

(Aus der serologischen Abteilung [leitender Oberarzt: Prof. Dr. *Kafka*] der psychiatrischen Universitätsklinik und Staatskrankenanstalt Friedrichsberg-Hamburg [Direktor: Prof. Dr. *Weygandt*].)

Über die Einwirkung ultravioletter Strahlen auf die Cerebrospinalflüssigkeit.

(Mit vergleichenden und ergänzenden Untersuchungen am Blutserum.)

Von

Ernst Meumann und Carl Riebeling.

Mit 10 Textabbildungen.

(Eingegangen am 21. Februar 1930.)

Bei der großen Bedeutung, die die ultravioletten Strahlen für den gesamten Organismus haben, und bei der stets noch wachsenden Bedeutung für die Therapie ist es nicht verwunderlich, daß auch die Einwirkungen dieser Strahlen auf einzelne Flüssigkeiten des tierischen Körpers Gegenstand wissenschaftlicher Beobachtung wurden.

Wir haben uns zunächst die Frage gestellt, wie das ultraviolette Licht auf einige immunologische Reaktionen, speziell des Liquor cerebrospinalis, wirkt, und haben dann weitere Fragenkomplexe in Angriff genommen, die sich bei unseren Untersuchungen ergaben.

Über die Einwirkung der Ultraviolettbestrahlung auf Antigene und Antikörper haben *Doerr* und *Moldavan*¹ Untersuchungen angestellt. Sie wiesen die Zerstörung spezifischer Serumeigenschaften nach an dem Fehlen der anaphylaktischen Reaktion, wenn das bestrahlte Serum einem anaphylaktisch gemachten Kaninchen eingespritzt wurde. Außerdem konnten die Autoren feststellen, daß die Eiweiße des Serums zu einer irreversibel koagulierten Modifikation denaturiert wurden.

Stiner und *Abelin*² fanden, daß der hämolytische Amboceptor im Serum durch die Bestrahlung zerstört werden konnte. Je höher der Amboceptor verdünnt war, desto rascher war er zerstörbar. Auch Normalamboceptor und die für die Syphilis charakteristischen Reaktionskörper wurden als zerstörbar nachgewiesen. Die für die Zerstörung dieser spezifischen Körper nötige Zeit war nicht gesetzmäßig bestimmbar.

*Scaffidi*³ fand, daß die Ultraviolettbestrahlung Komplement zu zerstören vermochte, daß aber der Amboceptor erst bei einer Verdünnung 1:10 zerstört werden konnte. Auch lang dauernde Bestrahlungen konnten reinem Amboceptor seine Wirksamkeit nicht rauben.

Friedberger und *Scimone* ⁴ setzten Versuche von *Ali Tewfik Schucha* fort. Sie fanden entsprechend den früheren Erfahrungen, daß die spezifischen immunbiologischen Eigenschaften des Serums durch Bestrahlung mit Ultraviolettlicht zum Verschwinden gebracht werden konnten. Wassermannpositive Seren wurden negativ, wassermannnegative blieben negativ, Ambocceptor und Komplement konnten, letzteres viel schneller, zerstört werden.

In der letztthin erschienenen Arbeit von *Brann* ⁵ finden sich die Resultate der früheren Untersuchungen im wesentlichen bestätigt. Es gelang aber bei seinen Versuchen nicht, wassermannpositive Seren zu beeinflussen, nur in einem Falle wurde die Wa.R. schwächer. Die Erklärung dieser Abweichung erblicken wir in dem sehr geringen Fokus Oberflächenabstand ($\frac{1}{2}$ —1 cm). Bei solcher Bestrahlungsintensität bewirkt die Veränderung des Serumeiweißes eine Strahlenundurchlässigkeit der obersten Schichten, die damit eine den Rest schützende Decke bilden, bevor eine nennenswerte Beeinflussung der Luesreagine eintreten konnte.

Wir wählten für unsere Versuche in der Hauptsache Liquor, da in diesem, im Gegensatz zum Serum, die immunbiologischen und auch die chemischen Eigenschaften relativ weitgehend unabhängiger sind von kurz dauernden interkurrenten Einwirkungen. Wir haben außerdem im Liquor eine Flüssigkeit, die nur geringe Eiweißmengen enthält. Nach *Spiegel-Adolf* ⁶ verringert die Ultraviolettbestrahlung der Eiweißkörper deren Strahlendurchlässigkeit erheblich. Naturgemäß muß ein unverdünntes Serum, eine relativ hochprozentige Eiweißlösung, viel schneller strahlenundurchlässig werden als der Liquor. Außerdem konnten wir aber für unsere weiteren Versuche die *Kafkasche* ⁷ Methode der Eiweißrelation benutzen, die im Serum nur bei einer Verdünnung anwendbar ist, die wiederum keinen engeren Vergleich mit anderen Reaktionen gestattet. Diese Methode ist in der Hand des Geübten absolut zuverlässig. Durch Doppelbestimmungen und die immer wieder beobachtete Gleichsinnigkeit auch kleiner durch die Bestrahlung hervorgerufener Veränderungen konnte das hinlänglich bewiesen werden.

Methodik.

Unsere Methodik war die folgende:

Auf einem Dreifuß befindet sich eine Porzellanschale, in die ein kontinuierlicher Wasserstrahl aus einer Wasserleitung läuft. Das überfließende Wasser ergießt sich direkt in den Ausguß. In der Porzellanschale befinden sich, durch gewöhnliche Stativklammern gehalten, die Porzellantiegel mit der zu bestrahlenden Flüssigkeit. (Wir haben einen oder zwei Tiegel exponiert, nachdem wir uns überzeugt hatten, daß beide das volle Licht der Quecksilberlampe bekamen.) In 32, bei späteren Versuchen in 16 cm Abstand über der Flüssigkeitsoberfläche befindet sich die gewöhnliche Höhensonne Hanau, an der keine besonderen Vorrichtungen angebracht sind. Die zuerst zu besprechenden Liquorbestrahlungen, bei denen wir auch die Kolloid-

reaktionen untersuchten, sind alle in 32 cm Abstand vorgenommen worden. Die Temperatur der bestrahlten Flüssigkeit überstieg niemals 18° C. Eine Verdunstung der Flüssigkeit in meßbarem Grade kam nicht in Frage. Wir haben die ungefähr notwendige Bestrahlungsdauer zur Erreichung deutlicher Veränderungen zunächst damit gesucht, daß wir von einer größeren Menge eines Liquors nach 1, 2, 3, 4, 5 und 6 Stunden entnommene Proben untersuchten. Dann haben wir frühestens nach 20 Minuten und von 5 zu 5 Minuten Abstand die Proben bei Kurzbestrahlungen untersucht, um den Mindestgrad der Bestrahlungsdosis zu finden, die wichtige Eigenschaften zu zerstören vermochte. Die serologischen Veränderungen konnten immer schon nach höchstens einer Stunde nachgewiesen werden, die Veränderungen der Eiweißkörper wurden sehr deutlich erst nach zweistündiger Bestrahlung. In den Tabellen ist Bestrahlungsdauer und Fokus-Oberflächenabstand (im folgenden einfach mit Bestrahlungsabstand oder Abstand bezeichnet) jeweils angegeben.

Wa.R.

Ihren Ausgang nahmen die Versuche von der *Beeinflussung der Wa.R.* durch die Bestrahlung. Die Untersuchung der bei einem fünfstündigen Vorversuch in je einstündigem Abstand entnommenen Liquorproben ergab übereinstimmend mit späteren Versuchen, daß auch ein stark wassermannpositiver Liquor schon nach einstündiger Bestrahlung wassermannnegativ geworden war. Im inaktiven Liquor war die Wa.R. bereits, wie sich aus der Tabelle entnehmen läßt, nach noch kürzerer Bestrahlungsdauer negativ als im aktiven (Tabelle 1).

Tabelle 1. *Tabelle der Wa.R. im Liquor vor und nach der Bestrahlung.*

| Prot. Nr. | Diagnose | Bestrahlung | | Wa.R. aktiv | | | Wa.R. inaktiv | | |
|--------------|--------------------------|-------------|---|---------------------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------------|
| | | Abstand | Dauer | 0,2 | 0,5 | 1,0 | 0,2 | 0,5 | 1,0 |
| 1 | P. P. unbeh. | 32 cm | unbestr. 20 Min. 40 „ 60 „ | ++++ | ++++ | ++++ ++++ ++++ Ø | ++++ | ++++ | ++++ Ø Ø Ø |
| 2 | P. P. unbeh. | 32 cm | unbestr. 35 Min. 40 „ 45 „ 50 „ 55 „ | ((+)) Ø Ø Ø Ø | + Ø Ø Ø Ø | ++++ + Ø Ø Ø Ø | Ø Ø Ø Ø Ø | Ø Ø Ø Ø Ø | ++++ Ø Ø Ø Ø Ø |
| 8 | P. P. mehr- fach beh. | 32 cm | unbestr. 60 Min. | ++++ Ø | ++++ +++ | ++++ +++ | ++++ Ø | ++++ Ø | ++++ Ø |
| 9 | Taboparal. behandelt | 32 cm | unbestr. 30 Min. 60 „ | ++ Ø Ø | ++++ (+) Ø | ++++ +++ Ø | Ø Ø Ø | +++ Ø Ø | ++++ Ø Ø |

Diese Tabelle zeigt, daß auch bei minder intensiver Strahleneinwirkung, als sie *Friedberger* und *Scimone*⁴ verwandt haben — die Autoren

bestrahlten in 7 cm Abstand —, in dem eiweißarmen Liquor die Wa.R. verloren geht.

Von dem Ergebnis, daß die Wa.R. des Liquors in einstündiger Bestrahlung bei 32 cm Abstand negativ wurde, machten einzelne Liquores eine Ausnahme, die nach Bestrahlung nur eine schwächer positive Wa.R. aufwiesen als nativ. Unter den stark positiven, nach 1 Stunde negativen Liquores fanden wir weiterhin bei unseren ersten Versuchen, bei welchen wir von jedem Liquor Proben in Abständen von 5—10 Minuten der Weiterbestrahlung entzogen und nach *Wassermann* untersuchten, daß sie nicht in ein und derselben Zeit, sondern wechselnd in 30, 40 und 50 Minuten negativ geworden waren. Die Geschwindigkeit des Negativwerdens verhält sich hierbei offenbar immer reziprok zum Grade des positiven Ausfalles der Wa.R. im nativen Liquor. Wir müssen hierbei bedenken, daß die bei der Wa.R. im Liquor übliche Auswertungsmethode „nach oben“ zwar den klinischen Forderungen durchaus genügt, daß aber nur in besonderen Fällen „nach unten“ titriert, d. h. die geringste Liquormenge festgestellt wird, die noch imstande ist, in Anwesenheit des Extraktes das Komplement des hämolytischen Systemes unwirksam zu machen. Leider standen uns bei den diesbezüglich beabsichtigten Versuchen keine geeigneten Liquores von so starkem Reaktionsausfall zur Verfügung, daß sie einerseits bei Quantitäten von weniger als 0,2 ccm Liquor noch deutlich positiven Ausfall gezeigt hätten, andererseits nach einstündiger Bestrahlung in 32 cm Abstand noch nicht negativ gewesen wären.

Wir dürfen also aus unseren Beobachtungen schließen, daß die zum Negativwerden der Wa.R. im Liquor notwendige Bestrahlungsdosis der Menge der vorhandenen Reagine proportional ist. Dieser Gesichtspunkt findet auch auf den Normalamboceptor und das Komplement im folgenden Anwendung, deren Verhalten nunmehr besonders interessieren mußte, da es sich um konstante, von der Wa.R. unabhängige serologische Eigenschaften handelt.

Normalamboceptor und Komplement.

*Scaffidi*³ hatte bei seinen Bestrahlungsversuchen festgestellt, daß Amboceptor unverdünnt unzerstörbar ist und erst in einer Verdünnung von 1:10 zerstört werden kann. Die Versuche von *Friedberger* und *Scimone*⁴ ergaben, daß 1:100 verdünnter Antihammelblutkörperchen-Kaninchenamboceptor in der gleichen Zeit zerstört wurde wie 1:5 verdünntes Komplement. Sie wiesen bereits darauf hin, daß, abgesehen von der durch den Eiweißgehalt bedingten Strahlenundurchlässigkeit des Serums, auch der absolute Amboceptorgehalt bei der zur Vernichtung notwendigen Zeit eine Rolle spielt. Daß die Bestrahlungsdosis, die zur Unwirksammachung eines Faktors erforderlich ist, von der Stärke abhängig ist, in der er ursprünglich vorhanden war, geht auch aus unseren anderen Versuchen, z. B. über das Verhalten der Wa.R., hervor.

Will man einen Vergleich anstellen zwischen der Widerstandsfähigkeit von Amboceptor und Komplement gegenüber ultravioletten Strahlen, so muß man sich vor Augen halten, daß ein spezifischer Amboceptor vielfach wirksamer ist als das Komplement; so hat z. B. der Antihammelblutkörperchen-Kaninchenamboceptor als hämolytischer Faktor etwa den 100fachen Wert des mit ihm zur Hämolyse verwandten Komplementes. Zum Lösen von 0,25 Hammelblutaufschwemmung benutzen wir vom Komplement etwa 0,25 einer Lösung 1:10, vom Amboceptor aber die gleiche Menge einer Lösung von vielleicht 1:1000. Eine Verdünnung des Amboceptors bis zur hämolytischen Gleichwertigkeit mit unverdünntem Komplement würde die Strahlendurchlässigkeitsbedingungen so ungleich gestalten, daß wiederum ein Vergleich unmöglich wäre.

Ein Ausweg bot sich uns im normalen Amboceptor- und Komplementgehalt des Menschenserums. Mit beiden wird ungefähr der gleiche Grad von Hämolyse erzielt. Wir bestrahlten die Seren wiederum zuerst in 32, dann in 16 cm Abstand und untersuchten sie aktiv auf Komplement, inaktiv auf Normalamboceptor (Tabelle 2 und Abb. 1).

Tabelle 2. Tabellen der Komplement- und Normalamboceptorreaktionen und deren Durchschnittswerte.

| Normalamboceptor. | | | | | | | | | | | |
|-------------------|--------------------|-----|-----|------|-------|------|--------------------------------|-----|------|-------|------|
| Prot. Nr. | Hämolyse nativ bei | | | | | | 120 Min. in 32 cm Abst. bestr. | | | | |
| | Serummenge | 0,2 | 0,1 | 0,05 | 0,025 | 0,01 | 0,2 | 0,1 | 0,05 | 0,025 | 0,01 |
| 8 | | 6 | 6 | 5 | 4 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| 19 | | 4 | 4 | 3—4 | 2—3 | 2—3 | 120 Min. in 16 cm Abst. bestr. | | | | |
| | | | | | | | 0—1 | 1 | 1—2 | 1—2 | 2 |

| Komplement. | | | | | | | | | | | |
|-------------|--------------------|-----|-----|------|-------|------|--------------------------------|-----|------|-------|------|
| Prot. Nr. | Hämolyse nativ bei | | | | | | 120 Min. in 32 cm Abst. bestr. | | | | |
| | Serummenge | 0,2 | 0,1 | 0,05 | 0,025 | 0,01 | 0,2 | 0,1 | 0,05 | 0,025 | 0,01 |
| 8 | | 4 | 3—4 | 2—3 | 2 | 1 | Sp. | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 19 | | 4 | 3 | 2—3 | 2—3 | 2 | 120 Min. in 16 cm Abst. bestr. | | | | |
| | | | | | | | 0—1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

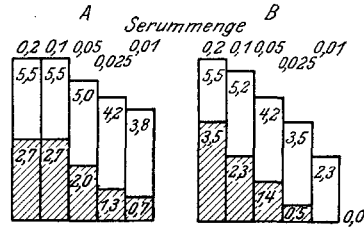


Abb. 1. Durchschnittswerte aus 6 nativ und nach 2stündiger Bestrahlung in 16 cm Abstand untersuchten Seren. Ganze Säulen = nativ. Schraffierte Säulen = bestrahlt.

Diese Ergebnisse unserer Versuche lassen erkennen, daß der Normalamboceptor tatsächlich den ultravioletten Strahlen gegenüber nicht resistenter ist als das Komplement.

Hämolysinreaktion.

In einer Reihe von Liquores haben wir ferner die Hämolysinreaktion angestellt, die lediglich ein Test ist für in den Liquor gelangten Normalamboceptor, und feststellen können, daß unter der Einwirkung der Bestrahlung diese Reaktion eine Abschwächung erfährt. Ganz negativ allerdings wurde die Hämolysinreaktion nur einmal. Ist aber erst die Hämolysinreaktion positiv, dann sind vielleicht die kolloidalen und immunbiologischen Verhältnisse des Liquors schon wieder ganz anders und nicht mehr ohne Einschränkung mit denen anderer Liquores zu vergleichen (Tabelle 3 und Abb. 2).



Abb. 2. Durchschnittsresultat. Ganze Säule: Hämolysen der nativen Ligu., schraffierte Säule: Hämolysen der bestr. Ligu.

Tabelle 3. Tabelle und Durchschnittsergebnis der Hämolysinreaktion. Hämolysinreaktionen.

| Prot. Nr. | Diagnose | Wa.R. nativ | Hämolysen | |
|-----------|----------|-------------|-------------|-----------|
| | | | unbestrahlt | bestrahlt |
| 12 | P. P. | ++++ | 3 | 1—2 |
| 13 | P. P. | ++++ | 5 | Ø |
| 15 | P. P. | ++++ | 5—6 | 2 |
| 16 | P. P. | ++++ | 4 | 2 |
| 33 | P. P. | ++++ | 2—3 | 1—2 |

Eiweißrelation im Liquor.

Da die biologisch charakterisierten Körper, von denen oben gesprochen wurde, Beziehungen zu den Eiweißkörpern haben, was besonders bei der Syphilis deutlich ist, haben wir uns aus diesen und anderen Gründen auch mit den Eiweißfraktionen und den zu ihnen in Beziehung stehenden Reaktionen beschäftigt. Unter den Bestrahlungsbedingungen, unter welchen in der weitaus größten Zahl der Fälle die Wa.R. im Liquor negativ wurde und mit den Kolloidreaktionen die unten zu besprechenden Veränderungen vor sich gingen, vollzogen sich nämlich auch in den Eiweißverhältnissen Wandlungen. Zur Veranschaulichung mögen folgende Beispiele von einstündig in 32 cm Abstand bestrahlten Liquores dienen (Tabelle 4 und Abb. 3).

Tabelle 4. Eiweißrelation der 60 Minuten in 32 cm Abstand bestrahlten Liquores.

| Prot. Nr. u. Diagn. | Wa.R. | | | Gesamt- eiweiß | Glob. | Album. | Eiweiß- Quot. |
|-------------------------|-------|--------|-------------|-------------------|-------|--------|------------------|
| | nativ | bestr. | | | | | |
| 1. P. P. unbehandelt | ++++ | Ø | unbestrahlt | 3,1 | 1,9 | 1,2 | 1,57 |
| | | | bestrahlt | 2,95 | 2,8 | 0,15 | 1,86 |
| 3. P. P. behandelt | Ø | Ø | unbestrahlt | 2,0 | 0,8 | 1,2 | 0,77 |
| | | | bestrahlt | 1,2 | 1,0 | 0,2 | 5,0 |
| 9. P. P. behandelt | ++++ | Ø | unbestrahlt | 2,2 | 1,75 | 0,45 | 3,88 |
| | | | bestrahlt | 2,2 | 2,1 | 0,1 | 21,0 |
| 10. P. P. behandelt | ++ | Ø | unbestrahlt | 2,0 | 0,8 | 1,2 | 0,66 |
| | | | bestrahlt | 1,8 | 1,4 | 0,4 | 3,5 |

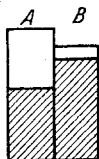


Abb. 3. Durchschnittsergebnis.

| | | |
|------------------------------|--------------|------------|
| | A = unbestr. | B = bestr. |
| Ganze Säule = Ges. Eiw. | 2,33 | 2,06 |
| Schraffiertes Feld = Globul. | 1,31 | 1,82 |
| Weißes Feld = Album. | 1,02 | 0,23 |

Während eine wesentliche Verminderung des Gesamteiweißes hier nur in einem Falle, einer wassermannegativen, alten, behandelten P. P., eintrat, zeigen alle übereinstimmend eine Zunahme der Globuline auf Kosten der Albumine. Unter Globulinen verstehen wir im Rahmen unserer Ausführungen den bei Ammonsulfathalbsättigung ausfallenden Eiweißanteil. Durch intensivere Bestrahlung mit auf 16 cm reduziertem Lampenabstand und verlängerter Expositionsdauer wurde dieser Vorgang weiter verfolgt (Tabelle 5 und Abb. 4).

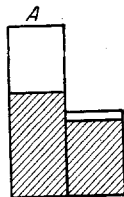


Abb. 4. Durchschnittsergebnis.

| | | |
|------------------------------|--------------|------------|
| | A = unbestr. | B = bestr. |
| Ganze Säule = Ges. Eiw. | 3,0 | 1,32 |
| Schraffiertes Feld = Globul. | 1,7 | 1,3 |
| Weißes Feld = Album. | 1,3 | 0,02 |

Tabelle 5. *Eiweißrelation der in 16 cm Abstand bestrahlten Liquores.*

| Prot. Nr. u. Diagn. | Wa.R. nativ | | Ge- samt- eiweiß | Glob. | Eu- glob. | Alb. | Eiweiß- Quot. |
|------------------------|----------------|--------------------|------------------------|-------|--------------|------|------------------|
| 17. P. P. | ++++ | unbestrahlt | 5,4 | 3,5 | 2,0 | 2,0 | 1,84 |
| | | 160 Min. bestrahlt | 3,1 | 3,1 | 3,1 | Ø | unendl. |
| 18. P. P. | ++++ | unbestrahlt | 2,0 | 1,8 | — | 0,2 | 9,0 |
| | | 160 Min. bestrahlt | 0,7 | 0,7 | — | Ø | unendl. |
| 19. Nicht organisch | Ø | unbestrahlt | 0,9 | 0,4 | — | 0,5 | 0,8 |
| | | 160 Min. bestrahlt | 0,3 | 0,3 | — | Ø | unendl. |
| 20. Tumor cerebr. | Ø | unbestrahlt | 3,8 | 1,9 | 0,4 | 2,0 | 0,9 |
| | | 120 Min. bestrahlt | 1,6 | 1,6 | 1,6 | Ø | unendl. |
| 22. P. P. | ++++ | unbestrahlt | 2,05 | 0,85 | 0,15 | 1,2 | 0,7 |
| | | 120 Min. bestrahlt | 0,8 | 0,8 | 0,8 | — | unendl. |
| 23. P. P. | ++++ | unbestrahlt | 3,0 | 2,0 | 1,0 | 1,0 | 2,0 |
| | | 120 Min. bestrahlt | 1,95 | 1,8 | 1,6 | 0,15 | 12,0 |
| 29. P. P. | ++++ | unbestrahlt | 3,2 | 1,95 | — | 1,25 | 1,6 |
| | | 120 Min. bestrahlt | 0,7 | 0,7 | — | Ø | unendl. |
| 31. Nicht organisch | Ø | unbestrahlt | 2,05 | 0,5 | — | 1,55 | 0,32 |
| | | 120 Min. bestrahlt | 1,0 | 1,0 | — | Ø | unendl. |

Farb- und Geruchveränderung.

Unter diesen Liquores befinden sich neben solchen von progressiven Paralyse einige von anderen organischen Krankheiten des Zentralnervensystems sowie von Fällen, die klinisch und serologisch keinen organischen Befund aufwiesen. Daß die intensive Bestrahlung eine Veränderung wahrscheinlich der Eiweißkörper setzt, ließ sich bei allen Liquores schon an Geruch und Farbe nach beendeter Exposition feststellen. Sie hatten einen leimartigen Geruch angenommen, der übrigens den unverdünnt bestrahlten Seren in vielfach stärkerem Maße eigen war, und waren, vorher farblos, mehr oder minder gelbbraun gefärbt. Der Grad dieser Veränderungen richtete sich, abgesehen von der Bestrahlungsdauer und der bestrahlten Liquormenge, nach der Eiweißmenge, die im nativen Liquor festgestellt worden war; in geringerem Maße zeigten sich aber auch bei den normalen Liquores diese Veränderungen. Bei allen stark bestrahlten Liquores findet sich nun, einerlei, welcher Herkunft sie sind, eine ausgesprochene Verringerung der durch Esbachreagens nachweisbaren Gesamteiweißmenge. Erheblich deutlicher ist aber jetzt auch die Veränderung des Eiweißquotienten. In den meisten Fällen kann durch Ammonsulfathalbsättigung bereits das gesamte noch vorhandene Eiweiß nachgewiesen werden, in einer Reihe von Fällen sogar schon durch Ammonsulfatdrittelsättigung. Die sich hieraus

ergebende Folgerung, daß durch die Ultraviolettbestrahlung das Eiweiß restlos in eine leichter fällbare Form übergeführt werden kann, ließ sich auch dadurch erhärten, daß in dem nach der Ammonsulfathalbsättigung überstehenden Teil des bestrahlten Liquors keine Albumine mehr nachweisbar waren.

Dem so durch genügend lange Bestrahlung völlig mit Ammonsulfathalbsättigung fällbaren Eiweiß fehlen wesentliche Eigenschaften echter Globuline, wie wir unten noch näher ausführen werden.

Eiweißrelation im Serum.

Die Untersuchung der Eiweißkörper im Serum vor und nach Ultraviolettbestrahlung ergab mit den obigen übereinstimmende Resultate, die aus den Beispielen in der beigefügten Tabelle ersichtlich sind und weiterer Besprechung nicht bedürfen (Tabelle 6 und Abb. 5).

Tabelle 6. *Alle Seren wassermannnegativ. Bestrahlungsabstand 16 cm.*

| Prot. Nr. | | Gesamt-eiweiß | Glob. | Euglob. | Album. | Eiweiß-Quot. |
|-----------|--------------------|---------------|-------|---------|--------|--------------|
| 9 | unbestrahlt | 2,0 | 0,3 | 0,5 | 1,7 | 0,2 |
| | 120 Min. bestrahlt | 0,4 | 0,4 | 0,4 | Ø | unendl. |
| 10 | unbestrahlt | 2,0 | 0,7 | Sp. | 1,3 | 0,45 |
| | 120 Min. bestrahlt | 0,3 | 0,3 | 0,3 | Ø | unendl. |
| 11 | unbestrahlt | 2,0 | 0,8 | 0,05 | 1,2 | 0,667 |
| | 120 Min. bestrahlt | 0,4 | 0,5 | 0,5 | Ø | unendl. |
| 12 | unbestrahlt | 2,1 | 1,0 | — | 1,1 | 0,9 |
| | 120 Min. bestrahlt | 0,7 | 0,7 | | Ø | unendl. |

A

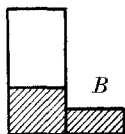


Abb. 5. Durchschnittsresultat von 6 1/150 verdünnten, in 16 cm Abstand 120 Min. bestrahlten Seren.

| | | |
|------------------------------|--------------|-------------|
| | A = unbestr. | B. = bestr. |
| Ganze Säule = Ges. Eiw. | 2,3 | 0,4 |
| Schraffiertes Feld = Globul. | 0,73 | 0,47 |
| Weißes Feld = Album. | 1,3 | Ø |

Wir verdünnten das Serum vor der Bestrahlung mit physiologischer Kochsalzlösung 1 : 150, um es für die Eiweißrelation benutzbar zu machen. Die Richtigkeit der gewonnenen Resultate wird, soweit bei den verschiedenen Untersuchungsbedingungen möglich, bestätigt durch die an

sich für unsere Vergleichszwecke weniger brauchbare Refraktions- und Viscositätsbestimmung (Tabelle 7).

Tabelle 7. *Beispiele.*

| Prot. Nr. | | Refraktion | Viscosität | Viscositäts- faktor | Eiweiß- Quot. |
|--------------|-------------|------------|------------|------------------------|------------------|
| 1 | unbestrahlt | 59,25 | 1,7 | 0,918 | 28/72 |
| | bestrahlt | 59,0 | 1,9 | 1,03 | 64/36 |
| 2 | unbestrahlt | 63,0 | 1,85 | 0,935 | 36/64 |
| | bestrahlt | 68,0 | 2,2 | 0,981 | 59/61 |

Überblickt man die beiden Tabellen der Eiweißverhältnisse im Serum vor und nach Bestrahlung, die in der einen Tabelle durch Untersuchung der Eiweißrelation, in der anderen durch die Refraktions- und Viscositätsbestimmung nach *Rohrer* festgestellt wurden, so fällt sofort auf, daß die Refraktion nicht abnimmt, wie man das bei einer Zerstörung des Eiweißes annehmen mußte, sondern im Gegenteil zunimmt, während bei der Tabelle betreffs Eiweißrelation eine deutliche Abnahme des Gesamteiweißes zu konstatieren ist. Dieser Widerspruch besteht aber nur scheinbar. In Wirklichkeit handelt es sich um zwei ganz verschiedene Flüssigkeiten, die auf die Bestrahlung auch ganz unterschiedlich reagieren. Unverdünntes Serum ist so eiweißreich, daß die an anderer Stelle besprochene Unwirksammachung der Ultraviolettstrahlen durch das sich verändernde Serum sehr bald einsetzt. Es wird kein Eiweiß zerstört, es wird nur viel oder alles Eiweiß in eine globulinartige Form überführt. Der einwandfreie Ausdruck dafür ist die Zunahme der Viscosität und der Refraktion. Der nach *Rohrer* berechnete Eiweißquotient wird entsprechend größer.

Das 1 : 150 verdünnte Serum ist eine dünne eiweißhaltige Flüssigkeit, in die die Ultraviolettstrahlen auch nach längerer Bestrahlungsdauer noch ungehinderten Eintritt haben. Es kann also die eiweißzerstörende Kraft ungehindert wirken. Folgerichtig muß auch der Eiweißgehalt abnehmen nach den schon erörterten Bedingungen.

Reststickstoff.

Ein weiterer Ausdruck für die Tatsache, daß die im bestrahlten Liquor oder im Serum noch vorhandenen Eiweiße sicher denaturiert sind, ergibt sich daraus, daß häufig das Volumen des Globulins, ausgedrückt in Teilstreichen, größer ist, als jenes des Gesamteiweißes. Diese Eiweißkörper, die schon bei der ersten Esbachfällung vielleicht eine im Volumen ganz andere Fällung ergeben als die unbestrahlten, lösen sich schlecht in Wasser, wenn sie durch Ammonsulfathalbsättigung ausgesalzen waren.

Die erneute Fällung mittels Esbachlösung macht einen Niederschlag, der in den meisten Fällen voluminöser ist als der aus dem gesamten Liquor bzw. verdünnten Serum gefällte. In dem Durchschnittsresultat der Globulinmengen aus allen verdünnt bestrahlten Seren (0,47) zeigt sich das sehr deutlich (s. Abb. 5). Die gleiche Unstimmigkeit zwischen tatsächlich zerstörtem Eiweiß und Eiweißrelation konnte auch durch Reststickstoffbestimmungen vor und nach der Bestrahlung nachgewiesen werden. Wir fanden nämlich fast niemals eine Übereinstimmung zwischen dem Maß des durch die Bestrahlung zerstörten Eiweißes in Teilstreichen und der Zunahme an Stickstoff. *Kafka* und *Samson*⁸ hatten gefunden, daß ein Teilstrich der Zentrifugieröhrchen 24 mg-% Eiweiß entspricht, d. h. 3,8 mg-% Stickstoff (Eiweißmenge dividiert durch 6,25). Wir fanden sowohl Stickstoffwerte, die einer größeren, als auch solche, die einer geringeren Abnahme von Eiweiß entsprachen. Das beweist, daß wir die Zahl für den Eiweißniederschlag nach der Bestrahlung nicht ohne Einschränkung quantitativ verwerten dürfen. Mag der Niederschlag des bestrahlten Eiweißes voluminöser sein oder weniger voluminös als der des unbestrahlten, so dürfen wir doch aus der absoluten Gleichsinnigkeit der Befunde und aus der Tatsache, daß wir bei Intensivbestrahlungen gelegentlich das Eiweiß fast vollkommen zum Verschwinden bringen konnten, den Schluß ziehen, daß eine Verminderung des Eiweißes in den niedrigeren Zahlen zum Ausdruck kommt. Sicher ist auch, daß sich die Zerstörung von Eiweiß an der Zunahme des Reststickstoffes zeigen läßt (s. Tabelle 8).

Tabelle 8.

| Liqu. Nr. | Ges. E. | Rest.-N | Istzunahme | Sollzunahme |
|-----------|-----------------------------|----------------|------------|-------------|
| 32 | nativ 1,1 bestrahlt 0,2 | 23,62 34,20 | 10,58 | 3,37 |
| 29 | nativ 3,2 bestrahlt 0,7 | 13,05 21,38 | 8,33 | 4,2 |
| 39 | nativ 1,0 bestrahlt 0,25 | 11,1 12,8 | 1,7 | 2,85 |
| Ser. Nr. | | | | |
| 13 | nativ 2,0 bestrahlt 0,4 | 0,0912 4,38 | 4,29 | 6,00 |
| 14 | nativ 2,1 bestrahlt 0,3 | 0,261 4,46 | 4,2 | 6,75 |

Interferometerwerte.

Daß durch die Bestrahlung irgendwelche Körper zerstört werden und dabei in eine größere Anzahl von „Trümmern“ zerfallen, ließ sich außerdem durch interferometrische Messungen zeigen. Bestrahlter Liquor hat einen höheren Interferometerwert als unbestrahlter, d. h. die Zahl seiner Tyndalllicht beugenden Teilchen ist größer geworden (Tabelle 9).

Tabelle 9. *Abhängigkeit des Interferometerwerts bestrahlter Liquores von der Bestrahlungsdauer.*

| Dauer | Me. P. P. | Ge. Epi. | Li. P. P. | Bemerkungen |
|------------|-----------|----------|-----------|---|
| Unbestr. | 1444 | 1462 | 1424 | Me. wurde bei 32 cm Abstand bestrahlt. Die beiden anderen Liquores in 16 cm Abstand |
| 25 Minuten | 1457 | 1470 | 1457 | |
| 50 „ | 1473 | 1474 | 1458 | |
| 75 „ | 1477 | 1486 | 1463 | |
| 100 „ | 1477 | 1495 | 1518 | |
| 125 „ | 1510 | | | |

Aus Tabelle 9 ergibt sich auch, daß bei wenig intensiver Bestrahlung nach langer Dauer der Einwirkung ein größerer Stillstand der Zerstörung eintritt. Im Falle Me. ist bereits nach 50 Minuten die Etappe erreicht, die erst nach über 100 Minuten wieder überschritten wird. Dies Phänomen erklärt sich wahrscheinlich, wie auch die anderen früher beobachteten Resultate, aus der durch die Bestrahlung hervorgerufenen Undurchlässigkeit der Eiweißkörper für weiteres Ultraviolettlicht. Diese Undurchlässigkeit hält so lange an, bis gewissermaßen der Wall durchbrochen ist, weil auch die veränderten Eiweißkörper durch intensive Einwirkung doch noch zerstört werden.

Die zuerst von *Mona Spiegel-Adolf* festgestellte Erscheinung, daß Ultraviolettbestrahlung die Durchlässigkeit der Flüssigkeit für Lichtstrahlen herabsetzt, haben wir auch gefunden und ja auch schon verschiedentlich zur Erklärung von Einzelheiten herangezogen. Wir schlossen nun aber aus der Tatsache hauptsächlich der ständigen Steigerung der Interferometerwerte durch fortgesetzte Bestrahlung, daß die Eiweiße, die zerstört wurden, auch keinen Strahlenschutz mehr zu bieten vermochten. Wir haben dies bestätigt durch Photographie der bestrahlten Flüssigkeiten. Die Abb. 6 zeigt folgendes: Die Photographie beginnt rechts mit dem angekreuzten Röhrchen, das eine Serumlösung enthält, die unbestrahlt geblieben ist. Die Verringerung der Strahldurchlässigkeit ist deutlich an der bis ins 4. Röhrchen gleichmäßig zunehmenden Verdunkelung zu erkennen. Im 5. Röhrchen ist aber bereits bemerkbar, daß die Lichtabschwächung nicht mehr zunimmt. Im 6. Röhrchen ist zwar noch nicht die Helligkeit wieder erreicht, die

das 1. Röhrchen aufzuweisen hatte, aber die Aufhellung gegen das vorige ist deutlich. Natürlich ist die Helligkeitsabnahme bzw. -wiederzunahme nicht sehr grob nachweisbar, es gelingt auch photographisch nur mit sehr schwacher Belichtung, sie sichtbar zu machen, da es sich aber um absolut gleichweite Röhrchen handelt und da die Lichtquelle genügend weit entfernt war, um nicht durch unparallele Strahlen etwa

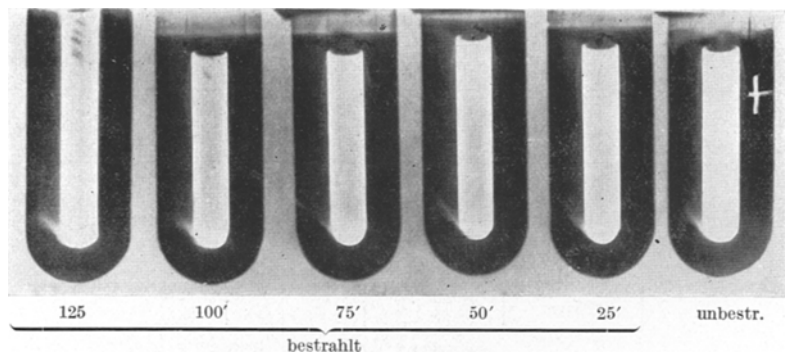


Abb. 6. Serum 1:50.

die Mitte stärker zu beleuchten als die Seiten, so kommt der Aufnahme objektiver Wert zu.

Die Frage der physikalischen Eiweißveränderungen bei Ultraviolettbestrahlung hat *Mona Spiegel-Adolf*⁶ näher behandelt. Sie untersuchte die Wiederlösbarkeit von Serumalbuminen nach Hitzefällung und fand, daß — im Gegensatz zu unbehandeltem Eiweiß — das bestrahlte nicht wieder gelöst werden konnte, nachdem es einmal hitzokoaguliert war. Das spricht dafür, daß es sich um eine tiefgreifende Veränderung handelt, die eine Verschiebung des Albumins nach den Globulinen hin auszu-drücken scheint.

Kolloidreaktionen.

Untersuchungen über die kolloidchemisch nachweisbaren Eigenschaften bestrahlter Eiweiße liegen bisher unseres Wissens noch nicht vor. Die durch die Einwirkung der ultravioletten Strahlen auf die Kolloide, in erster Linie die Eiweißkörper des Liquors bewirkten Veränderungen haben wir auch an den Reaktionen mit Mastix- und Paraffin-sol studiert. Wir wandten die Mastixreaktion *Emanuels* in der Normomastix-technik nach *Kafka* und die Paraffintechnik ebenfalls nach *Kafka* an.

Wenden wir uns zunächst den Mastixkurven bestrahlter Liquores zu (Abb. 7), verglichen mit den Kurven derselben Liquores unbestrahlt. Geringgradige Bestrahlung bewirkt eine Abschwächung des ursprünglich vorhandenen Kurventypus. Die Maxima sind fast alle nach rechts gerückt und fast ausnahmslos geringer. Bei diesen Kurven kann man an Typen denken, wie wir sie gelegentlich bei der Meningitis cerebro-

spinalis sehen. Das könnte bedeuten, daß die Spezifität der Paralyse-globuline, wie sie *Kafka* und *Samson*⁸ postuliert haben, verloren gegangen ist, daß lediglich noch ein fällendes Eiweiß, vielleicht vom Charakter des Serumeiweißes, übrig geblieben ist (wir dürfen uns ja wohl auf Grund vieler Untersuchungen vorstellen, daß bei der akuten Meningitis zum Teil Serumeiweiß in den Liquor übergetreten ist). Bei diesen Fällen fanden wir keine auffallenden Veränderungen der Liquoreiweiße nach Quantität und Relation. Diesem Typus der Mastixkurve (Abb. 7) entspricht nun aber eine Paraffinkurve (Abb. 8), wie wir sie eventuell einmal bei einer Paralyse finden können, wie wir sie aber aus den Mastixkurven nicht hätten folgern können. Die Maxima rücken stark nach links, in einem Falle bis ins 1. Röhrchen. Eine progrediente Wirkung in diesem Sinne durch zunehmende Bestrahlungsdauer zeigt wohl, daß diese

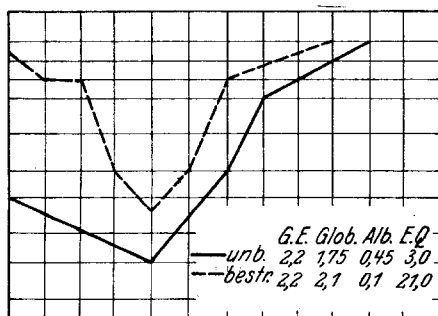


Abb. 7.

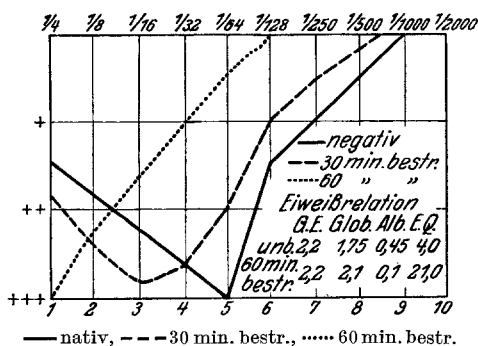


Abb. 8.

Befunde nicht zufällig sind. Ganz andere Befunde ergaben sich, wenn die Bestrahlung eine Verminderung des Gesamteiweißes gesetzt hatte. Dann sind die Mastixkurven verengt (Abb. 9), der Beginn der Fällungswirkung liegt bei höheren Verdünnungen fast unmittelbar neben dem Maximum der Fällungswirkung. Maximale Fällung findet sich nur in einem oder zwei Röhrchen bei den Verdünnungen 1:16 oder 1:32, danach tritt wieder fast vollkommener Kolloidschutz ein. Die mit diesen Liquores angestellten Paraffinreaktionen ergaben ein anderes Bild (Abb. 10). Die Fällungswirkung ist fast ganz oder ganz aufgehoben. Die Maxima liegen bei (+) oder +. Wir nahmen an, daß es sich bei diesen Liquores um solche handeln müßte, die aus irgendeinem noch nicht erklärbaren Grunde besser auf die Bestrahlung reagierten, als die anderen gleich lang bestrahlten, bei denen die oben beschriebenen Wirkungen resultierten. Wir versuchten diese individuelle Wirkung in der Weise zu typisieren, daß wir eine Strahlendosis anwandten, die uns auf jeden Fall eine partielle Zerstörung von Eiweiß sicherte. Wir fanden denn auch, daß bei Intensivbestrahlung, wenn reichlich Eiweiß zerstört war, der zweite Typus der Mastix- und der Paraffinkurven resultierte.

Dürfen wir annehmen, daß elektiv das Albumin aus den Lösungen (Entsprechendes fanden wir ja außer im Liquor auch im Blut) heraus zerstört wurde, oder müssen wir vielmehr annehmen, daß das gesamte Eiweiß, das noch übrig geblieben war, einen neuen Charakter angenommen hat? Was wir als „Globulin“ haben fällen können, erwies sich als schlecht wieder auflösbar, das Gelöste blieb trüb. Dieses Eiweiß, das fast völlig durch Ammonsulfathalbsättigung, vielfach schon durch Ammonsulfatdrittelsättigung ausgesalzen werden konnte, machte ganz atypische Kurven oder reagierte, trotzdem es dem stark fällenden Globulin entstammte, überhaupt nicht. Es müssen also hier andere Körper entstanden sein, die zwar auch mit Ammonsulfat aussalzbar sind, die aber in anderen Beziehungen keine echten Globuline sein können.

Wenn wir aus den Erfahrungen von *Kafka* und *Samson*¹² schließen durften, daß die Schutzwirkung des Eiweißes in den ersten Mastix-

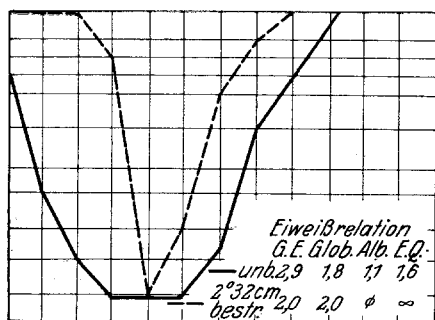


Abb. 9.

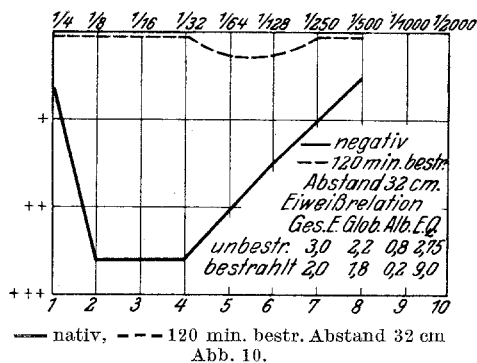


Abb. 10.

röhrchen einem hohen Gehalt an Albumin entspräche, dann würden wenigstens die Kurven mehr meningitischen Charakter haben, also deutlichere, wenn auch unvollständige Ausflockung in den höheren Verdünnungen ergeben. Aber wir finden ja, wollen wir uns nach der Aussalzbarekeit richten, daß das gesamte noch vorhandene Eiweiß Globulin geworden ist. Alles in allem erhellt unseres Erachtens, daß die Ultraviolettbestrahlung die Eiweißkörper der bestrahlten Lösungen erheblich verändert. Es wird erstens Eiweiß zerstört (der Esbachniederschlag wird geringer, der Reststickstoff vermehrt sich), zweitens wird das noch vorhandene Eiweiß in eine Modifikation übergeführt, die keine Ähnlichkeit mehr mit nativem Eiweiß hat, was wir aus der Gestalt der Mastixkurven und anderen Umständen glauben schließen zu müssen. Es muß hier noch einmal betont werden, daß die Beeinflußbarkeit der Wa. R. nicht parallel geht einer Zerstörung von Eiweiß. Wir fanden völliges Negativwerden der Wa. R. bei Erhaltenbleiben des Gesamteiweißes, genau ausgedrückt zu einem Zeitpunkt, wo eine Verminderung des Gesamteiweißes noch nicht nachweisbar war.

Zusammenfassung.

1. Die Körper, die die Wassermannsche Reaktion in einem Liquor bedingen, werden geschwächt, wenn der Liquor ultravioletten Strahlen ausgesetzt wird. Die Wa.R. wird in den meisten Fällen negativ. Die Bestrahlungsdauer, innerhalb welcher eine positive Wa.R. im Liquor negativ wird, ist im Einzelfall verschieden.

2. Komplement und Normalamboceptor in Serum, im Liquor eventuell vorhandener Normalamboceptor werden durch Ultraviolettbestrahlung geschwächt.

3. Die Zerstörung der Luesreagine geht weder zeitlich noch quantitativ mit einer Zerstörung oder Veränderung der Eiweißkörper parallel.

4. Die Eiweißkörper des Liquors sowie auch des Serums werden durch Bestrahlung zunächst in eine leicht aussalzbare Modifikation übergeführt. Weitere Bestrahlung zerstört einen mehr oder weniger großen Anteil der Eiweißkörper; der unzerstörte Rest läßt sich durch Ammonsulfat-halbsättigung, häufig schon durch Ammonsulfatdrittelsättigung aus-salzen.

5. Die Eiweißkörper bestrahlter Liquores haben eine charakteristische kolloidchemische Veränderung erlitten, die sich aus den Kolloidreaktionen schließen läßt.

6. Daß Eiweißkörper durch die Ultraviolettbestrahlung zerstört werden, konnte nachgewiesen werden mittels der Eiweißrelation, durch Stickstoffbestimmungen vor und nach der Bestrahlung und mittels Interferometrie.

7. Subjektive Merkmale bestrahlter Liquores sind: ein leimartiger Geruch und eine gelbbraune Verfärbung der Flüssigkeit.

Literaturverzeichnis.

- ¹ Doerr u. Moldavan: Über den Einfluß ultravioletten Lichtes auf Eiweiß-antigen- und Antikörper. Wien. klin. Wschr. 1911, Nr 16. — ² Stiner u. Abelin: Einfluß des ultravioletten Lichtes auf den hämolytischen Amboceptor. Z. Immun.-forsch 1914, Nr 20, 558. — ³ Scaffidi: Biochem. Z. 69, 162. — ⁴ Friedberger u. Scimone: Zur Wirkung der ultravioletten Strahlen auf Antikörper, Antigene und auf die Komponenten der Wa.R. Z. Immun.forsch 37, 341. — ⁵ Brann: Beitrag zur Wirkung der Röntgen-, Radium-, und Ultraviolettstrahlen auf die Komponenten der Wa.R. Z. Immun.forsch 44, 127. — ⁶ Spiegel-Adolf: Eiweißveränderungen unter der Einwirkung ultravioletter Strahlen. Klin. Wschr. 1928, 1592 (s. dort weitere Literatur). — ⁷ Kafka: Die Eiweißrelation des Liquor cerebrospinalis. 1. Mitteilung Z. Neur. 106, 54 (1926). — ⁸⁻¹¹ Kafka u. Samson: 2.—5. Mitteilung. Z. Neur. 115, 85 (1928); 117, 128; 119, 154 (1929); 120, 745 (1929). — ¹² Samson: Die physikalisch-chemischen Grundlagen der Mastixreaktion. Z. exper. Med, 45, 95 (1926). — ¹³ Göbel: Einwirkung des Ultraviolettlichtes auf die Serumkolloide. Biochem. Z. 190, 95 (1927).