

(Aus der Kgl. Ung. Pázmány Péter Psychiatrisch-neurologischen Universitätsklinik zu Budapest [Vorstand: o. ö. Professor *Ladislaus Benedek*.])

Über die Bedeutung des „mittleren Feldes“ der Kolloide des Liquors.

Von
Paul Büchler.

(*Eingegangen am 26. Mai 1937.*)

Wenn eine 10 %ige alkoholische Summatra-Benzoe-Harzlösung tropfenweise dem auf 35° C aufgewärmten bidestillierten Wasser unter ständigem Schütteln zugegeben wird, entsteht ein widerstandsfähiges und haltbares Kolloid. Das auf diese Art gewonnene Kolloid bleibt in geometrisch verdünntem Liquor unausgeflockt, wenn die Cerebrospinalflüssigkeit normal ist, zeigt jedoch eine mehr oder minder intensive Ausflockung, wenn der Liquor pathologisch verändert ist. Die Herstellung des Kolloids ist außerordentlich leicht und weist auch in den Händen nicht geübter Untersucher brauchbare Resultate auf. Bei Anwendung des Benzoe-kolloids — gegenüber anderen Kolloiden — wird immer eine normale Ausflockung beobachtet, welche beim Gebrauch von 1%iger Kochsalzlösung im VII.—VIII. Röhrchen, bei Anwendung von bidestilliertem Wasser im V.—VI. Röhrchen eine Eigenausflockung zeigt. Ich muß hier betonen, daß in unserer Klinik das bidestillierte Wasser bevorzugt wird, weil dadurch die Stabilität des Kolloids gefördert und die unspezifische Ausflockungen vermieden wird. Die Benzoe-Kolloidreaktion wird in Deutschland nicht allzu oft gebraucht, in Frankreich dagegen öfter verwendet; es werden damit gute, sogar ausgezeichnete Resultate erzielt. Ich möchte noch hinzufügen, daß wir, wenn wir als Verdünnungsmedium bidestilliertes Wasser verwenden, die Rolle der krystalloiden Elemente ausschalten.

So wie bei anderen Kolloidsystemen, so sehen wir die Ausflockung bei meningealen Vorgängen rechts, hingegen bei luisch-vasculären Prozessen, Geschwüsten, bei Encephalitiden, polyinsulärer Sklerose usw. eine totale oder partielle Kolloidausflockung links. Wir können also von einer rechten oder linken Ausflockungszone sprechen. Die linke Zone wurde früher paralytische, die rechte meningeale genannt. Wir erfuhren später, daß spezifische, d. h. für gewisse Krankheitsformen charakteristische Zonen nicht existieren. Doch müssen wir zugeben, daß es einige Krankheitsformen gibt, welche vorwiegend mit gleichen Kolloidveränderungen einhergehen. So verursachen z. B. Rückenmarkkompression oder eitrige Meningitis rechts einen Ausfall, metaluische Erkrankungen werden dagegen durch solche Ausflockungen bezeichnet,

welche in der linken Zone auftreten. Zwischen dem linken und rechten Feld liegt noch eine Zone, welche wir als normales Feld ansprechen und welche dem isoelektrischen Punkt entspricht. Die Lage des isoelektrischen Punktes hängt in erster Reihe von der Zusammensetzung und der Konzentration des Liquoreiweißes ab. Wir können den isoelektrischen Punkt auch experimentell leicht ermitteln. Wenn wir jedem Röhrchen des kolloidalen Systems einen Tropfen *Merckschen Universal-Indicators* befügen, so sehen wir, daß das erste Röhrchen links blau, oder grünlich blau wird, hingegen das letzte Röhrchen intensiv rot gefärbt wird. Die Lage des isoelektrischen Punktes wird durch eine gelbliche oder ocker-gelbe Farbe bezeichnet; hier findet die Ausflockung statt. Die Ausflockung und die Farbenreaktion hängen von den p_H -Verhältnissen des Liquors ab. Der verdünnte Liquor reagiert schwach alkalisch und desto verdünnt wird, zeigt hingegen eine saure Reaktion. Ich glaube, daß sich dabei die Eiweißmolekülen strukturell verändern und daß gleichzeitig die Oberflächengröße verändert wird. Demnach wird der Ausfall der kolloidalen Reaktion durch die Molekulargröße des Liquoreiweißes sowie durch ihre Dispersionsgrade bestimmt. Nach eigenen Erfahrungen verursachen die Globuline links, die Albumine rechts eine ausgiebige Ausflockung. Von den Globulinen zeichnen sich die sog. Labilglobuline aus, deren prominenter Repräsentant das Euglobulin ist, dessen Zunehmen hauptsächlich in luischen Krankheitsformen zu beobachten ist, und bei dem Positivwerden der Wa.R. die Hauptrolle spielt.

Die Erfahrungen mit der Benzoereaktion bei 15 000 Liquores erlauben mir ein mittleres Feld anzunehmen, das ich als *Zona medialis* bezeichne und das dadurch charakterisiert wird, daß die Stabilität des Kolloids eben in diesem Felde am geringsten ist. Daher kommt es, daß Ausflockungen am leichtesten in der *Zona medialis* stattfinden. In diesem Felde ist also die Stabilität des Kolloids am geringsten, hier wirken die ausfällungsbefördernden Faktoren am intensivsten und die Wirkung der Schutzkolloide bleibt aus.

Die sog. disperse Phase des Benzoekolloids ist ziemlich widerstandsfähig und bleibt in kolloidaler Lösung, solange der Durchmesser der Kolloidpartikelchen zwischen 0,1 und 1μ mm variiert. Sie können filtriert werden und sind dialysabel. Das Kolloid wird dann ausgefällt, wenn der Durchmesser der Partikelchen auf 0,1 mm erhöht wird. In diesen Fällen fällt das hydrophile Gel des Kolloids irreversibel aus und setzt sich als kreideweißer Niederschlag am Boden des Röhrchen nieder, das Lösungsmittel bleibt hingegen oberhalb des Niederschlages als wasserklare Flüssigkeit zurück.

Wie oben erwähnt, verursachen die Labilglobuline und in erster Reihe das Euglobulin die Fällung links, hingegen die Albumine rechts. Die kleinsten Partikelchen des Benzoekolloids sind elektrisch negativ-geladen und werden von den Liquoreiweißstoffen nur dann gefällt, wenn sie eine

entgegengesetzte Ladung besitzen. Die Verminderung der Stabilität wird immer ausgeprägter, je mehr wir uns dem isoelektrischen Punkt nähern. In der Nähe des isoelektrischen Punktes verursachen schon minimale Ladungsdifferenzen vollständige Ausflockung, und zwar um so leichter, je kleiner der Durchmesser der Liquorkolloide. Krystalloide Elemente spielen in den erwähnten Vorgängen keine bedeutende Rolle. Das mittlere Feld ist eine Verlängerung der normalen Zone rechts und links. Die Ausfällung zeigt sich um so deutlicher, je mehr der Liquor verdünnt ist. Nach eigenen Untersuchungen kann ich annehmen, daß das mittlere Feld als einer der sichersten Indicatoren für die intrakranielle Liquorverdünnung zu bewerten ist. Meiner Beobachtung nach kann ich sagen, daß die Zona medialis dann am ausgedehntesten ist, wenn das Gesamteiweiß des Liquors nicht mehr als 10—12 mg-% beträgt, es kann jedoch noch beträchtlich weniger sein. Die abnorme Verdünnung des Liquors wird hauptsächlich bei jenen Krankheitsformen beobachtet, wo die sezernierende Tätigkeit des Plexus chorioideus pathologisch erhöht ist. Die pathologische Verdünnung des Liquors, die abnorme Durchlässigkeit des Plexus, die Veränderung der Hydratationsfaktoren verlaufen parallel mit der Verbreiterung der Zona medialis. Daraus folgt logischerweise, daß die Verbreiterung der Zona medialis gleichzeitig eine Verdünnung des Liquors bedeutet. Die Verdünnung bringt mit sich, daß die Liquorkolloide feiner dispergiert, d. h. zerteilt sind, wobei ihre Molekulargröße beträchtlich abnimmt.

Im Falle eines Hydrocephalus beobachten wir gewöhnlich in den V.—VIII. Röhrchen einen kompletten Ausfall, dabei finden wir noch in den IX. Röhrchen einen teilweisen Ausfall, wodurch wir eine gezackte Kurve erhalten. Es scheint uns, daß der Ausfall in der Zona medialis mit der Ausflockung proportionell einhergeht. Weitere Veränderungen in der Zona medialis beobachten wir noch beim chronischen Alkoholabusus, bei Lues latens, Ependymitis granulosa non luica, bei der Epilepsie und nicht allzu selten bei Migräne, bei einigen Cephalalgien sowie bei Encephalitiden usw. — Oft sehen wir eine Ausdehnung des medialen Bandes auch dann, wenn die Encephalographie keine wesentliche Änderung aufweist. Die Ursache muß darin gesucht werden, daß nicht jede Liquorverdünnung mit einer anatomischen Veränderung der Gehirnventrikel einhergeht. Das größte Gewicht müssen wir auf die Veränderung der Hydrogenionkonzentration des Liquors legen, die der Zusammensetzung des Liquors und dem Ausfall der Kolloidreaktionen parallelgeht. Nach meinen Erfahrungen zeigt der Liquor bei den Verdünnungen von $\frac{3}{4}$, $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{4}$ und $\frac{1}{16}$ eine basische Reaktion, gibt also mit dem *Merckschen Universalindicator* blaue oder blaugrüne Färbung. Bei diesen Verdünnungen finden wir folgende Hydrogenionkonzentrationen: 9—8,5 bis 8 und 7,5. Bei einer Verdünnung von $\frac{1}{32}$ wird der Liquor schon fast immer neutral, was einer Hydrogenionkonzentration von 7 entspricht.

Im allgemeinen gibt der Liquor noch bei einer Verdünnung von $1/64$ — $1/128$ neutrale Reaktion ($6,5$ — 6 p_H Hydrogenionkonzentrationsfaktor) mit einem rosaähnlichen Schimmer; der neutrale Liquor wird gelb verfärbt. In der Nähe des isoelektrischen Punktes wird also das System gelb verfärbt (wenn keine Albuminzunahme vorhanden ist), vom Röhrchen V an wird eine Ausflockung beobachtet und die Röhrchen werden allmählich immer rötlicher gefärbt. Wenn eine stärkere Albuminzunahme vorhanden ist, bleibt die Farbe unverändert, hingegen beobachten wir rechts eine ausgedehnte Kolloidausflockung. Wenn wir das bisher Gesagte strenger formulieren wollen, so müssen wir sagen, daß die Spinalflüssigkeit von einer Verdünnung von $1 : 256$ an aufwärts ($5,5$ — 4 p_H -Faktoren) immer saurer wird und eine Kolloidausfällung bewirkt. Beim Sinken der p_H auf $3,5$ — $3,0$ beobachten wir nicht selten, daß das mittlere Feld mit denen des rechten zusammenschmilzt, und nur die ersten vier, d. h. die linken Röhrchen bleiben unverändert.

Da im mittleren Felde eine ausgiebige Ausflockung entsteht, ist es nicht immer notwendig, daß der Liquor intrakraniell oder subarachnoideal verdünnt wird; es genügt auch eine relative Verdünnung. Darunter verstehen wir eine relative Eiweißzunahme, wodurch die Stabilität im mittleren Teil abnimmt und die Kolloide ausgeflockt werden. Dies wird bei serösen Meningitiden verwirklicht, bei welchen das Gesamteiweiß relativ niedrig bleibt und in dem medialen Felde eine ausgedehnte Ausflockung entsteht, ohne daß im rechten Felde eine bedeutende Ausflockung vor sich geht. Bei chronischen Arachnoiditiden, wo Flüssigkeitszunahme nebst Albuminzunahme vorkommt, sehen wir im allgemeinen das Zusammenschmelzen des medialen und rechten Feldes, d. h. also eine linksgeschohene meningeale Kurve. Wir können nicht verschweigen, daß bei der von Kiss inaugurierten Goldsolreaktion auch eine mittlere Zone besteht, entsprechend dem isoelektrischen Punkt; dieses Feld ist jedoch zu eng und nicht spezifisch und gibt — trotz aller Brauchbarkeit — keine Aufklärung für die Hydratationsverhältnisse des Liquors.

Die Ausflockung hängt wahrscheinlich von der Albumin-Globulinquote ab; selbstverständlich bleiben elektrische Ladung, Molekulargröße, Dispersionsgrad usw. immer nicht zu vernachlässigende Faktoren. Hier müssen wir noch von der Resistenz der liquoreigenen Kolloide sprechen, die den Ausfall der Reaktion in erster Linie beeinflussen. Zwei Decennien haben uns gelehrt, daß die Liquorglobuline eine fällende Tendenz besitzen, hingegen die Albumine — bis zu einer Konzentration — als Schutzkolloide wirken. Der pathologisch verdünnte Liquor wird durch weitere Verdünnungen labiler und flockt intensiver aus als normale Cerebrospinalflüssigkeiten. Der pathologische Liquor verliert durch Verdünnung viel leichter seine Stabilität als unter gleichen Verhältnissen der normale Liquor. Im Liquor vorkommende Globuline, wie es zuerst Samson

gezeigt hatte, haben keine gleichwertige ausflockende Fähigkeit; wie es scheint, besitzen die von Paralytikern stammenden Spinalflüssigkeiten die intensivste ausflockende Fähigkeit. Die Liquores der Paralytiker sind an Globulinen bedeutend reicher als an Albuminen, und so kommt die ausflockende Tendenz der Globuline mehr zum Vorschein, wogegen die schützende Wirkung des Albumins im Hintergrunde bleibt. Dieselbe Wirkung tritt ein, wenn die Globuline zwar nicht zunehmen, doch die Menge der Albumine sich vermindert. Die so entstandene Globulinvermehrung genügt schon, um eine linksseitige relative Flokkulation zu verursachen. In diesen Fällen verhindert die hemmende Wirkung des Albumins, daß das ganze linke Feld ausfällt, und es kommt zu einer linksseitigen partiellen Ausflockung, wie wir es bei Gehirngeschwülsten, Encephalitiden, bei multipler Sklerose usw. zu beobachten gewohnt sind. Bei chronisch vasculären Vorgängen sehen wir des öfteren die gleichen Verhältnisse, d. h. inkomplette linksseitige Ausflockungen. Ich möchte noch erwähnen, daß die Hyperglobulinose des Liquors mit Lymphocytose des Blutes und Hyperalbuminose des Liquors mit Leukozytose des Blutes einhergeht.

Die Annahme des mittleren Feldes des kolloidalen Systems erweiterte zwar unsere diagnostischen Möglichkeiten, jedoch muß ich davor ausdrücklich warnen, daß aus einigen Reaktionen klinische Diagnosen gestellt werden. Wir müssen das ganze Liquorbild — das Liquorogramm oder Liquorspektrum — im ganzen berücksichtigen und erst nach ernsten Erwägungen Schlüsse ziehen. Wir müssen klinische Erfahrungen mit jenen Tatsachen, die das Laboratorium uns liefert, vergleichen und uns auch mit bescheidenen Resultaten begnügen. Als richtig gilt es, in nicht ganz klaren Fällen die Liquoruntersuchung zu wiederholen. Wenn die Ergebnisse, welche das Laboratorium liefert, unseren Erwartungen nicht entsprechen, können die wiederholten Untersuchungen immer noch über Progression oder Heilungstendenz Aufschlüsse geben. Stark rechtsgeschobene Kurve spricht für Albuminzunahme, linksgeschobene für Labilglobuline, Ausdehnung des mittleren Feldes für absolute oder relative Abnahme der Verdünnungselemente. Dabei dürfen wir aber nicht denken, daß jede Globulinzunahme eine Ausflockung verursacht, da die sog. hochmolekularen Globuline — durch gewisse Konzentration — hemmend wirken können. Das beobachteten wir in Fällen von subtentoriellen Gehirngeschwülsten, in welchen oft eine rechtsseitige Ausflockung zustande kommt. Daß die obigen Ausführungen nicht nur von hypothetischem Wert sind, kann dadurch bewiesen werden, daß bei Verdünnung des Liquors eine linksseitige Ausflockung zustande kommt, welche im III. oder IV. Röhrchen eine komplette oder partielle Ausflockung verursacht. Die in der hinteren Schädelgrube sitzenden Gehirngeschwülste üben auf den Plexus chorioideus einen ständigen Druck aus, wodurch die meningeale Permeabilität hochgradigst erhöht wird.

Dadurch gelangen aus dem Blutserum in den Liquor beträchtliche Mengen Serum eiweiße. So ist es verständlich, daß das Gesamteiweiß bei subtentoriellen Tumoren nicht selten 1,8—3,9 mg.-% beträgt. Bei dieser beträchtlichen Menge Eiweiß sehen wir doch eine rechtsseitige Ausflockung. Das beweist, daß das Albumin gegen das Globulin eine Gegenwirkung ausübt und dadurch das ganze System ausflockt. Die hemmende Wirkung des Albumins wird bei enormen Eiweißmengen, so z. B. bei Meningitis purulenta, oft zu beobachten sein, wo Albumin über Globulin die Oberhand gewinnt und verhindert, daß eine linksseitige Ausflockung zu stande kommt.

Denselben Vorgang beobachten wir, wenn Serum verdünnt wird und damit ein kolloidales System aufgebaut wird. In diesem Falle wird die sog. Serumkurve gewonnen, welche aus der Zusammenschmelzung des mittleren und rechten Feldes entsteht. Hier äußert sich die hemmende Wirkung des Albuminkomponentes ausfallend. Bei Albuminüberschuß beobachten wir eine positive Takata-Ara-Reaktion, welche — wie bekannt — in meningealen Fällen Rosafärbung annimmt, hingegen bei luischen Erkrankungen violette Flokkulation verursacht. Dieser Reaktionstyp kann als Serumkurve angesehen werden. Wenn die Globulinvermehrung mit der Albuminvermehrung proportionell vor sich geht, dann sehen wir eine Zusammenschmelzung des linken und rechten Feldes. Öfters ist zu bemerken, daß im System die vier ersten Röhrchen vollständige Ausflockung aufweisen, die V.—VIII. Röhrchen unverändert bleiben, die weiteren rechtsseitigen Röhrchen ebenfalls Ausflockung aufweisen. Das Liquorspektrum entspricht im allgemeinen der Meningomyelitis luica. Globulin- und Albuminfaktoren stehen fast im Gleichgewicht. Wenn die Globulinvermehrung gegen die Albuminvermehrung verhältnismäßig im Hintergrund bleibt, so sehen wir rechts keine Veränderung, hingegen links einen partiellen Ausfall, etwa bei Tumoren, die mit dem Ventrikelsystem nicht in enger Beziehung stehen, und deshalb nicht zu beträchtlicher Eiweißvermehrung führen. Wenn die Gehirngeschwulst mit dem Liquorsystem nicht in enger Beziehung steht, dann kann der Liquorbefund ganz negativ ausfallen. Wenn in Tumorfällen der Globulinkomponent überwiegt, dann kommen Veränderungen zu stande, welche im allgemeinen mit der Lueszacke übereinstimmen, jedoch ohne biologische Reaktionen.

Spezifische Kurven oder Reaktionen kennen wir nicht, aber mancher Liquorbefund liefert uns wertvolle Weisungen. Ausnahmen gibt es immer, doch eine Xanthochromie, Koagulationsmasse und andere geringfügigere Symptome können uns den richtigen Weg weisen; wenn jemand von Resultaten lesen kann, der wird viel Rätsel lösen. Feine physiko-chemische Veränderungen lassen sich nachweisen, ehe sich klinische Symptome entwickeln; hingegen können einige Krankheitserscheinungen nur als „Narbensymptome“ aufgefaßt werden, die ohne Befunde einher-

gehen. Wir müssen auch die geringfügigsten Befunde verwerten, um Enttäuschungen zu vermeiden.

Die Ermittlung des mittleren Feldes bedeutet vielleicht einen bescheidenen Schritt in unserem pathomechanischen Denken und kann diagnostisch — wie ich glaube — bewertet werden.

Nach Abschluß meiner Arbeit wollte ich die Resultate auch mittels elektrischer Meßmethoden nachkontrollieren. Die Untersuchungen fanden im biologischen Institut der Universität statt, wo Herr Assistant Dr. von Lövey mittels Gaskettenmethode die Hydrogenionenkonzentrationen in extremen Fällen nachprüfte. Er fand, daß in pathologischen Liquoren die pH zwischen 12,05 und 3,89 schwankte, daß also die Verdünnung tatsächlich ein Freiwerden der Ionen bewirkt und die alkalische Reaktion der Spinalflüssigkeit durch Verdünnung sauer wird. Im Jahre 1891 bewiesen Bugarszky und Tangl, sowie Viola, daß das Blutserum nur 62—82% freie Hydrogenionen enthält und durch Verdünnung eine weitere und beträchtlichere Ionisation zu erreichen ist. So werden alkalische Sera neutral, dann allmählich sauer. Als Tatsache betrachten sie die kolloidalen Verhältnisse. Ich will die einschlägige Literatur nicht aufzählen, verweise nur auf die Untersuchungen von Zsigmondy, Róna und Michaelis und Ostwald, die bei der Prüfung des isoelektrischen Punktes des denaturierten Eiweißstoffes zu gleichen Resultaten gelangten. Sie fanden ebenfalls, daß die chemische Reaktion links vom isoelektrischen Punkte alkalisch, der isoelektrische Punkt neutral, rechts davon sauer war. Bei der Benzoekolloidreaktion können wir — nach meinen Untersuchungen — anstatt vom isoelektrischen Punkt vom isoelektrischen Band sprechen.

Im Lehrbuche von Brugsch und Schittenhelm¹ können wir über unser Thema folgendes lesen: „Die Ionisierung der Elektrolyte im unverdünnten Serum ist demnach keine vollständige (man kann ihren Betrag zwischen 65—82% ansetzen); die weitere Verdünnung der Serumlösung läßt einen erheblich größeren Betrag an Ionen entstehen. Die Ursache ist noch nicht geklärt, wahrscheinlich spielt der Kolloidzustand der Serumweiße dabei eine wichtige Rolle. Diese Umstände fußen auf Feststellungen von Bugarszky und Tangl im Jahre 1891², sowie denen von Viola, der erheblich höhere (bis 3,9275) Werte fand; analog wie bei großer Konzentrationserhöhung vielfach ein Zusammenballen derselben zu größeren Aggregaten direkt zu beobachten ist.“ Wo. Ostwald schreibt darüber in seinem „Grundriß der Kolloidchemie“ (Dresden und Leipzig 1919) folgendes. „Es ist diese Folgerung von so großer Wichtigkeit darum, weil noch vor kurzem einige Forscher ‚Molekulargewichte‘ kolloidaler Systeme, z. B. von Eiweißlösungen, zu chemischen Schlußfolgerungen

¹ Brugsch u. Schittenhelm: Technik der speziellen klinischen Untersuchungsmethoden, 2. Teil. Berlin-Wien 1914.

² Bugarszky u. Tangl: Arch. f. Physiol. 168, 389.

benutzten, ohne z. B. der Konzentrationsstabilität des Dispersitätsgrades Rechnung zu tragen. Viele Dispersoide und speziell auch Kolloide — wie bereits mehrfach erwähnt — sind konzentrationsvariable Systeme, d. h. in vielen Fällen genügt allein Verdünnung mit demselben Dispersionsmittel, um eine Kolloidzustandsänderung — natürlich Variationen des Dispersitätsgrades — hervorzurufen.“ *Michaelis*¹ schreibt wie folgt: „Das Fällungsoptimum ist der isoelektrische Punkt des denaturierten Albumins; in dem Röhrchen links von ihm (bei weniger saurer Reaktion) hat es negative Ladung, rechts (bei saurer Reaktion) positive Ladung.“

Ich glaube, es gelang mir zu zeigen, daß es in der kolloidalen Benzoreaktion zwischen der linken und rechten Zone noch eine mittlere Zone gibt. Die linksseitige Flockung bedeutet eine Hyperglobulinose, die rechtsseitige eine Hyperalbuminose, die mittlere eine Verdünnung des Liquors und gleichzeitig eine Veränderung des Hydratationskoeffizienten. Als neuestes Ergebnis ist der Nachweis erbracht worden, daß es ein mittleres Ausflockungsfeld gibt, welches in der Erforschung der Humoralpathologie — möglicherweise — einen neuen Fortschritt bedeutet.

¹ *Michaelis*: Praktikum der physikalischen Chemie. Berlin 1926.