

# Über supravitale Färbungsversuche des Zentralnervensystems.

Von

Dr. Julius Schuster,

emer. I. Assistenten der psychiatrisch-neurologischen Universitätsklinik  
in Budapest.

(Eingegangen am 18. Februar 1925.)

Die weittragende Bedeutung der Untersuchungen von *Karczag* und seinen Mitarbeitern über Elektropie und Chemoskopie, durch die wir erkennen mußten, daß elektrische Kraftwirkungen chemische Umwandlungen in vitro aber auch im tierischen Organismus richtend beeinflussen, daß die elektrostatischen Kräfte von elektrizitätsgeladenen Stoffen, die aufeinander wirken, vor dem Ablauf von chemischen Prozessen sich abspielen und daher chemische Umwandlungen voraus bestimmen, daß die *elektrostatische Attraktion unter Umständen eine weit größere Kraft als die chemische Affinität darstellt* und daß in zusammengesetzten Systemen unter dem Einfluß der elektrostatischen Ladungen die elektropie Tautomerisation primär abläuft, ehe sich die chemischen Umwandlungsprozesse einstellen, hat uns dazu bewegt, diese Erscheinungen am *Zentralnervensystem* zu studieren.

Fanden doch *Karczag* und seine Mitarbeiter (besonders soll hier *Pauncz* genannt werden), daß sich bei den Vitalfärbungsversuchen mit Fuchsin S, Lichtgrün und Wasserblau die *am stärksten negativ geladenen Zellen, Gehirn, Rückenmark, Lungenparenchym, Milzpulpa* sich nicht färben.

Ich hatte nun Experimente mit Farbstoffen begonnen und diese in großer Zahl an Kaninchen ausgeführt, die in die Reihe der „elektropen“ Farbstoffe, der Triphenylmethanfarbstoffe gehören und *dessen Springpunkte etwas höher stehen, als die drei Grundfarbstoffe Karczags Fuchsin S, Lichtgrün, Wasserblau*. Aus diesen in zahlreichen Versuchen gewonnenen Erfahrungen fand ich eine *Gesetzmäßigkeit*, indem ich erkennen mußte, daß die Farbstoffe mit höheren Springpunkten Histotropie zum Zentralnervensystem und *ektodermalen* Elementen des Organismus haben. *Diese Farbstoffe färben das Nervensystem, aber nur im sog. „Schwungversuch“*. Im chronischen Versuch ist die Färbung nur dann möglich, wenn wir das Bindegewebe und die quergestreifte Muskulatur, die niedrigere elektrische Ladung besitzenden Zellelemente, stark mit

einem anderen Farbstoff niedriger Spannung, Wasserblau und Fuchsin *S* beladen und dann, einen „Schwungversuch“ vollführen. Der *Schwungversuch* besteht daraus, daß man dem Tier in kurzer Spanne Zeit eine große Farbstoffmenge intravenös injiziert, dieselbe kann eine *subletale* Dosis der Farbstofflösung sein.

Ich konnte feststellen, daß die *höhere Springpunkte* aufweisenden Farbstofflösungen, von denen ich später berichten möchte, etwas giftig sind und daß von diesen Farbstoffen ohne Gefahr *nur relativ geringe Mengen* intravenös, aber auch subcutan verabfolgt werden können. Ich konnte feststellen, daß von den Triphenylmethanfarbstoffen mit höheren Springpunkten *ein Zehntel der Menge auf 1 kg Körpergewicht vertragen wird als von Fuchsin S*. — Die von mir benützte Reihe von *Methylblau-Farbstoffen* werden von den elektrostatischen Zellkräften der Ganglienzellen absorbiert, aber sie werden dort nicht lange Zeit fixiert, sondern nach längerer oder kürzerer Zeit wieder an Zellgruppen von niederen elektrostatischen Ladungen, Bindegewebe, Leberparenchymzellen, Knochenmark und Nierenepithelien usw. als Farbstoffcarbinole und Farbstoffe in diesen obgenannten Zellen abgegeben und abgefangen.

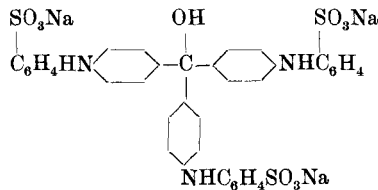
Diese Erscheinungen scheinen die Grundlagen der Biologie und Physiologie der Giftfestigkeit, und anderer ähnlicher Erscheinungen, die *Ehrlich* als auf chemischer Grundlage beruhend sich vorstellte; wir müssen aber feststellen, daß den Erscheinungen der Giftfestigkeit und Angewöhnung elektrostatische Kräftewirkungen auch zugrunde liegen. Elektrostatische Anziehung und Abstoßung, hervorgerufen durch die Ladungen der Zellen des Zentralnervensystems und durch die Einwirkung elektrischer Ladungen des im Blute zirkulierenden Farbstoffes, sind die richtenden Kräfte, die verursachen, daß größere Dosen von Farbstoff im Zentralnervensystem adsorbiert werden, und wir werden finden, daß *10—30fache, 100fache Dosen der früher letalen Dosen ohne Gefahr verabfolgt werden können, wenn wir die Farbstoffe chronisch verabfolgen und ohne das Zentralnervensystem nur leicht anfärben zu können*.

Diese Erscheinung, daß das Zentralnervensystem mit dem „Schwungversuch“, d. h. *größtes Farbstoffangebot in kurzer Zeit, durch elektrostatische Adsorption, Attraktion gefärbt wird, aber später, im chronischen Versuch mit 100facher Dosis der subletalen Farbstoffmenge nicht getötet und das Zentralnervensystem ungefärbt bleibt*, ist ein Beweis dafür, daß die Erscheinungen des Chemotropismus und der Giftfestigkeit nicht nur chemischen Gesetzen, sondern *Gesetzen der Elektrostatik unterworfen sind*. Dies hat für Immunität, Biologie, Physiologie und Therapie des Zentralnervensystems und des gesamten Organismus eine große Bedeutung. Über Vitalfärbungsversuche an einer großen Anzahl von kranken Tieren (zum Teil mit Syphilis durchseuchten Kaninchen) und an Tieren, die

mit spontaner Spirochätose durchseucht waren, später an Tieren, denen die Thyreoidea herausgenommen und einer Gruppe von Kaninchen, die ebenfalls syphilitisch waren und denen *die eine Nebenniere* herausgenommen wurde, hatte ich auf der XIV. Jahresversammlung der Gesellschaft deutscher Nervenärzte in Innsbruck am 24.—27. X. 1924 referiert und im Zentralbl. f. d. ges. Neurologie u. Psychiatrie 38, H. 5/6, S. 314—316 berichtet.

Ich habe den Farbstoff Methylblau, ein Gemenge der Salze der Sulfosäuren von Triphenylpararosanilin und Diphenylrosanilin und die Methylviolettgruppe benutzt.

*Methylblau* von der Formel



Über den Bau der mir von der Firma *Dr. G. Grübler & Co.*, München, verfertigten und überlassenen Farbstoffreihe Methylblau A-J. kann ich ausführlicher jetzt nichts mitteilen.

*Ich konnte mit diesem Farbstoff im „Schwungversuch“ eine gelungene Färbung des Zentralnervensystems erreichen.*

*Insbesondere färben sich die Zellen der interspinalen Ganglien und die Satelliten der Ganglienzellen im Spinalganglion, die Zellen des Rückenmarkes und die der subthalamischen Ganglien, aber auch die Zellen der Rindenschichten, Gliazellen. Je mehr die Zellgruppen erkrankt sind, desto intensiver ist die Färbung; man kann die feinsten Färbungsnuancen unterscheiden; stark färben sich an die Zellen der Gummata und die Zellelemente der Entzündungsherde.*

Nun habe ich diese Vitalfärbungsversuche des Zentralnervensystems an gesunden Tieren fortgesetzt und gefunden, daß das gesunde Nervensystem nur im kurzdauernden Färbungsversuch, dem sog. „Schwungversuch“, zu erreichen ist, die Zellpotentiale und Ladungen der Ganglienzellen ist eine niedrigere. Sie sind durch einige der Glieder der Triphenylmethanfarbstoffe erreichbar, für mikroskopische Färbungen kann man die Glieder der elektropen Farbstoffe benützen, *die einen sehr hohen Springpunkt haben.* — *Vielleicht kann man aus dem Springpunkt des Farbstoffes die Histotropie des Farbstoffes voraussagen. Bei den Farbstoffversuchen hatte sich herausgestellt, daß die Dispersität die Dominanz in der Histotropie führt.* —

Der Firma *Dr. G. Grübler, Leipzig* bin ich besonders verpflichtet, indem die Firma auf meine Bitte eine ganze Reihe verschiedener *Methylblaufarben*, die *weniger giftig* waren und aus deren Reihe einige Farb-

stoffe sich besonders gut zur Färbung des Nervensystems eignen, verfertigte und in größerer Menge *unentgeltlich* lieferte, eine bedeutende Hilfe, indem ich diese Experimente aus eigenen Mitteln ausführen mußte. Es sei an dieser Stelle der Firma *Dr. Grübler* Leipzig, für die liebenswürdige Zuvorkommenheit und Unterstützung herzlich gedankt.

Die *Karczagsche* Auffassung, die auf in-vitro-Versuche und später auf Grund der in-vitro-Versuche auf Tierversuche gegründet ist, hat darum eine epochale Wichtigkeit, da sie eine ganz besondere Vereinfachung und Vereinheitlichung unserer Anschauungen über biologische, physiologische Betrachtungsweisen erlaubt, indem er die Erscheinungen des Lebens und die der Krankheit, des Schutzes und der Schutzlosigkeit des Organismus auf die Gesetze der elektrostatischen Kräfte, der wirksamen Stoffe und Orgazellen in den zusammengesetzten Systemen zurückgeführt und deren Wichtigkeit und dominierende Rolle bewiesen hat.

Bevor ich die ausführliche Beschreibung der Vitalfärbungsversuche des Gehirns, deren Ergebnisse und die Behandlung der biologischen Bedeutung der Ergebnisse gebe, lohnt es sich, einiges über die Farbstoffe und die Grundlagen der Elektropie und Chemoskopie kennen zu lernen.

#### *Über Farbstoffe.*

Das weiße Licht der Sonne kann durch geeignete Vorrichtungen in eine große Zahl von Farben aufgelöst werden, die Vereinigung der Farben führt wiederum zu Weiß. Die *unterschiedliche Brechbarkeit der farbigen Strahlen* des Lichtes ermöglicht die Zerlegung des Lichtes in die Spektralfarben: Rot, Orange, Gelb, Gelbgrün, Grün, Blaugrün, Cyanblau, Indigblau und Violett. Nur Farben von bestimmter Schwingungszahl sind für das menschliche Auge wahrnehmbar. Eine große Zahl von Strahlen mit geringerer Schwingungszahl, die ultraroten, und mit größerer Schwingungszahl, die ultravioletten Strahlen, können nur mehr mit der empfindlicheren photographischen Platte nachgewiesen werden.

Es besteht nun eine Beziehung zwischen Schwingungszahl und Wellenlänge. Die Strahlen von großer Schwingungszahl haben kleine Wellenlänge, und umgekehrt die Strahlen von kleiner Schwingungszahl große Wellenlänge, dies ist eine Tatsache, die sich unmittelbar daraus ergibt, daß alle Lichtstrahlen verschiedener Schwingungszahl mit der gleichen *Geschwindigkeit den Äther durch-eilen*. Die Lichtstrahlen kann man ebensowohl durch ihre Schwingungszahl wie durch ihre Wellenlänge kennzeichnen.

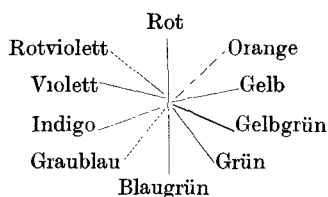
Die dem menschlichen Auge *sichtbaren* Strahlen besitzen eine Wellenlänge zwischen 760 und 400 Mikromillimeter.

1 Mikromillimet =  $1\ \mu\mu$  = ein millionstel Teil eines Millimeters.

Die Wellenlängen der bisher gemessenen *ultraroten* Strahlen sind 60000 bis 760  $\mu\mu$ , die der ultravioletten Strahlen zwischen 400 bis 100  $\mu\mu$ .

Wenn wir aus weißem Licht Rot entfernen, so erscheint das weiße Licht in Blaugrün; da Rot und Blaugrün sich zu Weiß ergänzen, so nennt man Blaugrün die *Ergänzungs-* oder *Komplementärfarbe* von Rot, und umgekehrt.

Ordnen wir die Farben im Kreis, in folgender Reihenfolge, so hat eine jede Farbe die *Ergänzungsfarbe* gegenüberliegend.



Wenn weißes Licht auf einen uns rot erscheinenden Gegenstand fällt, so müssen wir annehmen, daß sämtliche nichtroten Lichtstrahlen von diesem Körper vernichtet oder absorbiert worden sind. Dasselbe geschieht, wenn das Licht durch gefärbte Lösungen in unser Auge dringt.

Ein Teil der Strahlen wird von der Lösung absorbiert, ein anderer Teil, der in unserem Auge die besondere Farbenempfindung hervorruft, wird durchgelassen.

Auch solche Körper, die nur als farblose Flüssigkeiten oder farblose feste Körper erscheinen, verhalten sich gegenüber den eindringenden Lichtstrahlen durchaus nicht immer so indifferent, sondern es kann eine mehr oder minder weitgehende Absorption von Lichtstrahlen vorkommen, und zwar von ultraroten oder ultravioletten, von unseren Augen nicht sichtbaren Strahlen.

Nach Lambert schwächt beim Durchgang eines Lichtstrahles von bestimmter Wellenlänge durch einen homogenen festen Körper oder eine homogene Lösung jedes Schichtelement die Intensität des Lichtes um den gleichen Betrag, so daß also die Schwächung des Lichtstrahles von dem innerhalb des festen Körpers oder der Lösung zu durchlaufenden Wege abhängig ist.

Der Extinktionskoeffizient von Bunsen und Roscoe ist der reziproke Wert derjenigen Schichtdicke, die ein fester Körper oder eine Lösung haben muß, um das durchgehende Licht auf ein Zehntel der Intensität des eintretenden Lichtes herabsetzen zu können.

Der Extinktionskoeffizient stellt unmittelbar ein Maß für die Stärke der Absorption dar, wobei vorausgesetzt ist, daß bei Lösungen farbiger Körper das farblose Lösungsmittel selbst nicht absorbiert. Zwischen der Absorption des Lichtes und der Konzentration der Lösungen besteht ein Zusammenhang (*Beer*) Die Absorption ist der Konzentration proportional.

Hartley hatte auf Grund der von Lambert und Beer gefundenen Tatsachen Schwingungs- und Absorptionskurven konstruiert.

Die Schwingungszahlen sind die Abszissen, und die Schichtdicken bzw. deren Logarithmen dienen als Ordinaten, demgemäß lassen einerseits die Lage der Absorptionsstreifen und andererseits die verschiedenen Stärken der Absorption bei wechselnden Schichtdicken oder Konzentration erkennen. Die Herstellung der Absorptionskurven geschieht mit Hilfe einer großen Zahl von photographischen Aufnahmen der Absorptionsspektren desselben Farbstoffs, jedoch bei wechselnder Schichtdicke oder Konzentration der Lösungen. Ein enger Zusammenhang besteht zwischen der Konstitution eines chemischen Individuums und seiner Absorptionskurven, derart, daß man aus den Absorptionskurven Rückschlüsse auf die Konstitution und — was auch praktisch unter Umständen von Bedeutung ist — auf die Reinheit von Farbstoffen ziehen kann. Man kann sogar die konstitutionellen Veränderungen, die ein Farbstoff durch chemische Eingriffe erleidet, durch spektroskopische Betrachtung aufeinanderfolgender Proben erkennen und auf diese einfache und ziemlich sichere Weise den Punkt feststellen, wann die gewünschte Reaktion als beendet anzusehen ist.

Hartley hat in einzelnen Fällen, in denen die Konstitutionsermittlung auf Grund rein chemischer Methoden zu Schwierigkeiten führte, durch seine optische

Methode mit sehr großer Wahrscheinlichkeit eine Entscheidung über die eine oder die andere Auffassung treffen können.

Von den wichtigsten aromatischen Kohlenwasserstoffen absorbieren Benzol, Naphthalin und Anthracen noch im *Ultraviolett*. Sie erscheinen daher farblos, im festen Zustande weiß. Die Absorptionskurven verraten aber, daß in der Reihenfolge Benzol, Naphthalin und Anthracen die Absorptionsstreifen sich immer mehr dem sichtbaren Spektrum nähern.

*Fluoreszierende Substanzen absorbieren typisch selektiv*, ein fluoreszierender Körper wird nur durch diejenigen Strahlen zur Fluoreszenz gebracht, die er selbst absorbiert; so ist mit der Fluoreszenz eine *Umwandlung* der die Fluoreszenz erregenden Lichtstrahlen in evtl. sichtbare Lichtstrahlen anderer Wellenlänge und Schwingungszahl verbunden. Fluoreszenz kann in gleicher Weise in unsichtbaren Teilen des Spektrums stattfinden.

Benzol fluoresziert im Ultraviolett; bei Naphthalin nähert sich die Fluoreszenz, analog der Absorption, dem Gebiete längerer Wellen, ist jedoch nicht sichtbar, wohl aber bei einer großen Zahl von Naphthalinderivaten, von denen  $\alpha$ -Verbindungen stärker fluoreszieren als die  $\beta$ -Derivate. Bei Anthracen ist, infolge der Häufung der Benzolkerne, eine außerordentlich starke Fluoreszenz dem Auge bemerkbar.

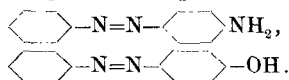
Die Einführung von Substituenten in aromatische Kerne hat einen mehr oder minder weitgehenden Einfluß auf die Beschaffenheit der Absorptionsspektren.

Von ganz hervorragender Bedeutung sind die *chromophoren* Gruppen, die insbesondere in Verbindung mit aromatischen Resten zu den sog. *Chromogenen* führen, die eben durch das Vorhandensein der chromophoren Gruppen durch eine mehr oder minder starke Farbe ausgezeichnet sind.

Chromophore Gruppe ist z. B. die zweiwertige Azogruppe  $-\text{N}=\text{N}-$ . Wird diese Azogruppe mit zwei aromatischen Resten, z. B. mit zwei Phenylresten verknüpft, so entsteht das *Chromogen*, *Azobenzol*  $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}=\text{N}\cdot\text{C}_6\text{H}_5$ , das deutlich orange gefärbt ist, Benzol ist farblos. Chromophore Azogruppe, eine sehr erhebliche Änderung im Absorptionsvermögen des Benzols bewirkt. Benzol absorbiert im Ultraviolett, durch den Eintritt der Azogruppe wird die Absorption in das sichtbare Spektrum bis in das Cyanblau verschoben.

Führt man in das Azobenzol eine Sulfogruppe ein, so erhält man die *Azobenzolsulfonsäure*  $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}=\text{N}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_3\text{H}$ , welche sich von dem Azobenzol durch ihre Fähigkeit, mit Wolle eine mehr oder minder stabile Verbindung zu bilden, also Wolle anzufärben, auszeichnet. Diese Färbung ist auch sehr schwach.

Ganz anders ist es, wenn man eine Amino- oder Hydroxylgruppe  $\text{NH}_2\text{O}\cdot\text{OH}$  in das Molekül des Azobenzols einführt. Wir erhalten dann das *Amino- bzw. Oxyazobenzol*  $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}=\text{N}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{NH}_2$  bzw.  $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}=\text{N}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{OH}$ , von denen insbesondere die entsprechenden *p*-Verbindungen



Diese haben schon, zu Azobenzol gemessen, eine bedeutende Farbkraft.

Durch das Zusammenwirken von *auxochromen* und *chromophoren* Gruppen entstehen Verbindungen, die auf Grund ihres färberischen Verhaltens und ihrer Farbintensität den Namen *Farbstoffe* verdienen.

Unter *Chromogenen* versteht man solche mehr oder minder gefärbte (oder selbst auch farblose) organische, in der Regel aromatische Verbindungen, die mindestens ein *Chromophor* als Träger der Farbigkeit (als Ursache der Farbverschiebung

nach dem sichtbaren Teil des Spektrums hin) enthalten, und die erst durch die Einführung einer *auxochromen* Gruppe (Amino- oder Hydroxylgruppe) zu eigentlichen Farbstoffen werden, d. h. die Fähigkeit erlangen, die Faser anzufärben, womit gleichzeitig in der Regel auch eine sehr erhebliche Vermehrung der Farbstärke verbunden ist.

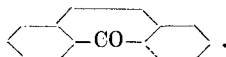
In der Regel wird die *Reaktionsfähigkeit* aromatischer Verbindungen in einem Maße gesteigert, daß erst durch diese *Substitution* eine große Zahl von Reaktionen, Farbstoffreaktionen, ermöglicht wird, die aromatische Verbindungen ohne Amino- und Hydroxylgruppen nicht einzugehen vermögen.

Es gibt eine große Zahl von chromogenen Gruppen.

Chromophore in Verbindung mit aromatischen Resten geben starkfärbige, andere nur schwachfärbige Chromogene. — Schwachfärbige Chromogene und die Einführung von auxochromen Gruppen geben außerordentlich kräftigen Farbstoff, die Intensitätszunahme farbkraftiger Chromogene, die durch Einführung auxochromer Gruppen einen minder hohen Betrag erreichen kann. In dieser Beziehung spielt übrigens auch die Stellung (*o*-, *m*-, *p*-) der auxochromen Gruppen eine nicht unwichtige Rolle.

Die chromophore Carbonylgruppe CO— ist besonders wichtig, die eine starke Verschiebung des Absorptionsspektrums nach dem Ultrarot aus dem unsichtbaren in den sichtbaren Teil des Spektrums bewirkt. Die Farbigkeit der carbonylhaltigen Verbindungen hängt in weitgehendem Maße von den mit der zweiwertigen Carbonylgruppe verbundenen organischen Resten ab. Die einfachste organische Carbonylverbindung ist das *Aceton*  $\text{CH}_3\text{CO}\cdot\text{CH}_3$ , farblos.

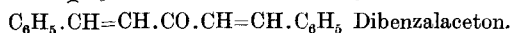
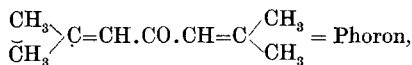
Dasselbe gilt für das Benzophenon  $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CO}\cdot\text{C}_6\text{H}_5$ , während das *Fluoren*on, welches dem Benzophenon nahesteht, bereits deutlich gelbgefärbt ist.



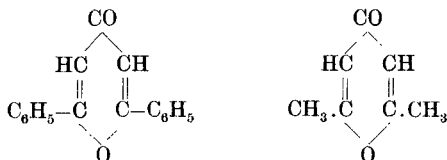
Sind im Molekül zwei CO-Gruppen, so kommt es auf die Stellung der beiden Gruppen zueinander an. Das Diacetyl  $\text{CH}_3\cdot\text{CO}\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}_3$  ist gelbgefärbt, während das Acetylaceton  $\text{CH}_3\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}_3$  und auch das Diacetyldimethylmethan farblos sind.



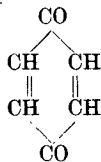
Der Einfluß der zwei benachbarten Carbonylgruppen auf die Färbung ist auch im Glyoxyl  $\text{H}\cdot\text{CO}\cdot\text{CO}\cdot\text{H}$  noch bemerkbar, das in monomolekularem Zustande grüngelblich ist. Das Triketopentan  $\text{CH}_3\cdot\text{CO}\cdot\text{CO}\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}_3$ , welches drei benachbarte Carbonylgruppen enthält, ist orangerot. Tritt die CO-Gruppe im Verein mit Doppelbindungen auf, Ketenen,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{C}=\text{O}$  und  $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{C}=\text{C}=\text{O}$ , so bekommt man gelbgefärbte Verbindungen:



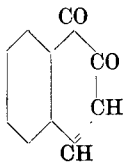
Ihnen nahestehende heterozyklische Verbindungen, das Diphenyl- und Dimethylpyron, sind farblos.



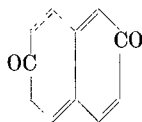
Die wichtigsten carbonylhaltigen Körper sind die Chinone, die man als *p*-, *o*- und Amphichinone unterscheiden kann:



p-Chinon

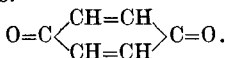


o-Chinon

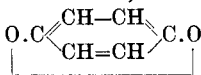


Amphichinon

Das Benzochinon ist gelb.



Die „Superoxyd“-Formel der Chinone, die wieder in den Vordergrund trat.



Nach Hantzsch bewirkt die benzoide Lagerung Farbe



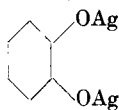
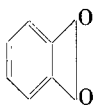
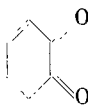
benzoide Lagerung



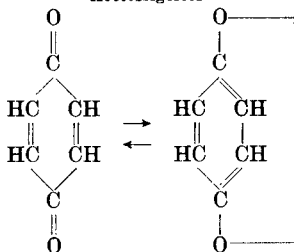
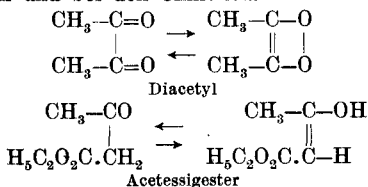
ketoide Lagerung (farblos),

die Ketoide hingegen nicht, ein Umstand, der für die Superoxydformel der Chinone zu sprechen scheint.

Durch die Oxydation des Silbersalzes des Brenzkatechins fand Willstätter umgekehrt ein *benzoides* farbloses und ein *ketoide* konstituiertes *rotes* o-Chinon

Brenzkatechin  
SilbersalzBenzoid  
farblosKetoid  
rot

Stewart, Baly, Desh meinen, daß der rhythmische Wechsel der Bindungen bei tautomeren Formeln die Ursache der Lichtabsorption sei; diese Erscheinung benennen sie als *Isorrhopesis*. Dies findet statt bei Diacetyl, bei Acetessigester, bei Alkylacetessigestern und bei den Chinonen.



Chinon

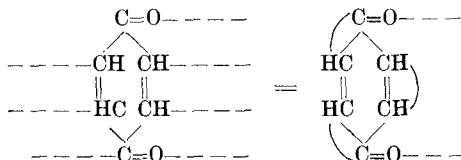




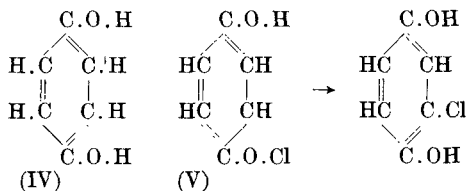
Anlagerung sich in analoger Weise, etwa an den Stellungen 1. und 3. vollziehen müsse, daß also z. B. durch Addition von Salzsäure an Chinon eine Verbindung von der Konstitution (I.) entstehen muß, die durch Wanderung des Wasserstoffes von der 3. in die 4. Stellung in das isomere 3 Chlorhydrochinon (II.) übergehe.



Es scheint fraglich, ob diese Auslegung für den angedeuteten Vorgang die richtige ist. Es erscheint vielmehr, wenn man auf dem Boden der *Thieleschen* Anschauungen bleiben will, nicht ausgeschlossen, daß von den verschiedenen Partialvalenzen die beiden den p. ständigen Sauerstoffatomen angehörigen übrig bleiben, (III)



und daß die Addition, z. B. von Wasserstoff oder von HCl, sich in der Weise vollzieht, daß unmittelbar in dem einen Falle Hydrochinon (IV.) entsteht, daß durch Umlagerung in bekannter Weise in das kenorchlorierte, Hydrochinon übergeht.



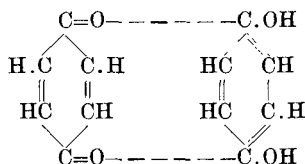
Eine derartige Betrachtungsweise erscheint insbesondere bei den Farbstoffsynthesen auf dem Gebiete der Triphenylmethanfarbstoffe, den Xanthenfarbstoffen der Indamine und Indophenole, der Azine, Oxazine und Thiazine und in noch vielen anderen Fällen nützlich und zweckmäßig. Der Umstand, daß in einer großen Zahl von Fällen Zwischenprodukte isoliert wurden, in denen Elemente oder Gruppen von Elementen mit dem *Stickstoff* oder *Sauerstoff* verbunden sind, die nach vollkommenem Ablauf der Reaktion am Kerne haften, verleiht der hier ausgesprochenen Hypothese ausreichende Berechtigung.

Eine gewisse Schwierigkeit bietet die Erklärung der Natur der *Chinchydrone*, jener eigenartigen Verbindungen von Chinonen und Hydrochinonen, denen die in neuerer Zeit mehrfach dargestellten und untersuchten Verbindungen aus Chinonen bzw. Chinonimininen einerseits und Phenolen bzw. Diaminen andererseits nahestehen.

Es erscheint noch heute fraglich, ob der Ausdruck „Verbindungen“ im gewöhnlichen Sinne an dieser Stelle überhaupt zulässig ist und ob nicht vielmehr hier ähnliche Verhältnisse vorliegen, wie sie uns in den Assoziationen von Lösungsmitteln und analogen komplexen Verbindungen bekannt sind. Es sei in diesem Zusammenhang hingewiesen auf die *Wernerschen* Anschauungen auf dem Gebiete der *Valenz*. *Werner* nimmt an, daß die Affinität der Atome sich nicht in der Richtung einzelner bestimmter Valenzen äußert, sondern daß sie nach allen Richtungen des Raumes wirkt. Bei der Entstehung chemischer Verbindungen aus einem mehrwertigen Zentralatom, z. B. einem Kohlenstoffatom,

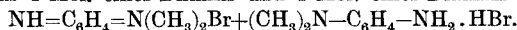
suchen die mit ihm in Affinitätsaustausch tretenden Atome eine solche Gruppierung anzunehmen, daß dieser Austausch einen möglichst hohen Betrag annimmt. Jedoch wird hierbei in der Regel nicht die gesamte Affinität der miteinander in Verbindung tretenden Atome verbraucht, sondern es bleiben Affinitätsreste übrig, die es den neu entstandenen Reaktionsprodukten gestatten, weitere lockere Additionsverbindungen einzugehen. Derartige lockere Verbindungen im Sinne der Wernerschen Theorie sind z. B. diejenigen, die aus Chlorsilber und Ammoniak oder Kupferacetat und Ammoniak entstehen. Von diesen komplexen Verbindungen wird später die Rede sein. Die Restaffinitäten bezeichnet *Werner* als Nebenvalenzen, im Gegensatz zu den gewöhnlichen normalen Valenzen, den sogenannten Hauptvalenzen. Beide Valenzarten unterscheiden sich durch ihren verschiedenen Energiegehalt, wobei Übergänge zwischen den beiden Arten möglich sind. Aus räumlichen Gründen könne nach *Werners* Ansichten nur eine beschränkte Zahl von Atomen in unmittelbare Verbindung oder Berührung mit dem Zentralatom treten, d. h. in die erste Sphäre des Zentralatoms gelangen, und *Werner* nennt die Zahl von Atomen, die in die erste Sphäre eintreten können, die Koordinationszahl.

Ob im Sinne der Wernerschen Theorie das Chinhydron, bestehend aus 1 Mol. Chinon und 1 Mol. Hydrochinon etwa gemäß der Formulierung zu schreiben ist, ist noch unsicher.



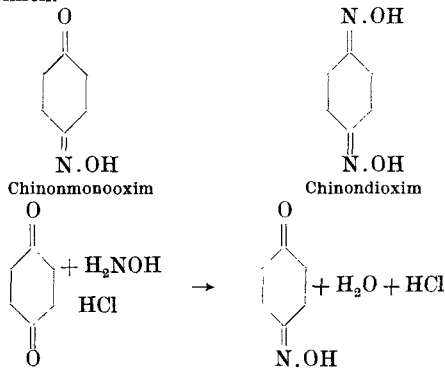
Bemerkenswert ist, daß das Chinhydron und ähnliche Verbindungen durch Lösungsmittel leicht zerlegt werden können.

Dem Chinhydron nahestehende Verbindung ist das „*Wursters Rot*“, diese wurde falsch als ein Chinondiiminabkömmling angesehen, doch *Willstätter* fand, daß sie sich aus 1 Mol. eines Diimins und 1 Mol. eines Diamins zusammensetzt.

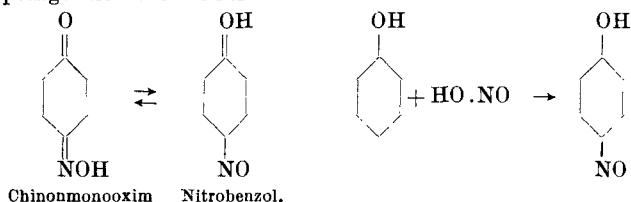


Zerlegt wird es durch Säuren, durch Wasser nicht. *Willstätter* hatte sie als „merichinoid“ bezeichnet, im Gegensatz zu den „holochinoiden“ Verbindungen vom Typus des Chinons oder Chinondiimins selbst.

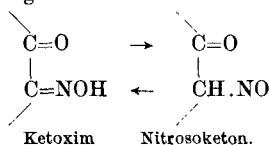
An die Chinonmono- und -diimine reihen sich die Chinonmono- und -dioxime, die aus den Chinonen durch Kondensation mit Salzsäure-Hydroxylamin dargestellt werden können.



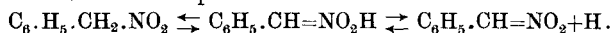
Die Chinonmonooxime sind mit den Nitrosophenolen isomer und sind dementsprechend auch aus Phenolen durch Mitrosierung, d. h. durch die Einwirkung von salpetriger Säure erhältlich.



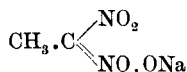
Über die Natur der Chinonoxime sowie der ihnen nahestehenden ketoximen Oximmoketone oder Nitrosoketone sind viele wichtige Untersuchungen angestellt worden, welche auf die Natur der Nitrophenole und auf die der Nitro- und Nitroso-Farbstoffe ein Licht geworfen haben.



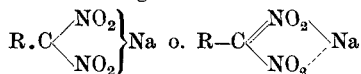
*Hantzsch* unterscheidet beim Phenylnitromethan  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\cdot\text{NO}_2$  eine *Pseudoform*, eine *Aciform* und eine *ionisierte Form*, die entsprechend dem Gleichgewichtsschema miteinander zu verknüpfen sind.



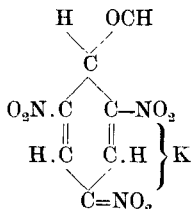
Das Natriumsalz des Phenylnitromethans ist nach *Hantzsch* als  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{NO} \cdot \text{O} \cdot \text{Na}$  zu schreiben. Ähnlich wie Phenylnitromethan verhält sich das Dinitroäthan von der Formel  $\text{CH}_3\cdot\text{CH} \cdot (\text{NO}_2)_2$ , das durch Natronlauge übergeführt wird in das Natronsalz.



Die Pseudosäure ist farblos, während die Aciform, ebenso wie das Natriumsalz, gelb gefärbt ist. Neuerdings bevorzugt *Hantzsch* für die Metallsalze der Dinitroverbindungen eine etwas abgeänderte Schreibweise



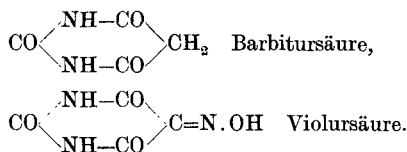
Der aus Trinitrobenzol und Kaliummethylat entstehenden Verbindung schreibt *Hantzsch* folgende Formel zu:



*Hantzsch* unterscheidet nach den letzteren Typen gebaute Chromosalze von den Leukosalzen (Mononitroverbindungen). Es kann ein Gleichgewicht zwischen den Leuko- und den Chromosalzen zustande kommen, daß die Leukosalze durch die Chromosalze angefärbt werden. Z. B. das p-Nitrophenylmethan

$\text{NO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NO}_2$ , außerdem vier verschiedenen (gelb, rot, violett und grün) gefärbten Chromosalzen, anscheinend auch noch Salze der Leukoform sind.

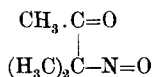
Durch Nitrosierung der Barbitursäure entsteht die Violursäure



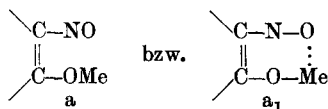
Die Violursäure ist ein zyklisches Ketoxim, das an sich doch in freiem Zustande nur schwach gefärbt ist. Sie besitzt aber die Fähigkeit, mit farblosen Metallionen verschiedenfarbige Salze zu bilden, eine Erscheinung, die *Polychromie* genannt wird (*Hantzsch*). Pantochromie bedeutet, wenn alle Farben sich erzeugen lassen. Die Violursäure ist ferner noch durch die bemerkenswerte Eigenschaft ausgezeichnet, *variochrome* Salze zu liefern, wobei ein Metallsalz in verschiedenfarbigen Modifikationen auftritt. Hierzu sind besonders die Silber- und Kalisalze befähigt. Den Übergang eines farbigen Salzes in ein solches mit anderer Farbe bezeichnet *Hantzsch* als *Chromotropie*.

Im gleichen Lösungsmittel gelöst scheinen die variochromen Formen desselben Salzes identisch zu sein, und ferner scheinen die *polychromen Salze alle monomolekular, also nicht polymer, sondern vielleicht isomer* zu sein, wobei die verschiedenen Isomeren verschiedene Stabilität besitzen. Je stärker das Alkali ist (Li, Na, K, Rb, Cs, NP), um so mehr verschieben sich die Farben von Gelbrot über Violett nach Blau.

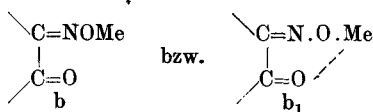
Von Einfluß sind hierbei auch die *Lösungsmittel*, wie *Phenol*, *Chloroform*, *Aceton*, *Pyridin*. Während die gelben Salze bezüglich ihrer Absorptionskurven sich den freien Oximinoketonen anschließen, stehen die blauen Salze in dieser Hinsicht den aliphatischen Nitrosoketonen, z. B. dem Nitrosomethyl-Isopropylketon nahe.



weshalb *Hantzsch* annimmt, daß die blauen Salze der Violursäure als *Nitrosoenole* anzusehen sind. Es wären also zu unterscheiden die *Salze der Nitrosoenole* von der Formel:



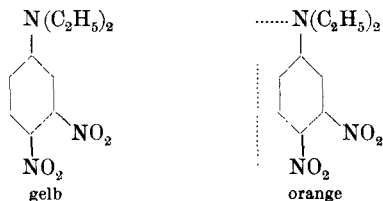
von den Salzen der *Oximinoketone* oder *Diketonmonoxime*



Die zwischen den Formeln a und b bestehende Isomerie, die sich in a in der verschiedenartigen Betätigung der Nebenvalenzen äußert, bezeichnet man nach *A. Werner* als sogenannte *Valenzisomerie*. Später schlug *Hantzsch* statt der Formeln a und b die Formeln  $\text{a}_2$  und  $\text{b}_2$  vor, als Ausdruck der zwischen ihnen bestehenden Valenzisomerie.

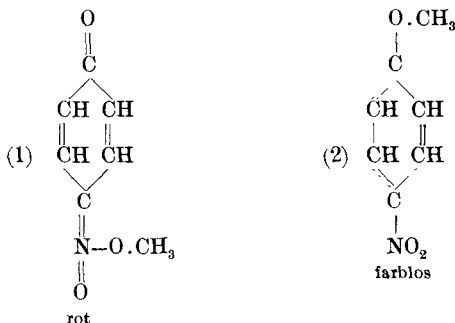


*Hantzsch* führt als ähnliches Beispiel das 4,3 Dinitrodiaethylanilin, welches in einer gelben und einer orangen Form auftritt.



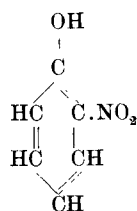
In diesem Falle besteht die Isomerie („Chromoisomerie“) darin, daß *Hantzsch* eine Bindung durch Nebenvalezen zwischen der Diäthylaminogruppe und der Nitrogruppe, das eine Mal in 3., das andere Mal in 4. Stellung annimmt. Ähnliche Valenzisomerien sind auch bei den Salzen mehrfach nitrierter Phenole denkbar, z. B. beim Thallumpikrat, das in einer gelben und in einer roten Form aufzutreten vermag.

Die Konstitution der Nitrophenoläther ist nach *Hantzsch* und *Gorke* derart. Die p-Nitrophenolmethyläther z. B. treten bei der Umsetzung der p-Nitrophenol-Silbersalze mit Jodmethyl in zwei deutlich verschiedenen Formen auf: in einer labilen, meist tief roten und in einer stabilen, farblosen, denen nach *Hantzsch* und *Gorke* die Formeln 1 und 2 zukommen.

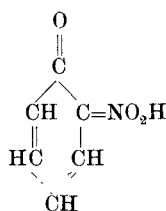


Je nach der Natur des Lösungsmittels gehen die echten Nitrophenole teilweise in die entsprechende Aciform über, wobei das Gleichgewicht zwischen den beiden Formen auch von der Temperatur abhängt. Nach den Untersuchungen von *Hantzsch* sind jedoch alle konstitutiv unveränderlichen Nitroderivate farblos Kohlenwasserstoffe in reinem Zustande farblos, also nicht nur Nitrobenzol, sondern auch die isomeren Dinitro- und auch die Trinitrobenzole, ferner die beiden Nitronaphthaline, sowie die Dinitronaphthaline. Farblos sind aber auch alle konstitutiv unveränderlichen Nitrophenolderivate, wie z. B. Trinitrophenyl-Methyläther oder Essigester (*Hantzsch*).

Das 1, 2 Nitrophenol ist nun im Gegensatz zum farblosen 1, 4 Nitrophenol und dem fast farblosen 1, 2, 4 Dinitrophenol gelb. *Hantzsch* nimmt zur Erklärung ein festes Lösungsgleichgewicht zwischen zwei isomeren Formen, der echten Nitrophenolform 3 und Aciform 4 an.



benzoid farblos



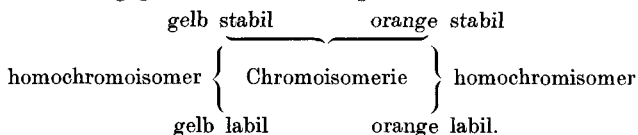
chinoide Aciform. farbig.

In einem gewissen Gegensatz zu der oben angedeuteten Auffassung, wonach die Nebenvalenzen bei der Erklärung der Chromoisomeren eine Rolle spielt, steht also die andere Auffassung, wonach eine tatsächliche Umlagerung beim Übergang von der einen in die andere Form stattfindet, d. h. die Umlagerung des benzoiden o-Nitrophenols in eine o-chinoide Verbindung und analog der Übergang des benzoiden o-Nitroanilins in das chinoide Isomere. Von solchen Umlagerungen wird später noch bei den *Azofarbstoffen* die Rede sein.

Im Gegensatz zu der sogenannten „Farbkonstanz“ koordinativ gesättigter Verbindungen im Sinne von *Werner* steht die Farbveränderlichkeit der koordinativ ungesättigten Verbindungen. Optisch unveränderlich sind z. B. die anorganischen Reste  $\text{MnO}_4$  und  $\text{Cr}_2\text{O}_7$ . Die Veränderlichkeit der Farbe kann beruhen auf einer Salzbildung, auf dem Auftreten von Nebenvalenzen, auf einer Einwirkung des Lösungsmittels, auf einer Umlagerung oder auf der Bildung von Komplexsalzen.

Nahe verwandt mit der Chromoisomerie ist die „Homochromoisomerie“ von *Hantzsch*, die Erscheinung, daß zwei Formen derselben Verbindung sich nicht durch die Farbe, sondern durch ihre Schmelzpunkte und Krystallformen, sowie ihre unterschiedliche Stabilität unterscheiden.

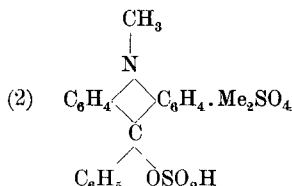
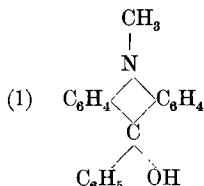
Zur Erläuterung gibt *Hantzsch* das folgende Schema.



Danach gibt es zwei Paare homochromoisomerer Verbindungen, von denen das eine gelb und das andere orange ist, und innerhalb dieser Paare ist wiederum die stabile von der labilen Modifikation zu trennen. Ebenso gibt es zwei Paare chromoisomerer Verbindungen, von denen das eine stabil, das andere labil ist, und innerhalb dieser chromoisomeren Paare ist wiederum zu unterscheiden eine stabile gelbe von einer stabilen orangen und eine labile gelbe von einer labilen orangen Modifikation. Diese vier in der eben erwähnten eigentümlichen Weise durch Chromo- und Homochromoisomerie verknüpften Formen bestehen jedoch nur in fester Form. In Lösung sind sie alle *optisch*, jedoch nicht chemisch identisch. Es gibt hier zwei verschiedene Lösungen, die verschieden stabile Verbindungen ergeben, und zwar sind die *verschiedenen Formen isomer, nicht polymer*.

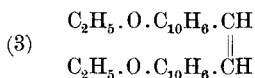
Ob diese Erscheinungen durch Nebenvalenzen ähnlich wie bei den Verbindungen aus Kohlenwasserstoffen und Polynitrokörpern zu erklären sind, muß zurzeit dahingestellt sein. Daß übrigens in manchen Fällen die Farbigkeit durch Polymerie bedingt sein kann, geht aus den Untersuchungen von *Hantzsch* und *Decker* hervor. So z. B. ist das gelbe Phenyl-N-Methylakridiniumchlorid monomolekular, das braune Jodid dagegen trimolekular. Letzteres geht in dissoziierenden Lösungsmitteln, z. B. Wasser, in ein gelbes monomolekulares Salz über. Ähnlich verhält es sich mit dem schwefligsauren Salz jener Akridinium-

base, das in einer dimeren grünen und einer trimeren braunen Modifikation auftritt. Daneben soll es auch noch Doppelsalze mit Alkalisulfiten geben, die sich aber wahrscheinlich von der Pseudobase (1) ableiten, so daß dem schweflig-sauren Doppelsalz vermutlich die Konstitution (2) zukommt.

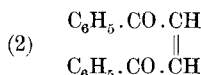
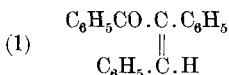


Strukturisomerie und Stereoisomerie machen sich in dem optischen Verhalten der betreffenden Verbindungen in hohem Maße bemerkbar.

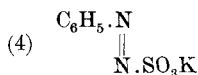
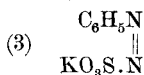
Als Beispiele verschiedenfarbiger stereoisomerer Verbindungen seien angeführt das Äthoxynaphthyl-Äthylen (3), das in einer farblosen, labilen und höher schmelzenden, sowie in einer gelben, stabilen, tiefer schmelzenden



Modifikation auftritt, ferner das Monobenzoylstilben (1), von dem neben dem farblosen, höher schmelzenden ein gelbes, tiefer schmelzendes Isomeres bekannt ist. Analoges gilt von dem Dibenzoyläthylen (2), bei dem gleichfalls das höher schmelzende Isomere farblos, das tiefer schmelzende intensiv gelb gefärbt ist.

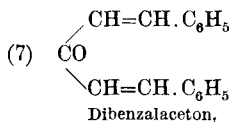
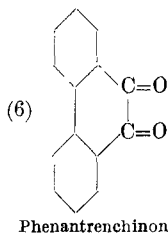


Auf dem Gebiet der Diazoniumverbindungen ist es *Hantzsch* gelungen, neben der labilen, orangen Synform des benzol-diazo-sulfonsauren Kalis (3) eine stabile, gelbe Modifikation aufzufinden, der die Antiform (4) zukommt.



Eine der interessantesten Erscheinungen auf diesem Gebiete ist die *Halochromie Baeyer*, die Fähigkeit gewisser farbloser oder schwachfarbiger Substanzen, durch eine Art Salzbildung, und ohne daß eine Umlagerung einer benzoiden in eine chinoide Gruppierung (5) eintritt, farbige Verbindung zu liefern. So z. B. löst sich Benzaldehyd in konz. Schwefelsäure mit gelber bis brauner Farbe; mit Zinnchlorid in benzolischer Lösung liefert das einfachste Benzochinon ein rotes Doppelsalz von der Zusammensetzung  $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_2 \cdot \text{SnCl}_4$ .

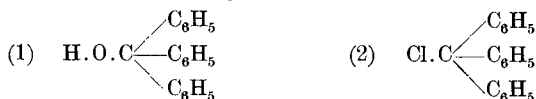
Das gelbe Phenantrenchinon (6) bildet mit Schwefelsäure ein rotes Monosulfat und mit Salpetersäure ein ebenso gefärbtes Nitrat. Sehr eigenartig be-



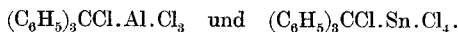


nimmt sich das *Dibenzalacetone* (7), das an sich farblos ist, sich aber in *konz. Schwefelsäure mit tieforangeroter Farbe* löst. Mit rauchender Salzsäure färbt es sich, ohne daß Lösung eintritt, dunkel zinnoberröt, und zwar entsteht hierbei ein 2 Mol. Salzsäure enthaltendes Anlagerungsprodukt, das entsprechende Dijodhydrat erscheint sogar schwarz. Bei niedriger Temperatur bildet Dibenzalacetone Additionsprodukte mit 4 bis 5 Mol. Salzsäure. Neben diesen farbigen Anlagerungsprodukten entstehen unter gewissen Umständen auch solche, die farblos sind, z. B. ein farbloses Monochlorhydrat und ein farbloses Dichlorhydrat neben einem farbigen Monochlorhydrat. Dibenzalacetone bildet also zwei Reihen von Säureanlagerungsprodukten, farbige und farblose.

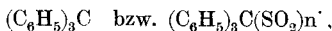
Einer der interessantesten Körper, nicht nur in theoretischer Beziehung, sondern auch wegen seiner nahen Beziehung der großen Gruppe der wichtigen Triphenylmethan-Farbstoffe ist das *Triphenylcarbinol*, das an sich farblos ist (1), das sich aber in konz. Schwefelsäure mit gelber bis tiefroter Farbe löst. Das dem



Carbinol entsprechende Chlorid (2) gibt mit Aluminiumchlorid und Zinnchlorid farbige Doppelsalze, denen man die Konstitution zuschreibt

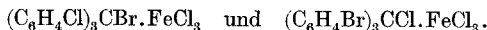


In schwefliger Säure ist das Chlorid mit gelber Farbe löslich und leitet die Elektrizität alsdann in ähnlicher Weise wie ein Ammoniumsalz, während das Chlorzinn doppelsalz in schwefliger Säure etwa die gleiche *Leitfähigkeit wie Jodkalium aufweist*. Aus diesen Tatsachen schließt man auf das Vorhandensein farbiger Ionen



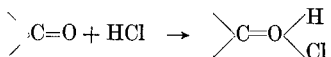
wobei aber zu bemerken ist, daß die Ionen ein anderes Spektrum als die freien Triarylmethyle aufweisen.

Angeblieh liefert das Triphenylmethylbromid z. B. beim Lösen in Pyridin auch farblose Ionen. Von weiteren Derivaten des Triphenylcarbinols sind dargestellt worden ein dunkelrotes Sulfat  $[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C}_2]\text{H}_2\text{SO}_4$ , farblos, ferner ein farbiges Perchlorat, sowie Doppelsalze aus Eisenchlorid und Trichlortriphenylmethylbromid bzw. dem Tribromtri phenylchloromethan

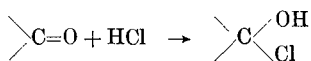


Ferner wurde erhalten ein braunes Bisulfat aus dem Trichlortriphenylcarbinol  $(\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl})_3\text{C.O}.\text{SO}_3\text{H}.\text{H}_2\text{SO}_4$ . Während das Zinndoppelsalz des Triphenylchloromethans gelb ist, besitzt das entsprechende Doppelsalz des Trichlortriphenylchloromethans eine rote Farbe.

Die Erklärung der eben angeführten Tatsachen hat nicht unbeträchtliche Schwierigkeiten hervorgerufen. So kommen z. B. für die Additionsprodukte aus Dibenzalacetone und Salzsäure (o-Brom- und Jodwasserstoff) vornehmlich zwei Auffassungen in Betracht: 1. Anlagerung der Elemente der Salzsäure an den Sauerstoff der Carbonylgruppe, wodurch dieser vierwertig wird, entsprechend dem Schema:



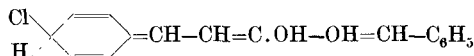
Die Annahme, daß das Auftreten der Farbigkeit zurückzuführen sei auf eine Anlagerung der Salzsäure an die Carbonylgruppe unter Aufrichtung des Sauerstoffes, gemäß dem Schema:



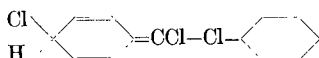
oder durch Anlagerung an eine Kohlenstoffdoppelbindung, ist in letzter Zeit wohl aufgegeben worden.

2. Eine andere Möglichkeit der Erklärung bietet die Annahme, daß das Auftreten der Farbigkeit mit einem Übergang der benzoiden in die chinoiden eines Benzolkerns verknüpft sei.

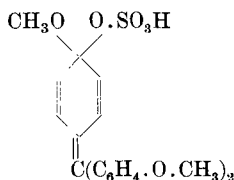
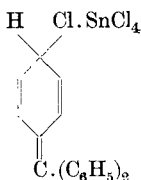
*Dibenzalacetone*: 1 Mol. Salzsäure wäre, als



wobei gleichzeitig auch in der offenen Kohlenstoffkette eine Verschiebung der Doppelbindungen vorausgesetzt wird. Nach *Gomberg* kann auch das *Benzophenon-chloridchinoid* gemäß der Formel



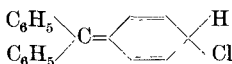
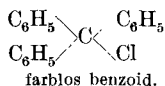
geschrieben werden. Das Chlorzinndoppelsalz des Triphenylmethylchlorids hat auch eine chinoiden Formel *Kehrmann* und *Gomberg*. Das Sulfat des Tri-p-methoxytriphenylcarbinols sind schon mit verdünnter Säure erhältlich.



Im Gegensatz zur *Kehrmannschen* Auffassung hat *Baeyer* den Begriff der „Carboniumvalenz“ eingeführt, wonach die *benzoide* Konstitution der drei Phenylreste unverändert bleibt.

Während die Bindung des „Methankohlenstoffes“ mit dem Rest der Schwefelsäure durch eine „Carboniumvalenz“ vermittelt wird. Dadurch soll angedeutet werden, daß es sich hier um eine Bindung anderer Art als sonst handelt, und zwar um eine solche, die die elektrolytische Dissoziation der durch sie verbundenen Reste ermöglicht. Übrigens erhöht sich nach *Baeyer* durch die *Einführung* der p-ständigen Methoxygruppen in die Benzolkern die Basizität der Carboniumbasen, wie die leicht vor sich gehende Bildung von Salzen mit Säuren erkennen läßt, sehr beträchtlich, und zwar nach dem Potenzgesetz.

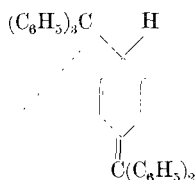
*Gomberg* nimmt an, daß das Triphenylchlormethan und die ihm analogen Derivate der Triphenylmethane in zwei tautomeren Formen vorfindbar sind: einer farblosen *benzoiden* und einer farbigen *chinoiden*.



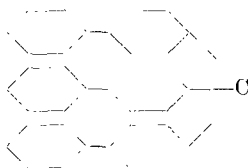
In der chinoiden Form nimmt das mit Cl verbundene C atom-basische Eigenschaften an und *Gomberg* bezeichnet derartige Verbindungen daher als „Chinocarboniumsalze“. Diese Salze folgen den allgemeinen Gesetzen der molekularen Leitfähigkeit und bilden Doppelsalze, mit Halogen-Metallen und Perchloraten.

Die Entdeckung des Triphenylmethyls  $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C}$  durch *Gomberg* führte zu sehr bemerkenswerten Erweiterungen unserer Kenntnisse über das Auftreten der

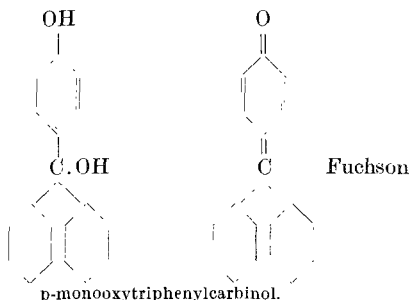
Farbigkeit. Das Triphenylmethyl ist sehr reaktionsfähig, gibt mit Sauerstoff Superoxyd sehr leicht, geht mit Estern und Äthern Additionsverbindungen ein. Im festen Zustande farblos, gelöst gelblich gefärbt. Man hatte lange Zeit geschwankt, ob nicht das Triphenylmethyl durch die verdoppelte Form des Hexaphenyläthans  $(C_6H_5)_3C.C(C_6H_5)_3$  wiedergegeben sei, während man neuerdings geneigt ist, der farbigen Modifikation des Triphenylmethyls chinoide Konfiguration zuzuschreiben. Beim gelösten Triphenylmethyl ist vielleicht ein Gleichgewicht vorhanden zwischen dem farblosen dimolekulären Hexaphenyläthan und der isomeren farbigen teils benzoid, teils chinoid konstituierten Verbindung, welche in schwefliger Säure gelöst in der durch die punktierte Linie angedeuteten Weise dissoziiert ist.



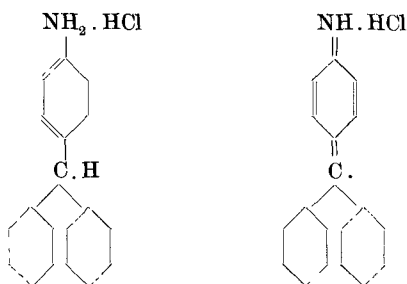
Schlenck nimmt auf Grund seiner Versuche ein Gleichgewicht zwischen dem farblosen dimolekularen Hexaphenyläthan und dem stark farbigen monomolekularen Triphenylmethan. Da nach Schlenck das stark violette Tridiphenylmethyl  $(C_6H_5C_6H_4)_3C$  nur monomolekulär  $3^0$  gebaut ist, so glaubt er die Frage nach der Dreiwertigkeit des Kohlenstoffs in jener Verbindung annehmen zu müssen.



Nach Baeyer sind die Amino- und Hydroxylverbindungen der Triphenylcarbinole farblos. Erst durch Abspaltung von Wasser tritt gleichzeitig mit der chinoiden Konfiguration die Farbe auf. Eine solche Abspaltung von Wasser ist unter den Monosubstitutionsprodukten nur bei den *p*-Verbindungen beobachtet worden. So entsteht z. B. aus dem *p*-mono-Oxytriphenylcarbinol das chinoid Fuchson

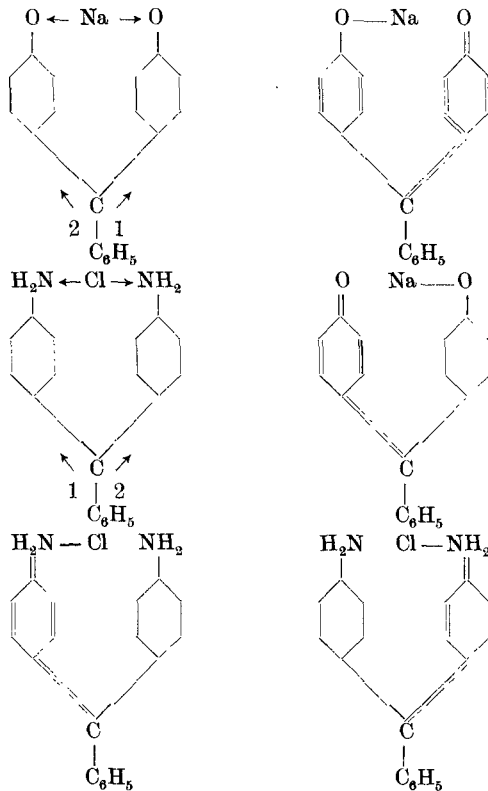


und in analoger Weise aus dem salzsauren Salz des *p*-Aminotriphenylcarbinols das chinoid Fuchsonimoniumchlorid

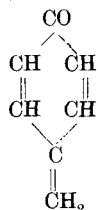


Von den Dioxytriphenylcarbinolen spalten nur diejenigen Wasser ab, die mindestens eine Hydroxylgruppe in den p-Stellungen enthalten. Bei den Diaminotriphenylcarbinolen scheint die p-Ständigkeit beider Aminogruppen für das Zustandekommen eines charakteristischen Spektrums erforderlich zu sein. Baeyer weist mit Recht darauf hin, daß in den aus einem p-Dioxy- bzw. p-Diaminotriphenylcarbinol hervorgehenden Farbstoffen eine Gleichwertigkeit der beiden Benzolkkerne angenommen werden müsse, derart, daß beide bei dem Übergang des farblosen Carbinols in den Farbstoff eine chinoiden Konfiguration anzunehmen imstande sind.

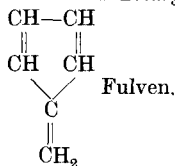
Baeyer nimmt eine Oszillation der chinoiden Bindung an, wie dies Kekulé bei der Aufstellung der Benzoltheorie getan hatte.



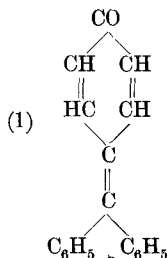
Die Methylenchinone stehen den Chinonen nahe, was Farbigkeit anbelangt, der einfachste Vertreter ist das p-Methylenchinon als das Kondensationsprodukt aus 1 Mol. Benzochinon und 1 Mol. Methan.



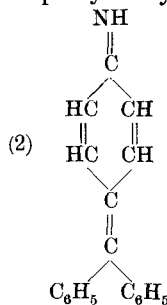
Die Methylenchinone enthalten demnach außer der Carbonylgruppe und den beiden den Kern bildenden Äthylengruppen noch eine außerhalb des Ringes befindliche Äthylengruppe, ein Umstand, der ihre Farbigkeit in ausreichendem Maße erklärt. So steht z. B. das einfachste Methylenchinon hinsichtlich seiner drei Äthylengruppen dem obenerwähnten *Fulven* außerordentlich nahe und unterscheidet sich von letzterem nur durch den Gehalt einer weiteren Carbonylgruppe, die den Fünfering zum Sechsering erweitert und die, wie in vielen anderen Fällen, eine Steigerung der Farbintensität zur Folge hat. *Die Methylenchinone haben als Grundkörper der Di- und Triarylmethanfarbstoffe eine erhöhte Bedeutung.*



So ist z. B. das *Fuchson* als ein *Diphenyl p. methylenchinon* (1) anzusehen und dementsprechend das *Fuchsonimin* als ein *Diphenylmethylenchinon monoimin*. (2)

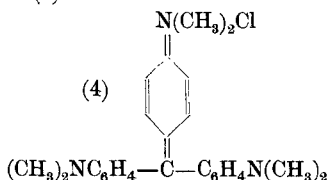
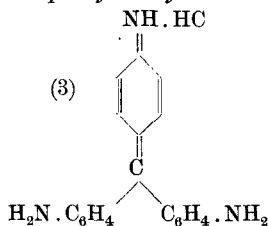


Diphenyl-p-Methylenchinon.

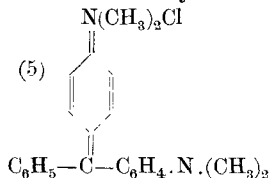


Diphenylmethylenchinonmonoimin.

Demnach wäre z. B. das *Parafuchsin* zu bezeichnen als ein *Diamino Diphenyl-p-Methylenchinonimonimchlorid* (3) oder das *Krystallviolett* als ein *Hexamethyldiamino diphenylmethylenchinoniumchlorid* (4).



Das Bittermandelölgrün, als Tetramethylmonoammodiphenylmethylin-chinonimoniumchlorid (5)



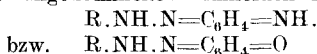
Die außerordentliche Farbkraft, insbesondere der Triarylmethanfarbstoffe, läßt keinen Zweifel an der ausgeprägten chromophoren Natur der in ihnen enthaltenen Äthylen- und Aromethin-Bindungen zu.

*Azogruppen.* Ersetzt man in den Azomethinen umgekehrt eine Methin-gruppe durch ein Atom Stickstoff, so erhält man die *zweiwertige* Azogruppe  $-\text{N}=\text{N}-$ , in der die beiden Atome Stickstoff durch eine Doppelbindung miteinander verknüpft sind. Diese Azogruppe spielt, wie wir später bei den nach ihr genannten *Azofarbstoffen* sehen werden, eine außerordentlich wichtige Rolle. Azoverbindungen entstehen, wenn man die Azogruppe mit zwei einwertigen Kohlenwasserstoffresten verknüpft, Azomethan  $\text{CH}_3\text{N}=\text{NCH}_3$  als Gas farblos, als Flüssigkeit schwachgelb. Das Azobenzol  $\text{C}_6\text{H}_5-\text{N}=\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$  orangeroter krystallinischer Körper.

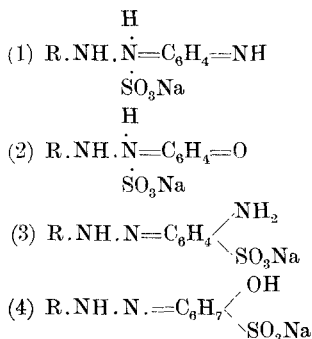
Hydrabenzol ist farblos  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ .

Bei der Anlagerung von Bisulfit an Amino und Oxyazofarbstoffe  $\text{R} \cdot \text{N}=\text{N} \cdot \text{R} \cdot \text{NH}_2$  gibt labile Additionsprodukte.  $\text{R} \cdot \text{NH} \cdot \text{N}(\text{SO}_3\text{Na}) \cdot \text{R} \cdot \text{NH}_2$  intensiv gelb gefärbt.

Die Anlagerung des Bisulfits unter Aufrechterhaltung der für die Oxy- und Aminoazofarbstoffe angenommenen chinoiden Konstitution entsprechend der Formel

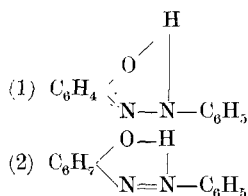


sich an einem der Stickstoffatome bzw. am Sauerstoff vollzieht.



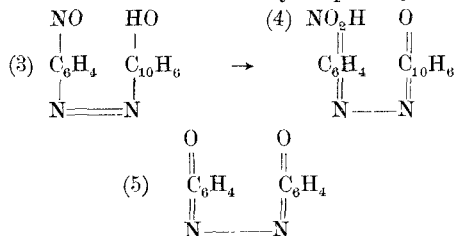
Die Formeln (3) und (4) erinnern an die Methylechinone, die in einfacheren Vertretern farblos sind, aber die *Bisulfitanlagerungsprodukte von Orangerot nach gelb gefärbt sind*.

*Amino und Oxyazofarbstoffe sind nach der einen Auffassung benzoid konstituiert, und auch durch Salzbildung wird an diesem Zustande nichts geändert, während nach der anderen Auffassung die Verschiebung des Tones durch Salzbildung auf einer Umlagerung in die chinoiden Konfiguration beruht. Da die Oxyazokörper in zwei chromoisomeren Formen auftreten, von denen die eine labil, die andere stabil ist, so könnte man entsprechend der Annahme einer Valenzisomerie die beiden Formeln (1) (2) für jene beiden Modifikationen in Vorschlag bringen.*



In den Lösungen nimmt *Hantzsch* ein Gleichgewicht zwischen beiden Formen an.

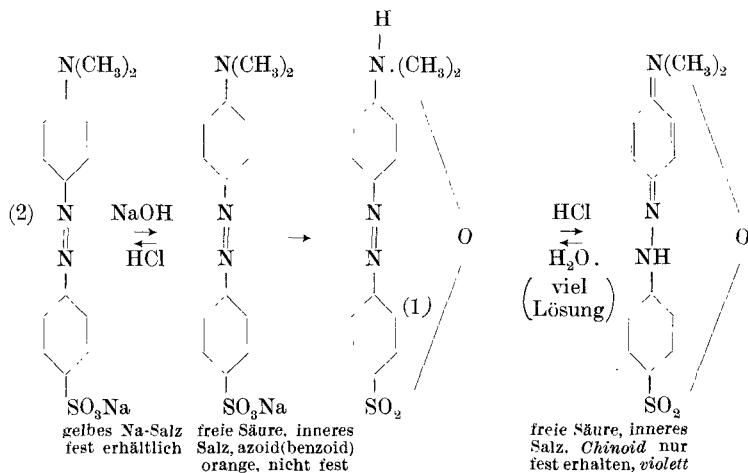
Bei den p-Nitranilindiazo-Naphtholabkömmlingen vermutet *Hewitt* eine eigenartige Umlagerung von (3) zu einer Verbindung (4), dem *Willstätterschen* Körper entsprechend dem Bis-Chinonimin oder Dehydro-p-Dioxyazobenzol (5).



Das Aminoazobenzolchlorhydrat tritt in zwei Formen auf, in einer labilen fleischfarbigen und einer stabilen violetten; nach *Hantzsch* sind beide monomolekular.

Man ist aber geneigt, den violetten Salzen chinoid, den anderen Modifikationen benzoide Konfigurationen zuzuschreiben. Die Absorptionskurven des Azobenzols, der fleischfarbigen Modifikation des Aminoazobenzolchlorhydrats und des gelben dem Aminoazobenzol entsprechenden Triphenylammoniumchlorids  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{N}=\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_3\text{Cl}$  stimmen nahe überein, während die violetten Salze, wie vorauszusehen, ein davon verschiedenes Absorptionsspektrum besitzen.

Die violetten chinoiden Salze lösen sich mit gelbbrauner und nicht mit violetter Farbe in konz. Mineralsäuren.

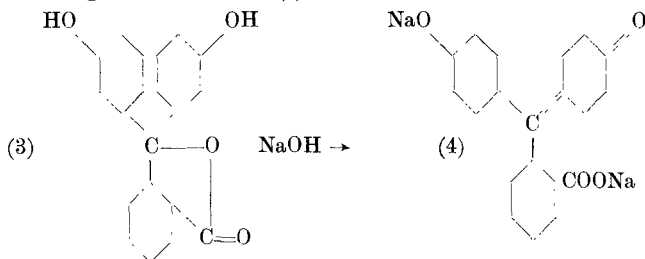


Auch die freien Aminoazobenzolsulfonsäuren bestehen, ebenso wie die Salze des Aminoazobenzols, in zwei isomeren Formen, einer orangen und einer violetten. Man nimmt an, daß durch den Zusatz von Salzsäure zu den orangen Lösungen des Helianthins oder Methylorange (aus diazotierten Sulfanilsäure + Dimethylanilin) nicht ein Chlorhydrat gebildet, sondern eine Umlagerung des azoiden (1) in die (2) *chinoide* Form herbeigeführt wird, entsprechend dem folgenden Schema.

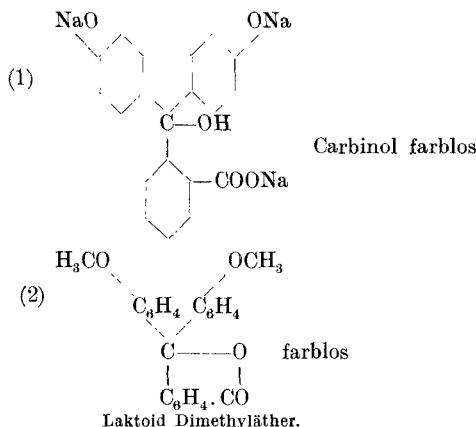
Untersuchungen über die Isomerie bei den Amino- und Oxyazofarbstoffen sind auch von Bedeutung geworden für die Theorie der Indikatoren, d. h. derjenigen Farbstoffe, die durch einen Umschlag ihrer Farbe bei Zusatz von Säuren oder Alkalien gewisse Phasen der Salzbildung, insbesondere den Punkt der Neutralisation andeuten.

Phenolphthalein ist nach *Ostwald* indissoziiert und daher farblos. Setzt man dem Phenolphthalein Alkali zu, so tritt Ionisierung und damit Farbe auf.

Nach *Stieglitz* hingegen ist eine Umlagerung die primäre Ursache, indem nämlich das farblose *laktoid* Phenolphthalein (3) durch die Aufspaltung des Laktonringes und die damit verbundene Umlagerung in eine *chinoide* Konfiguration, ein farbiges Dinatriumsalz (4) liefert.



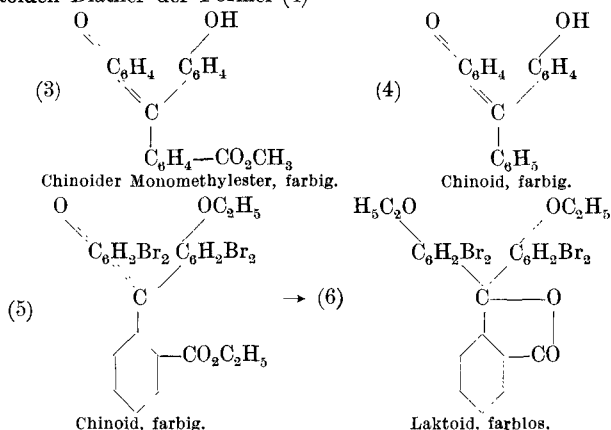
Durch überschüssiges Alkali entsteht das farblose Trinatriumsalz eines Carbinolabkömmlings von der Konfiguration (1). Im Zusammenhang hiermit sei erwähnt der Übergang des farblosen laktoiden Dimethyläthers (2) mit dem farbigen *chinoiden* Monomethylester (3), dessen Konstitution dem Benzaurin (4) entspricht.



Weiter sei erwähnt ein Vorgang in umgekehrter Richtung, der Übergang des intensiv gelben ätheresterartigen Diäthylderivats der Formel (3) in den farb-



losen lactoiden Diäther der Formel (4)



„Wir teilen die Körper je nach ihrem elektrischen Zustand in elektrische und nicht elektrische Körper ein. Die Elektrizität ist auch in den nicht elektrischen Körpern in neutraler Form der Elektrizität vorhanden. Nicht elektrische Körper werden elektrisch, wenn man die neutrale Elektrizität, die aus entgegengesetzt gerichteter positiver und negativer Elektrizität besteht, so auseinander scheidet, daß die eine Art der Elektrizität isoliert, entweder als positive oder negative Elektrizität im nicht elektrischen Körper zurückbleibt. Bei der Teilung der neutralen Elektrizität entsteht ebensoviel positive wie negative Elektrizität, die algebraische Summe beider ist immer gleich null. Die Auseinandersetzung der einen Form der Elektrizität geschieht durch die Ableitung, aber auch einfach dadurch, daß man die Körper, die wir durch Aneinanderreiben elektrisch gemacht haben, einfach von einander mechanisch entfernen (Glas und Kolophonium).“

„Durch das Reiben wird das Glas hauptsächlich positiv elektrisch durch seine Affinität zur positiven Elektrizität, das Kolophonium negativ elektrisch durch seine Affinität zur negativen Elektrizität; diese Elektrizitätsarten sammeln sich in den Körpern und bleiben nach dem Reiben und nach dem Auseinandernehmen in den Körpern.“

„Elektrizität kann aus elektrischen Körpern in nicht elektrische entweder durch Überleiten oder aber durch einfache direkte, unmittelbare Berührung überführt werden; jedoch genügt das Vorhandensein des die elektrischen Körper umgebenden elektrischen Feldes, um durch Fernwirkung in nicht elektrischen Körpern Elektrizität zu erzeugen. Diese Art der Erzeugung der Elektrizität nennt man elektrostatische Influenz oder elektrische Teilung. Die Elektrizität, die durch die elektrische Ladung des elektrischen Körpers entsteht, stößt die gleichnamige elektrische Ladung des nicht elektrischen Körpers ab und saugt die entgegengesetzte Ladung an.“

„Die Verteilung und der Sitz der Elektrizität in den Körpern hängt von ihren Eigenschaften ab. Wir kennen Leiter, Konduktoren und Nichtleiter, Isolatoren.

Leiter sind die Metalle, Metalloide, Graphit, der menschliche Körper, welche die Elektrizität sofort aufnehmen und gegen die expansive Tendenz der Verbreitung der Elektrizität *keinen* Widerstand leisten. *Die Elektrizität bewegt sich frei in den Leitern.*“

„Die Isolatoren Glas, Gummi, Petroleum, Paraffine, Luft, Gase und Dämpfe nehmen die Elektrizität sehr schwer auf, die Bewegung der Elektrizität ist in

den Isolatoren äußerst langsam und eingeschränkt, sie bilden einen Widerstand gegen die Ausbreitung der Elektrizität. Wird ein erstklassiger Leiter, ein Metall, elektrisch gemacht, so sammelt sich die gesamte Elektrizität an der Oberfläche des Leiters an, da sich die Elektrizität frei bewegt. Die Isolatoren, d. h. die zweitklassigen Leiter, wenn sie elektrisch gemacht werden. z. B. durch Teilen der Elektrizität, bewegen sich im Innern die positiven und negativen Atome der Elektrizität, eben wegen ihrer großen Bewegungsbeschränkung, nur derart, wie an der Stelle fixierte molekulare Magnete, nämlich sie kehren sich mit ihren Dipolen gegen die teilende Elektrizität so, daß die gleichsinnigen Ladungen sich abkehren, die gegensinnigen Ladungen werden zur reizenden Ladung gedreht. So lagert sich, die gebundene gegensinnige elektrische Ladung gegenüber dem Körper, der die Elektrizität hervorruft, an der anderen Seite hinwiederum die gleichsinnige Ladung als freie Elektrizität. Man nennt diese durch Influenz hervorgerufene Elektrizität darum freie Elektrizität, weil sie durch Berührung mit einem Leiter ableitbar ist, dieselbe ist folglich frei beweglich. Hingegen wird die gebundene, gegengesetzt geladene Elektrizität im Nichtleiter durch die Elektrizität des influenzierenden Körpers an Stelle fixiert. Diese Art der Influenzelektrizität wird als erst-gebundene, geteilte Elektrizität, die erstere Art der Elektrizität als in zweiter Reihe gebundene Elektrizität genannt.

„Die Isolatoren, Dielektrika, werden dielektrisch polarisiert, folglich durch elektrostatische Teilung.

Isolatoren können auch durch Aneinanderreiben elektrisch gemacht werden. Aneinander geriebene Isolatoren (Glas und Kolophonium) laden sich elektrisch auf. (*Volta.*)

Glaselektrizität wurde willkürlich als positive, Kolophoniumelektrizität als negative Elektrizität benannt.

Die Spannungsreihe der Reibeelektrizität ist die folgende, in dem sich ein jeder folgender Körper sich mit dem vorstehenden, negativ aufgeladen, der vorstehende Körper aber positiv aufgeladen wird.

*Tierisches Fell, Glas, Wolle, Papier, Seide, Kautschuk, Kolophonium, Bernstein, Schwefel, Metalle.*

Die Wirkung ist desto stärker, je weiter entfernt die Glieder der Reihe stehen und zusammengerieben werden.

Die dielektrischen Eigenschaften der Isolatoren werden durch die *dielektrischen Konstanten* ausgedrückt. Dies sind Beziehungszahlen und zeigen beiläufig an, wieviel mal größer die Isolatorkraft der Körper im Vergleich zu der der Luft ist, welche die kleinste dielektrische Konstante besitzt und als Einheit dient. Dies bedeutet, daß die Anziehung in zwei verschiedenen Medien, von zwei entgegengesetzten Ladungseinheiten desto kleiner ist, je größer die dielektrische Konstante ist.“

Dielektrizitätskonstante der Luft . . .	1
Petroleum . . . . .	2,0—2,2
Terpentinöl . . . . .	2,2
Paraffin . . . . .	2,0—2,3
Kolophonium . . . . .	2—6
Olivenöl . . . . .	3
Schellack . . . . .	2,7—3,7
Glas . . . . .	3—7

*Isolatoren mit größerer dielektrischer Konstante laden sich positiv, die mit kleineren dielektrischen Konstanten laden sich negativ auf, wenn sie sich miteinander berühren (Coehn). Coehns dielektrische Reihe entspricht der Voltaschen Isolatoren-Spannungsreihe. Die Dielektrika brauchen aber nur miteinander berührt zu*

werden und werden schon elektrisch, sie brauchen nicht miteinander gerieben zu werden, auch wenn sie Flüssigkeiten oder Gase sind, und es entsteht Elektrizität.

Die dielektrische Konstante des Glases ist 5 und es laden sich je nachdem, ob die dielektrische Konstante höher als 5 oder weniger als 5 ist, die Körper positiv oder negativ auf, wie folgt.

	D. K.	gegenüber Glas
Terpentinöl . . . . .	2,23	negativ
Benzol . . . . .	2,25	"
Buttersäure . . . . .	3,16	"
Äthyläther . . . . .	4,25	"
Chloroform . . . . .	5,02	"
Anylacetat . . . . .	5,2	positiv
Anilin . . . . .	7,2	"
Essigsäure . . . . .	9,7	"
Alkohol . . . . .	26	"
Glycerin . . . . .	56	"
Wasser . . . . .	81	"

Wasser hat also die größte dielektrische Konstante. Die *Coehnsche* Regel erklärt viele elektrokinetische Erscheinungen. In Wasser suspendierte Stoffe wandern im elektrischen Strom nach der Anode zu, das heißt, sie nehmen eine negative elektrische Ladung auf. Das Wasser besitzt die größte elektrische Dielektrizitätskonstante, größere als die in Wasser suspendierten Stoffe, das Wasser nimmt nach der *Coehnschen* Regel eine positive elektrische Ladung an und die suspendierten Stoffe nehmen eine negative elektrische Ladung an. *Das Wasser wandert nach der Kathode*, da sie sich positiv aufladet.

Wäre die dielektrische Konstante des Wassers kleiner, als die der in ihr suspendierter Stoffe, so würden die oben erwähnten Erscheinungen umgekehrt ablaufen, wenn wir aber Stoffe in einer Flüssigkeit suspendieren, dessen dielektrische Konstante kleiner ist als die des Wassers, so entsteht eben die Umkehrung der oben beschriebenen Erscheinungen.

Wird Talkum in Terpentinöl suspendiert, dessen dielektrische Konstante 2,23, so wandert während des Durchlassens des elektrischen Stromes das Talkum nach der Kathode zu, das Terpentin hingegen der Anode zu. Der erste, der auf die Wichtigkeit der *Coehnschen* Regel in biologischen Geschehen hinwies, war *Keller*.

Die physikalische Eigenart der Medien, in dem die verschiedenen Körper miteinander sich berühren, ist ausschlaggebend und nach dem Wechsel dieser Medien, in dem die Stoffe, die in den Medien suspendiert sind und sich mit dem Medium berühren, bestimmen, das Vorzeichen der Elektrizitätsladung und damit die Richtung der Wanderung im elektrischen Felde wird durch den Wechsel der Medien verändert, und so verändert sich nach dem Verhalten des Mediums das Verhalten des suspendierten Körpers.

Bei der Färbung von mikroskopischen Präparaten fand *Keller*, daß bei der Wanderung der Farbkörner und Farbstoffmoleküle und bei der Bindung des Farbstoffes zu den Gewebeelementen, die Dielektrizitätskonstante des Mediums eine große Rolle spielt, in dem die Färbung geschieht.

Das Wasser ist im lebenden Organismus das wichtigste dielektrische Medium; so nehmen alle übrigen Teile der Zellen und Zellkolloide eine negative elektrische Ladung an und daher genügt schon diese Tatsache dazu, um die Gesetze der Kontaktelektrisierung als herrschende Regel für Zellen, Gewebe und Organismen anzuerkennen.

Die Untersuchungen Karczags erwiesen, daß die Gesetze der Kontaktpotentiale auf die verschiedensten Suspensioide und Kolloide falls ihrer Berührung Gültigkeit haben. Wir stehen im Falle von in Wasser gelösten zwei verschiedenen Stoffen, je nach der Größe ihrer Dielektrizitätskonstante, mit zwei verschieden stark mit negativer Elektrizität beladenen Stoffen gegenüber, die mit einander in Berührung geraten. Aber nach den Gesetzen der Kontaktpotentiale verändert die Berührung die elektrischen Verhältnisse der beiden Körper derart, daß der Stoff, der gegenüber Wasser die geringere elektrische Ladung annahm, sich jetzt als positiv geladen benimmt.

Die Spannungsreihe der Kolloide und Suspensioide ist nach Karczag folgende:

1	2	3
Kohle	Schwefel Kaolin	Blutalbumin Eieralbumin Denteroalbumose Blutalbumose Trypsin
4	5	6
Fuchsin .S Wasserblau Lichtgrün Nasse Gelatine	Cellulose Natr.-Nuclein Serumglobulin	Euglobulin Nuclein Casein Pepsin Pepton

Auf die Spannungsreihe der Metalle bezieht sich *Coehns* Gesetz nicht, diese sind keine Isolatoren, sie besitzen keine meßbaren dielektrischen Konstanten, sie werden aber durch gegenseitige Berührung elektrisch. Ein Metall lädt sich positiv, das andere negativ elektrisch auf.

*Volta* hatte folgende Spannungsreihe der Metalle festgestellt, welche später durch feinere Messungen von anderen Forschern, so von *Hänkel*, überprüft und modifiziert wurde:

+ Al.Zn, Pb, Sn, Sb.Bi, Fe, Cu, Au, Ag.C.Pt. —

Wenn man die verschiedenen Metalle in eine und dieselbe Flüssigkeit, z. B. Wasser, taucht, so bekommt man wieder eine Spannungsreihe, indem das an der Spitze der Reihe stehende Metall positive, die folgenden negative elektrische Ladung erhalten (*Galvani*):

+ Au, Ag. Cu, Bi, Sb, Fe, Sn, Pb, Zn (*Fechner*).

Vergleichen wir die *Galvanische Reihe* mit der *Voltaschen Reihe*, so sehen wir, daß die Metalle im Wasser gegensätzliche Ladungen annehmen wie in der Luft; dies liegt in der chemischen Natur der Metalle. Je mehr das Wasser ein Metall angreifen kann, desto größer wird seine negative elektrische Ladung.

Nach *Richter* bleibt die Spannungsreihe der Metalle dieselbe auch nach ihrem Vermögen, daß ein Metall das andere Metall aus seiner

Lösung verdrängen kann, so z. B. Zn scheidet Cu aus, Cu Salzlösungen, Zn und Cu das Ag aus Ag-Salzlösungen.

*Richters* Verdrängungsreihe ist gleich mit der *Voltaschen* Reihe. Nach *Karczag* wird die negative elektrische Ladung der kolloidalen Farbstoffe nach Berührung der Farbstoffe mit Metallen im Wasser wie bei der Spannungsreihe der Metalle geringer.

Dieser Umstand ist vom biologischen Gesichtspunkte aus darum sehr wichtig, da die Ionen der Metalle respektive die chemische, chemisch-physikalische und biologische *Wirkung der Metallionen von den elektrischen Ladungen der Ionen abhängt* (*Bredig, Traube, Mathews, Euler, Hofmeister*). In den verschiedensten Systemen, so bei Quellung der Kolloide, Hämolyse der roten Blutkörperchen, Herabsetzung der Erregbarkeit der Muskeln, Katalyse der Giftwirkungen, bei gährungsbiologischen Prozessen findet man eine Übereinstimmung der Spannungsreihe mit der *Voltaschen* Reihe.

Man kann sonach drei Systeme unterscheiden. Das eine System bezieht sich auf Körper, die *unendlich kleine elektrische* Ladungen besitzen, welche dem Gesetze von *Coulomb* unterworfen sind. Bei gewissen Naturerscheinungen kommt je nach dem absoluten Vorzeichen der elektrischen Ladungen Anziehung oder Abstoßung zustande.

Das zweite System postuliert die Gegenwart der Ionen der Metalle, welche keine dielektrische Konstante besitzen, auf welche das Kontaktelektrisierungsgesetz von *Volta* Gültigkeit hat. Das sind die *Voltaschen* Systeme.

„Das dritte System bezieht sich auf ausgebreitetere Körper, welche die Elektrizität schlecht oder gar nicht leiten, welche eine dielektrische Konstante haben, bei welchen Polarisationserscheinungen auftreten. Die Polarisation ist der Faktor, der zwischen gleichgeladenen Stoffen elektrische Anziehung ermöglicht, da das elektrische Feld des stärker geladenen Körpers im schwächer geladenen Körper Polarisation hervorruft. Diese Systeme, in denen die Gesetze der Anziehung und Abstoßung ebenfalls im Sinne *Coulombs* ablaufen, werden *polarisierte* Systeme genannt, nur um diese Systeme von den übrigen zu unterscheiden, trotzdem sie sich von obengenannten Systemen nicht unterscheiden.

In diesen Systemen hängt der elektrische Zustand der mit Elektrizität geladenen Körper von dem Zustand der mit Elektrizität geladenen übrigen Körper ab.

Dieser Zustand kann so verschieden sein, daß ein Körper einmal mit negativer Elektrizität oder aber mit positiver Elektrizität geladen sein und derart sich benehmen kann, immer in der Gegenwart eines anderen mit Elektrizität geladenen Körpers.

Wir können mit verschiedenen Methoden und Instrumenten sowohl die Vorzeichen wie die Größe der Elektrizität messen. Wir kennen das

Elektrometer, das Instrument, welches zur Messung der elektrischen Ladungen dient. Wir laden ein Elektroskop mit negativer Elektrizität (Reiben eines Glasstabes). Die Aluminium- oder Goldplättchen des Elektroskops entfernen sich voneinander; nähern wir nun eine mit bekannter Elektrizität geladene andere Substanz an das Elektroskop derart, daß das Elektroskop in das elektrische Feld des Körpers fällt, so werden sich die Plättchen des Elektroskopes mehr voneinander entfernen, *falls der Körper negative Elektrizität besitzt*; im Falle von positiver Elektrizität nähern sich die Plättchen des Elektroskopes oder es entsteht eine elektrische Explosion. Die Größe der Elektrizität des fraglichen Körpers kann durch eine Skala bestimmt werden. Indem das Elektroskop mit der Einheit der Elektrizität der verschiedenen Körper nacheinander aufgeladen wird, können die Schwingungen der Nadel abgelesen werden, kann nicht nur das Vorzeichen, sondern die Größe der Elektrizitätsladungen abgelesen werden. Derart sind die Quadrantenelektrometer gebaut.“

„Wenn wir nun aber mit Verhältnissen zu tun haben, wo die Elektrizität aus verschiedenen Gründen *nicht* im isolierten Zustand vorhanden ist, z. B. ein im Wasser suspendierter Stoff, durch die das Wasser und der Stoff sich mit ebensoviel positiver wie negativer Elektrizität aufladet (*Coehn*) und es entsteht ebensoviel positive wie negative Elektrizität und es gelingt nicht, die eine oder andere Elektrizität wegzuleiten, so müssen wir andere Methoden der Messung der Elektrizität ausfindig machen. Wir leiten nun Elektrizität durch die Flüssigkeiten und beobachten, ob die suspendierten Körper zur Anode oder zur Kathode wandern, so nennen wir die Stoffe, welche positiv geladen, kathodenwandernde, und jene, welche negativ geladen sind, anodenwandernde Stoffe. Das Wasser ist immer kathodisch wandernd *positiv* geladen, dies nennen wir Elektroendosmose; die anodische Wanderung der suspendierten Teilchen nennen wir Kataphorese, praktisch haben diese Methoden nur einen qualitativen Wert.“

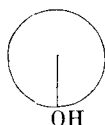
Ein anderes Verfahren ist jenes, welches mit Hilfe elektrischer Ladungen der verschiedenen Anionen und Kationen und umgekehrt in ihren Lösungen Ausfällungen zu bewirken, je nach ihren positiven oder negativen elektrischen Ladungen. Diese Methode ist auch eine qualitative, da nicht die elektrische Ladungsgröße der Ionen die Hauptrolle bei den Ausfällungserscheinungen spielt.

*Chemoskopie* heißt *Karczag* seine Methode, welche nicht nur das Vorzeichen, sondern auch die Größe der Elektrizität zu bestimmen fähig der Gewisse Farbstoffe haben eine elektroskopartige Konstruktion, die Wanderung eines Atoms im Molekül zeigt das Vorzeichen und die Größe der in lösenden, umgebenden Flüssigkeiten vorhandenen Elektrizität an.

Die beweglichen Teile dieses Moleküls können nicht aus dem Ver-

bande des Moleküls heraus, das Molekül kann nicht dissoziieren, sie bewegen sich auf gebundener Bahn im Innern des Moleküls auf die Wirkung des sie umgebenden elektrischen Feldes, wie die Plättchen des Elektroskopes oder die Nadel des Elektrometers. Das Prinzip der Methodik der Messung ist folgendes: die intramolekulare Atomwanderung wird durch auffällige, sichtbare Veränderungen begleitet: farbige Verbindungen werden farbig, ohne daß die Atomzahl der Moleküle sich ändern würde. Die Verbindung macht eine Isomerisation durch. Solche elektroskopartige Stoffe, die Empfindlichkeit gegen Elektrizität zeigen, sind die Triphenylmethanfarbstoffe, welche farblose Carbinole werden und aus farblosen Carbinolen in farbige Salze umgewandelt werden können, je nachdem wie stark das elektrische Feld ist, in welches das Molekül geraten ist.

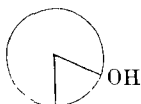
Das Schema eines in Ruhe befindlichen elektroskopartigen Moleküls ist das in Abb. 1, in dem keine elektrische Feldwirkung vorhanden ist.



Farbige Verbindung.  
Triphenylmethan-Farbstoff.

Fig. 1.

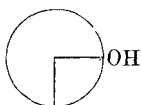
Wird der Farbstoff in Wasser gelöst, so gerät das Farbstoff-Molekül mit den Molekülen des Wassers in Berührung und es entsteht Kontakt-Elektrizität, auf deren Wirkung das OH-Atom aus seiner Stelle weiter wandert; dies wird von einer Farbnuanceänderung gefolgt.



farblose Verbindung,  
Ammoniumbasis.

Fig. 2.

Geben wir nun in die Farblösung Kaolin, Schwefel, Albumin, welche Stoffe von den Molekülen des Wassers unabhängig auch ein elektrisches Feld um sich bilden, so wird, wenn die Kraft des elektrischen Feldes größer ist als die im Gleichgewicht sich befindende Farbstofflösung, so wandert die bewegliche Gruppe immer weiter weg, indem die Lösung immer farbloser wird.



farblose Verbindung,  
Carbinol.

Fig. 3.

Wenn wir Schwefelpulver in eine Fuchsin-S-Lösung geben, so wird die Farbstofflösung farblos, da das elektrische Feld, welches durch die Schwefellösung entstand, größer ist, als das elektrische Feld der Farbstofflösung, und auf die Wirkung des schwefelelektrischen Feldes wan-

dert die OH-Gruppe von ihrer Stelle weg. Casein bewirkt keine Entfärbung, der Farbstoff wird auf der Oberfläche des Stoffes farbig adsorbiert. *Aus der Geschwindigkeit der Entfärbung kann man auf die Größe der elektrischen negativen Ladung der verschiedenen Stoffe schließen.* Eine andere Methode ist die, wenn wir mehrere auf verschieden starke, auf immer stärkere und stärkere elektrische Feldwirkungen sich entfärbende Farbstofflösungen benützen.

*Karczag* hatte folgende *Chemoskopreihen* benützt:

Fuchsin-S, Lichtgrün, Wasserblau, Krystallviolett.

*Bemerkenswert ist, daß die Farbskala dem Farbenband des Spektrums entspricht. Dies ist kein Zufall.*

*Karczag* benützte auch die farblosen Carbinole zur Gegenprobe. *Karczag* hatte die elektrischen Ladungen der verschiedensten organischen und anorganischen Stoffe bestimmt; ich verweise auf die Arbeiten *Karczags* und seiner Mitarbeiter. Hier sollen nur einige Ergebnisse in zwei Tabellen mitgeteilt werden.

Tabelle 1. (*Karczag*).

Negativ	+	++	+++
Natriumchlorid	Ammonchlorid	Ammonsulfat	Ammonmolybdat
Natriumbromid	Ammonbromid	Ammonrhodanat	Ammoniumlactat
Natriumfluorid	Ammontartarat	Natriumoxalat	Ammoniumoxalat
Natriumsulfat	Natriumbenzoat	Zinksulfat	Ammonsalicylat
Natriumnitrat	Kaliumnatrium-tartarat	Calomel	Natrium-biphosphat
Natriumrhodanid	Strontiumchlor		Natrium-metaphosphat
Natriumtetraborat	Bariumsulfat		Kaliumaluminiumsulfat
Dinatriumhydrophosphat	Bariumcarbonat		Aluminiumsulfat
Natriumphosphormolybdat	Acidum arsenic		Ferrosulfat
Natriumwolframat			Ferrisulfat
Natriumtellurat			Ferroammonsulfat
Natriumformiat			Ferrinitrat
Natriumacetat			Thalliumsulfat
Natriumsalicylat			Cuprisulfat
Natriumcitrat (dreibas.)			Bleinitrat
Kaliumchlorid			Bleicarbonat
Kaliumjodid			Mercuronitrat
Kaliumbromid			Mercurisulfat
Kaliumchlorat			
Kaliumnitrat			
Kaliumrhodanid			
Kaliumtellurat			
Kaliumchromat			
Lithiumchlorid			
Calciumcarbonat			
Magnesiumsulfat			
Ferrocyanalkalium			
Ferriycyanalkalium			
Mercurioxyd			
Silbernitrat			



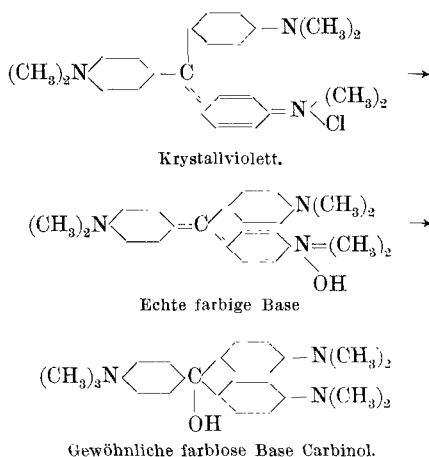
Tabelle 2. (Karczag)

Negativ	+	++	+++
Dimethylpara-	Oxyglutarsäure	Glykokoll	Alanin
amidobenz-	(+)	Leucylglycin	Leucin hydrochlor.
aldehyd	Methylalkohol	Formaldehyd	Benzaldehyd
Äther	Äthylalkohol	Nitrobenzaldehyd	Arabinose
Ureum	Naphthylamin	Glycerinaldehyd	Acid. asparag.
Hexamethylen-	(+)	Galactose (+--+)	Glutaminsav
tetramin	Glycerin	Dextrose	Aloin
Mononatriumurat	Cholesterin	Gummi arabic.	Dextrin
Kreatinin	Lactosa	Glykogen	Amylalkohol
Guanidincarbonat	Thiocarbamid	Acetylphenyl-	Methylacetat
Indol	Phenolphthalein	hydrazin	Acetessigester
Scatol	Naphthalinmono-	Cantharidin	Monobutyryn
Naphthol	bromat	Phloridzin	Tiributyryn
Diphenylamin	Hypoxanthin	Phloroglucin	Phenylhydrazin
Benzidin	Dimethylamido-	Orcein	Hydroxylaminsulf.
p-Toluidin	azobenzol	Vanilin	Resorcin
Chloroform	Papayotin	Saponin	Hydrochinon
Anilin	Ol. Camphorat	Zymin	Opium
Toluol	Ol. Creosoti		Xanthin
Ligroin			Hugysav
Thymol			Amylnitrit
			Bromalhydrat
			Chloralhydrat
			p-Dichlorbenzol
			Monochlorbenzol
			Xylol
			Ol. terebenth.

Die Triphenylmethanfarbstoffe sind fähig, intramolekuläre Umwandlungen durchzumachen, sie isomerisieren. Dies nennt man *Desmotropie* oder Tautomerie. Diese Eigenschaft verdanken sie der chinoiden Bindung; wird die chinoide Bindung aus irgend einem Grunde vernichtet, so schwindet der Farbstoffcharakter und es entsteht ein farbloses Carbinol.

*Hantzsch* hatte bewiesen, daß, wenn man mit äquivalenter Menge Kalium 1 Molekül Krystallviolett behandelt, zuerst die OH-Gruppe anstatt des Chloratoms eintritt; es entsteht die wahre lösliche Base; diese ist ebenfalls farbig, reagiert alkalisch, dissoziiert in wässriger Lösung. Nach Hinzugabe eines weiteren Moleküls KOH entfärbt sich allmählich die echte Base, indessen hört die chinoide Bindung auf.

Die Verbindung wird durch die intramolekulare Wanderung der OH-Gruppe eine gewöhnliche Base, welche amphoter reagiert und *welche elektrolytisch nicht dissoziiert*; aber auch die dielektrische Konstante wird verändert, welche mit der elektrischen Dissoziation parallel geht (*Nernst*). Die farbige, dissoziierte Form geht in die farblose, nicht dissoziierte Form über.



Die farbige Ammoniumbase und die farblose Pseudobase oder Carbinol sind wahre, *isomere* Verbindungen, die Atomzahl im Molekül bleibt auch nach der elektrodynamischen Wanderung der OH-Gruppe dieselbe. Die Carbinole können in Farbstoff zurückverwandelt werden. Die Regeneration kann unter gewissen Umständen nur bis zum Stadium der farbigen Ammoniumbase und nicht zum Farbstoff geschehen. Geben wir Kohle in die wässrige Farbstofflösung und diese adsorbiert die HCl der Farbstofflösung, so bildet sich allmählich Carbinol, wird abfiltriert und regenerieren wir mit Casein, so wird nur wahre Ammoniumbase regeneriert, *nicht das Farbsalz*. Auch im Organismus ist die regenerierte farbige Verbindung nicht immer Farbsalz, sondern nur Ammoniumbase. Farbsalz und Ammoniumbase können verschiedene Farbnancen aufweisen, Metachromasie (Karczag).

Karczag und Bodo konnten zeigen, daß die Farbsalze und Carbinole verschiedene Springpunkte haben, welche zu verschiedenen Farben führen, der Chemismus und Mechanismus dieser Verbindungen ist der, wie oben angedeutet wurde.

Eine andere Ursache der Metachromasie ist die, daß eine Gruppe der Seitenketten durch katalytische Wirkung oxydiert wird; so erreicht man das veränderte Farbstoffmolekül durch die Regeneration. Die Farbstoffmole können durch die verschiedensten Ursachen oxydiert werden, dann entstehen die Chinone. Aus dem roten Fuchsin entsteht das gelbe Chinon. Starke Oxydation zerstört die ganze farbige Verbindung, die Regeneration ist unmöglich.

Wird das OH durch andere Radikale ersetzt, so erleiden die im Mol. zustandekommenden elektrodynamischen Prozesse keine Änderung.

Ammoniakwirkung läßt Amine entstehen,  $\text{NH}_2$  wandert ebenso intramolekulär wie das OH (Villiger und Kopetschni).

Zu den intramolekulären umwandlungsfähigen Verbindungen gehören die Indikatoren und andere Verbindungen (*Nitrophenolester*, *Helianthin* usw.). *Hantzsch* hatte bewiesen, daß der Farbumschlag nicht wegen der Dissoziation (*Ostwald*), sondern auf dem Wege der intramolekulären Umwandlungen beruht (z. B. Phenolphthalein).

*Willstätters* Untersuchungen über Anthocyane, die in Blumen vorkommen, sind Pseudobasen, als neutrale oder alkalische Blumenextrakte sind sie farblos in Blumen präformiert vorhanden. Zusatz von Säuren regeneriert die Farbe.

Tautomere Verbindungen sind z. B. die biologisch wichtigen Verbindungen wie *Acetessigsäure*.



Die Enolisomerie hat auch bei der Umwandlung der Kohlehydrate eine wichtige Rolle (*Wohl* und *Neuberg*). Der Zucker ist nach *Michaelis* in seiner Enolform dissoziiert und ist in dieser Form eine starke Säure. Das Keton oder das Aldehyd hat diese Eigenschaften nicht.

Nach *Kendall* ist das *Hormon* der Thyreoidea eine Verbindung, die tautomerisationsfähig ist. Das *Thyroxin* hat eine Enolform und Ketonform und besteht im Organismus als freie Aminosäure.

Das Thyroxin ist im Organismus wahrscheinlich in Form von freier Aminosäure vorhanden. Säurewirkung bildet die Ketonform, die Laugen die Enolform. Proteine können auch intramolekulare Umwandlungen durchmachen. Alkali labilisiert, Säure stabilisiert die Proteine, diese Erscheinungen entstehen auf die Wirkung der negativen elektrostatischen Ladungen der OH-Ionen.

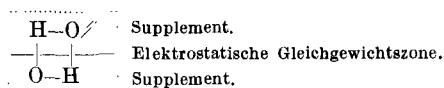
Die Albumine sind bei niedriger Temperatur stark säurefest, sie sind aber Alkalien gegenüber empfindlich.

Es müssen sicher viel mehr tautomerisationsfähige Verbindungen im Organismus sein als wir bisher kennen.

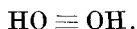
Es gibt einen weiteren Typus der elektropen Stoffe (*Karczag*), welche nach der sekundär erlittenen Umwandlung nicht mehr in die originale molekulare Form zurückgeführt werden können. Derartig starke Oxydationen kommen im tierischen Organismus nicht vor, nur im Reagensglasversuch (*Karczag*), daher müssen die Oxydationen im tierischen Organismus qualitativ und quantitativ in anderer Weise ablaufen (*Karczag*).

*Karczags* Versuche zeigten, daß sich das Hydrogenhyperoxyd ebenso auf die Wirkung von außen wirkender elektrostatischer Ladungen bezieht wie die Triphenylmethanfarbstoffe.

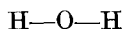
*Karczag* faßt das Hydrogenhyperoxydmolekül als elektrostatisch labiles Gebilde auf, wobei des Oxygen vierwertig aufzufassen ist.



*Brühl* faßte das Hydrogenhyperoxyd vierwertig auf (1895):



Die Dissoziationskraft der Medien hängt mit dem Oxygeengehalt zusammen, die Konstitution des Wassers wäre nach *Brühl*



und daher wäre das Wasser eine ungesättigte Verbindung, welche mit ihrem supplementären Radikale die Ionen und Molekülaggregate auseinander scheidet und die Vereinigung mit dieser die Neuverbindung der Ionen und Molekülaggregate. Das Hydrogenhyperoxyd ist noch eine viel mehr ungesättigte Verbindung als das Wasser und ihre Dissoziationskraft ist daher eine noch größere.

*Die Dissoziationskraft der Lösungen hängt von der Dielektrizitätskonstante der Lösungen ab (Walden, Nernst, Thomson). Die Dissoziationskonstante der Flüssigkeiten wächst mit der Quadratwurzel der dielektrischen Konstanten parallel. Je kleiner die Dielektrizitätskonstante, desto kleiner die Dissoziationsfähigkeit, auch desto geringer die Fähigkeit zum Hervorrufen von chemischen Reaktionen und umgekehrt.*

Die Dielektrizitätskonstante des  $\text{H}_2\text{O}_2$  ist tatsächlich größer wie die des  $\text{H}_2\text{O}$  DK 92. 8.

*v. Baeyer, Villiger, Vorlaender* lehnen aus verschiedenen Gründen die Formel  $\text{HO} \equiv \text{OH}$  ab und nehmen die Bihydroxydformel an.

Die Bihydroxydformel  $\text{HO}-\text{OH}$  ist auch der Standpunkt von *Karczag*, der durch andere Beweisführung zu dieser Annahme gelangte, er nimmt aber die Vierwertigkeit des Oxygen an, ohne an der Bihydroxydformel ändern zu müssen. Das labile Bihydroxyd wird auf die Wirkung von extramolekularen negativen elektrostatischen Ladungen stabil, das atomistische Oxygen löst sich los, vereinigt sich mit einem anderen Oxygenatom und entfernt sich in Gasform aus der Lösung.

Das Entweichen des Oxygenatoms ist die letzte Phase des elektrostatischen, unreversiblen Stabilisierungsvorganges.

Die Peroxyde und ihr atomistisches Oxygen wirken nur als elektrostatische Faktoren; im Organismus sind die Farbstoffe und die Carbinole von wahren katalytischen Oxydationsumwandlungen geschützt. Die Peroxyde und das aktivierte Oxygen wirken in gewissen Prozessen nicht als chemisch oxydierende Stoffe, sondern kommen nur durch ihre elektrostatische Ladung zur Wirkung als physikalische Faktoren. Dies ist die Erklärung für manche bisher unerklärte Veränderungen und Wirkungen. Trotzdem noch wenig Beweismaterial vorliegt, über die Verhältnisse beim Aufeinanderwirken von Gasen und Flüssigkeiten, ob

auch bei solchen Prozessen *dielektrische Konstanten der Gase und Flüssigkeiten eine Rolle spielen*, aber wir müssen mit Karczag auch bei solchen Vorgängen die dielektrischen Konstanten eine große Rolle zuschreiben.

Bei Gasen und bei deren Absorption auf der Oberfläche von Metallen wurde beobachtet, daß die Dielektrizitätskonstante eine große Rolle spielt (*Coehns Gesetz*).

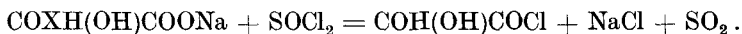
Das Oxygen verdankt der elektrostatischen Ladung aktive Eigenschaften, welche sowohl bei den Intraorganoxydationen, aber auch bei der Bindung des Oxygens zum Hämoglobin eine Rolle spielen. Das eingeatmete Oxygen ist in gewisser Beziehung unabhängig vom partiellen Druck, eben wegen der elektrostatischen Anziehungskraft, die im Spiele ist.

Der Zusammenhang zwischen der Dissoziationskraft und der Dielektrizitätskonstante der Flüssigkeiten ist ein biologisch wichtiger Faktor. *Keller* hatte für Blutsera DK 85 festgestellt; dies ist größer als die des Wassers, folglich sind die Reaktionen im Blutserum schneller. *Flüssigkeiten mit kleiner Dielektrizitätskonstante begünstigen Assoziationsvorgänge*, welche auf der Oberfläche der Flüssigkeiten auch zum Vorschein kommen können (*Karczag und Roboz*). Wird auf Chloroform DK = 5,02-Substanz gegossen, welche Bewegungserscheinungen erzeugt, so verändert sich der Typus der Bewegungserscheinungen.

Substanz auf die Flüssigkeits- oberfläche gestreut	Typ der Bewegung auf Wasser DK 81	Typus der Bewegung auf Chloroformober- fläche DK 5,02.
Casein	zentrifugal	zentripetal
Pepton	"	zentripetal bleibt auf der Ober- fläche
Orcin	—	zentripetal
Schwefelpulver	zentripetal bleibt auf der Oberfläche	sinkt auf den Boden

*Karczag* hatte gezeigt, daß kolloidgenetische Prozesse auf die Dielektrizitätskonstante und große Dissoziationskraft zurückgeführt werden können. So kann ein Elektrolyt in kolloidaler Form ausgeschieden werden, wenn die chemische Reaktion in einer Flüssigkeit mit großer Assoziationskraft vonstatten geht.

Thyonilchlorid und Natriumsalicylat geben Salicylsäurechlorid und kolloidales Natriumchlorid.



Die große Assoziationskraft der Medien bewirkt die Genese vieler organischer Kolloide.

Wir haben Stoffe vor uns, deren Moleküle auf Elektrizität empfindlich sind. Diese Stoffe sind gegenüber der elektrostatischen Energie

empfindlich. Sie sind *elektrope* Stoffe, welche so labil gebaut sind, daß ihr Molekülbau auf die verschiedensten Schwingungen der Ätherwellen Molekülbauumwandlungen zeigt, sind *distrope* Substanzen. Elektrope Stoffe sind eine Form von distropen Substanzen (*Karczag*).

Elektrostatische Energie bewirkt die Umlagerung im Molekül, es ist das ein elektrodynamischer Prozeß. Negative elektrostatische Ladung bewirkt in Richtung des Carbinols, positive elektrostatische Ladung bewirkt in Richtung des Farbstoffes eine Umwandlung.

Die elektrostatischen Ladungen der Kolloide des lebenden Organismus sind Energiefaktoren, welche in chemischen Substanzen Umwandlungen induzieren können, und können diese in isomere Formen umwandeln.

Distropie und Elektropie hängen mit den Problemen der Instabilität und des Reizreaktionsproblems zusammen, mit der Frage, welche Stoffe als Angriffspunkt des Reizes im Stoffwechsel dienen.

Die elektropen Substanzen haben die Eigenschaft, daß sie auf chemische Wärme, Licht, radioaktive Strahlungen mit der gleichen intramolekularen Umänderung reagieren, die verschiedensten Einwirkungen können infolgedessen alle *die Änderung eines Zustandes*, diejenige der elektrostatischen Verhältnisse bewirken; dies ist der unmittelbare *spezifische Faktor*. *Die elektrostatische Ladung der Zellkolloide hat einen richtenden Einfluß auf den Ablauf von Lebenserscheinungen.*

*Hamburger, J. Loeb, Abderhalden, Keller* hielten die elektrostatische Energie beim Ablauf von Lebensvorgängen für wichtiger als die chemische Energie.

In Systemen, in denen Komponenten aufeinander wirken, welche elektrostatische Ladungen haben, gleichen sich in erster Reihe die elektrostatischen Ladungsdifferenzen aus. *Dies ist das Gesetz der elektrostatischen Ladungsdominanz.*

Das Schicksal der sekundär ablaufenden chemischen und biologischen Reaktionen hängt von dem Vorzeichen und der Größe der elektrostatischen Ladungen und daher von der Wirkungsreihenfolge der Komponenten ab.

Die Dominanz der elektrostatischen Energien und Ladungen ist daher unleugbar. Wenn nun im System ein Glied, ein Stoff ist, welcher in die Reihe der elektropen Substanzen gehört, d. h. besitzt es außer der elektrostatischen Ladung noch die Eigenschaft, auf Fremdladungen intramolekular umzugruppieren, so geschieht nach *Karczags* zahlreichen Versuchen erst die intramolekulare Umgruppierung auf Grund der Wirkung der Fremdladung, und nur dann folgt der Ausgleich der elektrostatischen Ladungen, und weiter die chemischen und biologischen Prozesse. *Dies ist das Gesetz der präcurrierenden Elektropie* (*Karczag*). Die Elektropie prädisponiert für gewisse Prozesse das Molekül. Dies ist das Gesetz der *prädisponierenden Elektropie* (*Karczag*).

Die elektrostatische Energie ist im Vergleich zu den übrigen Energien im physikalischen Sinne verschwindend gering. Die elektrostatische Energie braucht aber nicht direkt zu wirken, sondern auch als Energiequelle zu dienen; allein durch ihr Vorhandensein befähigt sie zum Ablauf von intramolekularen Prozessen.

Ein Atom, welches aus dem geschlossenen System von positiven und negativen Elektrizitätsquanten besteht, erfährt durch die Wirkung eines elektrischen Feldes von einer gewissen Stärke eine Formveränderung, d. i. Deformation (*Stark*), welche intramolekulare Umlagerung ohne die Wirkung des elektrischen Feldes nicht vonstatten gegangen wäre.

Diese Erscheinungen spielen sich nur im elektrischen Felde ab, es sind aber Erscheinungen, die nur im magnetischen Felde vonstatten gehen. Diejenige Energie, welche zum Ablauf von Veränderungen führt, kann als konditioneller Faktor gelten, die Energie kann spezifisch oder eine allgemeine sein, je nachdem, ob sie ausschließlich allein zur Aktivierung des Prozesses fähig ist oder aber substituierbar ist. Dies ist biologisch aus dem Standpunkt der Frage der *Spezifität* wichtig.

Die Experimente *Karczags* und *Pauncz'* ergaben, daß gewisse Substanzen ihre chemische Natur einbüßen und durch ihre physikalischen Eigenschaften wirken. Die *Dispersität* ist der Faktor, welcher die Stoffe von ihren chemischen Eigenschaften bar macht und der vorausbestimmt, ob der Körper als chemische Verbindung oder als physikalischer Körper wirken soll und kann.

Durch in-vitro-Versuche und durch vitale Chemoskopie hatte *Karczag* folgende biologische Reihen bestimmt:

Sehr stark negativ geladen	Stark negativ	Ziemlich stark negativ		Mäßig negativ	
I. Gruppe		II. Gruppe		III. Gruppe	
Sehr stark negativ	Stark negativ	Genug stark negativ	Mäßig negativ	Schwach negativ	Sehr schwach negativ
Blutserum Liquor cere- brospin. Humor aquaens Exsudat pleurit	Isolierte rote Blutkörper- chen Haut vom Frosch Ovarium	Isolierte weiße Blut- körperchen Plasma	Sulfosäure Farbstoffe	Kern der wei- ßen, isolier- ten Blut- körperchen	
Gehirn Rückenmark Knochenmark Milzpulpa Lunge	Nebenniere	Glatte Muskula- tur Quergestreifte Muskulatur	Bindegewebe Ovariumfollikel Nierentubuli		

Vergleichen wir diese Reihe mit der *Kolloidreihe*, so muß man feststellen, daß im Organismus so niedere negative Ladungen wie Nuclein,

Pepsin, Euglobulin, isolierte Kerne der weißen Blutkörperchen und suspendierte Antrax, Tuberkelbacillen *nicht* vorkommen.

Wenn ich nun an die Beschreibung meiner Experimente mit den Farbstoffen Methylblau A, B, C, D, E, F, G, H, J schreite, so muß ich sofort erwähnen, daß ich leider erfahren mußte, daß diese Farbstoffe in gewissem Grade giftig sind; große Dosen werden von Tieren, insbesondere von kleineren Kaninchen unter 1500 g, nicht gut vertragen, auch bei der subcutanen Anwendung, geschweige der intravenösen Verabfolgung. Viele Tiere habe ich wegen *Lungenembolie verloren*, so daß ich später mit 2—3mal filtrierten Farbstofflösungen arbeitete und dadurch die Lungenembolie vermieden werden konnte.

Vom Original-Methylblau vertragen die Kaninchen *intravenös und subcutan*  $\frac{1}{10}$  der Menge, welche sie von der  $2\frac{1}{2}$ proz. wässerigen Lösung von Fuchsin S vertragen; so ist bei einem Kaninchen, welches 1500 g schwer ist, 10 ccm einer  $2\frac{1}{2}$ proz. Methylblaulösung intravenös in einigen Minuten tödlich, größere Tiere können diese tödliche Dosis noch manchmal überleben, jedoch nur manchmal.

Methylblau A ist weniger giftig; aus der  $2\frac{1}{2}$ proz. wässerigen Lösung konnte ich die *vierfache* Menge der Methylblau-Originallösung intravenös auf einmal verabfolgen.

Methylblau B ist dreimal so giftig wie Methylblau original, hingegen Methylblau C ebenso wie Methylblau A und Methylblau F, G ebenfalls weniger giftig wie das Methylblau A. Die übrigen Methylblauarken waren im Kaninchenexperiment giftiger als die Methylblau A-, C-, F-, G-Lösungen.

Um einen Überblick zu gewinnen, kann man die Farbstoffexperimente folgendermaßen einteilen:

I. Subcutane Versuche. 1. Subcutane Versuche an kleinen Kaninchen unter 1500 g. 2. Subcutane Versuche an großen Kaninchen über 1500 g.

II. Intravenöse Versuche. 1. an kleinen Kaninchen unter 1500 g, 2. an großen Kaninchen über 2000 g.

III. Intravenöse Versuche an nebennierenexstirpierten Kaninchen.

IV. Intravenöse Versuche an thyreoidektomierten Kaninchen.

V. Versuche an Kaninchen, denen ein Stück Gehirn exstirpiert wurde.

VI. Versuche an Hunden und Katzen, aus deren Gehirn ein Stück entfernt wurde.

Die I. subcutanen und II. intravenösen Versuche an kleinen und großen Kaninchen teilen wir ein in Versuche, die nur mit einem Farbstoff Methylblau A—I, Methylviolett gemacht wurden und in solche, die mit zwei und solche, die mit drei Farbstoffen durchgeführt wurden.

Die *Vitalfärbungsversuche des Gehirns und des Nervensystems mit den Farbstoffen mit hohen Springpunkten* teilen wir noch in folgender Weise ein:



I. Akute Versuche der oben erwähnten Gruppen mit einer sofort tödlichen Dosis (*nur intravenöser Versuch*).

II. Akute Versuche an den Gruppen I—V mit subletalen Mengen der Farbstofflösungen:

- a) Subletale Dosis der Farbstofflösung 1 mal oder
- b) 4 mal in Intervallen von 10 Sekunden bis  $\frac{1}{2}$  Stunde bis 2 Stunden intravenös verabfolgt.

III. Der sogenannte 1-Tag-Versuch, wobei dem Tiere entweder

- a) subcutan,
- b) intravenös

immer die Hälfte oder  $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{4}$  Menge der subletalen Farbstofflösung der in Zeitintervallen von 10 Minuten bis  $\frac{1}{2}$  bis 2stündlich 12 Stunden lang.

IV. Chronische Versuche, wobei die Tiere 12—14 Tage lang mit einer Farbstofflösung und Tiere, die mit zwei, drei Farbstofflösungen:

- a) Fuchsin S, Wasserblau, Methylblau A—I,
- b) Fuchsin S, Lichtgrün, Methylblau A—I

behandelt worden sind; diese Versuche teilen wir weiterhin ein in a) subcutane und b) intravenöse.

---

Alle Tiere wurden auf ihr Verhalten gründlich beobachtet, da es von prinzipieller Wichtigkeit war, ob die Tiere *psychische oder motorische Symptome zeigen oder nicht*. Wir haben in den chronischen Versuchen das Körpergewicht der Kaninchen bestimmt und festgestellt, daß das Körpergewicht in 14 Tagen in keinem Experiment abgenommen hat. Sowohl bei unseren subcutanen wie auch bei den intravenösen Versuchen mit Teilmengen der subletalen Dosen des Farbstoffs Methylblau A, C, F, G, H, I, aber auch die des Farbstoffes Methylviolett haben wir immer erst eine gewisse, einige Minuten dauernde Unruhe und dann eine deutliche Betäubung der Tiere beobachten können.

Aber besonders fiel immer nach der kurzen Unruhe die Schwäche der Hinterbeine auf, eine Art inkomplette, vorübergehende Lähmung der Extremitäten. Später während der Betäubung waren die Tiere matt; Frequentes Atmen, Niederhängen des Kopfes, Schläfrigkeit, Freßunlust waren sehr ins Auge springende Erscheinungen. Die Lähmungserscheinungen waren vorübergehend, dauerten aber bei subletalen Dosen 3—4, selten 6—12 Stunden. Der sog. „Rausch“ des Tieres dauerte immer länger, bei  $\frac{1}{2}$ —1 Tagsversuchen bis zum Tode, oder es ging einige Stunden vor dem Töten des Tieres vorüber. Geringere Mengen, 1—2 ccm 2 $\frac{1}{2}$ proz. Methylblau A, C, G, H-Lösungen in die Ohrarterie langsam eingespritzt, verursachten Krämpfe der Extremitäten der entgegengesetzten Körperseite von der Dauer von 10 Min. bis  $\frac{1}{2}$  Stunde, dabei wälzte sich das Tier um seine Längsachse nach der entgegengesetzten Seite. Wenn man das Tier auf den Tisch

oder auf die Erde niedergelegt hatte, in eine Lage, in der das Kaninchen während der Ruhe ist, so fing es immer an, nach der *entgegengesetzten Seite zu rollen*, indem erst der Kopf nach oben und auf diejenige Seite gehoben wurde und später umgekippt ist, auf welche Seite die intraarterielle Injektion der Methylblau A, C, G, H-Lösung erfolgte. Diese Erscheinungen, das Rollen des Körpers um die Längsachse des Körpers mit nach oben hinten und auf die Seite der Injektion gedrehtem und umgekipptem Kopfe, Rollen in entgegengesetzter Seite wie die Kopfhaltung, d. h. Kopfdrehen und Umkippen nach rechts (Rechtsseitige Injektion, Rollen nach links) war eine so intensive und kräftige motorische Erscheinung, daß einige Tiere durch 5—6 m lange Strecken am Boden in einigen Minuten, wie von einer unbekannten Kraft geschleudert, um die Körperlängsachse rollten. Indessen waren auch epileptische oder epilepsieartige Krämpfe der entgegengesetzten Extremitäten zu beobachten, diese dauerten 10 Min. bis  $\frac{1}{2}$  Stunde lang, worauf sich die Tiere erholt hatten.

Einige Tiere wurden sofort nach diesem intraarteriellen Versuche getötet und das Gehirn untersucht; *jedoch fand ich in keinem Falle Embolien oder Thrombosen in dem Gehirn, weder in der Rinde, noch im Subthalamus, noch im Kleinhirn.*

Andere Tiere ließ ich am Leben, um zu sehen, ob Lähmungen zurückbleiben. Diese Tiere blieben gut erhalten, *ohne Lähmungserscheinungen*; in vier Tagen waren alle Erscheinungen vorbei, sie fraßen so wie die unbehandelten Tiere; die kleineren Tiere unter 1500 g blieben eine Zeitlang in der Entwicklung zurück, und später ebenso wie die der übrigen Tiere nahm ihre Entwicklung ihren gewohnten ungestörten Gang.

Wir sehen also, daß die *Triphenylmethanfarbstoffe, die elektropen Farbstoffe mit hohen Springpunkten*, sowohl subcutan angewandt, deutlicher bei intravenöser Anwendung, psychomotorische Reiz- und Lähmungserscheinungen verursachen und intraarterielle Einspritzung derselben heftige Krämpfe und Gleichgewichtsstörungen von kürzerer oder längerer Dauer hervorrufen können. Im allgemeinen konnte ich eine intensiv dunkelblaue Regenerationsfärbung des Zentralnervensystems der Rinde, der Stammganglien und des Rückenmarksgraues durch die  $\frac{1}{2}$ —1 Tagesversuche erzielen.

*Wahrscheinlich würden die Protokolle der verschiedenen Versuche und die der Sektionsprotokolle mit der Beschreibung der histologischen Befunde einen auf einige hundert Seiten sich erstreckenden Teil dieser Arbeit bilden, darum seien nur einige Versuche sämtlicher Versuchsreihen beschrieben.*

I. 1. Subcutane Versuche an kleinen Kaninchen mit  $2\frac{1}{2}$ proz. wässrigem Methylblau, mit subletaler Dosis behandelt.

*Versuch Nr. 46.* Kaninchen 1200 g, ♂, erhält dreimal je 2stündlich 8 cem  $2\frac{1}{2}\%$  wässrige Methylblaulösung subcutan. Nach den Injektionen unruhig, nach 10—15 Minuten matt, schläfrig. Schleppt die Hinterfüße langsam, auch

Zittern der Beine; schwach. Conjunctiven, Mundschleimhaut und die Haut dunkelblau gefärbt. Nach einigen Stunden Chloroformnarkose.

Obduktion: Unterhautzellgewebe, Fascien, Lymphknoten hellblau, Muskeln farblos. Fascien, Lymphknoten, Muskeln werden in Essigsäure oder Salzsäure-Formalin dunkelblau. Conjunctiven, Mundschleimhaut dunkelblau, Tränendrüsen farblos, bleiben in Regenerations-Formollösung hellblaufarbig.

Nach Eröffnen der Schädelhöhle: Dura farblos, weiche Gehirnhaut farblos. Gehirn farblos. In der Regenerationsflüssigkeit (Essigsäureformalin) Gehirnrinde, Stammganglien, Grau des Rückenmarkes dunkelblau gefärbt. Marklager hellblau.

Hypophyse dunkelblau. Thyreoidea blau. Leber blau, Nierenrinde, Milz farblos. Netz farblos. Herzmuskel, Thyreoidea, Leber und Nierenrinde dunkelblau gefärbt.

Mikroskopischer Befund: Rückenmarkganglienzellen dunkelblau glänzend granuliert gefärbt, Rindenzellen granuliert blau glänzend gefärbt. Marklager, Gliazellen kaum oder eben noch mikroskopisch sichtbar *diffus* gefärbt.

Versuch Nr. 48, I. 1370 g Kaninchen, ♂, erhielt 2stündlich 9 ccm  $2\frac{1}{2}\%$  wässrige Methylblaulösung dreimal subcutan. Erregt, wild, 15 Minuten später schläfrig, matt, benommen, initiativlos, reagiert auf Stöße nicht, bleibt sitzen. Conjunctiven, Mundschleimhaut dunkelblau gefärbt. Nach 2 Stunden mit Chloroform getötet. *Obduktionsbefund und mikroskopischer Befund wie beim vorigen Versuch.*

Versuch 50. Schwarzes Kaninchen, 408 g, erhielt viermal nach je 2—2 Stunden subcutan  $2\frac{1}{2}\%$  Fuchsin S wäss. Lösung und zweimal 10 ccm und zweimal 5 ccm  $2\frac{1}{2}\%$  Methylblaulösung subcutan. Insgesamt 40 ccm  $2\frac{1}{2}\%$  Fuchsin S und 30 ccm  $2\frac{1}{2}\%$  Methylblaulösung subcutan.

Conjunctiven, Skleren und Mundschleimhaut tiefblau gefärbt. 4 Stunden später mit Chloroform obduziert.

Unterhautzellgewebe rotblau-lila. Fascien rot. Muskeln hellblau-grün. Diese Gewebe regenerieren in Formolessigsäure: Fascien tiefrot, Muskeln blau.

Dura und Pia mater farblos, Gehirn, Rückenmark farblos, in Formolessigsäure: Gehirnrinde, Rückenmarksgrau dunkelblau, Marklager hellblau. Dura mater, Pia mater rot, Hypophyse dunkelblau. Knochen hellblau.

Bauchhöhle: Gedärme, Schleimhaut des Magens, der Gedärme: blau. Bindegewebe rot.

Parenchymatöse Organe. Leber: blau, Milz: farblos, Nieren: Rinde blau, gerade Kanälchen rot, Pankreas: farblos; in Formalinessigsäure: Leber tief dunkelblau, Milz farblos, Nierenrinde tiefblau, Pankreas blau.

Mikroskopischer Befund: Ganglienzellen des Rückenmarkes und der Rinde granuliert blau, Gliazellen und Marklager an Grenze der mikroskopischen Sichtbarkeit hell, diffus gefärbt. Dura, Pia mater rot.

Versuch 90, II. Kaninchen 1200 g schwer, erhielt stündlich subcutan viermal je 20 ccm Fuchsin S und  $2\frac{1}{2}\%$  Methylblaulösung und einmal 10 ccm aus beiden Lösungen: insgesamt 90—90 ccm  $2\frac{1}{2}\%$  Lösung Fuchsin S und Methylblau. 2 Stunden nach der letzten Spritze matt und kraftlos, schläfrig. Dunkelblaue Färbung der Sklera, Conjunctiva und der Mundschleimhaut.

In Formolinessigsäure:

*Gehirnhaut* in der Regenerationsflüssigkeit intensiv rot gefärbt.

*Gehirnsubstanz* dunkelblau; *Ganglienzellen* überall hellblau granuliert gefärbt.

*Hypophyse*: sehr intensiv dunkelblau.

Uhr	Min.	Fuchsin S ccm	Methylblau ccm
1	—	20	20
2	25	20	20
3	10	20	20
4	15	20	20
5	15	10	10

Chloroformnarkose. Obduktion.

*Rückenmarksweiß:* hellblau.

*Rückenmarksgrau:* dunkelblau.

*Herz:* Bindegewebe hellrot.

*Herzmuskel:* blau.

*Nebenniere* ungefärbt.

*Gland. submaxillaris:* blau.

*Zunge:* Bindegewebe rot, Muskulatur blau, Epithel hellblau.

*Quergestreifte Muskulatur:* blaugefärbt.

*Knochenmark:* farblos.

*Uterus:* blau, Bindegewebe rot.

*Magen:* Bindegewebe rot; Epithelzellen, Muskeln hellblau, ebenso Gedärme.

*Versuch 96, I 1.* Kaninchen 950 g, stündlich subcutan fünfmal 20 ccm Fuchsin S ( $2\frac{1}{2}\%$ ) + 10 ccm Methylblau  $2\frac{1}{2}\%$ . Insgesamt 100 ccm Fuchsin S und 50 ccm Methylblau.

Das Tier wird allmählich matter und schläfriger. 2 Stunden nach der letzten Injektion Obduktion nach Chloroformnarkose.

Uhr Min.	Fuchsin S ccm	Methylblau ccm
11 25	20	10
12 10	20	10
1 5	20	10
2 10	20	10
3 35	20	10
	100	50

*Quergestreifte Muskulatur:* dunkelblau.

*Fascien:* rot; Bindegewebe überall rot.

*Magen:* Bindegewebe rot; Epithel, Muskulatur blau.

*Herzmuskel:* dunkelblau, Bindegewebe rot.

*Harnblase:* Muskulatur, Epithel mittelstark gefärbt.

*Lymphdrüsen:* hellblau.

*Versuch 141, I 1.* Kaninchen 900 g. Erhielt im Verlaufe von 9 Stunden stündlich 10 ccm  $2\frac{1}{2}\%$  Fuchsin S und 9mal 2,5 ccm  $2\frac{1}{2}\%$  Methylblau. Das Tier ist nach kurzer Unruhe matt, schläfrig und wankend. Insgesamt hatte es subcutan 90 ccm Fuchsin S und 22,5 ccm Methylblau erhalten. Nach 2 Stunden sehr matt. Obduktion:

Uhr Min.	Fuchsin S ccm	Methylblau ccm
8 —	10	2,5
9 15	10	2,5
10 35	10	2,5
11 50	10	2,5
1 —	10	2,5
3 —	10	2,5
4 20	10	2,5
6 —	10	2,5
7 30	10	2,5
	90	22,5

Die Gewebe werden nach Fixieren in Formolessigsäure untersucht.

*Gehirnhaut:* dunkelrot.

*Gehirn:* dunkelblau, Marksubstanz hellblau.

*Rückenmarksgrau:* dunkelblau; Marksubstanz hellblau.

*Spinalganglien:* dunkelblau.

*Hypophyse:* dunkelblau.

*Tränendrüse:* hellblau.

In Formolessigsäure regenerierte Gefrier- und Paraffinschnitte:

*Gehirnhaut:* rot.

*Rückenmarksgrau:* blaugefärbt; Ganglienzellen hellblau granuliert gefärbt.

*Rückenmarksweiß:* hellblau.

*Gehirnrinde:* dunkelblau; Marklager heller blau.

*Hypophyse:* dunkelblau.

*Herzmuskel:* blau; Bindegewebe rot.

*Zunge:* Epithel blau; Muskel hellblau; Bindegewebe rot.

*Tränendrüse:* hellblau.

*Magen:* Muskulatur hellblau; Epithel intensiv blau; Bindegewebe rot.

*Lymphdrüsen:* hellblau.

*Harnblase:* Bindegewebe rot; Muskeln blau; Epithel hellblau.

*Versuch 79, I 1.* Kaninchen 1650 g, bekam in 7 Stunden stündlich entweder 20—30 ccm  $2\frac{1}{2}\%$  Fuchsin S subcutan, insgesamt 165 ccm, Fuchsin S, aber nur in 7 Stunden à 3,2 ccm, insgesamt 16,5 ccm ( $2\frac{1}{2}\%$ ) Methylblau.

Etwas matt und regungslos. Chloroformnarkose und Obduktion.

Die Gefrier- und Paraffinschnitte der mit Formolinessigsäure behandelten Organe ergaben folgende Resultate:

Gewundene Kanälchen der *Nieren* werden in der äußeren Schicht starkblau gefärbt, in der inneren Schicht, an der Grenze von Mark und Rinde sind alle Kanälchen, *Henlesche Schleifen*, stark gefärbt. Markkanälchen rot, diffus gefärbt, interstitielles Bindegewebe rosa gefärbt.

Uhr	Min.	Fuchsin S ccm	Methylblau ccm
8	—	20	3,2
12	—	20	3,2
1	10	20	3,2
2	10	20	3,2
3	20	30	3,7
4	15	30	—
5	—	25	—
		165	16,5

*Gehirnhaut:* rot.

*Gehirnrinde:* stark blau gefärbt; Marklager blau; Stammganglien stark blau gefärbt.

*Rückenmarksgrau:* dunkelblau.

*Rückenmarksganglienzellen* granuliert blau gefärbt; Marklager diffus kaum bemerkbar.

*Rückenmarksmarklager:* hellblau.

*Spinalganglienzellen:* hellblau.

*Granulierte Gliazellen:* dunkelblau granuliert.

*Herzmuskel:* blau; Bindegewebe: rot.

*Epithel der Zunge:* hellblau; Muskeln: blau.

*Versuch I 1.* Braunes Kaninchen 670 g. Subcutan 4 Tage lang 3—3 ccm  $2\frac{1}{2}\%$  Methylblaulösung; das Tier starb 2 Stunden nach der letzten Injektion in betäubtem Zustande.

Obduktion sofort nach dem Exitus.

*Starke dunkelblaue Färbung des Gehirns, der Spinalganglien, der Ganglienzellen der in Formolessigsäure gelegten Scheiben des Gehirns und Rückenmarks. Gehirnrinde und Grau des Rückenmarkes sind dunkel gefärbt.*

*Ganglienzellen in der Gehirnrinde und im Rückenmark granuliert hellblau gefärbt, Ganglienzellen in Stammganglien granuliert blau gefärbt, Gliazelle diffus blau. Tangentialfasern sehr hellblau gefärbt.*

*Spinalganglienzellen:* diffus blau; Gliazellen: granuliert blau gefärbt.

*Nieren:* Diffuse blaue Färbung der Glomeruli, der geraden Kanälchen granuliert Blaufärbung der *Henleschen Schleifen*.

*Zungenepithel:* hellblau; Epithel der Conjunctiven: hellblau; Leberzellen: hellblau.

*Fascien und Bindegewebe:* dunkelblau.

*Muskulatur, quergestreifte und glatte:* diffus blau. Bindegewebe, Aorta, Herz, Nebennieren, Leber, Nieren, Ovarien, Uterus, Därme: dunkelblau gefärbt.

*Versuch 101, V 1.* Geflecktes Kaninchen, 1100 g. Subcutan insgesamt 120 ccm Fuchsin S, 11,0 ccm Methylblau, im Verlauf von 6 Stunden stündlich 22 ccm

Fuchsin S ( $2\frac{1}{2}\%$  wässrige Lösung) und 5 mal im Verlauf von 6 Stunden 2,2 ccm  $2\frac{1}{2}\%$  Methylblaulösung.

Uhr Min.	Subcutan	
	Fuchsin S ccm	Methylblau ccm
7 —	22	2,2
8 10	22	2,2
9 30	22	2,2
10 30	22	2,2
11 —	22	2,2
11 30	10	2,2
	120	11,2

Das Tier wurde matt und schläfrig, als würde es morphinisiert sein, es wurde nach  $1\frac{1}{2}$  Stunden in Chloroformnarkose obduziert. Es wurde immer erst vorsichtig die Schädelhöhle eröffnet und das Gehirn noch im Leben des Tieres besichtigt; dies wurde fast in allen Experimenten durchgeführt. Das Gehirn und die Häute des Gehirns sind immer

farblos gefunden worden, ebenso jetzt, nur in der Formolessigsäurelösung werden die Häute des Gehirns rot, Rückenmarksgrau und Rindengrau und Kleinhirnrinden grau, große Stammganglien blau, Marklagen hellblau gefärbt.

Mikroskopisch: helle Färbung der Ganglienzellen des Rückenmarkes in der Gehirnrinde. *Keine Embolien; nirgends Thrombosen.*

Versuch 73, I 1. Kaninchen 408 gr subcutan  $2\frac{1}{2}\%$  Fuchsin S,  $2\frac{1}{2}\%$  Methylblau, 2 mal 10 ccm aus jeder Lösung in zwei Stunden, nach einer Stunde 16 ccm, in folgender halben Stunde 4 cm<sup>3</sup> aus beiden Lösungen. Obduktion nach Chloroformnarkose. — Obduktionsbefund und mikroskopisch derselbe Befund, wie oben.

Das Tier war erst unruhig, lief herum, dann wurde es auf den Hinterbeinen matt und kraftlos, schläfrig, regungslos, indifferent. Bewegt sich nicht, auch wenn man es stößt und zwickt. Starke, dunkelblaue Färbung der conjunctiven und Mundschleimhaut.

In Formalinessigsäure: Gehirnhäute rot. Gehirnrinde und Rückenmarksgrau schön dunkelblau gefärbt, auch die Stammganglien. Hellblau die Marksubstanz. Blau Spinalganglion.

Gliazellen hellblau, Ganglienzellen hellblau granuliert gefärbt, sowohl in der Gehirnrinde, wie in den Vorderhörnern des Rückenmarks.

Spinalganglienzellen hellblau, Gliazellen in den Spinalganglienzellen granuliert blau gefärbt.

Subcutan-Versuch, I 1. Schwarzes Kaninchen, 800 g. Bekommt 5 ccm Methylblau subcutan am 18. VIII. 24 und vier Tage nacheinander 5 ccm Methylblau subcutan. Exitus am 21. VIII, 19 Stunden nach der letzten Injektion. Das Tier war betäubt, ohne Initiative, matt und schwach, hatte aber gefressen.

Obduktion sofort nach dem Tode: Gehirn und Rückenmark sind farblos, in dem Gemisch Formolessigsäure färben sich *Gehirnhaut blau, Gehirnrinde, Rückenmarksgrau und Kleinhirnrinde*, sowohl Stammganglien schön blau, Gehirn und Rückenmarksgrau hellblau; Plexus farblos. Hypophyse dunkelblau, Gehirn und Rückenmarkszellen blau granuliert gefärbt, Tangentialfasern diffus, kaum merklich blau, Gliazellen der Spinalganglien granuliert, dunkelblau, Ganglienzellen der Spinalganglienzellen diffus blau;

Fascien, Muskeln (quergestreift) diffus hellblau.

*Herzmuskeln* diffus hellblau, Bindegewebe dunkelblau, Epithelzellen der Mundschleimhaut und Zunge hellblau diffus, gefärbt.

*Nieren*: Henlesche Schleifen gut blau granuliert gefärbt, Glomeruli und geraden Kanälchen diffus blau gefärbt.

Leberzellen sehr hell, diffus blau gefärbt.

*Subcutaner Versuch mit Fuchsin S, Lichtgrün, Methylblau, I 1.* Schwarzes Kaninchen 1400 g, bekam in sechs Dosen stündlich viermal 20 ccm und zweimal 20 ccm Fuchsin S. und Lichtgrün, insgesamt 140 ccm aus beiden Farbstofflösungen und viermal 3,2 ccm einmal 1,2 ccm Methylblau, insgesamt 140 ccm 1½ % wäss. Methylblaulösung.

Wenig unruhig und etwas matt, keine Schwäche der Beine, regungslos. 4 Stunden nach der letzten Injektion in ziemlichem Wohlbefinden und nachdem sich das Tier sehr gut erholt hatte, in Chloroformnarkose obduziert. Conjunctiven: blau; Nase, Mundschleimhaut blau gefärbt.

Unterhautzellgewebe rosa, Fascien rot, Muskeln gefärbt.

Haut rot, diese Farben werden intensiver in der Formalinessigsäure, Muskeln werden blau.

Gehirn farblos. Dura, Pia mater farblos, in Formalinessigsäure wird erst das Rückenmarksgrau an der Durchschnittsfläche blau, dann das Gehirn, an Schnittscheiben des Gehirns wird die Rinde blau, hellblau später das Marklager. Pia mater, Dura mater rot gefärbt. Hypophyse dunkelblau gefärbt. Dunkelblau gefärbt sind die Spinalganglien.

Mikroskopischer Befund: Hellblaufärbung der Ganglienzellen der Gehirnrinde, der Zellen im Rückenmark, besonders schön der Ganglienzellen im Spinalganglion.

*Kombinierter Versuch, I 2.* Kaninchen 800 g, braun, 10 ccm 2½ % Fuchsin S, Methylblau, Methylviolett, Wasserblaulösung. Keine bedrohlichen Symptome, Hinterbeine schwach, nach einigen Minuten Wohlbefinden. 10 ccm Methylviolett, Wasserblaulösung.

Nach der zweiten Injektion sofortiger Exitus. *Lungenembolie.*

Sofortige Obduktion: Das farblose Gehirn und Rückenmark mit den Gehirnhäuten, regenerieren in Formalinessigsäure: Gehirnhäute dunkelrot, Gehirnrinde, Stammganglien, Rückenmark grau dunkelblau gefärbt; Gehirnmaklager und Rückenmark hellblau gefärbt. Spinalganglien dunkelblau, Nerven hellblau gefärbt.

*Ganglienzellen der Gehirnrinde blau, Ganglienzellen des Rückenmarks blau, granuliert. Gliazellen blau granuliert, Tangentialfasern diffus hellblau.*

*Uterus:* Bindegewebsfasern mittelstark rosa, Epithel blau, Muskulatur diffus blau.

*Harnblase:* Submucosa mittelstark gefärbt. Muscularis blau, Epithelzellen diffus blau.

*Lymphdrüsen:* hellblau.

*Ovarien:* diffus blau. Cumuli oophori dunkelblau granuliert.

*Zunge:* Muskulatur blau diffus. Epithel blau. Drüsen blau. Knochenmark, Nebennieren farblos, nur das Bindegewebe ist blau tangiert.

*Nieren:* Henlesche Schleifen schön blau granuliert. Glomeruli, geraden Kanälchen diffus blau.

*Leber:* Geringe hellblaue Färbung der Epithelzellen, Bindegewebe rot.

I 2. Versuche mit einer kombinierten Lösung von

Methylblau	2,50 g
Methylviolett	2,50 g
Wasserblau	2,50 g
Fuchsin S	2,50 g
Aquae dest.	400 cm <sup>3</sup> .

Weißes Kaninchen 750 g.

Das Tier erhielt in Intervallen von 2—3 Min. 4—5 ccm, insgesamt 40—42 ccm. Nach der letzten Injektion plötzlicher Tod.

Sofortige Obduktion: Gehirn und Rückenmark und die Gehirnhäute farblos, in Formalin-Essigsäure *starke dunkelblaue* Färbung der Gehirnrinde, des Rückenmarksgraus, helle blaue Färbung des Marklagers und des Rückenmark-weißes. Spinalganglien dunkelblau gefärbt. Gehirnhäute rot gefärbt.

1. Ganglienzellen hellblau granuliert.
2. Gliazellen des Gehirnmacklagers hellblau.
3. Spinalganglienzellen hellblau.
4. Gliazellen dunkelblau granuliert.
5. Rückenmarkszellen blau granuliert.
6. Rückenmarksweißtangentialfasern hellblau diffus.

*Bindegewebe:* blau.

*Herzmuskel:* diffus blau. Aorta: Bindegewebe rosa, Collagenefasern blau.

*Zunge:* Muskulatur diffus blau, Bindegewebe rot, Epithelzellen hellblau.

*Gland. submaxill.:* hellblau, Bindegewebe rot, Nebenniere Kapsel rot, Mark und Rinde ungefärbt.

Knochenmark ungefärbt.

*Versuch 147, I 2.* Schwarzes Kaninchen 700 g. 10. VIII. 1924. 10 ccm 2½ %iges Methylblau intravenös. Unruhe, später matt und schwach, zieht die Hinterbeine. Nachher fünf Tage hintereinander 10–10 ccm Metylblau subcutan, dies wird vom Tier, das sich erholte, gut vertragen. Nach einigen Tagen Chloroformnarkose und Obduktion. Sämtliche Organe werden in Formol-essigsäure gelegt. Gefrier- und Paraffinschnitte.

Gehirnhäute blaß hellblau.

Gehirnrinde, Kleinhirnrinde dunkelblau.

Rückenmarksgrau dunkelblau.

Großhirn und Rückenmarksweiß hellblau.

Ganglienzellen hellblau granuliert. Gliazellen diffus blau.

Satelliten in Spinalganglien granuliert dunkelblau.

Rückenmarkszellen und die Zellen der Stammganglien granuliert blau gefärbt.

Nierenkanälchen im Mark diffus, an der Grenze von Mark und Rinde gut blau granuliert gefärbt.

Muskeln quergestreift blau.

Herzmuskeln blau.

Epithel der Züge blau.

Gland. submaxill. hellblau.

Ovarium blau.

Milz farblos.

Nebenniere farblos.

Knochenmark farblos.

Magen und Gedärme hellblau.

*Versuch 180, II 1.* Braunes, 350 g schweres Kaninchen. 10 ccm 2,5 % iger wässriger Lösung von Methylviolett und Wasserblau, in zwei gleichen Teilen verabfolgt. Sofortiger Exitus.

Todesursache: *Lungenembolie*. Sämtliche Organe werden in Formalinessigsäure gelegt.

Gehirnrinde, Rückenmark grau und Stammganglien dunkelblau gefärbt, Gehirnmark und Rückenmarksweiß hellblau gefärbt.

Spinalganglienzellen sind hellblau, Gliazellen der Spinalganglien dunkelblau granuliert.

*Nieren:* Henlesche Schleifen gut blau gefärbt, Glomeruli und geraden Kanälchen sind diffus blau gefärbt.



Zungenepithel hellblau. Muskulatur des Herzens diffus hellblau.

*Versuch 181, II 1.* Graues Kaninchen 650 g, bekam  $\frac{1}{2}$  St. intravenöse Injektionen aus der kombinierten Lösung von Farbstoffen, Fuchsin S, Methylblau, Wasserblau je 10 cem, 10 cem und 7 cem, insgesamt 27 cem. Exitus nach 10—15 Minuten. Sofortige Obduktion: Gehirn und Gehirnhäute farblos. *Gehirnhäute in Formalinessigsäure rot; Gehirnrinde wird dunkelblau, auch das Rückenmarksgrau. Hellblau die Marksubstanz.*

Ganglienzellen des Gehirns hellblau, der Stammganglien hellblau. Gliazellen des Gehirns hellblau.

Hypophyse dunkelblau. Nieren: *Henlesche Schleifen* gut blau gefärbt. geraden Kanälchen rot, die gewundenen Kanälchen blau, Glomeruli diffus blau.

Zungenepithel blau gefärbt.

*Versuch 182, II 1.* Schwarzes Kaninchen 580 g 10 cem Fuchsin S, Methylviolett, Wasserblaulösung  $2\frac{1}{2}\%$  intravenös. Sofortiger Exitus. *Lungenembolie.*

*Gehirn und Rückenmarksgrau färben sich in Formalinessigsäure dunkelblau, Gehirnhäute dunkelrot, Rückenmarksweiß, Marklager des Gehirns hellblau. Ependym und Plexus hellblau.*

Spinalganglienzellen hellblau, Gliazellen granuliert blau.

Epithel der Zunge: hellblau, Nierenglomeruli diffus blau. *Henlesche Schleifen* blau granuliert und geraden Kanälchen diffus rot.

*Versuch 183, II 1.* Weißes Kaninchen 450 g. Erhielt dreimal 3 cem Methylblau.

A. intravenös; Erregung später schläfrig, matt, benommen. Nach 24 Stunden Chloroformnarkose und Obduktion. Alle Organe werden in Formolessigsäure fixiert und in Gefrier- und Paraffinschnitte zerlegt.

Gehirn und Rückenmark grau, dunkelblau gefärbt, Gehirnmark und Rückenmarksweiß hellblau. Plexuse hellblau bis farblos.

Ganglienzellen im Rückenmark blau granuliert gefärbt, Tangentialfasern hellblau, diffus gefärbt.

Bindegewebe blau, Herz und Skelettmuskeln diffus blau. Fascien blau. Epithelzellen der Zunge hellblau. Nierenepithel: *Henleschleifen* blau, gerade Kanälchen diffus blau gefärbt.

*Versuch 184, II 1.* Braunes Kaninchen 360 g, 10 cem Methylblau A intravenös. Sofortiger Exitus unter Krämpfen. Obduktion sofort. In Formolessigsäure *Gehirnhäute blau. Gehirnrinde und Rückenmarksgrau blau. Marksubstanz hellblau.*

*Spinalganglienzellen dunkelblau. Gliazellen blaugranuliert.*

Nieren: Glomeruli hell, diffus blau,

geraden Kanälchen diffus, hellblau

*Henlesche Schleifen* schön blau.

Bindegewebe: schön blau.

Fascien: sehr stark blau.

Quergestreifte Muskeln: diffus blau.

Herzmuskeln: diffus blau.

Epithel der Zunge und des Mundes, der Bronchien: diffus blau.

*Gland. submaxill.* Bindegewebe blau, sonst diffus hellblau.

*Milz:* Bindegewebe blau, sonst farblos.

Knochenmark: farblos.

*Uterus:* Muskulatur diffus blau. Epithel blau.

Harnblase: Epithel blau, Muskulatur diffus blau.

*Versuch 185, II 1.* Braunes Kaninchen 1170 g. Intravenös 4 cem  $2\frac{1}{2}\%$ iges Methylblau I, nach 2 Minuten 6 cem derselben Lösung. Etwas erregt, dann matt und schläfrig; nach 3—4 Minuten fällt es um und ist tot.

Sofort obduziert: Alle Organe in Formolessigsäure. Gehirnhaut blau, Gehirnrinde und Stammganglien, Rückenmarksgrau *sehr dunkelblau*. Marklager hellblau. Spinalganglienzellen diffus blau, Gliazellen granuliert blau.

Nieren: *Henlesche* Schleifen blau granuliert, sonst helle diffuse blaue Färbung der Glomeruli. Epithelien der Zunge und Mundschleimhaut blau. Leberzellen blau. Bindegewebe, Muskulatur blau. Fascien tief blau.

Versuch 186, II 1. Schwarzes Kaninchen 1200 g, 6 ccm Methylblau B intravenös. Sofortiger Exitus, unter Unruheerscheinungen und Krämpfen.

Sämtliche Organe werden in Formolessigsäure gelegt. Die Mundschleimhaut und Konjunktiven, sowohl die Haut des Tieres sind intensiv blau gefärbt.

*Mikroskopisch:* Ganglienzellen der Gehirnrinde hellblau, die des Rückenmarkes dunkelblau granuliert gefärbt. Tangentialfasern sind hellblau.

Versuch 187, II 1. Schwarzes Kaninchen 1050 g, Methylblau B 3 ccm intravenös; nach kurzer Unruhe schläfrig. Im Verlaufe von  $\frac{1}{2}$  Stunde hatte sich das Tier erholt; das Tier ist 4 Tage lang völlig gut, nährt sich fleißig. Zweimal 4 ccm  $2\frac{1}{2}\%$ iges Methylblau. 6 Lösungen werden gut vertragen.

Nach 6 Stunden in Chloroformnarkose.

dunkelblau  $\left\{ \begin{array}{l} \text{Gehirnrinde, Gehirnmark,} \\ \text{Rückenmarksgrau und Rückenmarksweiß} \end{array} \right\}$  hellblau

Ganglienzellen der Gehirnrinde und des Rückenmarks hellblau granuliert.

Versuch 188, II 2. Braunes Kaninchen 850 g, bekam 2 ccm Methylblau C in die linke Arteria auricularis. Fällt auf die rechte Seite, drehendes Rollen des Körpers um die Längsachse, indem es mit den Vorderfüßen und Hinterbeinen zuckt. Kopf nach rechts oben hinten geneigt.

Auf die linke Seite gelegt, oder in die sitzende Lage gebracht, bleibt es nicht liegen, sondern fällt auf die rechte Seite: schnelles Rollen immer um die Längsachse äußerst schnell und mit großer Kraft. Diese Erscheinungen bleiben  $1\frac{1}{2}$  Std. bestehen; das Tier hatte sich erholt. Chloroformnarkose und Obduktion.

Gehirnrinde und Rückenmarksgrau blau.

Rückenmarksweiß, Marklager des Gehirns hellblau.

Ganglienzellen der Gehirnrinde granuliert, hellblau gefärbt, Tangentialfasern farblos. Gliazellen des Marklagers hellblau.

Hypophyse: dunkelblau.

Herzmuskel: diffus blau.

Versuch 189, II 1. Braunes Kaninchen 1550 g, 3 ccm Methylblau C. Matt, regungslos. Schnelles Atmen. Beine zittern, Hinterbeine sehr schwach.

*Lungenembolie.*

Gehirnrinde, Rückenmarksgrau dunkelblau, Stammganglien blau. Gehirnmark und Rückenmarksweiß hellblau.

Ganglienzellen der Gehirnrinde hellblau granuliert.

Gliazellen des Marklagers hellblau, Tangentialfasern farblos. Rückenmarkszellen blau granuliert gefärbt. Bindegewebe blau gefärbt. Quergestreifte Muskeln und Herzmuskeln diffus blau. Fascien stark blau gefärbt.

Versuch 190, II 1. Schwarzes Kaninchen 1100 g, 2 mal 5 ccm Methylblau C dieselben Erscheinungen wie im Versuch 188. 4 ccm Methylblau C intravenös. Keine Veränderung. Rollen und Krämpfe, Rollen in die entgegengesetzte Seite, wie die Injektion erfolgte.

Kopf hängt in die entgegengesetzte Seite, wie wir die Injektion verabfolgten. Wurde am Leben gelassen.

Versuch 191, II 1. Schwarzes Kaninchen 1100 g, Methylblau A intravenös 3—3—3—6 ccm insgesamt 15 ccm. Erregt, dann matt und benommen. Chloroformnarkose Obduktion.

Gehirnrinde und Kleinhirnrinde mit Rückenmarksgrau schön blau gefärbt, auch die Stammganglien. Hellblau gefärbt Marksubstanz und Rückenmarksweiß.

Ganglienzellen der Rinde und des Rückenmarks granuliert blau, Gliazellen hell diffus blau.

Tangentialfasern diffus, kaum merkbar dingiert.

Spinalganglienzellen hellblau. Gliazellen granuliert blau.

*Versuch 192, II 1.* 1300 g schweres, braunes Kaninchen: Methylblau D  $2\frac{1}{2}\%$  wäss. Lösung intravenös 9 ccm, dann 4 ccm. Erregt und dann schläfrig, benommen und matt. Nach 15 Minuten schon ziemlich matt und schläfrig. Chloroformnarkose und sofort obduziert.

Gehirnrinde und Rückenmarksgrau, Spinalganglienzellen schön blau gefärbt, Gehirnmarksubstanz hellblau.

Ganglienzellen in der Gehirnrinde hellblau granuliert, Rückenmarkszellen hellblau granuliert gefärbt. Gliazellen hellblau.

*Versuch 61, II 1.* Schwarz geflecktes Kaninchen 1350 g. Subcutaner und intravenöser Versuch mit Fuchsin S. Methylblau.

Bekommt 4 mal stündlich 27 ccm  $2\frac{1}{2}\%$ iges Fuchsin S, 4 mal 2,5 ccm Methylblau, in weiteren 6 Stunden 10 ccm Fuchsin S und stündlich 3 mal 0,5 ccm Methylblau intravenös und noch 2 mal 10 ccm Methylblaulösung subcutan.

Das Tier war matt und schläfrig nach einer einige Minuten dauernden größeren Unruhe, es hatte sich erholt und hatte noch 3 Tage gelebt, es wurde in Chloroformnarkose getötet und obduziert.

*Hellere Regenerationsblaufärbung des Zentralnervensystems. Gehirnhäute in Formalinessigsäure dunkelrot gefärbt.*

Mikroskopisch: Kaum sichtbare Färbung der Ganglienzellen der Rinde und des Rückenmarkes.

Dieser Versuch ist wichtig, denn die Obduktion erfolgte 3 Tage nach dem eintägiger Versuch und wir finden bei Anwendung einer größeren Menge von Farbstoff in 12 Stunden nach 3 mal 24 Stunden eine sehr helle Färbung des Nervensystems, welche mikroskopisch kaum erkennbar ist.

Intravenöse Versuche an kleinen Kaninchen.

*Versuch 112, II 1.* Weißes Kaninchen 700 g.

Das Kaninchen wurde nach der 1. Injektion etwas erregt und unruhig, dann wurde es immer matter und matter, Schwäche der hinteren Beine, Zittern der Beine, Ziehen der hinteren Beine war sehr auffallend. Das Tier hatte noch 24 Stunden gelebt, war aber vor der Obduktion schon sehr krank und schläfrig, Chloroformnarkose und Schädelobduktion. Obduktion der Bauch- und Brusthöhle.

Gehirnhäute hellblau, Gehirnrinde, Rückenmarksgrau dunkelblau.

Gehirnmark und Rückenmarksweiß hellblau.

Uhr Min.		Methylblau ccm	
am 24. VII. 1924			
6	15	0,4	
6	50	0,4	
am 3. VII. 1924			
12	—	0,6	
12	35	0,6	
1	50	0,6	
2	30	0,6	
3	10	0,4	
3	40	0,6	
4	—	0,4	
5	—	0,8	
5	30	0,4	
6	10	0,6	
6	45	0,6	
7	30	0,4	
		7,4	
			Lichtgrün 20 ccm

Ganglienzellen der Gehirnrinde hellgranuliert blau, Ganglienzellen diffus sehr hellblau. Rückenmarkszellen dunkelblau granuliert. Diffus blau hell. Rückenmarksweiß.

Spinalganglienzellen blau, dunkelblau die Gliazellen.

Muskeln quer gestreift diffus blau.

Epithel des Mundes, der Gedärme blau.

Nierenkanälchen *Henlesche* Schleifen blau gefärbt.

*Intravenöser Versuch 67, II 2.* Großer grauer Bock 2500 g.

Uhr	Min.	$2\frac{1}{2}\%$ iges wäss. Methylblau L ccm
am 4. VII. 1924		
4	50	0,5
5	30	0,7
6	—	1,0
7	—	1,0
7	30	1,0
		4,2 ccm

4. VII. 1924. 15 Minuten nach der letzten Injektion wird das Tier schwach, vorher Unruhe, auf Coffein und Camphorinjektionen hatte es sich erholt. Sehr matt, regungslos sitzend, schläfrig. Am 5. VII. 1924 sehr matt, sitzt kaum auf den Beinen, der Kopf schwankt hin und her. Hatte sich völlig erholt.

*Versuch 168.* Kleines, flekiges Kaninchen 1200 g. 9 ccm

Methylblau intravenös. Unter heftiger Unruhe und Schreien wird es schwächer und schwächer, im Verlauf von einer halben Stunde Exitus.

Obduktion: Die Organe wurden in Formolessigsäure gelegt und in Gefrier- und Paraffinschnitte untersucht.

Gehirnrinde	} dunkelblau.
Rückenmarksgrau	
Rückenmarksweiß	} hellblau.
Gehirnmarklager	
Kleinhirnmarklager	

Satelliten blau. Ganglienzellen und Gehirnrinde im Rückenmark hellblau granuliert gefärbt.

V 1. *Exstirpation eines Stückes des Gehirns. Subcutaner Versuch mit drei Farben.*

Kaninchen 1400 g. Trepanation in Lokalanästhesie. Nach einem Monat im Verlaufe von 12 Stunden bekam es 6 mal 10 ccm und 4 mal 20 ccm Fuchsin S. ( $2\frac{1}{2}\%$ ige Lösung) und ebensoviel Lichtgrün ( $2\frac{1}{2}\%$ igewäss. Lösung) und 7 mal 2 ccm Methylblau ( $2\frac{1}{2}\%$ ig) stündlich gespritzt. Insgesamt 140—140 ccm Fuchsin S und Lichtgrün. — 14 ccm Methylblau.

Nachdem es etwas unruhig wurde, ist das Tier matt, schläfrig.

Chloroformnarkose, Untersuchung.

Uhr	Min.	Fuchsin S ccm	Lichtgrün ccm	Methylblau ccm
8	—	20	20	3,2
12	—	20	20	3,2
1	10	20	20	3,2
2	10	20	20	3,2
3	20	30	30	0
4	15	30	30	1,2
		140 ccm	140 ccm	14,2 ccm

Rückenmarksweiß	} hellblau.
Marklager im Gehirn	

Sämtliche Organe werden in Formolessigsäure gelegt, es werden Gefrierschnitte verfertigt und Paraffinschnitte untersucht.

*Gehirnhaut:* rot.

*Gehirn:* stark blau gefärbt.

*Rückenmarksgrau:* stark blau.

*Spinalganglien:* stark blau.

*Kleinhirnrinde:* dunkelblau.

*Marklager* in dem Kleinhirn: hellblau.

Ganglienzellen der Gehirnrinde des Rückenmarkes granuliert hellblau gefärbt.

Marklager diffus gefärbt, diffuse blaue Färbung der Gliazellen im Marklager.

Herzmuskel: blau.

Lebergallengänge grün, in der Gallenblase Lichtgrün. Duodenumschleimhaut grün.

V. I. 1. Großes Kaninchen 1800 g, aus dessen Gehirn ein Stück entfernt wurde.

*Subcutaner Versuch mit zwei Farben.*

*Das Tier erhielt folgende Dosen in folgender Reihenfolge.*

Das Tier hatte die Operation gut vertragen, keine Lähmungserscheinungen, die motorischen Zentren wurden verschont.

5 Stunden nach der letzten Injektion wurde das Tier, das sich ziemlich wohl befand, nur etwas matt und initiativlos saß, in Chloroformnarkose obduziert.

Ich habe mit größter Sorgfalt in Narkose trepaniert, so daß das Tier noch lebte, als die knöcherne Schädeldecke abgenommen wurde, und nur beim Durchtrennen des verlängerten Markes resp. des Rückenmarkes in der Narkose starb.

Gehirn, Rückenmark und die Häute farblos; in Formolessigsäure wird die graue Substanz des Rückenmarkes und der Gehirnrinde der Stammganglien blau gefärbt, hellblau das Marklager der Hemisphären und des Rückenmarkes. Gehirnhäute rot gefärbt. Hypophyse blau, in Formolessigsäure stark dunkelblau.

*Versuch 193, IV b. Großes Kaninchen (braun) 3700 g, ♂.*

Am 31. X. 1924 18 ccm Methylblau A intravenös

- |        |                         |                    |                    |
|--------|-------------------------|--------------------|--------------------|
| 1. XI. | 20 "                    | "                  | "                  |
| 2. "   | 13 "                    | "                  | in die Arterie     |
| 2. "   | 10 "                    | "                  | G intravenös       |
| 3. "   | matt und schwach. Pause |                    |                    |
| 4. "   | 10 ccm                  | Methylblau C       | intravenös         |
| 5. "   | 10 "                    | "                  | "                  |
| 6. "   | 40 "                    | Fuchsin S + 20 ccm | Lichtgrün subcutan |
| 7. "   | 40 "                    | " + 20 "           | " " "              |
| 8. "   | Pause                   |                    |                    |
| 12. "  | 25 + 33 ccm             | Methylblau G       | subcutan.          |

Insgesamt verabfolgte ich 68 ccm Methylblau intravenös, in 5 Tagen 80 ccm Fuchsin S und 40 ccm Lichtgrün subcutan. 58 ccm Methylblau G subcutan.

Während der ganzen Zeit matt, schläfrig. Chloroformnarkose, Obduktion.

Uhr	Min.	Fuchsin S ccm	Methylblau ccm
10. VI. 1924 nachmittag			
4	30	20	—
6	—	20	—
7	—	20	—
9	—	20	20
am 11. VI. 1924			
1	—	20	20
8	—	20	20
9	—	20	20
10	—	20	20
11	—	20	20
11	35	20	25
		200 ccm	145 ccm

Im Leben waren nicht nur die Haut, die Konjunktiven, die Mundschleimhaut intensiv dunkelblau gefärbt, aber auch die Pfoten.

Muskelhautzellgewebe in Formalinessigsäure: rot.

Muskeln: dunkelblau. Fascien: rot. Bindegewebe: überall dunkelrot.

Knochen: blau.

Knorpel: blau.

Herzmuskel: blau. Bindegewebe: rot, stellenweise intensiv rot.

Nebennieren.

Milzgewebe: farblos.

Gehirnrinde } farblos.  
Rückenmark }

*Nieren*: Rinde, in der äußeren Schicht sind die gewundenen Kanälchen stark gefärbt, in der inneren Schicht an der Grenze der Marksubstanz sind fast alle Kanälchen, *Henlesche* Schleifen, stark gefärbt. Muskulatur der Gefäße ebenso. Glomeruli hellblau gefärbt. Diffuse Färbung.

*Trachea*: Tunica propria, Submucosa, Knorpelplasma Perichondrium blau. Epithel blau diffus gefärbt.

*Ösophagus*: Bindegewebe der Tunica propria, Submucosa blau.

*Aorta*: Collagene Fasern blau intensiv. Muskulatur blau.

*Leber*: Granulierte Färbung der Leberzellen.

Bindegewebe rot. *Gallengänge grün*.

Gallenblase grün, in der Gallenblase: Lichtgrün.

*Dickdarm*: Submucosa granuliert blau. Epithel diffus blau. Muscularis diffus blau.

*Dünndarm*: Submucosa blau, Muskeln diffus hellblau.

*Lunge und Bronchien*: Perichondrium und Submucosa der Bronchien blau, Knorpelzellen schwach diffus gefärbt.

Intima der Gefäße schwach diffus gefärbt.

Lungenparenchym, Bronchienepithel diffus hellblau.

*Testiculi* diffus blau, Bindegewebe rosa, Gefäße diffus blau.

*Zunge*: Bindegewebe mittelstark blau. Muskeln: diffus blau, Epithel diffus blau.

*Gehirnhaut* rot.

*Gehirnrinde* ungefärbt.

*Marklager* ungefärbt.

Harnblase: Bindegewebe rot. Muskeln blau.

Lymphdrüsen: hell diffus gefärbt.

*Versuch 194, IVb.* Großes, graues Kaninchen 3100 g.

Intravenös	10 ccm	Methylblau A.	31. X. 1924	vormittags
"	10 "	"	"	31. X. 1924 nachmittags
"	10 "	"	"	1. XI. 1924
"	20 "	"	C.	2. XI. 1924

Sehr unruhig, rennt herum und schreit, *dann sehr schläfrig und matt*, bleibt sitzen, wo man es niedersetzt.

Intravenös am 3. XI. 8 ccm Methylblau C. Matt und schläfrig, aber das Tier erholt sich bald.

Intravenös 10 ccm Methylblau C. 4. XI.

" 9 " " " 5. XI.

Subcutan 40 " Fuchsin S, 20 ccm Lichtgrün

" 40 " " " 20 " " 7. XI.

Intravenös 20 " Methylblau C. 8. XI.

Subcutan 20 " " " 12. XI. 90 ccm Fuchsin S

" 20 " " " 12. XI. ... ccm Lichtgrün

" 20 " " " 12. XI. subcut. Methylblau

Intravenös	10 cem Methylblau O.	14. XI.	
Subcutan	10 " Lichtgrün, 10 cem Fuchsin S.		Methylblau intra-
In die Bauchhöhle	10 " Fuchsin S.		venös 147 cem in-
Intravenös	10 " Methylblau O.		travenös
In die Bauchhöhle	10 " " "		20 cem Methylbl.
Subcutan	10 " Lichtgrün		H in die Bauch-
Intravenös	10 " Methylblau O.		höhle
Subcutan	10 " Lichtgrün . . .		10 cem Methylbl.
Intravenös	10 " Methylblau O.		H intravenös
Subcutan	10 " Lichtgrün		

Das Tier hatte subcutan 90 cem Fuchsin S, 100 cem Lichtgrün, 40 cem Methylblau G in die Bauchhöhle, 30 cem Methylblau O + Fuchsin S.

*Intravenös: 147 cem Methylblau A, C, O.-Lösung erhalten. Versuch dauerte 15 Tage lang.*

*Gehirnhaut dunkelrot.*

*Gehirnrinde hellblau—fast farblos.*

*Marklager weiß.*

*Stammgangbein hellblau—farblos.*

*Vegetative Zentren hellblau.*

*Rückenmarkszellen hellblau.*

*Gliazellen hell granuliert nur im Marklager.*

*Spinalganglienzellen hellblau gefärbt, Gliazellen in Spinalganglien dunkelblau granuliert.*

*Niere:* Sämtliche Rindenkanälchen diffus rot, aber in der äußeren Schicht der Rinde sind die gewundenen Kanälchen stark granuliert gefärbt, Glomeruli diffus blau. Interstitielles Bindegewebe rot. *Henlesche Schleifen* stark blau gefärbt.

*Muskulatur der Gefäße* diffus hellblau.

*Nebenniere:* Mark und Rinde nicht gefärbt.

*Aorta:* Kollagene Fasern blau, elastische Fasern schwächer blau. Glatte Muskulatur diffus blau.

*Leber:* Granulierte Blaufärbung der Leberzellen. Gallengänge grüne Färbung, Bindegewebe rosa.

*Darmwände:* Muskeln blau, Bindegewebe rosa, Schleimhaut diffus blau.

*Ovarium:* diffus blau, Cumuli oophori granuliert dunkelblau.

*Lungen:* Epithel diffus blau, Bronchienepithel diffus blau, Submucosa rosa.

*Milz:* farblos.

*Herz:* Muskeln diffus blau, Bindegewebe blau.

*Zunge:* Muskeln hell diffus blau, Epithel blau.

Die Zusammenfassung einiger Ergebnisse dieser Vitalfärbungsversuche wäre nachher folgende:

Die Färbung der Ganglienzellen und Gliazellen gelang in den Gruppen I. 1, I. 2, II. 1, II. 2, V. 1., hingegen blieb das Zentralnervensystem völlig ungefärbt, wenn die Methodik das in *Gruppe IV. b mitgeteilte Verfahren* war, d. h. *subletale* und akute größere Gaben von Farbstoff wurden von dem Zentralnervensystem adsorbiert, und zwar von den Ganglienzellen und Gliazellen der Rinde, insbesondere von den Ganglienzellen des Rückenmarkes, die elektrostatische Adsorption dieser Farbstoffe in Carbinolform ist aber nur eine zeitliche und dauert nur gewisse Zeit lang, 24—48 Stunden bis 3—4mal 24 Stunden, aber dann kann

man viel größere Mengen vom Farbstoff in die Blutbahn injizieren, ohne daß die elektrostatische Adsorption zwischen Farbstoff, Carbinol und Ganglienzellen stattfinden würde, der Farbstoff ist in der Leber, Knochen, Haut, Nieren, Bindegewebe, Fascien, Epithelien und Muskelgewebe aufzufinden.

2. Wir konnten gewisse psychomotorische Erscheinungen an den mit unseren Farbstoffen und mit der wechselnden Methodik behandelten Kaninchen beobachten, so leichte Betäubung, Narkose und psychomotorische Unruhe, Initiativlosigkeit, welche Erscheinungen mit der *elektrostatischen Adsorption der Ganglienzellen und Farbstoffcarbinolen*, weiter durch die elektrostatische Adsorption von Farbstoffcarbinolen an die *Gliazellen*, ihr Weitergeleitetwerden an die Zellen des Plexus chorioidei in Verbindung und Zusammenhang gebracht werden könnten.

Dies wirft ein gewisses Licht auf die Fragen der Erregung und Lähmung der verschiedensten nervösen Elemente und nervösen Funktionen, so auch auf die umstrittenen Fragen der Narkose. Ich möchte die Meinungen über Narkose, wie sie *H. H. Meyer* in seinem Lehrbuch: *Exp. Pharmakologie* gibt, wiedergeben.

Nach *H. H. Meyer* erscheinen die Zellipoide als die für die Zellnarkose allein wesentlichen Angriffspunkte; gegen ihre, hier entscheidende Bedeutung ist von verschiedenen Untersuchern, wie namentlich *J. Traube* und *S. Loewe*, eine Reihe von Einwänden erhoben worden.

„*Den Hauptgrund dieser Einwände enthält die Angabe, daß bei dem kolloiden Charakter der Zellbestandteile die Bindung der Narkotica an sie nicht sowohl durch Lösung als vielmehr durch Adsorption geschehe, daß aber den allgemeinen Adsorptionsgesetzen zufolge an der Adsorption der Narkotica nicht nur die Zellipoide, sondern auch ebenso, wenn nicht in noch höherem Grade, die Zellalbuminoide teilnehmen und daß die narkotische Wirkung der Stoffe von ihrer Adsorptionsfähigkeit im allgemeinen, nicht bloß von ihrer Beziehung zu den Lipoiden bestimmt werde. Bei indifferenten, d. h. elektrisch neutralen Stoffen ist die Adsorptionsfähigkeit eine Funktion der durch die Oberflächenspannung gemessenen Capillaraktivität; und diese leicht bestimmbare Größe wäre demnach — insbesondere nach Traubes Ausführungen — entscheidend für die narkotische Wirksamkeit; die Lipophilie (hoher Teilungskoeffizient) wäre dabei nur eine zufällige, für die Narkose nicht notwendige, wenn schon vielleicht indirekt förderliche Eigenschaft.*“

„Wäre diese Theorie richtig, so müßte Capillaraktivität und Narkosenstärke vollkommener oder doch mindestens ebenso vollständig zusammengehen, als wie es von Narkosenstärke und Teilungskoeffizient bekannt ist. Das ist aber durchaus nicht der Fall. Allerdings sind die indifferenten hydro- und lipoidophilen Stoffe mit hohem Teilungskoeffizienten zumeist — jedoch nicht ausnahmslos — positiv capillaraktiv, und es steigt bei ihnen deshalb mit der Wirkungsstärke auch ihre Capillaraktivität, aber ein ähnlicher Parallelismus findet sich innerhalb gleichartiger Reihen, wie z. B. den homologen Alkoholen auch zwischen Narkose und Siedepunkt oder Dichte, oder anderen additiven physikali-



*schen Eigenschaften. Es gilt aber nicht das Umgekehrte.* Zwar besitzen viele stark capillaraktiven Substanzen einen hohen Teilungskoeffizienten und entsprechend narkotische Kraft, weil die Lipide an sich in höherem Grad als die albuminoiden fähig sind, capillaraktive Stoffe zu binden, und zwar ebenso durch Adsorption wie auch durch Lösung.“

„Weil ferner capillaraktive Stoffe, die die Oberflächenspannung ihrer wässerigen Lösung gegen Luft stark erniedrigen, zentrifugal an der Oberfläche sich sammeln, so können sie *ceteris paribus* aus der wässerigen in eine anstoßende, nicht wässerige (lipoiden) Phase, reichlich übertreten — ob unter Adsorption oder Lösung, ist hierbei gleichgültig.“

Zu diesem Übertritt in die lipoiden Phase gehört aber eine ausreichende Affinität zu Lipiden selbst, und wo sie fehlt, wie bei den zwar stark capillaraktiven, aber fettunlöslichen Peptonen, fehlt auch jede Spur narkotischer Kraft. An sich allein hat daher die „Capillaraktivität“ eines Stoffes (sein „Haftdruck“ nach *Traube*) für seine narkotische Wirkung keine Bedeutung, sondern nur in Verbindung mit Lipidophilie, und der im Teilungskoeffizienten ausgedrückte Grad dieser Lipidaffinität ist auch der Gradmesser der Narkose.

Auch die oben mitgeteilten Versuche über den Einfluß der Wärme auf Wirkung und Teilungskoeffizient liefern dafür einen schlagenden Beweis: Wirkungsstärke und Teilungszahl werden mit Erhöhung der Temperatur stets gleichsinnig, entweder vermehrt oder vermindert, die Oberflächenaktivität aber ausnahmslos gesteigert.

Einen anderen Einwand gegen die ausschlaggebende Bedeutung der Lipide für die Zellnarkose bildet nach *Traube* die hemmende (narkotische) Wirkung der Narkotica auf die „lipoidfreie Aceton-Dauerhefe“, wie sie von *Warburg* und *Wiesel* analog der Narkose von unentfetteter Hefe beobachtet wurden. Das ist aber ein Trugschluß, weil wirklich lipoidfreie Hefe nicht lebensfähig wäre, tatsächlich Hefe auch gar nicht ganz lipoidfrei gemacht werden kann. Übrigens geben die Verteilungsmessungen an lebenden Blutzellen in der angezogenen Arbeit eine ausnahmslose Bestätigung der „Lipoidtheorie“. Daß capillaraktive Stoffe, wie die Narkotica, von allen Kolloidbestandteilen der Zellen, also auch von den eiweiß- und den stärkeartigen, mehr oder minder stark adsorbiert werden, ist nicht zu bezweifeln, und auch daß dadurch die wirksamen Eigenschaften nichtlipoider Stoffe, wie etwa der Fermente, beeinflußt werden können; aber ebensowenig ist zu bezweifeln, daß dieser Vorgang für das Phänomen der *Narkose* von keiner entscheidenden oder auch nur wesentlichen Bedeutung ist. Das ergibt sich auch schon aus der sehr verschieden großen Narkoseempfindlichkeit der verschieden gebauten reizbaren Zellen; nur diejenigen, in deren funktionell beanspruchter Struktur lipoiden Bildungen vorwiegen und be-

herrschend sind, wie insbesondere die Nervenzellen, Leukocyten u. a. werden von den narkotischen Stoffen rasch und leicht gelähmt; die anderen, wie Muskel, Drüsen, Flimmerzellen, oder wie die Pflanzen, in denen die lipoiden Strukturelemente gegenüber den nichtlipoiden verschwinden und daher in der Konkurrenz um die Narkotica stark zurückbleiben müssen, lassen sich unvergleichlich schwerer narkotisieren. Die Hemmung lipoidfreier Fermente oder Katalysatoren aber tritt erst in Konzentrationen der Narkotica ein, wie sie bei der *Narkose* gar nicht in Frage kommen.

Es bleiben daher die zur Theorie der Narkose oben aufgestellten Sätze uneingeschränkt in Gültigkeit.

Durch diese Untersuchungen sind die *kausalen* Beziehungen zwischen der *Lipoidophilie* der indifferenten Narkotica und ihrer narkotischen Wirkung erwiesen. Über die *Deutung* dieser Beziehungen gehen die Meinungen jedoch auseinander. Man hat in den Zellipoiden des Nervensystems nur das Lösungsmittel sehen wollen, welches die Narkotica in den Bereich des „Leistungskerns“ der giftpfindlichen Zellen bringt; daselbst könnten sie dann mit anderen, uns noch völlig unbekannten Zellbestandteilen in Reaktion treten. Nach dieser Auffassung ist es zwar verständlich, daß die Speicherung eine Vorbedingung der Wirkung ist und daß bei ansteigender Speicherung, z. B. durch Veränderung der Lösungsaffinität mit der Temperatur, auch die Wirkungsstärke sich im gleichen Sinne ändert. Aber der weitgehende quantitative Parallelismus, den die Wirkungsstärke der verschiedenen Narkotica und ihre Teilungskoeffizienten untereinander aufweisen, findet bei dieser Auffassung keine zureichende Erklärung. Denn nimmt man eine nicht weiter verfolgbare „Kontaktwirkung“ der in das Zellinnere gelangten Narkotica auf ein unbekanntes Substrat an, so käme man zu dem Schlusse, daß die Stärke dieser Kontaktwirkung bei den verschiedenen Narkoticis quantitativ gleich sein müßte, sonst wäre der Parallelismus der Wirkungsstärke mit der Konzentration in den Zellipoiden nicht verständlich. Nimmt man aber an, daß die Narkotica mit irgendwelchen noch unbekannten Zellbestandteilen des Stoffgemenges im Nervensystem, z. B. mit den Eiweißkörpern, in eine physikalisch-chemische Reaktion treten, von deren Grad dann die Wirkungsstärke abhängen muß, so müßte diese hypothetische Reaktion nach den tatsächlichen Befunden eben *der gleichen Skala chemischer Verwandtschaft* folgen, wie die Lösungsaffinität zu Fetten, die supponierten Zellbestandteile müßten also selbst lipoiden Eigenschaften haben; sonst könnte die Wirkungsstärke den Teilungskoeffizienten der Fettlöslichkeit nicht parallel gehen. Wir erkennen deshalb die Zellipoiden des Nervensystems nicht allein als die Lösungsmittel der Narkotica in der Zelle, sondern als ihr eigentliches Wirkungssubstrat.

Durch die lockere physikalisch-chemische Bindung mit den Narkotica verlieren sie ihre normale Beziehung zu den übrigen Zellbestandteilen, wodurch dann eine Hemmung des ganzen Chemismus der Zelle eintritt.

Wie diese Störung vorzustellen ist, wissen wir nicht bestimmt, da jede Lebensäußerung und Erregung an eine durch die begleitenden bioelektrischen Ströme sich verratende Ionenwanderung in den Plasmakolloiden der Zellen gebunden ist, so muß die Erregbarkeit mit der Ionendurchlässigkeit (Leitfähigkeit) der Plasmakolloide und ihrer Häute zusammenhängen. Capillaraktive Stoffe, wie die Narkotica, die in den Oberflächen der Kolloide, d. h. in den Grenzschichten der waben- oder milchartig gemischten Kolloidteilchen, insbesondere aber in den lipoiden Kolloidphasen gelöst und adsorbiert sich anreichern, werden die Ionendurchlässigkeit ändern, und zwar bei narkotisch wirksamen Konzentrationen wahrscheinlich herabsetzen, den innigen Kontakt der Kolloidteilchen der lipoiden und albuminoiden Phasen aufheben, sie also gegeneinander abdichten; das würde eine Verlangsamung oder Unterbrechung aller intracellulären chemischen Vorgänge bedingen — denn schon die Stauung ihrer Reaktionsprodukte müßte jede chemische Wechselwirkung hemmen — und würde die Narkose verständlich machen.

Bei dieser insbesondere von *R. Höber* durch zahlreiche und auf verschiedenen Wegen geführte Untersuchungen wohlbegründeten Auffassung darf aber nicht übersehen werden, daß in den allerersten und geringsten Graden ihrer Einwirkung die Erregbarkeit nervöser Organe und anderer Zellen merklich gesteigert wird (vgl. S. 62ff., 74ff.). Das müßte dann eine anfängliche Erhöhung der Ionendurchlässigkeit und Beweglichkeit, eine *Verringerung von Widerständen* bedeuten. Ob dies als Wirkung *kleinster* Mengen narkotischer Stoffe angegeben oder sonstwie erklärt werden mag, bleibt zu untersuchen.

In höherer *Konzentration* lockern aber die Narkotica ohne allen Zweifel durch Verflüssigen oder Lösen lipoider Kolloidbestandteile das innere Gefüge des Zellprotoplasmas, so daß die Grenzschichten, „Plasmahäute“, sozusagen durchlöchert werden, oder richtiger, zusammenfließen und nun beliebigen Stoffen, nicht nur Elektrolyten, den Durchtritt und Zusammentritt gewähren. Dann folgt wohl vollständige Durchlässigkeit (z. B. Hämolyse) oder innere Hydrolyse (sog. Autolyse), durch die nun von keinem „*Rhodischen Genius*“ mehr in Schranken gehaltenen Zellenzyme. Dauert diese Wirkung nicht zu lange an, so verursacht sie nur verstärkte oder auch beschleunigte und *verfrühte* Auslösung von enzymatischen Prozessen, wie u. a. von Wachstumsvorgängen; ein bekanntes Beispiel liefert das sog. Äthertreiben ruhender Pflanzen. Bei zu starker oder anhaltender Wirkung tritt jedoch völlige Destruktion und Tod der Zelle ein.

„Sehr auffällig ist die *Analogie der Wärmewirkung* mit der der *Narkotica*: auch hier folgen aufeinander mit wachsender Wärmezufuhr erst Erregbarkeitssteigerung, dann reversible Lähmungsnarkose, schließlich bei noch stärkerer Erwärmung Schmelzen der Zellipoide: Hämolyse, Organautolyse, fermentative Degeneration und Zerfall der Zellen; an winterschlafenden Sprossen, ganz so wie durch Ätherisieren, vorzeitige Auslösung der Entwicklung.“

„Zu den Folgen der narkotischen Hemmung gehört unter anderem auch eine verminderte Aufnahme oder Verwertung von Sauerstoff, wie sie bei der Narkose von *Verworn* und seinen Schülern nachgewiesen worden ist. Daß Sauerstoffentziehung selbst ebenfalls lähmend wirkt, und zwar in sehr ähnlicher Weise wie die Narkose, hat *Mansfeld* gezeigt. Oxydationshemmung ist also sicher eine die Narkose steigernde Begleiterscheinung der Äther- und Chloroformnarkose, aber nicht ihre Ursache; denn Lebensvorgänge, wie die Nervenregung, werden erst durch die viel (hundertfach!) stärkeren Grade der Narkose gehemmt, als wie sie zur Hemmung des Sauerstoffverbrauches erforderlich sind, und auch diejenigen Lebensprozesse werden durch Narkose gehemmt, für welche gar nicht der Sauerstoff die Energie liefert.“

„Die allgemeinere Bedeutung der vorstehenden theoretischen Erörterungen über die Narkose liegt in der damit gewonnenen oder doch begründeten Einsicht, daß als sog. *Träger der Lebenserscheinungen* nicht, wie in der Regel angenommen wurde, das „lebende Eiweiß“ anzusehen ist, sondern vielmehr die jeder Zelle eigentümliche planvolle Vereinigung und Durcheinanderordnung eiweißartiger, fettartiger und stärkeartiger Kolloide in bestimmter Verbindung mit Elektrolyten, d. h. das System als solches. Damit ist zugleich ausgedrückt, daß das geordnete Neben- und Durcheinander seiner Teilchen, d. h. also der physikalische Zustand des kolloidalen Systems der Zelle, für ihre Leistungsfähigkeit bestimmend ist, und daß jeder, auch der geringsten Änderung dieses physikalischen Zustandes eine Leistungsänderung entspricht.“

„Physikalische Zustandsänderungen sind in der Regel reversibel, chemische in der Regel nicht; dementsprechend bedingen jene meist akut, diese meistens chronisch ablaufende Funktionsstörungen. Das ganze organisch gegliederte „Uhrwerk“ der Zelle ist lebendig und lebt, nicht seine einzelnen, aus dem Zusammenhang gelösten stofflichen Teile. An jedem Rädchen können je nach seiner Lage und Beschaffenheit antreibende und hemmende Kräfte einsetzen: die „indifferenten Narkotica“ greifen in erster Linie die lipoiden „Räder“ an, andere Gifte mögen vorwiegend die albuminoiden Kolloide beeinflussen: und es ist klar, daß eine reversible Hemmung (Narkose) des ganzen Systems ebenso wie seine Erregung von verschiedenen Angriffspunkten aus und auf sehr verschiedene Weise zustande kommen kann.“

Meine Vitalfärbungsversuche mit verschiedenen Triphenylmethanfarbstoffen, insbesondere aber mit Methylblau A—I, konnten mich über-

zeugen, daß bei der Narkose mit gewissen Stoffen Kontaktelektrisierungsvorgänge eine Rolle spielen, weiterhin, daß bei der im Verlauf von Psychosen auftretenden psychomotorischen Unruhe Betäubungs-Erscheinungen sind, wobei gewisse Stoffe in Wirkung treten, die im Organismus endogen entstehen können und die durch intramolekulare Umlagerung und nachfolgende elektrostatische Adsorption an die Ganglienzellen und später an die Gliazellen angezogen werden, um später wieder auf dem Wege von elektrostatischer Abstoßung weitergeleitet zu werden, um an Zellgruppen zu gelangen, die eine entgegengesetzte elektrostatische Ladung besitzen und eine niedrigere elektrostatische Ladung haben.

3. Die Anordnung der Experimente Gruppe I. 1, I. 2, II. 1, II. 2, V. 1, IV. b lehren aber auch, daß Stoffe im Organismus ganz anders wirken, wenn wir sie „stoßweise“ verwenden, d. h. in größeren Gaben, und sie wirken wiederum anders, wenn wir sie in kleinen Gaben alltäglich und alltäglich mehrmals geben, diesen Wirkungen liegen auch elektrostatische Kraftwirkung, elektrostatische Anziehung und Abstoßung, elektrostatische Polarisierung und Adsorption zugrunde.

4. Im Verlaufe von Degenerations- und Alterspsychosen, aber auch bei psychischen Erkrankungen im Klimax, fanden *Abderhalden, Fauser, Pregl* und *de Crinis, Büchler, Ewald* und zahlreiche Autoren eine systematische Störung der Blutdrüsentätigkeit. *Man konnte bei unruhigen Kranken verschiedener Ätiologie Thyreoideaabbau feststellen.* Bei Paralyse und senilen Psychosen Nebennierenabbau. Im Verlaufe von der *Dem. praecox* ist Thyreoidea, Ovarium, Testis und Gehirnrindenabbau als das *Fausersche Trias* seit langem bekannt. Auch bei der *Alzheimer'schen* Krankheit, wobei eine äußerst schwere Ganglienzellen- und Gliazellenveränderung des gesamten Zentralnervensystems vorliegt, spielt eine thyreogene, äußerst große Unruhe im Anfang der Erkrankung eine große Rolle.

Nach *Kendall* ist das Hormon der Thyreoidea eine tautomere Verbindung, welche eine Enol- und Ketonform hat, da im Organismus das Thyroxin wahrscheinlich in Form von freier Aminosäure vorhanden ist und da Säurewirkung die Ketonform, die Laugen die Enolform bilden.

Proteine können auch intramolekulare Umwandlungen durchmachen. Alkali labilisiert, Säure stabilisiert die Proteine. Diese Erscheinungen beruhen auf der Wirkung der negativen elektrostatischen Ladungen der OH-Ionen. Daher können psychische Wirkungen, so Erregung, Unruhe, durch Tautomerisation entstandene erregungsverursachende Verbindungen des Hormons der Thyreoidea entstehen. Dies beweisen die ausgeführten Versuche indirekt im Modellversuch, durch die Verwendung der tautomerisationsfähigen Glieder der Triphenylmethanfarb-

stoffe, z. B. *Methylblau*, können im intravenösen Experiment psychische Erregung und Hemmung, Betäubung und Unruhe erzeugt werden.

Da wir annehmen können, daß im Haushalt des Organismus sehr viel mehr tautomerisationsfähige Verbindungen existieren, als wir bisher kennen, so ist es nicht unwahrscheinlich, daß bei psychischen Erscheinungen, so bei psychischen Erscheinungen durch verschiedenartige Toxine verursacht, dann das Verschwinden der Delirien und Erregungssymptome nach den mitgeteilten Versuchen auf *Erscheinungen der Elektropie zurückgeführt werden kann*. Unwirksame Stoffe können im Organismus in wirksame umgewandelt werden; diese intramolekulare Umwandlung geschieht im elektrischen Kraftfelde der verschiedensten Organe, durch elektrostatische Adsorption können diese wirksamen Stoffe an die Nervenzellen verändert und wieder abgestoßen werden.

5. Von der verabfolgten Menge des Farbstoffes *Methylblau*, je nachdem, ob wir in kleinen Dosen mehrmals im Tage, dann mit größeren Dosen mehrmals nacheinander in Zeitabständen von  $\frac{1}{2}$ —2 Stunden intravenös Injektionen geben, hängt es ab, ob wir bei den Versuchstieren bemerkbare Störungen im Benehmen beobachten können. Kleinste Dosen, die auch in den Ganglienzellen und Gliazellen adsorbiert werden, verursachen keine nennenswerten Abweichungen von dem natürlichen Benehmen, Lebhaftigkeit der Tiere; etwas größere Dosen, auch nach *einer* Injektion (intravenös), verursachen kleine, kurzdauernde Unruhe und dann leichte Benommenheit, etwas größere haben aber Schläfrigkeit und noch größere haben Anästhesie zur Folge.

Die Tiere können wochenlang subletale Dosen in einer Injektion gegeben vertragen, sie magern nicht ab, sind aber fast den ganzen Tag etwas müde und benommen. Die *L. Sternschen* Versuche und die Theorie von *v. Monakow*, welche letztere auf pathologisch-anatomischen Untersuchungen begründet ist, werden von einer anderen Seite beleuchtet.

Ich verweise hier nochmals auf meinen auf der XIV. Jahresversammlung deutscher Nervenärzte in Innsbruck 1924 gehaltenen Vortrag hin: „Neue Beiträge zur experimentellen Syphilis des Kaninchens. Elektrohistologische Färbungsversuche des Gehirngewebes an syphilitischen Kaninchen.“

Es ist folglich der Beweis erbracht worden, daß auch bei der Wirkung von Giften und Arzneimitteln auf dem Gebiet des Zentralnervensystems elektrostatische Gesetze richtend sind, diese elektrostatischen Kraftwirkungen gehen den chemischen Wirkungen voraus, richten die chemischen Prozesse, aber sie bevorzugen auch gewisse chemische Umwandlungen. Ich habe Beweise für die Richtigkeit der *Höber-*

*Traubesc*hen Auffassung der Narkosewirkung gebracht, welche Gesetze aber nicht für alle Arten und Erscheinungen der Narkose Gültigkeit haben.

Meine an einer größeren Zahl von für ähnliche Experimente besser geeigneten Tieren ausgeführten Versuche an Hunden und Katzen haben schon bisher mich davon überzeugt, daß eben die *Höber-Traubesc*he Auffassung eine wahrhaft sehr starke Stütze durch meine Experimente erfahren haben. Von diesen Versuchen, von Versuchen mit kombinierten Farbstofflösungen und verschiedenen Kombinationen des Methylblaus mit Giften und chemischen Agentien werde ich in Kürze berichten.

---