissem Ausmaß für die Zusammensetzung des cerebralen interstitiellen Raums repräsentativ ist. Durch die Zirkulation des Liquors in den Subarachnoidalraum und anschließend in die Lumbalregion werden deshalb primäre Veränderungen des Hirngewebes via Extrazellulärraum des Gehirns und Liquor durch Transport und Diffusion des Laktat-Ions mit einer zeitlichen Latenz von 2 bis 3 Std. auch im lumbal entnommenen Liquor nachweisbar (5).

Unter normalen Bedingungen werden vom Gehirn (einschließlich der Nervenzellen und der Glia) 0,3 bis 1,1 mmol Laktat/min durch anaerobe Glykolyse gebildet. Die Diffusion in den Extrazellulärraum und von dort in den Liquor ist ungehinderlich möglich. Der Abtransport des Laktats erfolgt ganz überwiegend durch Resorption des Liquors im Bereich der Pachionischen Granulationen. Daneben sind eine Retrodiffusion in das Nervengewebe, das Laktat oxidativ verstoffwechseln kann, und die Diffusion in das venöse Gefäßsystem möglich (5). Eine Zunahme der Laktatkonzentration im Liquor cerebrospinalis unterschiedlichen Ausmaßes wird bei vielen Erkrankungen des Gehirns und der Hirnhäute beobachtet. Ob die Erhöhungen beim posttraumatischen Hirnödem (24, 25), bei intracranieller Hypertension, ischämischen Hirninfarkten (17, 26, 27), cerebraler Hämostase (4, 5), postikital (28), bei Meningitis, Hydrocephalus, postanoxischen Episoden (4, 5, 13), Intoxikationen (12), Encephalitis, (4, 20) oder nach einem hypoglykämischen Schock (21) auf eine gemeinsame Pathogenese zurückgeführt werden können, ist nicht zweifelsfrei geklärt.

Als Ursachen pathologisch erhöhter Laktatkonzentrationen werden diskutiert (4, 5, 20, 29):

Allgemeine Abnahme der cerebralen Durchblutung bei erhöhtem intracraniellen Druck, die zur Hypoxie des Gehirns mit Steigerung der anaeroben Glykolyse, vermehrter Bildung von Laktat und vermehrtem Übertritt von Laktat in den Liquor führt. Die Abnahme der cerebralen Durchblutung konnte bei eitriger Meningitis nachgewiesen werden, so daß dieser Mechanismus auch bei entzündlichen Erkrankungen der Hirnhäute von Bedeutung sein könnte. Allerdings konnte bei Meningitiden kein Zusammenhang zwischen der Laktatkon-

Tab. 1: Zusammenstellung von in der Literatur mitgeteilten Mittelwerten für die Laktatkonzentration im Liquor bei Gesunden bzw. Nicht-Neurologisch-Kranken. Angaben in mmol/l

Mittelwert	Standardabweichung	n	Anmerkung	Lit.
1,30 <sup>b</sup>	0,54	29	Definition über Liquor <sup>a</sup>	9
1,46 <sup>a</sup>	0,13	11	„Normalpersonen“	11
1,48 <sup>a</sup>	0,43	11		12
1,55 <sup>a</sup>	0,16	20	Kinder <10 Jahren	13
1,59 <sup>a</sup>	0,07	25	Definition über Liquor <sup>**</sup>	14
1,60 <sup>a</sup>	0,38	23	„Normalpersonen“	15
1,61 <sup>a</sup>	0,13	12	„Normalpersonen“	16
1,62 <sup>a</sup>	0,19	10	„Normalfälle“	17
1,67 <sup>a</sup>	0,63	46	„normaler Liquor“	18
1,80 <sup>a</sup>	0,27	21		5

<sup>a</sup> Enzymatische Bestimmungsmethode, <sup>b</sup> gaschromatographische Methode, <sup>\*\*</sup> kolorimetrische Methode.

+ Leukozytenzahl <6/ $\mu$ l, Protein <50 mg/dl, Quotient (Liquorglukose/Blutglukose)  $\geq$  0,5, Bakterienkultur und Virusisolierung negativ.

++ Leukozytenzahl <10/ $\mu$ l, normale Konzentration von Liquorglukose und -eiweiß, Gramfärbung und Bakterienkultur negativ

zentration und dem Liquordruck nachgewiesen werden (29). In Untersuchungen an Patienten mit schweren Hirntraumen (24) bzw. cerebralem Koma verschiedener Ursache (21) bestand ebenfalls keine Beziehung zwischen regionaler Hirndurchblutung oder intraventrikulärem Druck (24) bzw. lumbalem Liquordruck (21) und Laktatkonzentration.

Umschriebene ischämiebedingte Zunahme der anaeroben Glykolyse, da bei ischämischen Hirninfarkten der Anstieg der Laktatkonzentration im Liquor der Ausbildung bzw. der Darstellbarkeit eines umschriebenen Hirnödems im Computer-tomogramm vorausgeht, und somit eine Verminderung der cerebralen Durchblutung – zumindest anfangs – als Ursache der Laktatzunahme eher unwahrscheinlich ist (26).

Bildung von Laktat durch Entzündungszellen, besonders Granulozyten. Signifikante positive Korrelationen zwischen der Laktatkonzentration im Liquor und der Gesamtzahl der Liquorzellen, bzw. dem Anteil an Granulozyten (9, 18, 29), konnten nicht in allen Studien nachgewiesen werden und beweisen auch nicht den kausalen Zusammenhang, zumal Leukozyten *in vitro* unter Ruhe- und Phagozytosebedingungen nur sehr geringe Laktatmengen bilden. Laktaterhöhungen bei tuberkulöser Meningitis mit überwiegender Vermehrung von Rundzellen und die fehlende oder nur geringe ausgeprägte Zunahme der Laktatkonzentration bei viraler Meningitis mit zunächst granulozytärer Reaktion können nicht über diesen Mechanismus erklärt werden.

Vermehrte Bildung von Laktat bei der Zerstörung von Bakterien durch Leukozyten. Diese vermutete Interaktion kann Laktaterhöhungen bei anbehandelter bakterieller Meningitis mit negativer Bakterienkultur und bei tuberkulöser Meningitis mit niedrigen Keimzahlen nicht erklären.

Eine Abnahme der Laktatclearance (30) könnte den verzögerten Abfall der Laktatkonzentration bei bereits sterilem Liquor und bereits normalisierter Liquor-Glukose-Konzentration erklären (14).

Ein Übertritt von Laktat aus dem arteriellen Blut in den Liquor ist nur bei ausgeprägter systemischer Azidose, Schock oder schwerer Entzündung (5) denkbar, da für L-Laktat eine wirksame Bluthim- und Blut-Liquorschranke existiert (31), an der nur ein langsamer Durchtritt durch aktiven Transport erfolgt.

Die Kombination von vermehrtem anaeroben Abbau von Glukose durch das Gehirn und gestörter Laktat-Clearance stellt wahrscheinlich (bis auf wenige Ausnahmen) den gemeinsamen Mechanismus der Laktatzunahme im Liquor bei allen cerebralen oder meningealen Erkrankungen dar.

## Differentialdiagnostische Bedeutung der Laktatkonzentration im Liquor

### Differentialdiagnose bei infektiösen Erkrankungen des Gehirns und der Meningen

Meist ist die Diagnose einer bakteriell ausgelösten Meningitis durch Beurteilung der Zellzahl im Liquor [ $> 700/\mu\text{l}$  (9) bis  $> 1200/\mu\text{l}$  (32)], ihrer Morphologie [ $> 60\%$  Granulozyten (32)], Anfertigen eines Gram-Präparats zur Bakterioskopie, Bestimmung der Liquor-Glukose-Konzentration [unter 45 mg/dl (32) bzw. Liquorzucker/Blutzucker-Quotient unter 0,5 (9)] und der Liquor-Eiweiß-Konzentration [ $> 50 \text{ mg/dl}$  (9) bis  $> 80 \text{ mg/dl}$  (32)] schnell möglich.

Differentialdiagnostische Probleme können sich daraus ergeben, daß die Herstellung und Beurteilung von Gram-Präparaten eine gewisse Erfahrung voraussetzt (33) und in 25 (29) bis 30% (8) der Gram-Präparate keine Bakterien nachgewiesen werden können. Bei viraler Meningitis können sowohl die Gesamtzahl (19, 29) als auch der Anteil der Granulozyten im Liquor am ersten Tag der Erkrankung sehr stark erhöht sein (4, 19, 29). Die für die virale Meningitis typische Vermehrung von Rundzellen wird auch bei tuberkulöser Meningitis beobachtet. Eine kurzdauernde antibiotische Therapie vor der ersten diagnostischen Lumbalpunktion [in den USA wird der Anteil vorbehandelter bakterieller Meningitiden auf bis zu 50% geschätzt (32)] kann die sichere Diagnose einer bakteriellen Meningitis unmöglich machen, da sich Gram-Präparat und Bakterienkultur (32) wie die Glukose-Konzentration schnell verändern (14, 34).

Da auch die Berücksichtigung klinischer Angaben (Jahreszeit der Erkrankung, abrupter Beginn, schnelle Progression, sehr schwere Erkrankung) nicht immer die Entscheidung ermöglicht, ist eine Vielzahl von Tests vorgeschlagen worden, die aber auch nur bei einer begrenzten Zahl von Patienten erfolgversprechend sind:

1. Die Gegenstrom-Immunelektrophorese setzt die Verfügbarkeit über hochtitrige spezifische Antikörper gegen *H. influenzae*, *D. pneumoniae* und *N. meningitidis* voraus. Falsch negative Befunde sind bei 10% der Patienten zu erwarten (32).
2. Mit dem Limulus-Lysat-Test kann Endotoxin gramnegativer Bakterien im Liquor nachgewiesen werden. Bei Keimzahlen unter 3000 bis 4000/ml können falsch negative Befunde auftreten (8, 35).

Der Wert des Nitroblau-Tetrazolium-Tests (36), der Aktivitätsbestimmung der Laktatdehydrogenase (4, 19, 33, 37) und der Kreatinphosphokinase (38) wird sehr unterschiedlich beurteilt.

Über die Trennmöglichkeit mittels Lysozymbestimmung in Serum und Liquor liegen nur wenige Erfahrungen vor (4).

Es ist deshalb verständlich, daß nach weiteren Kriterien gesucht wurde, die eine Differenzierung zwischen bakterieller und unabakterieller Meningitis ermöglichen. Die Mittelwerte der Laktatkonzentration im Liquor bei bakterieller und viraler Meningitis bzw. Kontrollpersonen sind statistisch signifikant voneinander unterschieden. Das Ausmaß der Überlappung der Mittelwerte der einzelnen Kollektive in den verschiedenen Studien ist allerdings sehr unterschiedlich. Während in einem Teil der Untersuchungen keinerlei Überlappung gefunden wurde (10, 15, 18, 19, 29, 34, 39), findet sich in anderen Untersuchungen ein Bereich, in dem mit der Laktatbestimmung allein keine Trennung der beiden Gruppen möglich ist (4, 8, 9, 41, 42). Die angegebenen Trenngrenzen für die Laktatkonzentration im Liquor zeigen deshalb deutliche Unterschiede [2,8 mmol/l (43), 3,3 mmol/l (10), 3,5 mmol/l (4, 19), 3,9 mmol/l (29, 39, 42), 4,2 mmol/l (18), 4,3 mmol/l (41)].

Um keinem Patienten mit bakterieller Meningitis die dringend notwendige antibiotische Behandlung vorzuhalten, ist es sicher sinnvoll, die Trenngrenze so niedrig anzusetzen, daß eine diagnostische Sensitivität von 100% erreicht wird. Das Risiko der nicht notwendigen antibiotischen Behandlung einer falsch positiven viralen Meningitis wird dabei in Kauf

genommen. Bei einer Trenngrenze von 3,5 mmol/l betrug die diagnostische Sensitivität 100%, die Spezifität 93% und die Vorhersagekraft 48% (4), während bei einer Trenngrenze von 3,9 mmol/l (42) die diagnostische Sensitivität nur 86%, die Spezifität 93% und die Vorhersagekraft 38% betrug. Zur Verbesserung der Vorhersagekraft der Laktatbestimmung ist die Miteinbeziehung der Leukozytenzahl im Liquor (Tab. 2) empfohlen worden (4). Wegen der in manchen Untersuchungen unbefriedigenden diagnostischen Sensitivität und Spezifität wird deshalb von manchen Autoren (29, 41) der Laktatbestimmung nur bei der Unterscheidung der anbehandelten bakteriellen Meningitis von der viralen Meningitis Bedeutung eingeräumt, da bis zum zweiten oder dritten Tag einer wirksamen antibiotischen Therapie die Laktat-Konzentration noch erhöht gefunden wird (14, 15, 19, 29), wobei der Konzentrationsabfall nach oraler Gabe weniger wirksamer Antibiotika langsamer erfolgt als nach intravenöser Applikation hochwirksamer Präparate (19).

Die Höhe der Laktatkonzentration oberhalb der Trenngrenze lässt keinen Schluss auf die Ätiologie nicht-viral ausgelöster Meningitiden zu. In einigen (9, 14, 29), aber nicht in allen Untersuchungen (19) führten unterschiedliche Bakterien zu signifikant unterschiedlichen mittleren Laktat-Spiegeln. Bei tuberkulöser Meningitis werden erhöhte Laktatkonzentrationen im unteren Bereich der bakteriellen Meningitiden, die sich häufig auch mit dem Bereich bei viralen Meningitiden überlappen, gefunden (12, 29, 34, 39, 41). Durch Pilze ausgelöste Meningitiden zeigen ebenfalls erhöhte Laktat-Spiegel im Bereich der bakteriellen Meningitiden. Für eine sichere Aussage scheint die Zahl der untersuchten Patienten zu klein zu sein (10–12, 29, 42).

Patienten mit viralen Meningitis können nicht von Patienten ohne Meningitis anhand der Laktat-Spiegel differenziert werden, da, auch wenn signifikant differente Mittelwerte gefunden wurden, eine weitgehende Überlappung besteht (4, 5, 8, 9, 11, 12, 18, 19, 39, 43).

Auch die Differenzierung zwischen bakterieller Meningitis und Encephalitis scheint nicht möglich zu sein: Während in einer Untersuchung keine wesentlichen Überschneidungen gefunden wurden (4), wurden in einer anderen Studie bei „schweren Fällen“ (Koma, generalisierte Krampfanfälle, Anfälle von Enthirnungsstarre) (20) Laktatkonzentrationen zwischen 2 und 6 mmol/l beobachtet. Bei Zustand nach Craniotomie ist die Laktatbestimmung zur Erfassung einer postoperativ aufgetretenen Infektion nicht geeignet (42).

#### Differentialdiagnose bei vaskulären cerebralen Erkrankungen

Die geringgradige Erhöhung der Laktatkonzentration im Liquor bei Karotisstenosen und Karotisverschlüssen ohne neurologische Symptomatik kann diagnostisch nicht verwendet

werden. Eine Korrelation zum klinischen Befund ist nicht nachweisbar (16). Bei arteriosklerotischer Demenz oder Zerebralarteriensklerose können ebenfalls geringe Erhöhungen der mittleren Laktatkonzentration nachgewiesen werden (23). Die bei Synkopen oder transitorischen ischämischen Attacken fehlende Laktatzunahme im Liquor (5) kann von Bedeutung sein, wenn bei nicht ausreichender Anamnese und fehlenden klinischen Befunden differentialdiagnostisch ein generalisierter epileptischer Krampfanfall ausgeschlossen werden soll, bei dem deutliche Laktatanstiege auftreten (4, 5).

Bei ischämischen Insulten steigt die Laktatkonzentration ebenfalls an, wobei eine Beziehung zum Ausmaß der Bewußtseinstrübung (17, 26, 27) und zur Größe des Infarktödems im Computertomogramm (26), nicht aber zu den aktuellen neurologischen Ausfällen (5) besteht. Eine differentialdiagnostische Verwendung zur Trennung ischämischer von hämorrhagischen Insulten ist bei fehlender Verbindung des Blutungsherdes mit dem Ventrikelsystem, d. h. bei klarem, nicht blutig tingiertem Liquor nicht möglich, da bei insgesamt höheren Konzentrationen bei hämorrhagischen Insulten deutliche Überlappungen vorkommen (5, 20). Eine artefizielle Blutbeimengung durch die Lumbalpunktion kann wegen des dabei normalen Laktatgehalts aber von einer durch intracerebrale oder subarachnoidale Blutung bedingten Beimengung abgetrennt werden (4, 5).

Patienten mit Hirntod können aufgrund der Laktatkonzentration im Liquor nicht von komatösen Patienten nach Herzstillstand (21) oder mit schweren Schlafmittelintoxikationen (12) differenziert werden.

#### Bedeutung der Laktatkonzentration im Liquor für die Therapiekontrolle

Unter effektiver antibiotischer Behandlung bleibt die Laktatkonzentration bei bakterieller Meningitis in den ersten drei Tagen noch signifikant erhöht (29). Innerhalb einer Woche sinken die Leukozytenzahlen und die Laktatkonzentration deutlich unter die jeweilige Trenngrenze (14, 20, 43), am 10. Tag sind die Laktatkonzentrationen normalisiert (Abb. 1) (29, 39, 44). Trotz eindeutiger klinischer Besserung wurde allerdings auch vereinzelt noch 14 bis 18 Tage nach Beginn der Therapie keine Normalisierung erreicht (42).

Bei tuberkulöser Meningitis zieht sich die Normalisierung über mehrere Wochen (4–6 Wochen) hin (29, 34, 39); wesentlich schnellere Abfälle sind beschrieben worden (43).

Ein verzögter klinischer Verlauf zeigt sich sowohl in einem protrahierten Abfall der Leukozytenzahl als auch des Laktats (20, 34, 39). Rezidive können am Wiederanstieg der Laktatkonzentration erkannt werden (8).

Tab. 2: Diagnostische Verwertbarkeit der Liquorzellzahl und der Laktatkonzentration im Liquor für die Diagnostik der bakteriellen Meningitis als Einzeltest und in der Kombination [Verwendung der in (4) angegebenen Daten]

	Alleinige Berücksichtigung der		Kombination von Liquorzellzahl und Laktatkonzentration
	Leukozytenzahl (über 800/ $\mu$ l)	Laktatkonzentration (über 3,5 mmol/l)	
diagnost. Empfindlichkeit	71	100%	71
diagnost. Spezifität	98	93%	99
Vorhersagekraft	74	48%	88

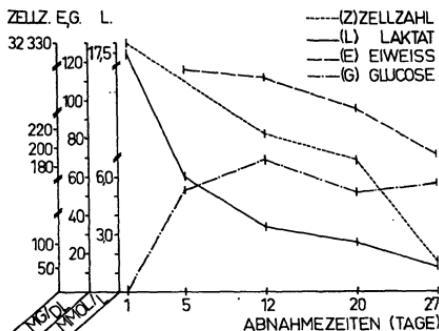


Abb. 1: Änderungen der Konzentrationen von Eiweiß, Glukose und Laktat sowie der Zellzahl im Liquor bei bakterieller Meningitis während 27-tägiger antibiotischer Behandlung (47 Jahre, männlich. Meningokokkeninfektion)

Bei ischämischen Insulten folgt die Normalisierung der Laktatkonzentration oft mit einer Verzögerung von mehreren Tagen der klinischen Besserung (17). Ansteigendes Laktat weist bei akuten Hirnverletzungen (24) und bei intracerebraler Massenblutung (45) auf eine sich anbahnende klinische Verschlechterung hin.

### Prognostische Bedeutung der Laktatkonzentration im Liquor

Bei bakteriellen Meningitiden liefert die einmalige Bestimmung der Laktatkonzentration bei der Diagnosestellung keinen Anhalt über die Prognose der Erkrankung (5, 14, 20). Die zusätzliche Bestimmung der Pyruvatkonzentration oder die Berechnung des Laktat/Pyruvat-Quotienten bzw. des Exzess-Laktats liefern ebenfalls keine prognostische Information (5).

Bei ischämischen Infarkten besteht eine Beziehung zwischen Laktatkonzentration und Letalität (5), wobei ein Anstieg über 2,5 mmol/l (22) bzw. 3,0 mmol/l (25) als prognostisch kritisch angesehen wird. In einer ausführlichen Studie von 116 ischämischen Hirninfarkten betrug die Letalität bei Laktatkonzentrationen unter/gleich 2,5 mmol/l 3%, von 2,6 bis 3,9 mmol/l 54% und oberhalb von 4,0 mmol/l 100% (26), wobei die Beziehung zwischen Laktatkonzentration und dem Ausgang der Erkrankung am dritten Krankheitstag am engsten war. Weder der Quotient Liquorlaktat/Liquorpyruvat noch der Quotient Liquorlaktat/Blutlaktat erlauben eine prognostische Aussage (22). Auch bei akuten schweren Hirnverletzungen ist die Laktatkonzentration mit der Letalität korreliert (24, 25). Bei cerebralen Blutungen überlebte kein Patient mit einer Laktatkonzentration über 4,3 mmol/l (5).

Bei Schlagmittelintoxikationen zeigten später versterbende Patienten signifikant höhere Laktatkonzentrationen als überlebende Patienten (12).

### Anschrift für die Verfasser:

Priv.-Doz. Dr. med. D. Luft  
Abt. Inn. Med. IV  
Medizinische Universitätsklinik  
Otfried-Müller-Str. 10, D-7400 Tübingen 1

### Schrifttum:

1. NISHIMURA, K.: The lactic acid content of blood and spinal fluid. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 22, 322-324 (1924).
2. KILLIAN, J. A.: Lactic acid of normal and pathological spinal fluids. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 23, 213-217 (1925).
3. HEDSTRÖM, H. J.: Lactat-Bestimmung mit Lactat-Dehydrogenase und DPN. In: H. U. Bergmeier (Hrsg.): Methoden der enzymatischen Analyse, Verlag Chemie, Weinheim, 266-270 (1962).
4. KLEIN, P.: Spezifische Methoden zur Messung von Metaboliten, Enzymen und Elektrolyten im Liquor cerebrospinalis. In: T. O. Kleine (Hrsg.): Neue Methoden für die Liquordiagnostik. G. Thieme, Stuttgart, New York, 56-75 (1980).
5. BERGER, J.-P., FAWER, R.: Cerebrospinal fluid (CSF) lactate and pyruvate in acute neurological disorders. In: H. Bossert, C. Perret (eds.): Lactate in acute conditions. S. Karger, Basel, 121-133 (1979).
6. WILLIAMS, D. L., DOIG, A. R., KOROSI, A.: Electrochemical-enzymatic analysis of blood glucose and lactate. Anal. Chem. 42, 118-127 (1970).
7. RACINE, P., KLEIN, H.-O., KOCHSIEK, K.: Rapid lactate determination with an electrochemical sensor. A new method for clinical laboratory and comparative measurements. Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 13, 533-539 (1975).
8. CONTRONI, G., RODRIGUEZ, W. J., HICKS, J. M., FICKE, M., ROSS, S., FRIEDMAN, G., KHAN, W.: Cerebrospinal fluid lactate acid levels in meningitis. J. Pediatr. 91, 379-384 (1977).
9. GASTRIN, B., BRIEM, H., ROMBO, L.: Rapid diagnosis of meningitis with use of selected clinical data and gas-liquid chromatographic determination of lactate concentration in cerebrospinal fluid. J. Clin. Microbiol. 10, 1009-1013 (1979).
10. HURD, C. A., FENNEHAN, K., BLAZEVIC, D. J.: Use of cerebrospinal fluid lactate levels in the diagnosis of bacterial meningitis. Am. J. Med. Technol. 44, 11-13 (1978).
11. KÖNIGSHAUSEN, TH., HEIN, D.: Die Aussagefähigkeit des Liquorlaktats im Vergleich zum CSF bei Patienten mit Vigilanzstörungen. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 83, 1769-1782 (1977).
12. KÖNIGSHAUSEN, TH., HEIN, D., SCHNURER, E., GRABENSEE, B.: Lactate- und Elektroenzephalogramm bei komatosen Patienten im Rahmen interner Krankheitsbilder. Dtsch. Med. Woch. 92, 1000-1003 (1977).
13. VALAZ, T.: Cerebrospinal fluid lactate concentration in neurologically normal and abnormal children. Turk. J. Pediatr. 12, 8-15 (1970).
14. BLAND, R. D., LISTER, R. C., RIES, J. P.: Cerebrospinal fluid lactate acid level and pH in meningitis. Arch. Neurol. 22, 103-106 (1965).
15. MONTANI, S., PERRET, C.: Acidosis lactique du liquide cérébrospinal dans les méningites bactériennes. Schweiz. Med. Wochenschr. 94, 1552-1557 (1964).
16. KÖHLER, M., SCHULTEIN, H., KOHLER, A.-M.: Die Laktatkonzentration im Liquor bei lokalisierter Stenose des Hirnvenensystems. Dtsch. Med. Wochenschr. 82, 1119-1125 (1974).
17. SCHNABERTH, G., SCHUBERT, H., SUMMER, K.: Prämare Liquorlactose bei zerebralen Insulten. Med. Welt 26, 1686-1687 (1975).
18. LARSON, C. B., GARNIER, R., GILBERT, R., ROLLAND, J. C., GAUTIER, J.: Intérêt du dosage de l'acide lactique dans le liquide rachidien pour le diagnostic des méningites purulentes. Lyon Med. 222, 591-595 (1972).
19. KLEINE, T. O., BAERLICHER, K., NIEDERER, V., KELLER, H., REUTTER, F., TRITSCHLER, H., LÜTZEL, S., JESSEN, O.: Acid-base balance of cerebrospinal fluid in blood and CSF. A comparison of the results of the Lactate determination in Liquor and in blood. Dtsch. Med. Wochenschr. 104, 553-557 (1979).
20. LYDERS-HANSEN, S., SUNN, KRISTENSEN, H., BRODSEREN, P., PAULSON, D. B., MÜLLERZET, S., JESSEN, O.: Acid-base balance of cerebrospinal fluid and blood in patients with acute severe head injury. Ann. Neurol. 20, 213-223 (1986).
21. BRODSEREN, P., JORGENSEN, E. O.: Cerebral blood flow and oxygen uptake, and cerebrospinal fluid biochemistry in severe coma. J. Neuro. Neurosci. Psych. 37, 384-391 (1974).
22. TSCHABITSCHEK, H., BRÜCK, J., GRAF, M.: Die Laktatkonzentration des Liquor cerebrospinalis (LCS) als Prognoseindikator beim enzephalopathischen Zustand. Wien. Klin. Wochenschr. 90, 389-392 (1978).
23. RUSČAK, M., POGADY, J., HÄGER, H.: Der Liquor/Blut-Mischkoeffizienten bei akutem Hirninfarkt. Dtsch. Med. Woch. 96, 1755-1759 (1971).
24. ENEVOLDSEN, M. E., JENSEN, F. T.: Cerebrospinal fluid lactate and pH in patients with acute severe head injury. Ann. Neurol. 20, 213-223 (1986).
25. ENEVOLDSEN, E. M., COLE, G. D., JENSEN, F. T., MALLRDOS, R.: Dynamic changes in regional CBF, intravascular lactate and cerebrospinal fluid lactate levels during the acute phase of head injury. J. Neurosurg. 44, 211-214 (1976).
26. BUSSE, O.: Zur Prognose des ischämischen Hirninfarkts - Bedeutung der Liquor-Laktat-Konzentration und des Befundes im Computer-Tomogramm. Fortschr. Med. 100, 119-123 (1982).
27. BUSSE, O., FEINSTEIN, H., DORNDORF, W.: Die Bedeutung der Laktatkonzentration im zerebrospinalen Liquor für die Prognose des Hirninfarkts. Med. Welt 31, 1234-1238 (1980).
28. BROOKS, B. R., ADAMS, R. D.: Cerebrospinal fluid acid-base and lactate changes after seizures in unanesthetized man. I. Idiopathic seizures. Neurology (Minneapolis) 25, 935-942 (1975).
29. BROOK, J., BRICKELL, K. S., OVERTURF, G. D., FINEGOLD, M. S.: Measurement of lactic acid in cerebrospinal fluid of patients with infections of the central nervous system. J. Infect. Dis. 136, 389-393 (1977).
30. VALENCA, M., SHANNON, D. C., KAZEMI, H.: Clearance of lactate from the cerebrospinal fluid. Neurology (Minneapolis) 21, 615-620 (1971).
31. POSNER, J. B., PLATZ, M. A.: The rate of rapid equilibrium between blood and CSF-lactate. Neurology (Minneapolis) 18, 316-319 (1964).
32. LEWIN, E. B.: Partially treated meningitis. Am. J. Dis. Child. 128, 145-147 (1974).
33. HAMBLETON, G., DAVIES, P. A.: Diagnosis and management of bacterial meningitis. Drugs 15-16, 53-73 (1976).
34. JUDD, H. H., BROWN, D.: Intérêt du dosage de l'acide lactique du liquide céphalo-rachidien dans les méningites. Bordeaux Med. 2045-2059 (1969).
35. ROSS, S., RODRIGUEZ, W., CONTRONI, G., KORENGOLD, G., WATSON, S., KHAN, W.: Lactic acidosis in children with gram-negative bacterial meningitis - Bedside application. JAMA 233, 3363-3367 (1975).
36. FIKRIG, S. M., BEROVICH, S., EMMETT, S. M., GORDON, C.: Biotinase tetrazolium dye test and differential diagnosis of meningitis. J. Pediatr. 85, 850-853 (1974).
37. CUVIELLO, P. V.: A rapid colorimetric method for the detection of lactate in cerebrospinal fluid. J. Amer. Med. Technol. 37, 19-28 (1975).
38. KATZ, R. M., LIEBMAN, W.: Creatine phosphokinase activity in central nervous system disorders and infections. Amer. J. Dis. Child. 120, 543-548 (1970).
39. LAUWERS, S.: Lactic acidosis in meningitis in cerebrospinal fluid and differential diagnosis of meningitis. Lancet II, 163 (1978).
40. CONTRONI, G., RODRIGUEZ, W. J., DEANE, C., ROSS, S., KHAN, W., PUIG, J. R.: Rapid diagnosis of meningitis by gas-liquid chromatography analysis of cerebrospinal fluid lactate. Clin. Microbiol. Infect. 1, 184-187 (1975).
41. D'SUZA, E., MANDAL, B. K., HOOPER, J., PARKER, L.: Lactic acid concentration in cerebrospinal fluid and differential diagnosis of meningitis. J. Pediatr. 85, 850-853 (1974).
42. LANNIGAN, R. M., MACDONALD, J. R., HALLIDAY, D. R., HALLIDAY, J. W.: Evaluation of serum lactate in the diagnosis of acidosis in differential diagnosis of bacterial and viral meningitis in adults. J. Clin. Microbiol. 11, 324-327 (1978).
43. BROOK, I., RODRIGUEZ, W. J., CONTRONI, G., ROSS, S.: CSF lactic acid for differential diagnosis of meningitis. Clin. Microbiol. Infect. 1, 184-187 (1975).
44. CONTRONI, G., RODRIGUEZ, W. J., DEANE, C., HICKS, J. M., ROSS, S.: Cerebrospinal fluid lactate determination - A new parameter for the diagnosis of acute and partially treated meningitis. Chemotherapy 1, 175-182 (1976).
45. SCHNABERTH, G.: Laktatkonzentration im Liquor cerebrospinalis bei Haemorragia cerebri. Med. Welt 29, 1274-1278 (1978).