

Zeitschrift für angewandte Chemie

I. Band, Seite 1–12

Aufsatzteil

4. Januar 1916

Farbstoffe und biologische Forschung.

Zum Gedächtnis Paul Ehrlichs.

Von HUGO BAUER, Assistent am Georg Speyer-Hause
zu Frankfurt a. M.

(Eingeg. 10/11. 1915.)

Das tiefere Eindringen in die so schwer zu erfassenden Erscheinungen der Lebensvorgänge konnte sich erst auf der Grundlage entwickeln, die der gewaltige Aufschwung der Naturwissenschaften in der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts geschaffen hatte. Für die vielfältigen Beziehungen und befruchtenden Wechselwirkungen der Disziplinen untereinander, die der modernen Forschung das Gepräge verleihen, bietet der Einfluß ein Beispiel, den die Farbstoffe auf die Entwicklung der Biologie gewonnen haben. Dieses Gebiet ist die eigenste Domäne Paul Ehrlichs, und die Bedeutung seiner Forschungen ist so überragend, daß ihre Würdigung zugleich ein vollständiges Bild von der Rolle der Farbstoffe in der Biologie gibt.

Die mikroskopische Technik ist das Gebiet, auf dem die Farbstoffe zuerst Eingang in die biologische und medizinische Forschung gefunden haben. Die Färbbarkeit der Gewebe und das verschiedene Verhalten der einzelnen Gewebelemente gegen verschiedene Farbstoffklassen bietet ein Mittel, die Struktur dieser Gebilde bis in kleinste Einheiten aufzulösen. Der Ausbau der mikroskopischen Färbetechnik war erst ermöglicht durch die wunderbare Entwicklung der modernen Teerfarbenindustrie, die eine ungeahnte Fülle von Farbstoffen erstehen ließ. Auf diesem in kurzer Zeit zu so großer Bedeutung gediehenen Gebiete sich zu rechtfinden und es der biologischen Wissenschaft nutzbar zu machen, konnte nur einem Forscher gelingen, der, wie Paul Ehrlich, chemische und biologische Begabung in ungewöhnlichem Maße in sich vereinte. Als junger Student faßte er eine Vorliebe für Farbstoffe, die ihn sein ganzes Leben hindurch begleitete, und die ihn zuweilen, wenn auch nur scherhafter Weise, bedauern ließ, daß er kein Farbstoffchemiker geworden sei. Seine staunenerregende Beherrschung der chemischen wissenschaftlichen und Patentliteratur war die Grundlage für seine schöpferische Tätigkeit, die die Medizin, die Biologie und die reine Chemie in gleicher Weise befruchtet hat.

Die erste Frucht von Ehrlichs Farbstudien war die färberische Analyse der weißen Blutkörperchen. Auf dem verschiedenen Verhalten der feinen in den Zellen befindlichen Körnchen, der Granula, gegen saure, basische und neutrale Farbstoffe konnte Ehrlich eine Klassifikation der bis dahin als einheitlich angesehenen Leukocyten aufbauen. Er entdeckte die von ihm sogenannten Mastzellen, deren Granula nur durch basische Farbstoffe gefärbt werden, und konnte eine Methode ausarbeiten, die eine alleinige Färbung der Mastzellengranula ermöglichte und die erste streng elektive Färbung darstellt, die überhaupt bekannt geworden ist. Das Gegenstück zu den Mastzellen bilden die sog. eosinophilien Zellen, deren Granula ausschließlich zu sauren Farbstoffen Verwandtschaft zeigen. Der weitaus größte Teil der Leukocyten verhält sich jedoch gegen basische wie saure Farbstoffe ablehnend, und Ehrlich kam auf den Gedanken, diese Schwierigkeit durch Farbsalze, die aus sauren und basischen Farbstoffen zusammengesetzt sind, zu überwinden. Diese als neutral bezeichneten Farbstoffe, die an und für sich schwer löslich sind, konnte Ehrlich durch einen Überschuß von Farbsäure in Lösung bringen, und mit ihrer Hilfe gelang der Nachweis, daß auch die dritte Gruppe der scheinbar ungekörnten Leukocyten feinste

Granula aufweist. Von besonderer Wichtigkeit war es, daß Ehrlich mit Hilfe dieser neutralen Farbstoffe nachweisen konnte, daß die gewöhnlichen Leukocyten ihren Ursprung im Knochenmark haben. Mit diesen Untersuchungen hat Ehrlich die Grundlage für die Histologie des Blutes und für die klinische Diagnose von Bluterkrankungen geschaffen.

Die Beherrschung der histologischen Färbemethoden brachte Ehrlich noch einen weiteren bedeutenden Erfolg. Nachdem Robert Koch seine epochemachende Entdeckung des Tuberkelbakteriums in der Berliner physiologischen Gesellschaft bekannt gegeben hatte, konnte Ehrlich schon am nächsten Tage mit einer Färbung des Bacillus hervortreten, die sich auf dessen Säurefestigkeit gründete. Diese Methode erlaubt eine rasche und sichere Erkennung des Krankheitserregers und ist, mit geringen Modifikationen, bis heute noch unübertroffen.

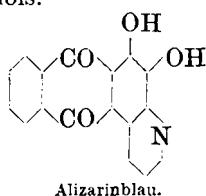
Die bisherigen Ergebnisse konnten einem Geiste, der den Geheimnissen der Lebensvorgänge näher zu kommen trachtete, nicht genügen. Ihm war es klar, daß nur von dem Studium des lebenden Körpers Erfolge zu erhoffen waren. Ein Grundgedanke war es, der Ehrlichs Schaffen von Anfang an beherrschte, und der, von genialer Einfachheit wie viele Ehrlichsche Ideen, uns heute selbstverständlich erscheint, der Gedanke, daß eine Substanz nur dort Wirkung entfalten kann, wo sie sich befindet und festsetzt: „Corpora non agunt nisi fixata.“ Die Angeriffsorte von Arzneimitteln festzustellen, erschien ihm als reizvolle Aufgabe, die von der Pharmakologie vernachlässigt war und mit den damaligen Methoden auch nicht beantwortet werden konnte. Daß die Art der Verteilung einer Substanz im Körpergewebe von ihrer chemischen Konstitution abhängig war, hatte sich ihm schon in der selektiven Verwandtschaft gezeigt, die die Farbstoffe bei den histologischen Färbungen zu gewissen Gewebelementen aufwiesen. Die Farbstoffe sollten ihm Wegweiser sein auch in dem weiten, bisher unbeschriften Gebiete, das den Zusammenhang zwischen chemischer Konstitution, Verteilung und Wirkung umfaßte. „Will man,“ so drückt Ehrlich sich aus, „die Funktionen der lebenden Zelle kennenlernen, so muß man die normalen Gewebe mitten auf der Höhe ihrer Funktion tingieren lernen, d. h. den Färbungsakt in das Organ selbst verlegen. Unter welchen Bedingungen die Zelle atmet, welche Stoffe die Zelle aufnimmt, welche Reaktion sie besitzt, welche spezifische Verwandtschaften (Attraktion) ihr zukommen, wie sie sich gegen körniges Material verhält, wird sicher nur auf dem Wege der Farbenanalyse bekannt werden.“

Es war die erstmalige Anwendung eines Farbstoffes zur Klärung physiologischer Funktionen am Tier, als Ehrlich das Fluorescein dazu benutzte, um über die Herkunft des Kammerwassers im Auge näheres zu erfahren. Er konnte mit Hilfe der in der Augenkammer des Kaninchens auftretenden Fluorescenzerscheinungen zeigen, daß die normale Sekretion des Kammerwassers in ganz anderer Weise vor sich geht, als seine Regeneration, wenn es durch eine Punktion der Augenkammer entfernt worden ist.

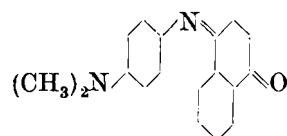
Von viel allgemeinerer Bedeutung sind die Versuche, über die Ehrlich in der im Jahre 1885 erschienenen Monographie: „Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus,“ berichtet. Die von ihm geschaffene und hier zum ersten Male angewendete Methode der se-

lektiven Färbung des lebenden Körpers, die Vitalfärbung, lieferte in seinen Händen eine Fülle von Ergebnissen, deren geniale Deutung den Anschauungen der damaligen Zeit weit vorausseilte und die Grundlage für die spätere Entwicklung von Ehrlichs Ideen bildet.

Die an gefärbten Präparaten auftretenden Reduktionserscheinungen mochten Ehrlich auf den Gedanken gebracht haben, daß man mit Hilfe von Farbstoffen feststellen könne, ob auch im lebenden Organismus reduzierende Orte vorhanden seien. Die kritische Sichtung der Eigenschaften der für seine Zwecke brauchbaren Farbstoffe ist ein Beispiel für die meisterhafte Behandlung schwieriger Fragestellungen durch Ehrlich. Nur solche Farbstoffe konnten Verwendung finden, die mit Leichtigkeit in ihre Reduktionsstufe und aus dieser ebenso leicht wieder in den Farbstoff übergehen, sich also in dieser Beziehung der Sauerstoff aufnehmenden und abgebenden Zelle möglichst ähnlich verhalten. Dieser Bedingung genügen zwar viele Farbstoffe, doch erwiesen sich gerade die meisten, die leicht löslich sind, für den Zweck dieser Untersuchungen als ungeeignet. Sie dringen zwar leicht in die Zelle ein, werden aber ebenso leicht wieder hinausgeschwemmt, und vor allen Dingen zeigt das in der Zelle befindliche lebende Protoplasma keine Neigung, sich mit Farbstofflösungen zu färben. Dagegen gelang es Ehrlich, mit unlöslichen Farbstoffen zum Ziele zu kommen, und er erklärte diese auffallende Erscheinung damit, daß das Protoplasma feinste, unlösliche Partikelchen in gleicher Weise zu umfließen und in sich aufzunehmen imstande ist, wie es für die Amöben schon lange bekannt war. Eine so außerordentlich feine Verteilung, wie sie gefordert werden mußte, bei den unlöslichen Farbstoffen zu erreichen, erwies sich als undurchführbar, woran die Verwendung des Indigos scheiterte. Schließlich fand Ehrlich im Alizarinblau und im Indophenolblau zwei Farbstoffe, die, an und für sich unlöslich, leicht in lösliche Form gebracht und den Versuchstieren unter die Haut eingespritzt werden konnten. Das Alizarinblau war in der Form einer leicht löslichen Bisulfitverbindung im Handel, das Indophenolblau als lösliches salzaures Salz seines Reduktionsproduktes, des Indophenolweißes oder Leukoindophenols.



Indophenol.



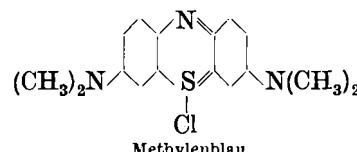
Es würde zu weit führen, wenn ich auf die zahlreichen und komplizierten Befunde eingehen wollte, die sich aus der Anwendung dieser beiden Farbstoffe an verschiedenen Versuchstieren ergaben. Es sei nur erwähnt, daß nach der Injektion der Farbstoff in dem mit Sauerstoff beladenen Blute als solcher, und zwar in kolloider Form (von Ehrlich als „Pseudosolution“ bezeichnet) kreist, und daß bestimmte Organe die Farbstoffe mehr oder weniger energisch reduzieren. Indem Ehrlich die im Organismus auftretende Reduktion betonte und daraus einen Hunger des Protoplasmas nach Sauerstoff ableitete, der bei den einzelnen Organen verschieden stark ausgeprägt ist, setzte er sich im Gegensatz zu Pflüger, der eine dauernde Sauerstoffsättigung des Protoplasmas annahm.

Neuere Forschungen von Unna haben die Richtigkeit von Ehrlichs Befund, daß das Protoplasma im allgemeinen eine große Reduktionskraft besitzt, bestätigt, zugleich aber auch ergeben, daß gewisse Orte existieren, an denen Sauerstoff im Sinne von Pflüger aufgespeichert ist.

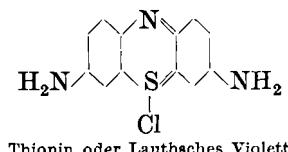
Die Ziele, die Ehrlich bei seinen Untersuchungen über das „Sauerstoffbedürfnis des Organismus“ verfolgte, konnte er nur mit Farbstoffen erreichen, die sich möglichst gleichmäßig im Organismus verteilt. Eine spezifische Verwandtschaft zu bestimmten Zellen wäre hier, wo es sich um

Reduktions- und Oxydationserscheinungen handelte, nur ein Hindernis gewesen. Die Anzahl der Vitalfarbstoffe, die eine spezifische Affinität aufweisen, ist sehr gering, und ein Zusammenhang zwischen ihrer chemischen Konstitution und ihren Färbereigenschaften ist bis heute nicht festgestellt. Es bedurfte der unermüdlichen Forschung und der glücklichen Hand Ehrlichs, um die brauchbaren Farbstoffe herauszufinden. Das Verhalten der Farbstoffe im lebenden Organismus ist ein durchaus anderes als am toten Objekt. Die Zellkerne, die bei abgetöteten Geweben infolge ihrer Verwandtschaft zu Farbstoffen so gut darstellbar sind, färben sich während des Lebens niemals. Die Kernfärbung tritt erst dann ein, wenn die Zelle in ihrer Widerstandskraft geschwächt und dem Absterben nahe ist.

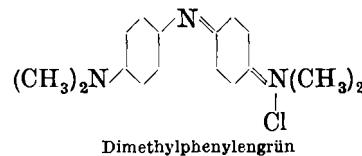
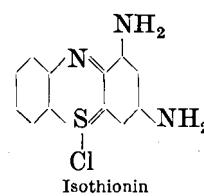
Im *Methylenblau*, das er schon vorher in die histologische Technik eingeführt hatte, fand *Ehrlich* den ersten *Vitalfarbstoff*, der eine spezifische Affinität aufwies. Spritzt man es in die Blutbahn eines Tieres ein, dann werden in ganz auffallender Weise die *Nervenfasern* bis in ihre feinsten Verzweigungen intensiv gefärbt. Die Bedeutung dieser Tatsache für die Anatomie des Nervensystems liegt klar zutage, und die Neurologie verdankt *Ehrlich* auch über die Art des Zusammenhangs von Nervenendigungen und Muskulatur wertvolle Anregungen. Die überraschende Verwandtschaft des *Methylenblaus* zu den Nervenelementen veranlaßte *Ehrlich*, auch andere verwandte Farbstoffe zu untersuchen, und es zeigte sich, daß *Thionin* und seine *Methylderivate* die gleichen färberischen Eigenschaften besaßen. Da das *Bindeschadelersche Grün* oder *Dimethylphenylengrün* Nervenzellen überhaupt nicht färbt, schrieb *Ehrlich der Schweißelbrücke*, die für die Farbstoffe der *Thiazinreihe* charakteristisch ist, eine wesentliche Bedeutung zu. Noch schärfer tritt die Abhängigkeit der physiologischen Wirkung von der chemischen Konstitution beim Vergleich des *Thionins* mit einem *Isothionin* hervor, das die beiden Aminogruppen im gleichen Benzolkern enthält. Die kleine Verschiebung einer Gruppe im Gesamt molekül hat hier zur Folge, daß die nervenfärbende Eigenschaft verschwindet. Die folgenden Formeln mögen diese Beziehungen der Farbstoffe verdeutlichen:



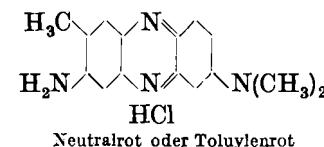
Methylenblau



Thionin oder Lauthsches Violett-



Von weiteren Vitalfarbstoffen, die Ehrlich untersuchte, sind noch zu erwähnen das Neutralrot, das eine ausgesprochene Verwandtschaft zu vielen Zellgrana hat, und das Diazingrün oder Janusgrün, das gleichzeitig ein Safranin und ein Azofarbstoff ist.

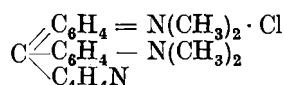


Neutralrot oder Toluylenrot

Das Diazingrün färbt die Nerven, wenn auch lange nicht so vollständig wie das Methylenblau, und hat eine ganz besondere Affinität zu gewissen körnigen oder fädigen Einschlüssen in den Zellen mancher Speicheldrüsen.

Ein wichtiger Vitalfarbstoff, das **Pyrrholblau**, ist von Ehrlich selbst durch Kondensation von Michlers

Hydrol mit Pyrrol dargestellt worden. Die Synthese beruht auf der von Ehrlich aufgefundenen Reaktionsfähigkeit von Methylen(CH_2)-Gruppen, deren Wasserstoffatome durch Bindungsverhältnisse oder benachbarte negative Gruppen beweglich gemacht sind¹⁾. Das Pyrrolblau ist im Sinne der folgenden Formel



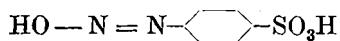
zusammengesetzt und wurde von Goldmann auf Veranlassung Ehrlichs untersucht. Bei der subcutanen Injektion, die von der Maus glatt vertragen wird, tritt eine Blaufärbung der Haut, der Schleimhäute und der inneren Organe auf, die sich sowohl am lebenden Tier wie auch an Schnittpräparaten als außerordentlich beständig erweist und eine exakte Untersuchung ermöglicht. Bei der mikroskopischen Betrachtung zeigt sich, daß eine ganz bestimmte Zellart gefärbt ist, die dem Bindegewebe angehört und im ganzen Körper verbreitet ist, besonders aber da, wo reger Stoffwechsel stattfindet.

Ähnliche Eigenschaften, wie das Pyrrolblau, zeigen die später erwähnten trypanoziden Farbstoffe der Benzidinreihe, die im Gegensatz zu den bisher genannten basischen Vitalfarbstoffen zu den sauren Farbstoffen zählen.

Besondere Erwähnung verdient es noch, daß Ehrlich's Schüler Zaretzki die Vitalfarbstoffe dazu benutzte, um den Stoffaustausch zwischen Mutter und Fötus zu untersuchen. Hier ließ sich durch Versuche an Mäusen in überzeugender Weise feststellen, daß das zwischen Mutter und Embryo eingeschaltete fötale Epithel ein Filter bildet, daß die Farbstoffe solange wie möglich zurückhält. Eine Schädigung des Filters hat ein Absterben der Frucht zur Folge.

Die nach Farbe dürrstende Natur Ehrlichs ließ ihn alles, was ihm unter die Hand kain, diazotieren, kuppeln, kondensieren. So fand er die Diazoreaktion des Harnes auf, die für die klinische Diagnose von fiebераftigen Erkrankungen, besonders Typhus, große Bedeutung erlangt hat.

Ehrlich benutzte als Reagens die bequem zu handhabende **Diazosulfanilsäure**,



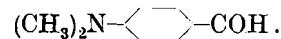
die er mit Harn vermischt. Während bei normalem Harn keine Farbstoffbildung auftrat, konnte Ehrlich bei krankhaft veränderten Harnen eine Reihe verschiedener Färbungen beobachten. Er unterscheidet primäre Diazoreaktionen, die schon bei saurer Reaktion, und sekundäre, die nach Zusatz von Ammoniak auftreten. Zu den primären Reaktionen gehört die Verdunklung, die auf den Gallenfarbstoff Bilirubin zurückzuführen und von Ehrlich und Prösser genauer untersucht worden ist. Prösser konnte durch Kuppeln von Bilirubin mit Diazoacetophenon einen krystallisierten Monoazofarbstoff erhalten. Er isolierte auch den mit Diazosulfanilsäure entstehenden Farbstoff und stellte zugleich fest, daß andere Gallenfarbstoffe diese Reaktion nicht geben.

Eine andere primäre Reaktion, die primäre Vergrößerung oder das „Eigelb“, wird durch die Anwesenheit von Urobilinogen hervorgerufen, das auch bei der gleich zu erwähnenden Aldehydreaktion eine Rolle spielt.

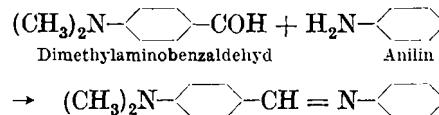
Die sekundäre Reaktion, die eigentliche Diazoreaktion, äußert sich in einer intensiven, auch im Schüttelschaum deutlich erkennbaren Rotfärbung, die mit Diazosulfanilsäure nach Zusatz von Ammoniak auftritt. Als ihre Ursache wurde eine Substanz festgestellt, die sich bei Krankheiten, die mit starkem Eiweißzerfall

einhergehen, insbesondere Typhus, im Harn findet und von Weiß wegen ihrer Beziehungen zu dem gelben Harnfarbstoff Urochrom, in den sie durch Oxydation übergeht, als Urochromogen bezeichnet wurde.

Ehrlich fand noch ein zweites Reagens, das bei krankhaften Zuständen, besonders bei Typhus, Lungen schwindsucht und akuten Magen- und Darmaffektionen im Harn eine Rotfärbung hervorruft, den Dimethylaminobenzaldehyd

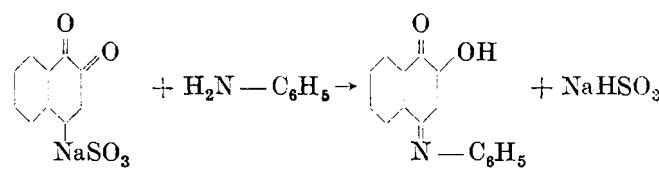


Diese Substanz reagiert mit primären Aminen in saurer Lösung unter Bildung von gelben bis orangen Farbstoffen der Azomethinreihe²⁾ im Sinne der folgenden Formeln:



Ehrlich wies nach, daß auch bei der Harnprobe die Aldehydgruppe in Reaktion tritt, indem er feststellte, daß bei vorherigem Zusatz von Formaldehyd die Färbung ausblieb. Um Aufschluß über die Natur der Reaktion zu gewinnen, ließ Ehrlich den gebildeten Farbstoff von Prösser isolieren und analysieren. Da die Azomethine nur gelb bis orange gefärbt sind, konnte die kirschröte Färbung nicht auf die Anwesenheit einer freien Aminogruppe ($-\text{NH}_2$) zurückgeführt werden. Ehrlich schrieb die Farbstoffbildung, die er gelegentlich anderer Untersuchungen auch bei der Einwirkung des Dimethylaminobenzaldehyds auf gewisse Korpelgewebe beobachtete, der Gegenwart von reaktionsfähigen Methylengruppen zu, nachdem er nachgewiesen hatte, daß Verbindungen, die derartige Methylengruppen enthalten, mit dem Aldehyd rote Farbstoffe liefern. Diese Annahme Ehrlichs wurde auf dem Gebiete der Harnreaktion durch die Untersuchungen Neubauers bestätigt, der die Färbung des Harnes auf die Kondensation des Dimethylaminobenzaldehyds mit den Urobilinogenen und den in ihnen enthaltenen Pyrrolkernen zurückführte.

In der von Witt dargestellten β -Naphthochinon sulfosäure fand Ehrlich eine durch große Reaktionsfähigkeit ausgezeichnete und für seine Farbstoffstudien sehr geeignete Substanz. Gemeinschaftlich mit Herter stellte Ehrlich fest, daß die Naphthochinonsulfosäure mit allen primären aromatischen Aminen und Diaminen, von ganz wenigen Ausnahmen abgesehen, und ebenso mit den reaktionsfähigen „säuren“ Methylenverbindungen unter Bildung von Farbstoffen zusammentritt. Die Kondensation mit Anilin, die hier als Beispiel angeführt sei, verläuft in folgender Weise unter Bildung eines roten, schwer löslichen Farbstoffes:

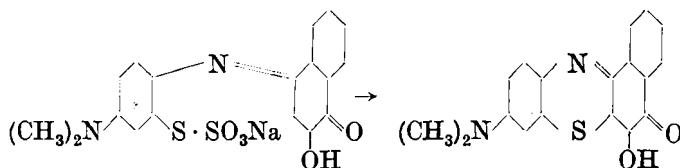


Diese Farbstoffbildungen benutzten Ehrlich und Herter zu Untersuchungen über den Nachweis von Alkaloiden und über Entgiftung toxischer Substanzen durch Synthese im Organismus. Durch Kondensation von Naphthochinonsulfosäure mit Adrenalin und Apomorphin stellte Ehrlich neuartige Substanzen her, die man als gefärbte Arzneimittel bezeichnen kann und sich als besonders geeignet erwiesen, um den Zusammenhang zwischen Verteilung und Wirkung zu studieren. In gleicher Weise brauchbar zeigten

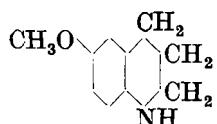
¹⁾ Diese Reaktion hat sich in chemischer Beziehung als sehr fruchtbar erwiesen und ist auf Anregung Ehrlichs von F. Sachs und seinen Schülern bearbeitet worden.

²⁾ Die Azomethine sind durch die farbgebende (chromophore) Gruppe $-\text{CH} = \text{N} -$ charakterisiert.

sich Farbstoffe, die aus Naphthochinonsulfosäure oder -disulfosäure durch Paarung mit Dimethyl-p-phenylenediaminthsulfosäure dargestellt wurden und leicht in Thiazinfarbstoffe übergehen, wie folgende Formeln veranschaulichen:



Eine andere und wichtige Anwendungsweise dieser Kondensationsreaktion zeigte Ehrlich, indem er sie zum Nachweis der Verteilung des Anilins im lebenden Organismus benutzte. Tötet man ein mit Anilin vergiftetes Tier und behandelt die einzelnen Organe mit Naphthochinonsulfosäure, so tritt an den Orten, an denen Anilin gespeichert ist, eine *rotorange* Färbung auf. Diese Methode, die Verteilung einer farblosen Substanz im Organismus durch Überführung in einen Farbstoff zu erkennen, hatte Ehrlich schon viel früher bei dem Fiebermittel Thallin



angewendet, das durch Oxydation in einen grünen Farbstoff übergeht. Ehrlich konnte hier durch Behandeln der Organe mit Eisenchlorid und folgendes Fixieren mit Sublimat nachweisen, daß das Thallin in fettreichen Organen sich anhäuft.

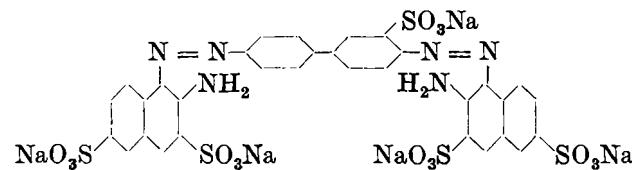
Eine Gruppierung der Farbstoffe nach ihrem biologischen Verhalten ermöglichte der Begriff der *Tropie*, den Ehrlich für die Verwandtschaft von Substanzen zum Organismus aufstellte. Er unterscheidet von den häufigen *polytropen* Farbstoffen die *monotropen*, die nur ein bestimmtes Gewebssystem färben. Das Methylenblau nennt er wegen seiner Verwandtschaft zum Nervensystem *neurotrop*, Substanzen, die vom Fettgewebe aufgenommen werden, *lipotrop*. Zu der letzteren Gruppe gehören Farbstoffe, wie Bismarckbraun, Chrysoidin und Dimethylphenylengrün. Es ergaben sich für bestimmte Farbstoffklassen besondere Tropien, so daß Ehrlich ein pharmakologisches Verteilungsgesetz aufstellen konnte, demzufolge sich *neurotrop* Eigenschaften nur bei basischen, nicht aber bei sauren Farbstoffen finden. Die interessante Tatsache, daß die meisten *neurotropen* Farbstoffe auch *lipotropen* Charakter haben, entging Ehrlich nicht. Für diese Erscheinung fand Ehrlich eine Erklärung darin, daß die basischen Farbstoffe durch die alkalische Blutflüssigkeit in Freiheit gesetzt und von dem Nerven- und Fettgewebe gewissermaßen ausgeschüttelt werden. Die erhebliche Entgiftung basischer Substanzen, in die ein Schwefelsäurerest eingeführt wird, steht damit in völliger Übereinstimmung.

So bedeutend die hier aufgezählten Untersuchungen Ehrlichs, die ja nur einen Bruchteil seiner Tätigkeit umfassen, für die biologische Wissenschaft waren, ein höheres Ziel von praktischer Wichtigkeit bot sich dem Forscher dar, die Heilbarkeit der Krankheiten. Schon frühzeitig hatte Ehrlich sein Interesse diesem Problem zugewandt, als er das Methylenblau in die Therapie einführte. Die *neurotropie* des Methylenblaus ließ ihn vermuten, daß mit diesem Farbstoff eine Beeinflussung von Nerven, insbesondere Nervenschmerzen, möglich sei. Er konnte in der Tat mit Lepmann feststellen, daß bei manchen Neuralgien erhebliche Linderung, ja Schmerzlosigkeit auftrat, doch erwies sich die Wirkung als ungleichmäßig und vorübergehend, so daß der Farbstoff den inzwischen aufgekommenen Antineuralgicis unterliegen mußte.

Die Wirkungsweise des Methylenblaus bei Nervenschmerzen ist in ihrer Theorie nicht geklärt und nimmt eine einzelne Stellung in der Verwendung der Farbstoffe als Heilmittel ein, die sich nur dann aussichtsreich gestalten konnte, wenn sie sich auf die Vernichtung von Krankheitserregern richtete. In dieser Beziehung zeigte sich das Methylenblau bei Malaria wirksam. Die Erfahrung, daß Methylenblau die Malariaerreger anfärbt, veranlaßte Ehrlich, in Gemeinschaft mit Gutmann die Wirkung des Farbstoffes bei Malaria zu prüfen. Es zeigte sich, daß bei gewissen Formen der Malaria gute Heilwirkung erreicht wird, die dem Methylenblau für die Therapie dieser Krankheit eine bleibende Bedeutung sichert.

Das Problem, Krankheiten mit Chemikalien zu heilen, konnte Ehrlich in aussichtsreicher und umfassender Weise erst in Angriff nehmen, als er durch seine langjährigen Verteilungsstudien einen Überblick über den Zusammenhang zwischen chemischer Konstitution und Wirkung erhalten hatte. Nachdem nun durch die Einführung der mit verschiedenen Trypanosomenarten infizierten Maus durch Laveran und Mesnil eine für Laboratoriumsversuche sehr bequeme und brauchbare Versuchsanordnung geschaffen war, begann Ehrlich, die Prüfung von Arzneimitteln auf breiter Grundlage vorzunehmen. In idealer Weise konnte Ehrlich die von ihm so heiß ersehnte Vereinigung von Chemie und Therapie erst durchführen, als im Jahre 1906 die Mittel der Georg Speyer-Stiftung die Gründung eines eigens den Forschungszwecken der „Chemotherapie“ dienenden Institutes ermöglichten.

Die ersten chemotherapeutischen Versuche führte Ehrlich in Gemeinschaft mit Shiga aus, und auch hier waren ihm die Farbstoffe Wegweiser in das neu erschlossene Gebiet. Unter den Farbstoffen der Benzidinreihe hatte schon früher das Benzopurpurin Ehrlichs Aufmerksamkeit erregt, daß bei verhältnismäßiger Ungiftigkeit lange Zeit im Körper zurückgehalten wurde und zu den wenigen sauren Vitalfarbstoffen gehört. Ein Benzopurpurin anderer Konstitution zeigte eine, wenn auch nur schwache Beeinflussung der Trypanosomen, die sich in einer kleinen Verzögerung der Infektion äußerte. Die Darstellung weiterer Benzidinfarbstoffe wurde Ehrlich durch seine freundschaftliche Verbindung mit A. v. Weinberg, die ihm die Unterstützung einer der bedeutendsten Farbenfabriken (Cassella & Co.) verschaffte, in größerem Maßstabe ermöglicht. Der Gedanke, daß durch Einführung von Sulfogruppen die Resorbierbarkeit und damit die Wirksamkeit der Farbstoffe erhöht werden könne, erwies sich als zutreffend: Das Trypanrot



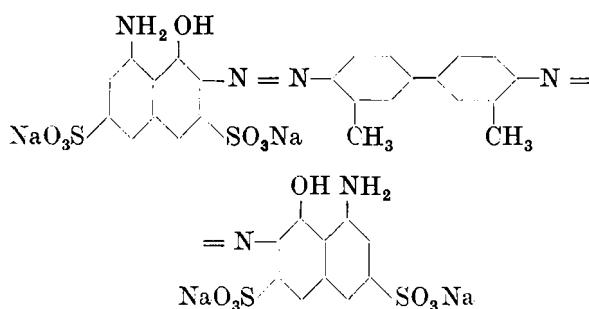
von v. Weinberg und Ullmann durch Kombination von tetrazotierter Benzidinmonosulfosäure mit 2 Molekülen β -Naphthylamin-3,6-disulfosäure (R-Säure) dargestellt, zeigte bei Mäusen, die mit den Trypanosomen des Maledekaderas infiziert waren, eine bis dahin unerreichte Heilwirkung.

Die Zuführung der Farbstoffe erfolgte durch den Magen; Ehrlich hatte schon viele Jahre früher eine originelle Methode ausgedacht, die eine rationelle und genaue Dosierung der Farbstoffdosis ermöglichte: Fein zerriebene Kakes wurden mit Farbstofflösung gleichmäßig durchtränkt, in dünner Schicht ausgerollt und nach dem Zerschneiden in kleine Stückchen getrocknet. Diese Kakes bildeten die einzige Nahrung der Mäuse und wurden gern von ihnen genommen.

Ehrlich und Shiga stellten fest, daß das Trypanrot im Reagensglas nicht die abtötende Wirkung wie im lebenden Körper zeigte. Ehrlich

erklärte später diese eigenständige Erscheinung damit, daß die Aufhebung der Fortpflanzungsfähigkeit der Trypanosomen durch Trypanrot, die von Busch beobachtet wurde, genüge, um ein Verschwinden derselben aus dem Blute zu veranlassen.

Das Trypanrot hatte die Aufmerksamkeit der Forscher wieder auf die Farbstoffe gelenkt. Mesnil und Nicolle fanden im Institut Pasteur in Paris bei der Untersuchung einer großen Zahl von Benzidinfarbstoffen, daß der von ihnen als Trypanblau bezeichnete Farbstoff (als Tolidinblau im Handel bekannt) eine hervorragende Heilwirkung besitzt. Der Farbstoff entsteht durch Kupplung von tetrazotiertem Tolidin mit zwei Molekülen 1-Amino-8-naphthol-3,6-disulfosäure (H-Säure)



und findet bei der Bekämpfung der Piroplasmose der Rinder in Südafrika Verwendung.

Voraussetzung für die günstige Wirkung von Benzidinfarbstoffen ist, wie Ehrlich und v. Weinberg fanden, daß die Sulfogruppen die Stellungen 3,6 im Naphthalinkern einnehmen.

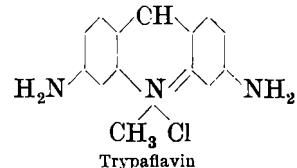
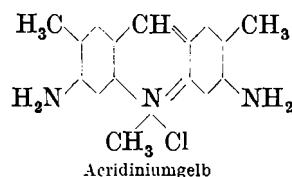
Eine Reihe von Gesetzmäßigkeiten hatte sich bei der Untersuchung von Tausenden von Farbstoffen allmählich herausgeschält, die es Ehrlich gestatteten, den Wirkungsgrad von als brauchbar erkannten Substanzen zu verbessern. Besonders erwähnt sei der günstige (eutheraeutische) Einfluß, den in manchen Fällen das Chlor, der ungünstige (dystherapeutische), den die Methyl(CH_3)- und die Nitro(NO_2)-Gruppe ausüben. Die Einführung von Sulfogruppen (SO_3H)- oder Carboxyl(COOH)-Gruppen hat im allgemeinen eine starke Entgiftung, aber auch einen entsprechend geringeren Wirkungsgrad zur Folge, eine Regel, von der jedoch die Farbstoffe der Benzidinreihe eine Ausnahme machen.

Zum exakten Vergleich der Heilwirkung von Farbstoffen wie von Heilmitteln überhaupt benutzte Ehrlich eine quantitative Methode, die ein klarer Ausdruck des Prinzipes war, daß für die Wirksamkeit einer Substanz die Verteilung zwischen Wirtsorganismus und Parasit bestimmend ist oder mit anderen Worten das Verhältnis zwischen Organotropie und Parasitotropie. Je geringer die Organotropie eines Arzneimittels im Vergleich zu seiner Parasitotropie ist, desto größer muß sein Wert für Heilzwecke sein. Für die Organotropie war ein Maßstab in der tödlichen Dosis (Dosis tolerata) gegeben, für die Parasitotropie in der heilenden Dosis (Dosis curativa). Der Quotient $\frac{\text{Dosis curativa}}{\text{Dosis tolerata}}$ gab einen Maßstab für die praktische Brauchbarkeit eines Heilmittels und wurde als therapeutischer Koeffizient bezeichnet. Es ist klar, daß eine mögliche Kleinheit dieses Koeffizienten das erstrebenswerte Ziel sein mußte. In idealer Weise war diese Forderung bei der Serumtherapie verwirklicht. Hier trafen die von der Natur im Organismus erzeugten Gegengifte (Antitoxine) die Krankheitserreger oder deren Ausscheidungsprodukte nach Ehrlich's Bezeichnung gleichsam wie „Zauberkugeln“, ohne irgendwelche Giftigkeit dem Organismus gegenüber aufzuweisen. Diesem Ideal möglichst nahe zu kommen, das „Zielen“ auf die Krankheitserreger zu lernen,

bezeichnete Ehrlich als Aufgabe der Chemotherapie.

Ein Beispiel für den Einfluß von Substituenten auf die Wirksamkeit von Farbstoffen bei trypanosominfizierten Mäusen bieten die Beobachtungen in der Reihe der Triphenylmethanfarbstoffe. Nachdem Ehrlich beim Fuchsins eine gewisse Wirksamkeit entdeckt hatte, fand er, daß das methyl(CH_3)-freie Parafuchsin eine gesteigerte Heilwirkung zeigte, die durch Einführung von Chlor noch erheblich verbessert wurde. Das von Bend a dargestellte Chlorfuchsins, das als Tryparosan bezeichnet wurde, zeigte bei Mäusen besonders bei Anwendung der Fütterungsmethode regelmäßige, andauernde Heilwirkung.

In der Reihe der Acridinfarbstoffe konnte durch Ausschaltung von Methylgruppen ein bedeutender therapeutischer Fortschritt erreicht werden. Als Ehrlich in dem von Ullmann dargestellten Acridiniumgelb einen wirksamen Farbstoff erkannt hatte, beauftragte er Bend a mit der Darstellung des um 2 Methyleärmeren Farbstoffes, der einen dreimal größeren therapeutischen Effekt aufwies und als Trypaflavin bezeichnet wurde.



Die systematischen Untersuchungen von Farbstoffen, so umfangreich sie sich auch gestalteten, bildeten nur einen kleinen Teil von Ehrlichs Arbeit auf chemotherapeutischem Gebiete. Das Hauptinteresse mußten die Arsenverbindungen in Anspruch nehmen, deren großzügige Bearbeitung Ehrlich zu seinen allgemein bekannten Erfolgen führte. Diese beiden so verschiedenen erscheinenden Gebiete der Farbstoffe und Arsenverbindungen sind durch zahlreiche Wechselwirkungen auf das innigste verknüpft. Die bei den Farbstoffen beobachteten Gesetzmäßigkeiten bestätigten sich auch bei den Arsenikalien. Daß Ehrlich auch arsenhaltige Farbstoffe in den Kreis seiner Untersuchungen gezogen hat, ist sozusagen selbstverständlich.

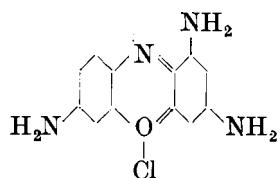
Die Zusammengehörigkeit der Arsenikalien mit den Farbstoffen in biologischer Beziehung tritt besonders auf dem Gebiete der Arzneifestigkeit der Trypanosomen hervor, das für die Protozoenkrankheit sowohl, wie für die Vererbungslehre und die Kenntnis der Zellfunktionen im allgemeinen neue Gesichtspunkte brachte. Injiziert man einer Maus eine zur Heilung nicht genügende Menge eines Arzneimittels, so verschwinden die Trypanosomen aus dem Blut, um nach einiger Zeit zurückzukehren. Wiederholt man diese Prozedur mehrere Male, so werden die Trypanosomen immer schwerer beeinflußbar, und schließlich gelingt es mit den höchsten anwendbaren Dosen nicht mehr, das Tier zu heilen: die Trypanosomen sind giftfest geworden. Diese Arzneifestigkeit bleibt bei Überimpfung von Maus zu Maus durch viele Hunderte von Tierpassagen erhalten und stellt also eine dauernde erbliche Veränderung dar. Diese Festigkeit zeigte sich von weitgehender Spezifität und immer nur gegen eine bestimmte Gruppe chemischer Verbindungen gerichtet. Waren die Trypanosomen gegen Trypanrot gefestigt, so wurden sie noch leicht durch Arsenverbindungen oder durch Tryparosan beeinflußt, und umgekehrt.

Eine bestimmte Gruppe von Farbstoffen, denen die Acridine, Pyronine, Oxazine, Thiazine und Selenazine angehören, macht insofern eine Ausnahme, als arsenfeste Trypanosomen auch diesen Farbstoffen gegenüber sich als gefestigt erweisen. Die Ursache dieser eigenständigen Gemeinsamkeit erblickte Ehrlich

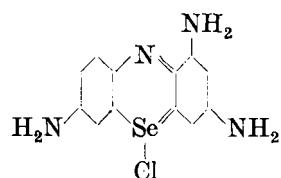
in der orthochinoiden Konstitution³⁾), die nach den Untersuchungen Kehrmanns diesen Farbstoffen zukommt.

Die komplizierten Erscheinungen der Arzneifestigkeit veranlaßten Ehrlich zur Aufstellung der Theorie der Chemozeptoren, die einen weiteren Ausbau seiner Verankerungstheorie darstellt und sich an seine Immunitätslehre anschließt. Diese Theorie nimmt bei der Trypanosomenzelle sowohl wie überhaupt beim Protoplasma Angriffsstellen an, die, unter sich verschieden, die Fähigkeit besitzen, bestimmte chemische Gruppierungen zu verankern. Diese Angriffsstellen werden Chemozeptoren genannt und sind offenbar in großer Anzahl vorhanden. Das Eintreten der Festigkeit erklärt Ehrlich mit einer Verminderung der Avidität, mit einer Einziehung der Chemozeptoren. Die orthochinoiden Farbstoffe haben die interessante Eigenschaft, daß die Trypanosomenzelle für sie wie für die Arsenikalien einen gemeinsamen Chemoceptor besitzt.

Die Einziehung der Chemozeptoren, die durch die Einwirkung von Arsenverbindungen erfolgt, kann man nach Versuchen von Gonder durch Färbungen mit orthochinoiden Farbstoffen direkt anschaulich machen. Am besten eignen sich dazu das Triaminophenazoniumchlorid von Kehrmann und die von Bauer dargestellte entsprechende Verbindung der Selenazinreihe, das Triaminophenazaselenaoniumchlorid, beides violette Farbstoffe.



Triaminophenazoniumchlorid



Triaminophenazaselenaoniumchlorid

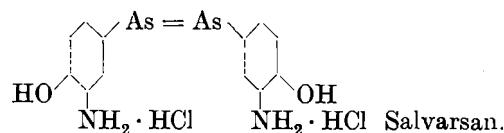
Setzt man einer Lösung dieser Farbstoffe eine Aufschwemmung von normalen Trypanosomen zu, so beobachtet man schon in starker Verdünnung eine rasche Einwirkung. Die Trypanosomen färben sich schon während des Lebens intensiv rot bis rotviolett bei einer Farbstoffkonzentration von 1 : 75 000, und werden durch Verdünnungen von 1 : 15 000 unbeweglich.

Untersucht man aber das Verhalten von arsenfesten Trypanosomen, so zeigt sich, daß diese durch die genannten Farbstoffe während des Lebens nicht angefärbt werden und erst durch bedeutend stärkere Konzentrationen abgetötet werden können.

Eine weitere interessante Eigenschaft ist den orthochinoiden Farbstoffen gemeinsam. Wie zuerst Werbitzky beobachtete, verschwindet bei länger andauernder Behandlung mit diesen Farbstoffen der zweite kleinere Kern der Trypanosomen, der Bleepharoplast. Die Trypanosomen behalten trotz dieses eigenartigen Verlustes ihre Lebensfähigkeit und ihre Fortpflanzungskraft unverändert durch viele Tierpassagen bei.

Wenn man die biologisch bedeutsamen Farbstoffe aufzählt, darf man das Salvarsan hierbei nicht vergessen. Denn diese Substanz, die Ehrlich, vom Atroxyl ausgehend, nach zahllosen chemischen Variationen synthetisiert und als die wirksamste bei Spirochätenerkrankungen erkannt hat, ist ihrem ganzen Aufbau nach ein typischer Farbstoff. Die Arsenogruppe — As — ist der Azogruppe — N=N — vollständig analog und ist nach der Theorie von Witt als chromophore Gruppe zu bezeichnen, während die beiden Amino- und Hydroxylgruppen als Auxochrome funktionieren und der Sub-

stanz den salzartigen Charakter verleihen. Das Salvarsan ist von hellgelber Farbe, und wenn seine färberischen Eigenschaften auch sehr schwach ausgeprägt sind, so zieht es doch auf Seide sowohl wie auf chromierte Wolle mit schwachgelber Farbe auf.



Salvarsan.

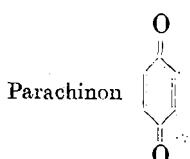
Das Salvarsan mag hier als Beispiel dienen, um den Zusammenhang von Ehrlichs berühmt gewordener Seitenkettentheorie mit seinen Farbstoffstudien zu beleuchten. Vorhin wurden die Chemozeptoren erwähnt. Sie stellen eine besondere Gruppe von Angriffs punkten dar, die dem Protoplasma eigentlich sind und von Ehrlich allgemein als Receptoren (früher als Seitenketten) bezeichnet werden. Die wirksame Substanz wird an diesen Receptoren zunächst verankert und entfaltet erst dann ihre in irgendeiner Weise sich äußernde Wirkung. Am besten lassen sich diese Verhältnisse mit Ehrlichs eigenen Worten durch den äußerst anschaulichen Vergleich eines Heilmittels mit einem Giftpfeil darstellen:

„Schon Theophrastus Paracelsus hat geäußert, daß die Arzneimittel Spicula (Widerhaken) haben müßten, mit Hilfe derer sie sich in bestimmten Organen festsetzen. Im Sinne der modernen Chemie werden wir diese Spicula als bestimmte chemische Gruppierungen auffassen müssen, die eine große Verwandtschaft besitzen zu bestimmten Gruppierungen, die in den Zellen, insbesondere in der Parasitenzelle sitzen, und die gewissermaßen als Angelhaken dienen. Im Sinne der übrigen medizinischen Terminologie würde ich das Spiculum als die Haftgruppe oder haptophore Gruppe bezeichnen, und den Angelapparat der Parasitenzelle als Empfänger oder Chemoceptor. Die Anwesenheit bestimmter Haftgruppen ist zwar eine notwendige Voraussetzung für die Giftwirkung, aber keine im allgemeinen für sie ausreichende. Es können an eine Bakterienzelle sich Hunderte Substanzen verankern, und nur wenige sind imstande, eine Abtötung auszulösen. Es muß also in therapeutisch geeigneten Substanzen außer der Haftgruppe noch eine andere vorhanden sein, die als solche die Abtötung bedingt, und die daher als giftende oder toxophore Gruppe bezeichnet werden soll. Und dann hat es sich gezeigt, daß es notwendig ist, im allgemeinen noch eine dritte Gruppierung aufzufinden, welche die Verbindung zwischen Haft- und Giftgruppe darstellt und derart gewissermaßen die Funktion eines Bindegliedes ausübt. Im Sinne des obigen Vergleiches würde also die Haftgruppe des Heilmittels der Spitze des Pfeils, das Bindeglied dem Schaft des Pfeils und die Giftgruppe etwa dem am Pfeilschaft angebrachten Pfeilgift entsprechen.“

Betrachten wir das Salvarsan im Sinne von Ehrlich Vergleich, so erkennen wir in den Benzolkernen den Pfeilschaft oder das Bindeglied, in den Aminophenolgruppen das Spiculum oder die haptophoren Gruppen, in der Arsenogruppe das Pfeilgift oder die toxophore Gruppe. Die Verwandtschaft mit den Chromophoren und Auxochromen Witts ist augenscheinlich, und so zeigt dieses Beispiel, wie befruchtend die Farbstoffchemie sowohl auf die theoretische Ausgestaltung der Chemotherapie wie auch auf die praktischen Ergebnisse eingewirkt hat. Es mag bei einem Forscher, dem die Farbstoffe so viel bedeuten wie Ehrlich, als ein eigenständiger Zufall erscheinen, daß dasjenige Heilmittel, das einen praktischen Erfolg von so unerschöpflicher Bedeutung hatte wie das Salvarsan, wieder ein Farbstoff war. Und doch konnte die Synthese des Salvarsans nur einem Manne gelingen, der die Theorie der Farbstoffe vollständig beherrschte und den Mut hatte, von dem üblichen Wege der Pharmakologie und physiologischen Chemie abzuweichen und sich zielbewußt seine Wege selbst zu suchen.

Der biologischen Wissenschaft neue Ziele und neue Wege gewiesen, der synthetischen

³⁾ Orthochinon



Chemie neue Aufgaben gestellt zu haben, ist Ehrlich's dauerndes Verdienst. Ein allzufrüher Tod hat seinen schöpferischen Ideen ein Ziel gesetzt, doch die Fülle der genialen Anregungen, die er der Nachwelt hinterläßt, wird noch auf lange Zeit hinaus der biologischen Forschung den Stempel seines Geistes aufdrücken. [A. 131.]

Zum Nachweis der Magnesia aus Kaliabwässern.

Von Dr. OTTO PFEIFFER, Magdeburg,
Chemiker der städtischen Gas- und Wasserwerke.

(Eingeg. 11.11. 1915.)

Seitdem die Frage der Bestimmung des Chlormagnesiums in Flußläufen, als des wichtigsten Bestandteils der Endlaugen aus der Kalisalzverarbeitung, erstmalig vor 6 Jahren vom Verfasser in dieser Zeitschrift aufgeworfen worden ist¹⁾, haben sich die Fachblätter wiederholt mit ihr beschäftigt²⁾. Inzwischen ist mein Verfahren auf eine Grundlage gestellt, die es erlaubt, die Grenzen seiner Anwendbarkeit besser beurteilen zu können. Von einer Mitteilung der Ergebnisse muß ich aber bis auf weiteres absehen, weil zur gleichen Zeit zwei andere Verfahren in den Vordergrund des Interesses gerückt sind, über deren Brauchbarkeit wegen der Tragweite ihrer Auswertung und wegen der Dringlichkeit der Frage erst eine Entscheidung herbeigeführt werden muß.

Es handelt sich um die Verfahren von Precht und von Nöll, wie sie von dem zuletzt Genannten in dieser Zeitschrift 1913 (Angew. Chem. 26, I, 320 u. 321 [1913]) beschrieben worden sind. Die beiden Verfahren gehen grundsätzlich verschiedene Wege und bringen auch ganz verschiedene Ergebnisse zum Ausdruck; nämlich das Prechtverfahren bestimmt das Magnesiumchlorid, das Nöllverfahren dieses zusammen mit dem Magnesiumsulfat (bleibende Magnesia), was beim Vergleich der beiden Verfahren wohl zu beachten ist.

Wir werden bei der näheren Betrachtung noch den viel schwerer wiegenden Unterschied feststellen, daß man nach Precht die Menge des Magnesiumchlorids wiederfindet, die in das Wasser hineingelangt ist, nach Nöll aber von der bleibenden Magnesia nur noch den Anteil, der nach weitgehender gegenseitiger Umsetzung der Salze im Untersuchungsverfahren übrig geblieben ist.

Nach Precht wird die Wasserprobe eingetrocknet und der Rückstand mit Alkohol ausgezogen. Was in Lösung geht, wird als Chlormagnesium angesprochen und als solches bestimmt.

Nöll kocht die Wasserprobe nur bis zur Abscheidung der Erdalkalibicarbonate ein, was fast vollkommen erreicht ist, wenn von 1 l Probe $\frac{3}{4}$ l verdampft sind. In der filtrierten Restflüssigkeit, die nur noch ganz geringe Alkalität aufweisen darf, wird nach Abscheidung des Kalkes die Magnesia bestimmt. Ihr Betrag bringt zweifellos zutreffend die Menge Magnesia zum Ausdruck, die in der Restflüssigkeit an Chlor und Schwefelsäure gebunden war. Mehr aber nicht. Es ist durchaus nicht erlaubt, zu folgern, wie der Urheber des Verfahrens geltend macht, daß die ursprüngliche Wasserprobe die Chloride und Sulfatmagnesia in den nämlichen Mengen enthalten hätte, wie sie nach dem weitgehenden künstlichen Eingriff in der Restflüssigkeit noch vorhanden sind. Vielmehr muß es nach der heute allgemein anerkannten Anschauung als ausgemacht gelten, daß die Salze in wässrigen Auflösungen zum größten Teil in Ionen gespalten sind, daß sie als Salze überhaupt nicht zu fassen sind, und daß sich das Salzgleichgewicht nach jeder Zustandsänderung verschiebt. Es liegt auf der Hand, daß durch die Verdickung der Salzlösungen durch das Einkochen und die Ausscheidung

der Carbonate eine völlige Verschiebung des Salzgleichgewichts stattgefunden haben muß. Nöll hat selbst in mühevollen Arbeiten nachgewiesen, von welcher Art die Umsetzungen sind, die in wässrigen Auflösungen vor sich gehen können, wobei die umkehrbare Gleichung $MgCl_2 + Ca(HCO_3)_2 \rightleftharpoons CaCl_2 + Mg(HCO_3)_2$ eine Hauptrolle spielt. Aber er macht Halt vor dem zwingenden Schluß, daß dieses Gleichgewicht bei jeder Veränderung der Mutterlösung eine andere Größenordnung annimmt, und daß die Restflüssigkeit, in der er die bleibende Magnesia bestimmt, nicht einen Grenzfall, sondern nur einen Übergang von der ursprünglichen Wasserprobe bis zum Trockenrückstand darstellt.

Aber selbst wenn es möglich wäre, durch irgendein Untersuchungsverfahren die wirklichen Salzmengen in dem stark ionisierten Wasser zu erfassen, so wäre praktisch mit deren Kenntnis nichts anzufangen. Wir prüfen die Wirkungen von Magnesiumchlorid und Magnesiumsulfat auf den Geschmack des Trinkwassers, des Tees, des Kaffees, auf die Lebewesen in den Flüssen, auf das Pflanzenwachstum, auf die Gerbung des Leders, auf den Dampfkesselbetrieb im Speisewasser usf., durch Zusatz bestimmter Salzmengen zu diesem und jenem Wasser. Ob und wieweit dabei die Salze in Ionen gespalten oder miteinander in Wechselwirkung getreten sind, so daß etwa die ursprünglichen Mengen gar nicht mehr vorhanden sind, berührt uns in keiner Weise. Ja sogar würde uns der Nachweis der wirklichen Salzmengen in einer durch Endlaugen versalzenen Flußwasserprobe nicht einmal erlauben, anzugeben, wieviel von den Magnesiasalzen dem Wasser hinzugefügt werden muß, um die beobachteten Wirkungen hervorzubringen, da wir ja stets weniger finden als hinzugeflossen war.

In dieser Hinsicht steht der Nachweis des Chlormagnesiums nach Precht auf ganz anderer Grundlage. Zweifellos werden bei der Behandlung der Wasserprobe auch bei diesem Verfahren die nämlichen Verschiebungen im Gleichgewicht der Salze eingeleitet, wie bei dem Einkochen nach Nöll. Da aber die Verdampfung weiter geht, nämlich bis zur Trocknis und noch bei Gegenwart der Carbonate, so enden die Umsetzungen bei anderen Bodenkörpern.

Insbesondere kommt die obengezeigte Umsetzung erst bei ihrem linksseitigen Ausdruck zur Ruhe. Es wird also nicht nur das anfänglich aus Magnesiumchlorid gebildete Calciumchlorid in das Magnesiumsalz zurückverwandelt, sondern diese Umsetzung ergreift auch das aus beliebiger Quelle in das Wasser gelangte Calciumchlorid, das demnach in der Gestalt von Magnesiumchlorid in die Erscheinung tritt.

Aus dieser mehrfach erhärteten Tatsache ist dem Prechtverfahren ein hauptsächlicher Einwand erwachsen, der aber sein Gewicht verliert angesichts des Umstandes, daß die Zufüsse von Chlorcalcium zu den Flüssen im wesentlichen auf einige wenige Ammoniaksodafabriken im Elbegebiet zurückgehen, deren Leistungen sich feststellen lassen. Überdies wird das Chlorcalcium von namhaften Gutachtern in seinen Hauptwirkungen dem Chlormagnesium gleichgeachtet, so daß seine Mitbestimmung im Flußwasser nicht einmal ungelegen kommt. — Andere Umsetzungen kommen bei dem Prechtverfahren nicht in Betracht, und abgesehen von dieser einen, die noch Zink und Hollandt als eine Störung bezeichneten hatten, sind die Genannten doch auf Grund ihrer am Hygienischen Institut in Bremen angestellten Versuche zu dem entscheidenden Ergebnis gelangt, daß dieses Verfahren „für praktische Zwecke durchaus brauchbare Werte“ liefert (a. a. O., S. 187). Andererseits verwerfen sie das Nöllsche Verfahren, wegen der Umsetzungen, die sich beim Einkochen des Wassers vollziehen (S. 189). Daß es auch zu umständlich und zeitraubend sei, kann daneben als weiterer Fehler nicht mehr in Betracht kommen.

Wenn mithin in Rücksicht auf Umsetzungen gegen das Prechtverfahren kaum noch etwas zu erinnern ist, während alle Erwägungen gegen die Brauchbarkeit des Verfahrens von Nöll sprechen, so sollte man weitere theoretische Ausführungen für überflüssig halten und nur noch den praktischen Versuch mit Wässern von bekanntem Endlaugen-zusatz sprechen lassen. Der Ansicht schien vor Zeiten Herr

¹⁾ Pfeiffer, Angew. Chem. 22, 435 und 2040 [1909].

²⁾ Emde und Seest, Angew. Chem. 22, 2038 und 2236 [1909]; Heyer, Angew. Chem. 24, 145 [1911]; Nöll, Chem.-Ztg. 36, 997 [1912]; Angew. Chem. 26, I, 320 [1913]; Kali 8, 438 [1914]; Precht, Angew. Chem. 26, III, 151 [1913]; Kali 9, Heft 1 [1915]; Zink und Hollandt, Kali 7, 185 und 601 [1913]; Reimer, Kali 7, Heft 9 [1913].