

(Aus der Universitäts-Klinik für psychische und Nervenkrankheiten, Göttingen
[Leiter: Geheimrat Prof. Dr. E. Schultze, Göttingen].)

Über die Kollargolreaktion im Liquor cerebrospinalis und ein Versuch ihrer theoretischen Begründung.

Von

Dr. med. Hans Delbrück,

Assistenzarzt der Klinik.

Mit 8 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 13. November 1924.)

Die Kollargolreaktion, über die *Stern* und *Poensgen* in der Berliner Klinischen Wochenschrift im Jahre 1920 berichteten, ist bisher von fast allen Nachuntersuchern abgelehnt worden. Das hat zwei Gründe. Zunächst haben fast sämtliche Autoren, die die Reaktion nachgeprüft haben, die Entdecker vollkommen mißverstanden. Alle gehen von der Annahme aus, daß es sich um einen Ersatz für die anderen Kolloidreaktionen handele, besonders für die Gold- und Mastixreaktion. So tadeln denn auch die Autoren, die eine „gewisse Regelmäßigkeit“ der *Sternschen* Methode anerkennen, wie *Schmidt*, „die geringe Empfindlichkeit bei sonst intensiv reagierenden Liquores“, die sie für den klinischen Gebrauch ungeeignet mache. Hinzu kam, daß nach *Stern* und *Poensgen* auch *Ellinger* seine — unabhängig von diesen Autoren angestellten — Versuche mitteilte und die Reaktion als einen Ersatz für die Wassermann-Reaktion hinstellte. Sämtliche Nachuntersucher, wie *Bonsmann*, *Beringer*, *Freundlich*, *Schmitt* und *Gebhard* wandten sich deshalb bald der *Ellingerschen* Methode zu, da sie diese auch wegen der größeren Empfindlichkeit vorzogen. Aber gerade wegen der geringen Empfindlichkeit wurde die Reaktion von *Stern* und *Poensgen* weiter verfolgt, denn nur sie ermöglichte, serologisch eine Differentialdiagnose zu stellen zwischen der progressiven Paralyse einerseits, Tabes (Tabespsychose), Encephalitis und multipler Sklerose andererseits. Die Autoren behaupten nicht, einen Ersatz für die anderen Kolloidreaktionen gefunden zu haben, sondern wollen die Kollargolreaktion nur im Verein mit den anderen angestellt sehen.

Es kommt aber noch ein anderer Umstand hinzu, der geeignet schien, die Reaktion zu diskreditieren. Selbst bei gleicher Methodik kamen nämlich die Nachuntersucher zu den widersprechendsten Ergebnissen; während z. B. *Stern* und *Poensgen* die Reaktion positiv fanden in allen

Fällen von Paralyse und bei einigen Tumoren, besonders bei Kompressionserscheinungen, erklärte *Ellinger* sie für geeignet, die Wassermann-Reaktion zu ersetzen, und fand sie bei allen luischen Erkrankungen des Nervensystems positiv, ebenso *Beringer*. *Bonsmann* erhielt bei 11 auf Kollargol positiv reagierenden Fällen stets nur eine Trübung bzw. Dunkelfärbung im ersten Röhrchen und fand sie besonders stark bei eitrigen Meningitiden. Paralyseliquor scheint er allerdings gar nicht untersucht zu haben. *Kafka* fand „unregelmäßige Trübungen, Farbveränderungen und Ausfällungen“. *Schmitt* fand die Reaktion im wesentlichen der Mastixreaktion parallelgehend. *Krüskenper* erhielt wie *Ellinger* positive Reaktionen bei allen luischen Erkrankungen, fand sie aber auch positiv bei einigen Fällen von Meningitis und bei Hirntumoren; stets negativ sei sie aber bei Encephalitis. *Freundlich* endlich erklärte die Reaktion für geeignet, metaluische Erkrankungen von anderen organischen Erkrankungen des Zentralnervensystems zu trennen. *Gerecht*, der im vorigen Jahr in der hiesigen Klinik Nachuntersuchungen der Sternschen Methode anstellte, kam zu fast gleichen Ergebnissen wie *Stern* und *Poensgen*. Nur fand er die Reaktion im Gegensatz zu den genannten Autoren auch in einigen Fällen von Meningitis positiv.

Diese auffallenden Differenzen waren durch Untersuchungsfehler oder geringe Änderungen der Methodik kaum zu erklären, sondern mußten den Verdacht erwecken, daß die von den verschiedenen Autoren benutzten Kollargole keine einheitliche Zusammensetzung hatten. Schon *Schmitt* macht darauf aufmerksam, daß das von *Heyden* nach dem Kriege in den Handel gebrachte Präparat überhaupt nicht zu verwenden sei. Auch uns fiel es auf, daß nach Abschluß der *Gerechtschen* Versuche unsere Reaktion stets negativ ausfiel, als wir nach Erschöpfung unseres Kollargolvorrates das nach dem Kriege in Handel gebrachte Ampullen-Kollargol verwandten.

Ich machte es mir deshalb zur Aufgabe, einige mir von der Firma Heyden freundlicherweise übersandten Präparate, die dem im Kriege in Handel gebrachten sehr ähnlich sein sollten, darauf zu prüfen und für die von *Stern* beabsichtigten Zwecke das Geeignetste auszuwählen. Wie mir die Firma Heyden mitteilte, beruhte das Versagen des jetzigen Kollargols darauf, daß während des Krieges wegen Materialmangels andere weniger stark wirkende Schutzkolloide dem kolloidalen Silber zugefügt waren, und es sollte nun in den mir überwiesenen Präparaten das Schutzkolloid eine ähnliche Zusammensetzung haben. Bei den Untersuchungen fiel mir nun zunächst auf, daß 3 dieser Präparate, die nach Angabe der Firma fast identisch zusammengesetzt sein sollten, vollkommen verschiedene Resultate ergaben, so zeigte das Präparat 739 eine Elektrolytempfindlichkeit, die bei einer NaCl-Konzentration von 1,25% zur Ausfällung führte, 739a bei 0,9% und 740 bei 4,5%.

Die Versuche mit Normalliquor ergaben, daß seine Schutzwirkung gegen die Elektrolytfällung bei den Präparaten 740 und 739a nur wenige Prozent betrug, so daß bei dem Präparat 739a z. B. schon bei einer NaCl-Konzentration von 1% wenigstens in den letzten (4. und 5.) Röhrchen Elektrolytfällung auftrat. Deshalb wählte ich zu den Versuchen stets die Kochsalzkonzentration, bei der noch keine Elektrolytfällung auftrat. Das Präparat 739 mußte für weitere Versuche ausgeschaltet werden, da sich ergab, daß hier zwar der normale Liquor das Kollargol vor der Salzwirkung in hohem Grade zu schützen vermochte, daß aber auch bei höchster NaCl-Konzentration kein pathologischer Liquor eine Kolloidfällung bewirkte. Über die Ursache dieses Verhaltens ist im theoretischen Teil noch zu reden. Das gleiche Verhalten bot übrigens auch das Ampullen-Kollargol, das nach dem Kriege in den Handel gekommen ist und erst bei 10% Elektrolytfällung zeigte. Das Präparat 601, das mir für meine Versuche nach den Ausführungen von *Schmitt* geeignet erschien, da es, wie er bemerkt, den „Nachteil“ haben soll, im Gegensatz zur Paralyse bei Tabes und anderen Erkrankungen negative Reaktionen zu liefern, ergab unregelmäßige Ergebnisse, wahrscheinlich da es schon in etwas zersetztem Zustand in meine Hände gelangte.

Ich habe deshalb mit den Präparaten 740 und 739a meine Versuche fortgesetzt und sie zunächst mit Paralyseliquor austitriert. Dabei ergab sich die Notwendigkeit, stets die höchstmögliche NaCl-Konzentration zu wählen, da bei geringer NaCl-Konzentration auch keine pathologische Fällung zu erzielen war.

Aus beiden Präparaten, die mir in Substanz geliefert wurden, wurde eine Stammlösung von 1:200 hergestellt, die ungefähr der Konzentration entsprach, wie sie *Gerecht* bei seinen Versuchen anwandte (0,4 zu 88). Diese Stammlösung war ungefähr 3 Monate haltbar. Nur änderte sich langsam die Elektrolytempfindlichkeit, so daß in bestimmten Abständen ein Kochsalzversuch notwendig wurde, den ich ungefähr alle Woche vornahm. Merkwürdigerweise nahm die Empfindlichkeit bei dem Präparat 740 mit der Zeit so ab, daß eine 10proz. NaCl-Lösung gewählt werden mußte, während bei dem Präparat 739a die Elektrolytempfindlichkeit langsam anstieg, so daß nach etwa 8 Wochen schon bei 0,4% NaCl Elektrolytflockung eintrat. Nach 3 Monaten zersetzte sich die Lösung dann so rapide, daß schon der geringste Salzgehalt genügte, um Elektrolytfällung herbeizuführen. Die Lösung wurde trübe, bis dann schließlich ein deutlicher schwarzer Niederschlag entstand. Übrigens ist bei allen Versuchen nur einfaches Glas und einmal destilliertes Wasser verwandt. Von der Stammlösung wurde dann die Versuchslösung durch Verdünnen auf 1:80 gewonnen. Auch diese Lösung ist mehrere Wochen haltbar. Die so gewonnene Flüssigkeit schien im durchscheinenden Licht bei 739a gelbbraun, bei 740 dunkelbraun und

war durchsichtig, im auffallenden Licht fluoresciert sie grünlich. Bei der Elektrolytfällung tritt nun, wie es schon *Ellinger* und *Schmitt* beschrieben haben, eine allmähliche Dunkelfärbung ein, und es setzt sich ein schmutzig grünlich schwarzer Niederschlag ab. Bei der Kolloidfällung dagegen kommt es bei Präparat 739a zu einer rotgelben, bei 740 zu einer gelben Verfärbung. Darüber erscheint ein grünfluoreszierender Ring. Im auffallenden Licht erscheint die Flüssigkeit gelbtrübe. Allmählich wird der untere Teil der Flüssigkeit dunkel (rot bzw. braun), während sich oben eine immer größer werdende hellgelbe klare Flüssigkeitsschicht zeigt. Im Laufe einiger Stunden sieht man dann in der dunklen Zone eine Rauchwolke feinsten Partikelchen, die sich dann in 4—12 Stunden als schwarzbrauner Niederschlag zu Boden gesetzt haben, während die darüberstehende Flüssigkeit zunächst klar gelb, später wasserklar erscheint. Dementsprechend habe ich 5 Grade der pathologischen Veränderung unterschieden.

- (×) = Verfärbung rotgelb bzw. gelb,
- × = Trübung,
- ×× = Rauchbildung durch feinste Partikelchen,
- ××× = Niederschlag, darüber hellgelbe Flüssigkeit,
- ×××× = Niederschlag, darüber wasserklare Flüssigkeit.

Die Trennung von Verfärbung und Trübung habe ich im Gegensatz zu *Stern* und *Poensgen* schon deshalb vorgenommen, weil bei meinen Untersuchungen jede Trübung als sicher pathologisch zu bewerten war, während dies bei einer geringen Verfärbung nicht ohne weiteres angenommen werden konnte.

Verwendet wurden stets 5 Röhren, wie sie schon *Gerecht* in Abwandlung der ursprünglichen *Stern-Poensgenschen* Anordnung eingeführt hat. Am geeignetsten erschien die Zusammensetzung, bei der sich im ersten Röhrchen $\frac{1}{2}$ ccm Liquor, $\frac{1}{2}$ ccm NaCl-Lösung und 1 ccm Kollargol befanden. Wenn viel Liquor zur Verfügung stand, wurde auch die doppelte Menge von allen drei Flüssigkeiten verwandt. Die Verdünnungen wurden in der von allen Kolloidreaktionen her bekannten Art vorgenommen. Zwar zeigte sich bei Meningitisfällen, daß hier eine so starke Rechtsverschiebung besteht, daß erst im 6. Röhrchen eine Trübung bzw. Ausflockung auftrat. Jedoch ist bei den von uns mit der Kollargolreaktion verfolgten Zwecken eine Verlängerung der Reihen unnötig, da die Reaktion ja nur in den Fällen angestellt werden soll, bei denen die anderen Liquorreaktionen keine Auskunft über die Natur des krankhaften Prozesses geben können. Das ist aber bei der Meningitis nur sehr selten der Fall.

Abgelesen wurde nach 24 Stunden. Wenn auch mitunter schon nach 6 Stunden eine Änderung nicht mehr eintrat, so sah ich doch in einigen

Fällen nach 24 Stunden eine nur angedeutete Trübung sich sehr verstärken, während normaler Liquor auch nach 48 Stunden keine Änderung hervorruft, abgesehen von einer minimalen Verfärbung.

Neben der Kollargolreaktion wurde stets die Mastixreaktion in der Göbelschen Anordnung angestellt. Außerdem wurde der Liquor nach *Nonne*, meist auch nach *Weichbrodt* untersucht und die Wassermannreaktion und Zellzählung vorgenommen. Bei mehreren Fällen, die mir liebenswürdigerweise von der Kieler Nervenlinik übersandt wurden, hatte ich auch Gelegenheit, die dort angestellte Goldsolreaktion mit zu verwenden.

Über das gegenseitige Verhältnis der Kollargolreaktion zu den anderen Reaktionen ist zu sagen:

Niemals war der Liquor kollargolpositiv, wenn die Mastix- oder Goldsolreaktionen negativ waren. Von der *Nonneschen* Reaktion bestand eine weitgehende Unabhängigkeit, ja z. T. ein gegensätzliches Verhalten. Häufig gingen dagegen die Kollargolreaktion und die Weichbrodtprobe parallel, doch war die Sublimatreaktion insofern empfindlicher, als sie häufiger auch bei negativer Kollargolreaktion positiv ausfiel. Ein Parallelgehen mit der Wassermannschen Reaktion war dagegen nicht nachzuweisen; ebenso bestand weitgehende Unabhängigkeit vom Zellgehalt.

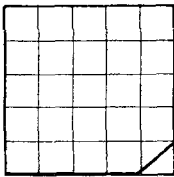
Es sind im ganzen 104 Liquores untersucht. Davon waren 26 Paralysefälle, bei denen die Reaktion *überall positiv* ausfiel. Die Stärke der Reaktion war verschieden; nur in 4 Fällen fand sich eine Ausflockung 5. Grades in 2, in einem Fall in 5 Röhrchen. Meist ging die Reaktion bis zu Grad 3 oder 4. In mehreren Fällen trat nur eine ausgesprochene Trübung in 2 oder 3 Röhrchen auf. Nur in einem Fall von behandelter Paralyse zeigte sich nur im ersten Röhrchen eine stärkere Trübung. Ein bestimmter Kurventypus ist für die Paralyse nicht aufzustellen. Auch eine Trennung von Lues cerebrospinalis und Paralyse läßt sich auf Grund der Kurve nicht durchführen, da auch die Paralysefälle ein vollständig differentes Verhalten aufwiesen. In einem Drittel der Fälle zeigte sich eine „Paralysekurve“, wie wir sie von der Gold- und Mastixreaktion kennen, wie sie auch *Stern* und *Poensgen* bei ihren Versuchen beschrieben haben (Fall H., Kurve 1). Mehrere andere Kurven zeigten eine Zacke im 3. Röhrchen, (Fall K., Kurve 2) während in der Hälfte der Fälle ausgesprochene Rechtsverschiebung eintrat (Fall K. J., Kurve 3).

Auf dieses verschiedene Verhalten werde ich später noch zurückkommen. Erwähnt sei nur, daß auch *Ellinger* und *Schmitt* häufig eine gewisse Rechtsverschiebung bei der Paralyse erhielten. Über den Einfluß der Behandlung wage ich ein Urteil nicht abzugeben.

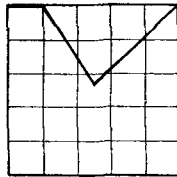
In einem Fall, den ich vor und nach einer Malariabehandlung habe untersuchen können, wurde die Reaktion zunächst abgeschwächt

(Kurve 4a), während sich nach 8 Wochen wieder eine tiefe Zacke zeigte (Kurve 4b). Die Mastixreaktion zeigte während der ganzen Zeit keine Veränderung. Ich habe auch sonst den Eindruck, als ob die Kollargolreaktion durch die Therapie eher beeinflußt wird als die anderen Kolloidreaktionen. Jedenfalls habe ich bei 3 Fällen, die mit Salvarsan behandelt wurden, die Reaktion nur sehr schwach, bis zu Grad 2 gehend, gefunden.

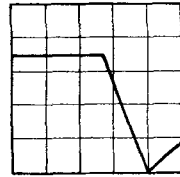
2 von den 26 Paralysefällen zeigten klinisch auch die Symptome einer Tabes. Einer davon ist insofern besonders bemerkenswert, als



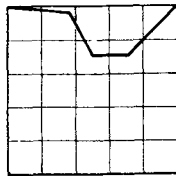
Kurve 1.



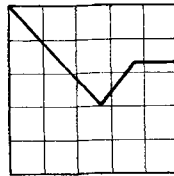
Kurve 2.



Kurve 3.



Kurve 4a.

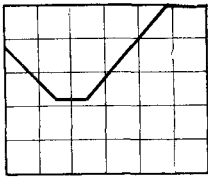


Kurve 4b.

zunächst die Tabes so das klinische Bild beherrschte, daß man noch nicht an eine komplizierende Paralyse dachte. Die Kollargolreaktion war dabei sehr stark positiv und nach einigen Wochen trat dann auch klinisch die Paralyse immer mehr in den Vordergrund. Die Kollargolreaktion hat also hier vor allen anderen Methoden die Diagnose ermöglicht.

Erwähnt seien dann 4 Fälle, bei denen klinisch die Diagnose Paralyse gestellt war. Hier war die Kollargolreaktion negativ. Bei drei dieser Patienten kann wohl mit Sicherheit gesagt werden, daß eine Paralyse nicht vorlag. Bei dem einen, dessen Liquor zweimal untersucht ist, war der Zellgehalt 13:3, die Wassermann-Reaktion negativ, Nonne positiv, Pandy positiv, Weiehbrot (positiv). Die Goldsolreaktion zeigte ein Optimum im 4. Röhrchen und das Maximum in blau. In einem anderen Fall waren alle Reaktionen negativ. Es handelte sich anscheinend um eine arteriosklerotische Demenz. Im 3. Fall zeigte sich ebenfalls eine starke Rechtsverschiebung bei der Mastixreaktion

bis ins 5. Röhrchen, Nonne positiv, Pandy positiv, Wassermann + —, Zellgehalt 3 : 3. Über das klinische Bild kann ich nähere Angaben nicht machen, da es sich um einen Liquor handelte, der mir von der Kieler Klinik zur Verfügung gestellt war. Im 4. Fall handelte es sich um einen sehr intelligenten Mann, der unsere Klinik aufsuchte, da er in letzter Zeit eine Abnahme des Gedächtnisses bemerkt hatte. Außer einer geringen Störung der Merkfähigkeit zeigte er keinerlei Defekte. Der untersuchte Liquor ergab einen Zellgehalt von 4 : 3, Nonne, Weichbrodt und Pandy negativ. Die Mastixreaktion (Fall F., Kurve 5) hatte folgendes Bild:



Kurve 5.

Die Wassermannreaktion war im Liquor positiv, im Blut negativ. Ich lasse es dahingestellt, ob vielleicht trotz des ganz atypischen Liquorbefundes eine Paralyse vorliegt. Erwähnt sei aber doch, daß der Patient, der hier eine Salvarsankur durchgemacht hat, sich z. Z. vollkommen wohlbefindet. Er zeigt keinerlei psychische Defekte mehr und klagt nur noch über Schlaflosigkeit. Eine anders-

artige huische Affektion erscheint mir deshalb wahrscheinlicher.

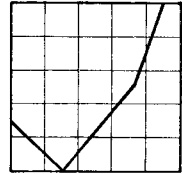
Von 10 Tabesfällen zeigte einer eine geringe Trübung im 2. Röhrchen, die 9 anderen waren negativ. Darunter waren 3, bei denen die Mastixreaktion eine starke Paralysekurve ergab. Bei dem einen Liquor zeigte sich sogar Totalflockung in den ersten 5 Röhrchen, Zellen 17 : 3, Nonne positiv, Weichbrodt positiv, Wassermann in Blut und Liquor $\times \times \times \times$, klinisch kein Anhaltspunkt für Paralyse.

Von 10 Fällen von Lues cerebrosppinalis waren 6 positiv; darunter 3 mit beginnender Ausflockung im 3. und 4. Röhrchen, 3 mit einer Trübung. 4 Fälle waren negativ; 2 davon zeigten bei der Mastixreaktion eine typische Lueszacke (meningitischer Typ).

Hier mag dann noch ein Fall angeschlossen werden, der noch keineswegs geklärt ist. Es handelt sich um ein junges Mädchen, deren beide Eltern an Tabes dorsalis leiden. Sie selbst war virgo intacta und bot klinisch das Bild der multiplen Sklerose; insbesondere war auch die Psyche sehr charakteristisch: sie war dauernd euphorisch, zeigte wenig Krankheitseinsicht. Hervorzuheben ist nur, daß Remissionen niemals eingetreten sind, sondern der Verlauf dauernd langsam progredient war. Eine Silbersalvarsankur war ohne wesentliche Wirkung. Die Liquoruntersuchung ergab bei 2maliger Punktion eine außerordentlich starke Kollargolreaktion (Fall M., Kurve 5).

Die Mastixreaktion zeigte eine starke Paralysekurve mit Totalflockung in den ersten 4 Röhrchen, Nonne (+), Weichbrodt +, Zellgehalt 8 : 3, Wassermann in Blut und Liquor negativ. In diesem Falle gestattet es uns weder der klinische noch der serologische Befund, eine sichere Differentialdiagnose zwischen einer multiplen Sklerose und einer

Erkrankung des Zentralnervensystems auf dem Boden der kongenitalen Lues zu stellen. Man könnte daran denken, daß hier eine Affektion vorliegt, die den von *Bechterew* und *Jacobson* geschilderten Fällen entspricht, die ja ein der multiplen Sklerose ähnliches klinisches Bild boten, während der pathologisch-anatomische Befund zeigte, daß die multiplen Herde ihren Ausgang von syphilitisch erkrankten Gefäßen nahmen. Dafür spricht zunächst der Umstand, daß beide Eltern an *Tabes* leiden, weiterhin, daß der Prozeß ohne Remissionen verlief, und daß außer der Mastixreaktion auch die Weichbrodtsche Probe so stark positiv ausfiel, wenn ich auch *Nonnes* Angabe nicht bestätigen kann, daß diese Reaktion bei multipler Sklerose stets negativ sei.



Kurve 6.

Andererseits ist aber bemerkenswert, daß bei der Patientin keinerlei Zeichen einer kongenitalen Lues vorhanden sind, daß der Wassermann bei beiden Punktionen negativ war, daß das klinische Bild in jeder Beziehung für multiple Sklerose sprach, und daß die Salvarsanbehandlung ohne Erfolg blieb.

Ich habe diesen Fall so ausführlich besprochen, weil mir gerade diese zweifelhaften Fälle von besonderem Interesse zu sein scheinen.

7 sichere multiple Sklerosen waren negativ, 4 davon zeigten eine positive Mastixreaktion, bzw. Goldsolreaktion. 3 davon echte Paralysekurven, 1 ein Optimum im 2. Röhrchen.

Von 8 Tumorfällen (2 Tumor cerebri, 1 Tumor pontis, 5 Tumoren der Medulla spinalis) waren 5 negativ, 3 positiv; 2 davon zeigten beginnende Ausflockung, 1 eine Trübung im 1. und 2. Röhrchen. Bei den positiv reagierenden Liquoren zeigte sich übrigens bei der Mastixkurve auch eine typische Paralysekurve, bei den negativen dagegen bestand stets eine Rechtsverschiebung mit dem Optimum im 4.—6. Röhrchen. Fälle mit deutlichen Kompressionserscheinungen hatte ich keine Gelegenheit zu untersuchen.

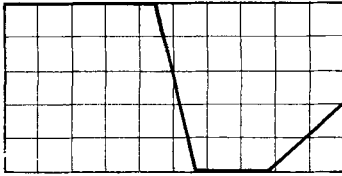
Ein Hirnabsceß (durch Sektion bestätigt) wies ein negatives Resultat auf, doch waren auch die anderen Reaktionen negativ.

Von 2 eitrigen Meningitiden (davon 1 Meningitis epidemica) zeigte die erste (Fall H., Kurve 7) eine positive Kollargolreaktion mit starker Rechtsverschiebung, die andere (epidemische) (Fall S., Kurve 8) nur eine geringe Trübung im 7. Röhrchen. Hier ist das Verhalten der Mastixkurve bemerkenswert. Während die erste kollargolpositive (Fall H., Kurve 7a) bei der Mastixreaktion ein Optimum im 2.—4. Röhrchen ergab, zeigte die Mastixkurve bei der zweiten (Fall S., Kurve 8) eine typische Meningitiskurve.

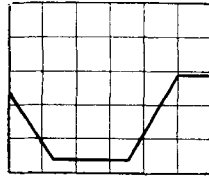
Das gleiche Verhältnis zeigte sich bei zwei Fällen von Meningitis tuberculosa. Auch hier war bei dem einen Liquor die Reaktion positiv mit

übrigens nur geringer Rechtsverschiebung (Fall N., Kurve 9) (beginnende Ausflockung im 4. und 6. Röhrchen), während die Mastixkurve ein Bild bot, was der *Goebelschen* Pseudo-Paralysekurve ähnelt.

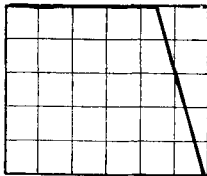
In einem andern Fall dagegen zeigte die Kollargolreaktion nur eine geringe Trübung im 10. Röhrchen. Dabei wies die Goldreaktion eine Rechtsverschiebung mit dem Fällungsoptimum im 5. Röhrchen auf. Bei dem erstgenannten Liquor war übrigens neben der starken Kollargolreaktion auch die Sublimatreaktion auffallend stark im Gegensatz zu der schwachen *Nonneschen* Reaktion.



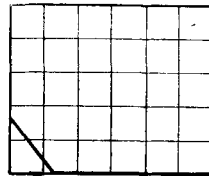
Kurve 7.



Kurve 7a. Mastix.



Kurve 8. Mastix.



Kurve 9. Mastix.

3 Fälle von Meningitis serosa, die auch sonst normalen Liquorbefund zeigten, waren negativ.

Ein akute Encephalitis epidemica war negativ (die Mastixreaktion ergab eine abgeschwächte Paralysekurve). 8 Fälle von chronisch amyotatischer Encephalitis ergaben ebenfalls negative Kollargolreaktionen, davon zeigten 2 bei der Mastixreaktion eine abgeschwächte Paralysekurve bzw. Lueszacke.

Neaktiv waren ferner 2 Fälle von Arteriosklerose (Hemiplegie, symptomatische Epilepsie), von denen der eine eine abgeschwächte Paralysekurve bei der Mastixreaktion aufwies und eine positive *Weichbrodtsche* Reaktion. 5 Liquores von Hysterikern bzw. Neuropathen, die auch sonst normalen Liquorbefund ergaben, waren negativ. Ebenso 3 Fälle vom *Menièreschen* Symptomenkomplex, je ein Fall von Morphinismus, Epilepsie, Dystrophia adiposogenitalis, Paratyphus und Urämie. Der letztgenannte Fall ergab eine Ausflockung im 2. Röhrchen bei der Mastixreaktion.

Eine unklare Caudaaffektion, die bei der Mastixreaktion eine Ausflockung im 2.—4. Röhrchen zeigte bei sonst normalem Liquorbefund, ergab eine geringe Trübung im 5. Röhrchen.

5 Fälle von Polyneuritis waren negativ, davon zeigten 2 eine Lueszacke bei der Mastixreaktion und positiven Nonne.

Wenn ich zum Schluß noch einmal die wichtigsten Ergebnisse der Untersuchungen zusammenfasse, so ergibt sich:

Bei 26 Paralyseliquoren war die Reaktion stets positiv, bei Lues cerebri in 6 von 10 Fällen positiv, von 10 Tabesliquoren zeigte nur einer eine schwachpositive Reaktion, 7 sichere multiple Sklerosen und 9 Encephalitiden waren negativ.

Gewiß sind die Zahlen zu gering, um sichere Schlüsse daraus zu ziehen. Insbesondere ist es bedauerlich, daß mir nicht mehr Tabes- und multiple Sklerosefälle zur Verfügung standen. Trotzdem glaube ich aber die Hoffnung aussprechen zu dürfen, daß die Kollargolreaktion sich als geeignet erweist, die Differentialdiagnose zwischen Paralyse einerseits, Tabes, (Tabespsychose), multipler Sklerose und Encephalitis andererseits zu stellen. Schon dadurch würde die Kollargolreaktion eine diagnostische Lücke ausfüllen und ihre Brauchbarkeit *neben* den anderen Kollargolreaktionen erweisen. Ebenso ist sie aber auch von Wert, wenn die Diagnose Lues oder multiple Sklerose zu stellen ist. Ist die Kollargolreaktion positiv, so kann man mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit multiple Sklerose ausschließen. Ich glaube zu dieser Auffassung um so mehr berechtigt zu sein, als sich die Ergebnisse meiner Untersuchungen mit dem Präparat 739a und 740 in den meisten Punkten mit denen von *Stern-Poensgen* und *Gerecht* decken.

Stern-Poensgen erhielten positive Resultate bei allen 19 untersuchten Paralyse, bei der Mehrzahl der untersuchten 24 Lues cerebri-Fälle, dagegen negative Reaktionen bei 10 von 11 Tabes- und sämtlichen 14 multiple Sklerosefällen und 13 Fällen von Encephalitis epidemica. Die negativen Resultate bei ihren 2 eitrigen Meningitiden sind vielleicht nur durch die kurzen Reihen (4 Röhrchen) zu erklären. Möglicherweise bestand hier eine starke Rechtsverschiebung. Bei 7 Tumoren war die Reaktion negativ, in 2 Fällen von Kompressionserscheinungen des Rückenmarks positiv.

Gerecht erhielt positive Resultate bei 17 von 18 Fällen von Paralyse; bei dem negativen Liquor waren auch sämtliche andere Reaktionen negativ. Es handelte sich hier um einen Fall, der mit Malaria behandelt war, und bei dem die Therapie, zum mindesten vorübergehend, zu einem Stillstand des Prozesses geführt hatte. Bei Lues cerebri war die Reaktion in 5 von 11 Fällen positiv, 7 Meningitisfälle waren (teils nur schwach) positiv, 7 Tumoren waren negativ, 5 positiv. Alle 10 Tabesfälle, 6 Fälle von multipler Sklerose und 6 von Encephalitis epidemica zeigten eine negative Kollargolreaktion.

Die Ergebnisse stimmen also weitgehend überein. Allerdings darf man die Versuche von *Stern-Poensgen* und *Gerecht* nicht ohne weiteres

mit den meinen vergleichen, denn es handelt sich offenbar weder bei dem Präparat 739a, das ich vorzugsweise verwandte, noch bei dem Präparat 740 um das von *Stern-Poensgen* und *Gerecht* verwandte Kollargol. Das ergibt sich schon aus der verschiedenen Elektrolytempfindlichkeit. Wenn diese auch nicht angegeben ist, so arbeiteten sie doch stets mit einer 1,25 proz. Kochsalzlösung, einer Konzentration, die für das Präparat 739a viel zu hoch, für 740 viel zu niedrig sein würde. Das *Sternsche* Präparat, dessen Zusammensetzung leider nicht bekannt ist, hatte offenbar auch einige Vorteile vor dem von mir verwandten voraus. Zunächst soll die Lösung unbegrenzt haltbar gewesen sein, außerdem war die Empfindlichkeit der Reaktion wohl auch noch etwas größer, denn die positiven Fälle ergaben bei den Präparaten 739a und 740 viel häufiger nur eine Trübung als bei *Stern-Poensgen* und *Gerecht*. Da aber nun einmal diese Präparate nur noch zur Verfügung stehen, so ist es wünschenswert, zu einer Nachprüfung stets ein und dasselbe, am besten 739a, zu benutzen, um endlich einmal vergleichbare Resultate zu erzielen.

Ist denn nun aber überhaupt nicht theoretisch von vornherein die Möglichkeit zu verneinen, mit Hilfe einer Kolloidreaktion Krankheiten von einander zu differenzieren, die z. T. auf ganz ähnlichen anatomischen Prozessen beruhen, und bei denen die anderen Kolloidreaktionen fast identische Kurven ergeben? Ist diese Anschauung nicht gerade jetzt um so unhaltbarer, wo wir auch bei der Gold- und Mastixreaktion immer mehr zu der Überzeugung kommen, daß es spezifische Kurven nicht gibt und nicht geben kann?

Ehe ich versuche, diesen scheinbaren Widerspruch zu lösen, muß ich auf die Theorie der Kollargolreaktion im Liquor etwas näher eingehen. Ich sehe davon ab, den Vorgang der kolloidchemischen Reaktion erklären zu wollen. Mir liegt nur daran, die Frage zu beantworten: Welche Liquorbestandteile sind für die Ausflockung verantwortlich zu machen, und wie erklärt sich die Verschiebung des Maximums bei den verschiedenen Krankheiten?

Schon *Lange* und *Eicke* glaubten, daß qualitative Differenzen der Eiweißkörper für das verschiedene Ausfällungsoptimum verantwortlich zu machen sind, und vermuteten, daß die Globuline, Nucleoproteide und Albumosen im Gegensatz zu dem Albuminen, die eine Schutzwirkung ausüben sollen, fällend wirken.

Diese Theorie wurde später angegriffen durch *Spät* und *Neufeld*. *Spät* vermutete, daß es sich bei den Kolloidreaktionen um echte Immunitätsreaktionen handele. Er wies nach, daß durch Versetzen des Liquors mit zerteilter Menschenleber eine Paralysekurve zum Schwinden gebracht werden könne, während andererseits aus einer Leber, mit

der er ein luisches Serum behandelt hatte, durch Digerierung mit Kochsalzlösung eine Paralysekurve erzielt werden konnte. Die Rechtsverschiebung bei der Lues erklärte er durch eine Hemmungszone oder Komplementablenkung, die durch Überschuß von Immunkörpern hervorgerufen wird. Die Kurve bei Meningitis hielt auch er für unspezifisch und durch Eiweißfällung hervorgerufen.

Diese *Spätsche* Auffassung ist jetzt allgemein abgelehnt und durch die Versuche von *Neufeld* und *Ellinger* als widerlegt anzusehen. Die beiden Autoren wiesen nach, daß auch Tierkohle und andere Absorbentien die wirksamen Stoffe aus dem Liquor auszuziehen in der Lage sind. Außerdem ergab sich bei Lebern, die mit Normalserum behandelt waren, das gleiche Ergebnis, wie bei den mit luischem Serum behandelten, nur daß die Ausflockung hier etwas stärker ist, da sich bei Lues mehr adsorbierbare Eiweißkörper im Serum finden. Schließlich ist ja auch hervorzuheben, daß nicht nur die Meningitis atypische Ausfällungen zeigt, sondern auch bei multipler Sklerose, Encephalitis, Tumoren Kurven entstehen können, die den luischen Kurven aufs Haar gleichen.

Neufeld ging bei seinen Untersuchungen von dem Gedanken aus, daß nach dem *Zsigmondyschen* Goldzahlen die Globuline Goldschutz gewähren, also nicht die Ausflockungssubstanzen sein könnten*). Außerdem erschien es ihm auffallend, daß die Ausflockung des Goldsols noch in einer Verdünnung der wirksamen Substanz von 1 : 1 Million eintritt. Er glaubte deshalb annehmen zu dürfen, daß nur ein Ferment als Ursache in Betracht kommen könne und gelangt bei seinen Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß es sich wahrscheinlich um das Thrombin handle, während bei der Erkrankung der Hirnhäute das Antithrombin als schützende Substanz mit in den Liquor übergehe. Daß man bei fraktionierter Ausfällung des Eiweißes durch Ammonsulfat die Reaktion an die Globuline gebunden findet, gibt er zu. Er erklärt das damit, daß das Thrombin an die Globuline gekuppelt sei und bei der Ausfällung mitgerissen würde.

Diese *Neufeldsche* Auffassung hat zwar wenig Anklang gefunden (nur *Stern* und *Poensgen* äußerten auch die Ansicht, daß bei den Kolloidreaktionen eine Fermentwirkung vorliegen könnte). Aber eine Widerlegung ist bisher, soweit ich sehe, noch nicht versucht worden. Nur hat schon *Weigelt* gezeigt, daß die Behauptung, das wirksame Agens müsse sehr viel stärker sein, als die stärksten Elektrolyte, nicht zutrifft, da *Neufeld* die stärksten Elektrolyte gar nicht verwandt hat. Aber mir scheint auch die Behauptung, daß ein Eiweißkörper nicht

*) Daß diese Goldzahlen aber nur in bestimmten Konzentrationen Geltung haben, hat unter anderen schon *Fischer* nachgewiesen.

bis in eine Verdünnung von 1 : 1000000 wirksam sein könne, unhaltbar. Bisher konnte ja *Neufeld* bei den anderen Versuchen auf seine Ansicht der Kuppelung hinweisen; doch fällt nach Versuchen, die ich mit einer 5 proz. Ovo-Albuminlösung anstellte, bei geeigneter NaCl-Konzentration die Mastixlösung noch bis in eine Verdünnung im 10. Röhrchen aus. Hier kann von einer Verkuppelung mit Thrombin keine Rede sein. *Neufeld* hat selbst ja auch später seine Theorie aufgegeben und kommt auf die spezifische Immunitätstheorie zurück, indem er behauptet, das Komplement sei durch 2 verschiedene Komponenten hervorgerufen, die einerseits von der Spirochäte, andererseits durch Eiweißzerfall gebildet würden.

Die Albumin-Globulin-Theorie fand dann eine Stütze durch Versuche, die *Ellinger*, *Fischer*, *Presser* und *Weintraub* anstellten. *Ellinger* fällte in vierfach verdünntem Blutserum durch Kohlensäure die Globuline aus und brachte den Abguß auf die alte NaCl-Konzentration. Das Serumsediment füllte er dann mit physiologischer Kochsalzlösung auf. Dann untersuchte er die verschiedenen Mischungen dieser Fraktion, hinsichtlich ihrer Gold- und Kollargolreaktion. Dabei zeigte sich, daß die Reaktion um so stärker war, je mehr Globuline in der Mischung waren. Bei der Goldsolreaktion war das Verhalten insofern allerdings anders, als eine Mischung von 20 % Sediment und 80 % Aufguß eine schwächere Reaktion ergab als der 100 proz. Aufguß; bei höherem Globulingehalt stieg dann aber auch bei steigender Globulinmenge die Stärke der Reaktion.

Noch überraschender und überzeugender sind die Versuche von *Presser* und *Weintraub*. Sie stellten die Globuline durch Dialyse gegen destilliertes Wasser her, die Albumine durch Fällung mit gesättigter Ammoniumsulfatlösung und nachfolgender Dialyse, und untersuchten zunächst das Verhalten der beiden Fraktionen bei der Gold- und Mastixreaktion. Dabei fanden sie, daß die Globuline Gold nur in einer bestimmten Verdünnungsbreite ausfällen und zwar um 0,03 % herum, daß dagegen Mastix durch Globuline bis in die höchsten Verdünnungsgrade in jeder im Liquor vorkommenden Konzentration gefällt wird. Die Albumine dagegen vermochten die Mastixlösung bis zu einer Konzentration von 0,2 % vor der Elektrolytfällung zu schützen. In niederen Konzentrationen von 0,06 % abwärts wirken sie dagegen selbst fällend. Das Goldsol dagegen wird durch die Albumine in jeder im Liquor vorkommenden Konzentration geschützt. Durch die Mischung der beiden Fraktionen konnten sie dann Kurven erzeugen, die den Liquorkurven gleichen Eiweißgehaltes fast genau glichen. Je größer das Verhältnis von Albumin zu Globulin in der Mischung war, um so weiter nach rechts verschob sich das Optimum und um so tiefer ging das Maximum bei der Goldsolreaktion. Bei der Mastixreaktion ergab

dagegen ein niederer Gesamteiweißgehalt unter 5% stets eine Paralysekurve, da die Globuline in jeder Konzentration fallend wirken, die Albumine in niederen Konzentrationen nicht mehr zu schützen vermögen. Sie kamen zu dem Schluß, daß die Goldreaktion bei einem niederen Eiweißgehalt mit relativ starker Globulinbeteiligung eine Paralysekurve ergeben muß, bei etwas geringerem Globulingehalt eine Tabeskurve (Maximum im 3. oder 4. Röhrchen), bei relativ starker Albuminbeteiligung eine Lueszacke (4. Röhrchen). Bei hohem Eiweißgehalt entsteht dann der Meningitistyp bei der Goldsolreaktion, und zwar je nach Beteiligung der Globuline in wechselnder Höhe und Tiefe des Maximums; das Optimum dagegen wird durch die Albumine bestimmt. Bei der Mastixreaktion waren die Verhältnisse etwas anders. Hier muß bei einem Gesamteiweißgehalt bis 4% aufwärts stets eine maximale Paralysekurve entstehen, bei höherem Eiweißgehalt dagegen Meningitistyp.

Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch *Fischer*, der die einzelnen Eiweißfraktionen durch fraktionierte Ammoniumsulfatfällung herstellte und auch das verschiedene Verhalten der einzelnen Globulinfraktionen untersuchte.

Von ganz anderen Gesichtspunkten kamen *Mras*, *Brandt* und *Goebel* zu der Albumin- und Globulin-Theorie. *Mras* und *Brandt* untersuchten die Goldsolreaktion bei verschiedenen Infektionskrankheiten und fanden den meningitischen Typ stets dann, wenn auch meningitische Symptome das klinische Bild beherrschten. Der luische Typ dagegen fand sich stets bei Erkrankungen, die auf eine Gefäßerkrankung im Cerebrum hindeuten (Flecktyphus und ein Teil der Grippeerkrankungen). Die Reaktion vom Typus der Lueskurve ist ihrerseits der Ausdruck fallender Kräfte, die vom Typus der meningitischen der Ausdruck eines mehr oder weniger gleichmäßigem Zuströmens schützender und fallender Elemente in den Liquor, offenbar auf dem Wege entzündlicher Exsudation. Auch sie weisen auf die Möglichkeit hin, daß es sich im ersten Fall um eine einseitige Vermehrung der Globuline, im zweiten um eine Vermehrung der Globuline und Albumine handelt. Bemerkenswert ist der Satz: „Die theoretische Erwägung, es könnten die Schutzkräfte einmal so vermehrt sein, daß die fallenden überhaupt nicht mehr in Erscheinung zu treten vermögen, scheint uns ein vor längerer Zeit zur Untersuchung gesandter meningitischer Liquor mit gänzlich negativer Goldsolreaktion zu bestätigen.“

Von ähnlichen Vorstellungen geht auch *Goebel* aus, der degenerativ-alterative und transsudativ-exsudative Vorgänge unterscheidet und die Paralysekurve bei dem ersten, die Meningitiskurve bei dem zweiten Fall annimmt. Da im Zelleiweiß kaum Albumin vorhanden sei, glaubt er, daß die Paralysekurve durch Abbau und Zersetzung von Zelleiweiß entsteht. Er hat auch gezeigt, wie durch Mischung von Paralyse- und Meningitiskurven

mit Blutserum sich allmählich eine Umwandlung in dem Meningitistyp ergibt und weist darauf hin, daß das doppelte Ausfällungsmaximum, das man manchmal bei starker Eiweißvermehrung bei Meningitis beobachten kann, durch Anwesenheit besonderer Eiweißkörper (Fibrin-Globulin) hervorgerufen wird, die sich in ihrer Wirksamkeit aber bald erschöpfen. Erst dann tritt das Meningitisbild rein zu Tage in seinem Wechselspiel der Globuline und Albumine. Schließt sich das eine Ausfällungsmaximum sofort an das andere an, so kann eine Kurve entstehen, die dem Paralysetyp äußerlich gleicht, in seiner Entstehung aber nichts mit ihm zu tun hat. Er glaubt nun, daß man bei Tabes und multipler Sklerose auch geringe exsudative Vorgänge annehmen müsse, durch die eine Verschiebung bis zum 2. oder 3. Röhrchen bedingt ist. Bei der Lues kommt es zu degenerativen und exsudativen Vorgängen; es müssen also ganz verschiedene Bilder möglich sein, je nach Vorherrschen der degenerativen oder exsudativen Prozesse. Zur Stütze seiner Theorie zieht er das Verhalten der *Nonneschen* und *Weichbrodtschen* Reaktion heran, indem er die Sublimatreaktion bei den alternativen Prozessen stärker fand als die *Nonnesche* Reaktion, umgekehrt aber die *Nonnesche* Reaktion bei den meningitischen Prozessen stärker als die Sublimatreaktion.

Ähnliche Ansichten wurden auch von *Cervenka*, *Belohradsky* und *Frejka* und *Taussig* geäußert, die von einer Vermehrung des autochthonen Eiweißes bei der Paralyse sprechen. Es mag dahingestellt bleiben, wie die einseitige Vermehrung der Globuline bei der Paralyse und das gleichmäßige Zuströmen beider Eiweißkörper bei der Meningitis zu erklären ist. Daß die *Weichbrodtsche* Reaktion nicht ohne weiteres einen Zellabbau bedeutet, haben *Presser* und *Weintraub* nachgewiesen, die zeigen, daß die Sublimatreaktion immer positiv ist bei Anwesenheit von Globulinen in einem bestimmten Eiweißgehalt.

Es muß aber darauf hingewiesen werden, daß, so einleuchtend die Experimente von *Fischer*, *Ellinger*, *Presser* und *Weintraub* auch scheinen, sie doch nur einen bedingten Wert haben. Wir können im Experiment niemals den in der Natur vorkommenden analogen Bedingungen schaffen. Jede Trennung von „Albumin“ und „Globulin“ muß notwendigerweise mit einer eingreifenden Änderung der betreffenden Eiweißkörper einhergehen. Mag man die Gewinnung nun durch die Dialyse, mit Kohlensäure oder durch fraktionierte Ausfällung mit Ammoniumsulfat vornehmen. Auf diese Schwierigkeit weisen nachdrücklich *Oeller* und *Schierge* anlässlich experimenteller Untersuchungen zur Prüfung der Wassermann-Reaktion hin. Sie sagen mit Recht, daß unsere ganze Trennung der Eiweißkörper, besonders die der einzelnen Globulinfractionen durchaus künstlich ist. Unter demselben Namen müssen die verschiedenen Autoren ganz etwas verschiedenes verstehen, je nach ihrer verschiedenen Methodik. Be-

hauptet doch *Hammarsten* (zit. nach *Oeller*), daß sogar alle Globuline im Wasser lösbar sind, wenn man sie nur von den anhaftenden Substanzen, wie Lecithin und Seifen reinigt. Schließlich soll ja auch aus Albumin durch Wärme Globulin „entstehen“, das dem „natürlichen“ Globulin wenigstens hinsichtlich seiner kolloidchemischen Eigenschaften völlig gleicht. Wir müssen uns wohl nach *Sachs* und *Oettingen* mit der Annahme begnügen, daß von den labilsten Fibrinogenstufen über das Globulin ein allmählicher Übergang zu dem stabilen Albumin besteht. Ich lasse es ganz dahingestellt, ob sich nicht doch ein struktureller Unterschied finden läßt. Bei den Kolloidreaktionen kommt es aber nur auf die Kolloideigenschaften an, und da ist zu sagen, daß wir durch kein Experiment die ungeheuere Mannigfaltigkeit von Kombinationen vom feinsten, feinen, mittel- und grobdispersen Eiweißkörpern, wie sie wohl bei den verschiedenen Krankheiten auch im Liquor angenommen werden müssen, nachahmen können. Halten wir uns das vor Augen, so läßt sich dennoch mit der Albumin-Globulin-Theorie arbeiten, wenn wir sagen: bei dem meningitischen Typ sind die relativ feinen stabilen Substanzen, beim Paralysetyp die relativ grobdispersen labilen vermehrt. Dann läßt sich auch den Einwänden begegnen, wie sie *Nixon* und auch *Biberfeld* gegen die Theorie erhoben haben. *Nixon* behauptet, daß auch die Albumine fällend auf Gold wirken können und *Biberfeld*, daß die „gleichen“ Eiweißfraktionen, von Meningitis und Paralyseliquor gewonnen, bei Erwärmung oder Säurezusatz ganz verschiedene Kurvenbilder ergeben. Dem kann man nur entgegenhalten: Die „gleichen“ Eiweißfraktionen sind eben nicht gleich; in jeder Fraktion findet sich eine große Anzahl verschieden disperser Körper, die ein verschiedenes kolloidchemisches Verhalten bedingen. Daß außerdem Säurewirkung und Erwärmung dann noch eine weitgehende Umwandlung der fällenden Substanzen erzeugen, ist ja selbstverständlich.

Nichts als eine Bestätigung der Theorie geben übrigens *Biberfeld* und *Bloch* in ihrer neuesten Arbeit, wenngleich sie ganz neue Gesichtspunkte zu geben glauben. Sie bestimmten nämlich die H-Ionen-Konzentration, bei der die Eiweißkörper verschiedener Liquores ein Fällungsmaximum bei Ausflockung durch Alkohol zeigen, und fanden, daß dies bei Paralyseliquor bei einer gegen die Norm (4,8) erhöhten, bei Tabes, multipler Sklerose und einem Teil der Luesfälle normalen, bei einem anderen Teil der Luesfälle und Meningitis verminderten H-Ionen-Konzentration lag. Sie unterschieden danach 3 Gruppen von Erkrankungen des Zentralnervensystems:

a) Einfach degenerative Erkrankungen mit gesteigertem Gewebsabbau:

relative Acidität des Liquoreiweißes normal, Eiweißquotient normal, Goldsolreaktion: Optimum bei 1/40—1/80.

b) Meningitis mit pathologisch gesteigerter Permeabilität der Meningen:

relative Acidität des Liquoreiweißes erhöht, Albumin vermehrt, Goldsolreaktion: Optimum nach rechts verschoben.

c) Progressive Paralyse mit gesteigertem und qualitativ verändertem Gewebsabbau:

relative Acidität des Liquoreiweißes erniedrigt, Globulin vermehrt, Goldreaktion: Paralysekurve.

Neu ist hier lediglich die Auffassung, daß bei a) gesteigerte normale Vorgänge für die Entstehung der Eiweißkörper verantwortlich zu machen sind, indem angenommen wird, daß das Liquoreiweiß des Normalliquors aus autolytischen Prozessen des Nervengewebes stammt, während bei der Paralyse ein neuer Eiweißkörper in dem Liquor auftritt, dessen Herkunft auf qualitativ verändertem Gewebsabbau beruht. Wenn die Autoren nun aber behaupten, daß die Lage des Flockungsoptimums bei der Goldreaktion eine Funktion der elektrischen Ladung des Liquoreiweißes sei, so bleiben sie dafür den Beweis schuldig. Daß die beiden Reaktionen die gleichen Resultate geben müssen, ist selbstverständlich, wenn wir uns klarmachen, daß der isoelektrische Punkt des „Serum-Albumins“ 4,7, des „Serum-Globulins“ 5,4 nach ihrer eigenen Angabe beträgt. Damit ist aber nicht bewiesen, daß die relative Acidität, die sich selbstverständlich nach der Anwesenheit der Globuline und Albumine richten muß, dies Flockungsoptimum bei der Goldreaktion bedingt. Es spricht sogar sehr viel dagegen. Daß es sich nicht um eine Fällungsreaktion zwischen entgegengesetzt geladenen Kolloiden handeln kann, erwähnen die Autoren selbst, da bei der H-Ionen-Konzentration, wie sie im Liquor und im Goldsol vorherrscht (7,0), sämtliche Eiweißkörper negativ geladen sind, also dieselbe anodische Wanderung, wie die Goldteilchen selbst zeigen. Wie wollen nun aber vor allen Dingen die Autoren das Phänomen des doppelten Ausfällungsmaximums erklären, wie es bei Anwesenheit von Fibrin-Globulin bei Meningitis beobachtet wird? Wenn hier die relative Acidität maßgebend wäre, so würde es vielleicht eine starke Linksverschiebung geben, niemals aber zu zwei Zacken kommen können. So müssen wir uns wohl auch heute noch auf *Langes* Standpunkt stellen, daß die Lage des Optimums der Goldreaktion die Größe des Eiweißquotienten anzeigt, im übrigen aber eine empirisch festgestellte Tatsache ist, die nicht näher erklärt werden kann. Mit den oben gegebenen Einschränkungen können wir sagen:

Jeder Eiweißkörper des Liquors hat bei den Kolloidreaktionen eine bestimmte Zone, innerhalb derer er fällend oder schützend wirkt. Aus diesem Wechselspiel erklären sich die verschiedenen Kurven.

Presser und *Weintraub* haben uns gezeigt, daß diese Fällungs- oder Schutzzone nicht bei jeder Kolloidreaktion die gleiche ist. Während

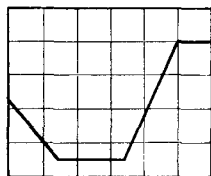
die von ihnen gewonnenen Globuline bei der Goldreaktion eine ganz begrenzte Ausflockungszone haben, die Albumine aber in jeder Konzentration schützend wirken, wirken die Globuline bei der Mastixreaktion in jeder Verdünnung fällend. Die Albumine dagegen zeigen ihre Schutzwirkung auch nur in größeren Konzentrationen, während sie bei starker Verdünnung selbst fällend wirken.

Von diesen Beobachtungen ging ich aus, als ich versuchte, das Wesen der *Stern-Poensgenschen* Kollargolreaktion zu erklären. Mir fiel zunächst auf, daß auch der Paralyseliquor in der Hälfte der Fälle bei der Kollargolreaktion bei den von mir verwandten Präparaten eine Rechtsverschiebung zeigte. Daß mußte den Verdacht erwecken, daß bei der Reaktion die schützenden Albumine eine stärkere Wirksamkeit ausüben als bei den anderen Kolloidreaktionen, so daß selbst bei einem relativ hohen Globulingehalt noch eine Rechtsverschiebung entstehen kann. Um dies zu erproben, ohne die eingreifende Prozedur der fraktionierten Fällung oder der Dialyse anzuwenden, verdünnte ich 1 ccm des Liquors mit 5 ccm destillierten Wassers. Dabei mußten analog der *Clausnerschen* Reaktion die Globuline ausfallen. Ich zentrifugierte und füllte das Sediment mit der von mir verwandten NaCl-Lösung auf 1 ccm wieder auf. Stellte ich dann damit die Kollargolreaktion an, so bekam ich stets eine Paralysekurve. Weiter stellte ich dann fest, daß auch ein Luesliquor, der bei der Mastixreaktion die typische Lueszacke zeigte, aber eine negative Kollargolreaktion aufwies, auf diese Weise eine positive Kollargolreaktion mit Paralysekurve ergab. Ebenso konnte ich das nachweisen bei Blutserum und einer sehr eiweißreichen Ascitesflüssigkeit, die bei der Kollargolreaktion sonst nur eine Rechtsverschiebung bis ins 7.—9. Röhrchen ergab mit nur ganz geringer Trübung in diesen beiden Verdünnungen. Daß die von mir verwandten Kollargole auf den gleichen Eiweißkörper anders reagierten als die Mastixlösung und auch unter sich Verschiedenheiten aufwiesen, zeigte sich, als ich dann eine 5 proz. Ovo-Albuminlösung hinsichtlich ihrer fällenden und schützenden Wirkung untersuchte. (Ich mußte diese Lösung übrigens mit einigen Tropfen Normalnatronlauge versetzen, da sie in destilliertem Wasser sich nicht völlig löste.) Während nun Mastix bei einem etwas erhöhten NaCl-Gehalt von 1,2% (erste ausfällende Lösung 1%) in allen 10 Röhrchen schon zu einer Zeit ausgeflockt wurde, während der im Kontrollröhrchen noch gar keine Trübung nachzuweisen war, und noch bei einem NaCl-Gehalt von 0,95% Fällung bis ins 3. Röhrchen auftrat, schützte das Ovo-Albumin das Präparat 739a vor der Elektrolytwirkung einer NaCl-Konzentration, die über das Doppelte der Elektrolytgrenze lag, und wirkte selbst in keiner Konzentration fällend. Das Präparat 740 zeigte dagegen keine Schutzwirkung, wirkte selbst aber auch nicht fällend.

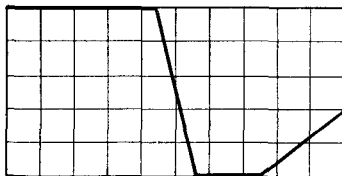
Von Interesse war dann auch noch ein Befund, den ich bei einem sehr eiweiß- und fibrinreichen Stauungsliquor beobachten konnte. Dieser ergab bei der Mastixreaktion ein doppeltes Ausfällungsmaximum. Die Kollargolreaktion dagegen zeigte nur eine Zacke im 5. und 6. Röhrchen, die offenbar durch die Fibrinwirkung bedingt war, also der ersten Mastixzacke entsprach, während die zweite, durch das Globulin bedingte, durch die Albuminwirkung unterdrückt werden konnte.

Ich möchte glauben, daß man mit der Annahme der verstärkten Schutzwirkung der Albumine bei der Kollargolreaktion die Befunde, die ich oben mitgeteilt habe, erklären kann. Wir müssen hier, wie *Presser* und *Weintraub*, zwei Gruppen von Liquorveränderungen unterscheiden, und zwar erstens die relativ eiweißarme, zu der die Liquoren der Paralyse, Tabes, multiplen Sklerose, der vasculäre Luestyp und einige Tumoren gehören, während zu der zweiten Gruppe die meningitischen Erkrankungen und einige Tumoren zu rechnen sind. Es ergibt nun die Schutzwirkung der Albumine bei den eiweißärmeren Liquores, in denen die Globuline nur in geringem Maße überwiegen, wie wir das bei der Tabes, multiplen Sklerose und Encephalitis annehmen können, daß die Schutzwirkung der — wenn auch nur in geringem Maße — vermehrten Albumine genügt, die Globulinfällung im ersten Röhrchen zu verhüten, während sich deren Wirkung in den letzten Röhrchen schon erschöpft hat. Bei der Paralyse, wo die Globuline relativ noch stärker vermehrt sind, können die Albumine in manchen Fällen zwar noch eine geringe Rechtsverschiebung bewirken, aber eine Ausflockung in den letzten Röhrchen nicht mehr verhindern. Etwas anders liegen die Verhältnisse bei den transsudativ exsudativen Erkrankungen mit hohem Eiweißgehalt. Auch hier können die Albumine in den meisten Fällen, wenn sie, wie sich aus der starken Rechtsverschiebung bei der Mastix- und Goldreaktion ergibt, sehr vermehrt sind, also der Eiweißquotient etwa dem des Blutserums gleicht, eine Ausfällung verhindern. Verschiebt sich der Quotient aber etwas zugunsten der Globuline, so reicht die Schutzwirkung nicht mehr aus. Es kommt zu einer Ausfällung, allerdings mit starker Rechtsverschiebung.

Ich stelle hier die beiden Kurven, die ich schon oben mitgeteilt habe, nebeneinander. (Kurve 7 u. 8.)

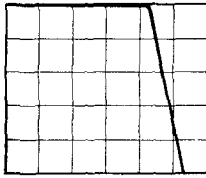


Mastix.

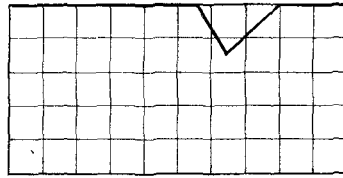


Kurve 7.

Kollargol.



Mastix.



Kurve 8.

Kollargol.

Schwer zu deuten sind vielleicht die positiven Befunde bei einigen Luesfällen. Es scheint sich hier um die vasculäre Form zu handeln, bei der die Globuline im Verhältnis zur Tabes und multiplen Sklerose und den meisten anderen Luesfällen vermehrt sind. Gerade bei der Lues cerebrospinalis gehen ja degenerativ alterative und exsudative Prozesse so in den verschiedenen Kombinationen nebeneinanderher, daß wir auch bei der Mastix- und Goldreaktion am wenigsten typische Kurven aufstellen können. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei den Tumoren. Auch hier ist die Kollargolreaktion nur dann positiv, wenn die Mastixreaktion paralyseähnliche Kurven aufweist, also die Globuline relativ stark vermehrt sind, während sie negativ ist bei Überwiegen der Albumine und starker Rechtsverschiebung bei der Mastixreaktion.

Nach dem, was ich oben ausgeführt habe, kann es also selbstverständlich auch bei der Kollargolreaktion keine eigentlichen spezifischen Kurven geben. Es wäre also töricht zu behaupten, daß die Reaktion in allen Paralysefällen positiv, bei Tabes und multipler Sklerose aber immer negativ sein müsse; fanden doch auch *Stern* und *Poensgen* bei einem ihrer 11 Tabesfälle eine schwach positive Kollargolreaktion und auch bei den von mir untersuchten Fällen zeigte der eine eine schwache positive Reaktion. Man könnte nun einwenden, wozu dann die Kollargolreaktion nötig oder nützlich sei, wenn sie schließlich nichts anderes aussage, als die verschiedenen Kurvenbilder bei Tabes und multipler Sklerose einerseits — und Paralyse andererseits bei der Gold- und Mastixreaktion. Ich möchte aber doch glauben, daß hier ein erheblicher Unterschied, wenn auch nur quantitativer Art, besteht. Die Kollargolreaktion ist oft negativ, wenn die Mastixreaktion eine typische Paralysekurve ergibt. Auch das ist kein Widerspruch. *Kafka* hat nachgewiesen, daß die Paralysekurve bei Lues cerebri oft nur vorgetäuscht ist, und daß man bei geringeren Verdünnungen, als wir sie schon im 1. Röhrchen bei der Mastixreaktion gewöhnlich anwenden, auch bei der Lues eine Rechtsverschiebung nachweisen können, während die Paralyse auch in dem jetzt 1. Röhrchen schon eine Ausflockung zeigt. Dem Prinzip nach sagt die Kollargolreaktion also nicht mehr aus als die anderen Reaktionen, aber der graduelle Unterschied — der es gestattet, verschiedene Krankheiten zu differenzieren — macht sie emp-

fehlenswert. Gerade so liegen die Verhältnisse beim Vergleich der Mastixreaktion mit der *Weichbrodtschen* Sublimatreaktion im Verhältnis zur *Nonneschen* Reaktion. Auch hier herrschen im Prinzip die gleichen Vorgänge und doch würde niemand auf die Mastixreaktion zugunsten der beiden Eiweißreaktionen verzichten wollen.

Mit einem Wort möchte ich nun noch auf das Verhältnis der Kolloidfällung zur Elektrolytfällung bei der Kollargolreaktion eingehen. *Schmitt* behauptet in seiner letzten Arbeit, daß man nur Kollargole zu der Reaktion verwenden könne, die bei geringem NaCl-Gehalt ausfallen. hält also die Kolloidempfindlichkeit für proportional der Elektrolytempfindlichkeit. Ich habe schon oben gezeigt, daß diese Auffassung nicht haltbar ist, daß das Präparat 739 zwar eine höhere Elektrolytempfindlichkeit besitzt als 740, aber niemals eine pathologische Fällung zeigt. Auch das ist erklärlich. Wohl wissen wir, daß durch gesteigerten Elektrolytgehalt die Kolloidreaktionen verstärkt werden können. Diese Wirkung bezieht sich aber nur auf die Tiefe des Maximums, während das Optimum durch die Wirkung des Elektrolyts in keiner Weise beeinflusst wird, weder bei der Gold- und Mastix-, noch bei der Kollargolreaktion. Das bedeutet, daß der Elektrolytgehalt keinen Einfluß auf die schützenden Kräfte besitzt. Besteht demnach bei einem Kollargol eine sehr hohe Empfindlichkeit gegenüber der schützenden Wirkung der Albumine, bei geringer fällender Wirkung der Globuline, so kann auch bei einem noch so gesteigerten NaCl-Gehalt keine positive Reaktion erfolgen.

Anders scheinen dagegen die Verhältnisse bei Änderung der Kollargolkonzentration zu liegen. Zwar fand ich bei den von mir verwandten Präparaten keinen wesentlichen Unterschied bei Änderung der Kollargolkonzentration. Doch zeigte z. B. *Gerecht*, daß bei dem von ihm verwandten Präparat in der *Sternschen* Anordnung bei einem Paralyse-liquor eine echte Paralysekurve auftrat, daß dagegen bei der *Ellingerschen* Methodik trotz Verwendung des gleichen Kollargols eine Rechtsverschiebung nachweisbar war. Er glaubt dafür die höhere Kollargolkonzentration bei der *Ellingerschen* Anordnung verantwortlich machen zu müssen. Hier zeigt sich so recht, wie kompliziert die Verhältnisse gerade bei der Kollargolreaktion liegen. Durch die verschiedensten Faktoren, schützende und fällende Kräfte, wird sie beeinflusst:

Fällende Eiweißkörper, Elektrolytwirkung und kolloidales Silber einerseits, schützende Eiweißkörper und Schutzkolloide des Kollargols andererseits, wirken aufeinander ein in unentwirrbarer Wechselwirkung.

Nehmen wir hinzu, daß schützende und fällende Wirkung der Eiweißkörper bei den verschiedenen Konzentrationen sich abwechseln können, daß wie *Friedemann* sich ausdrückt, „die Schutzwirkung der Eiweißkörper nur einen Abschnitt in der Fällungskurve zwischen Eiweiß und

Kolloid in salzhaltiger Lösung darstellt“, so zeigt sich die Schwierigkeit der theoretischen Erklärung der Vorgänge im hellsten Licht.

Ich bin mir deshalb auch wohl bewußt, mit meiner Erklärung der Kollargolreaktion nur eine Arbeitshypothese geliefert zu haben. Ich wollte zeigen, daß auch nach dem Stande unserer heutigen Anschauungen theoretisch sehr wohl eine Erklärungsmöglichkeit besteht. Die Nachprüfung der Reaktion — und zwar nur mit dem gleichen Präparat (nur dann ist ein Vergleich möglich) — wird ergeben, inwieweit die hier geäußerten Anschauungen haltbar sind, und sie wird ebenso zeigen, ob die Reaktion praktisch von Nutzen sein wird und im Verein mit den anderen Kolloidreaktionen die Liquordiagnostik wesentlich zu fördern imstande ist.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ *Bechhold*: Die Kolloide in Biologie und Medizin. Dresden und Leipzig: Theodor Steinkopf. 1919. — ²⁾ *Beringer*: Liquoruntersuchungen mit der Kollargolreaktion nach Ellinger. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **79**, 385. 1922. — ³⁾ *Biberfeld*: Zur Praxis und Theorie der Goldsolreaktion. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie 1923. S. 366. — ⁴⁾ *Bloch* und *Biberfeld*: Die Eiweißkörper des Liquor cerebrospinalis und die Goldsolreaktion nach Lange. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **40**, 350. 1924. — ⁵⁾ *Bonsmann*: Dtsch. Arch. f. klin. Med. **134**. 1920. — ⁶⁾ *Cervenka* und *Belohradsky*: Über die Kolloidreaktionen im Liquor. Ref. im Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **26**. 1921. — ⁷⁾ *Eicke*: Die Goldreaktion im Liquor cerebrospinalis. Münch. med. Wochenschr. Nr. 49, S. 2713. — ⁸⁾ *Ellinger*: Beiträge zur Theorie der Kolloidreaktionen im Liquor cerebrospinalis. Zeitschr. f. physiolog. Chem. **116**. 247. 1921. — ⁹⁾ *Ellinger*: Über die Verwendung des Kollargols zur Untersuchung des Liquor cerebrospinalis. Berl. med. Wochenschr. 1921. Nr. 34. — ¹⁰⁾ *Emmanuel*: Eine neue Reaktion zur Untersuchung des Liquor cerebrospinalis. Berlin. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 30. — ¹¹⁾ *Fischer*: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **14**, 60. 1921. — ¹²⁾ *Freundlich*: Zur Verwendbarkeit der Kollargolreaktion für Liquor- und Harnuntersuchung. Med. Klinik 1923. Nr. 25, S. 25. — ¹³⁾ *Freyka* und *Taussig*: Kolloidreaktionen im Liquor. Ber. Neuropsychopathol. Jg. 19, Nr. 1—5. Ref. im Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **32**, 475. 1923. — ¹⁴⁾ *Fuchs*: Untersuchungen über Wesen und Grundlage der Langeschen Goldsolreaktion. Dermatol. Wochenschr. **73**. Nr. 30, S. 793. 1921. — ¹⁵⁾ *Gerecht*: Beitrag zur diagnostischen Bedeutung der Kollargolreaktion im Liquor cerebrospinalis. Dissertation, Göttingen 1923. ¹⁶⁾ *Goebel*: Kurze Übersicht über unsere Ergebnisse der Liquoruntersuchungen von über 1000 Fällen fast aller Erkrankungen des Zentralnervensystems mit der Mastixreaktion in unserer wieder vereinfachten und ergänzten Form (*E. M. Goebel*). Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **87**, 461. 1924. — ¹⁷⁾ *Grütz*: Untersuchungen über die Methode und den klinischen Wert der Goldsolreaktion im syphilitischen Liquor cerebrospinalis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **139**, 246. — ¹⁸⁾ *Jacobsthal* und *Kafka*: Eine Methode der Untersuchung der Rückenmarksflüssigkeit mit kolloidalem Mastixlösungen. Berlin. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 11. — ¹⁹⁾ *Zsigmondy*: Kolloidchemie. Leipzig: Spamer. 1922. — ²⁰⁾ *Kafka*: Die Kolloidreaktionen im Liquor cerebrospinalis. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **74**, 259. 1922. — ²¹⁾ *Krüskemper*: Die Brauchbarkeit der Kollargolreaktion für die Liquordiagnostik. Münch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 42, S. 1295. — ²²⁾ *Lange*: Berlin. klin. Wochenschr. 1912. Nr. 19. — ²³⁾ *Lange*: Zeitschr. f. Chemo-

therapie u. verw. Geb. **1**. 1912. — ²⁴⁾ *Lange: Kraus und Brugsch*: Spez. Pathol. u. Therapie **2**, 3, 435. 1923. — ²⁵⁾ *Löwy, Brandt und Mras*: Über vasculäre und meningitische Form der Goldfällungskurve und ihre Anwendung auf die Klinik. Med. Klinik Nr. 7. 1921. — ²⁶⁾ *Mras und Brandt*: Beitrag zur Frage der Goldsolreaktion im Liquor cerebrospinalis. (Untersuchungen an Leichenliquoren). Wien. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 42, S. 1921. — ²⁷⁾ *Neufeld*: Über die Reaktion des kolloiden Goldes mit normalen und pathologischen Flüssigkeiten. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie **26**. 1917. — ²⁸⁾ *Nixon*: Studies of cerebrospinal fluid and blood of syphilitic and normal persons with special reference to the immunity reaction and the colloidal gold test on the original and ultrafiltered fluids and serums. Arch. of internat. med. **30**, Nr. 2, 182—215. — ²⁹⁾ *Oeller und Schierge*: Zur theoretischen Bewertung der mit den Serum-Eiweißfraktionen angestellten Versuche über die Wassermannreaktion. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie **36**, 59. 1923. — ³⁰⁾ *Presser, Karl und Alfred Weintraub*: Neue Beobachtungen über die Schutzwirkung des Liquors bei der Mastixreaktion. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie **33**, 415. 1921. — ³¹⁾ *Presser und Weintraub*: Zur Theorie der Goldsol- und Mastixreaktion. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie **36**, 34. 1923. — ³²⁾ *Sachs*: Über die Ausflockung im Mastix durch Liquor cerebrospinalis. Berlin. klin. Wochenschr. 1916. Nr. 25. — ³³⁾ *Sahlgren*: Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 17, S. 618. — ³⁴⁾ *Schmitt und Gebhardt*: Zur Frage der Verwendung geschützter Silbersole zur Liquordiagnostik. Zeitschr. f. d. ges. Psychiatrie u. Neurol. **88**, 185. 1924. — ³⁵⁾ *Schmitt*: Die Kollargolreaktion im Liquor cerebrospinalis. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **76**, 135. — ³⁶⁾ *Stern und Poensgen*: Der Wert der Mastixreaktion und die Kolloidreaktion des Liquor cerebrospinalis. Berlin. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 27, 634. — ³⁷⁾ *Stern und Poensgen*: Berlin. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 12, 272. — ³⁸⁾ *Spydt*: Die Goldreaktion in der Cerebrospinalflüssigkeit. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie **23**. 1915. — ³⁹⁾ *Weigeldt*: Die Goldsolreaktion im Liquor cerebrospinalis. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **67**. 1921. — ⁴⁰⁾ *Wullenweber*: Über die Verwendung des Liquor cerebrospinalis zu diagnostischen Zwecken bei artefizieller Blutbeimengung; zugleich ein Beitrag zur Genese der Mastixkurve. Klin. Wochenschr. 3. Jg., S. 1756. 1924.