

hauften, daß die Elektrolyte des Blutes für diese Reaktionen bedeutungslos seien, es erscheint vielmehr so, daß diese vielfach nur in Gegenwart der Salze möglich sind, aber die Versuche mit physiologischen Salzlösungen und solche mit Blutserum weisen ganz erhebliche Verschiedenheiten auf. Besonders wichtig erscheint aber die Tatsache, daß Serum verschiedener gesunder und kranker Versuchspersonen auch bei diesen Versuchen gewisse Unterschiede in der Reaktion aufwies. In dieser Hinsicht erscheint mir eine Beobachtung von Opitz beachtenswert, die er im Zentralbl. f. Gyn. 44, Heft 1 mitteilt. Er berichtet, daß in zwei Fällen, wo fremdes Blut zur Transfusion verwendet wurde und sehr schwere Erscheinungen auftraten, einmal sogar kurz nach der Transfusion die Patientin starb, die serologische Untersuchung ergab, daß beidemale das Blut der einen Person das der anderen stark agglutinierte. Da das einermal AB, das anderemal BA agglutinierte, so ist meines Erachtens eine Wirkung des dem A zugesetzten Natriumzitrates nicht wahrscheinlich. Wenn nun schon unter Umständen arteigenes Eiweiß miteinander derart reagiert, so wird sich ein derartiger Vorgang bei artfremdem sehr viel häufiger finden. Es ist deshalb nicht ausgeschlossen, daß die parenteral eingeführten Eiweißkörper rein kolloidchemisch mit den Kolloiden des Blutes reagieren und daß Erfolg oder Mißerfolg eben durch das Ein-

treten oder Ausbleiben dieser Reaktion bedingt wird. Ob nun für die Zwecke der Protoplasmaaktivierung überhaupt Eiweißsubstanzen nötig sind? Manches scheint mir dafür zu sprechen, daß dies nicht der Fall ist und daß es hierzu nur des Zustandes feinsten Zerteilung bedarf, wie er sich im Sol findet. Ueber dahingehende Versuche mit einem kolloiden Silber ohne jedes Schutzkolloid hoffe ich später einmal berichten zu können. Man kann aber vielleicht noch weiter gehen und überhaupt nur den Gewebsreiz als solchen gelten lassen, wie er z. B. durch den Einstich und das Einspritzen einer gewissen Flüssigkeitsmenge ins Gewebe dargestellt wird. Ich möchte nicht den Eindruck erwecken, als ob ich unter allen Umständen gewissermaßen kolloidchemische Betrachtungsweise in den Vordergrund rücken wollte, wenn ich darauf hinweise, daß selbst isotonische Salzlösungen noch immer etwas den Geweben Fremdes darstellen und darum auch vielleicht Reaktionen auslösen können, die eventuell kolloidchemischer Natur sind. Ich wollte nur auf Gedankengänge hinweisen, die ich bei den bisherigen Untersuchungen vermißt habe und die trotzdem eine gewisse Berechtigung zu haben scheinen, denn schließlich kommen wir doch nicht um die Tatsache herum, daß wir es im Körper mit kolloiden Substanzen zu tun haben und zwar mit solchen, die uns unverändert für unsere Versuche überhaupt nicht zu Gebote stehen.

## Die Kolloidprobe im Liquor cerebrospinalis im allgemeinen und die Verwendbarkeit des Kongorubins für diesen Zweck im besonderen.

Von Heinrich Lüers (München).

(Eingegangen am 13. Mai 1920.)

Beim Studium der älteren Literatur, etwa bis zum Jahre 1912, können wir eine vorwiegend chemisch-analytische Beschäftigung der Wissenschaft mit der Spinalflüssigkeit feststellen. Eine große Reihe von Forschern, wie Th. Panzer<sup>1)</sup>, E. Zdarek<sup>2)</sup>, O. Rossi<sup>3)</sup>, J. Donath<sup>4)</sup>, H. Coriat<sup>5)</sup>, A. Bisgaard<sup>6)</sup>, G. Lockemann<sup>7)</sup>,

bemühten sich, die chemische Zusammensetzung des Liquors möglichst eingehend zu ermitteln und nach Abweichungen seiner normalen Zusammensetzung unter pathologischen Verhältnissen zu fahnden. Ganz ähnliche Ziele verfolgten die Arbeiten von J. Halverson und O. Bergeim<sup>8)</sup>, G. E. Cullen und J. M. W. Ellis<sup>9)</sup>, Frenkel-Heiden<sup>10)</sup>, A. Landau und

<sup>1)</sup> Th. Panzer, Wien. klin. Wochenschr. 12, 805 (1899).

<sup>2)</sup> E. Zdarek, Zeitschr. f. physiol. Chem. 35, 201 (1902).

<sup>3)</sup> O. Rossi, Zeitschr. f. physiol. Chem. 39, 183 (1903).

<sup>4)</sup> J. Donath, Zeitschr. f. physiol. Chem. 39, 526 (1903).

<sup>5)</sup> H. Coriat, Amer. Journ. of Physiol. 10, 111 (1904).

<sup>6)</sup> A. Bisgaard, Biochem. Zeitschr. 58, 1 (1914).

<sup>7)</sup> G. Lockemann, Münch. med. Wochenschr. 53, 299 (1906).

<sup>8)</sup> J. Halverson und O. Bergeim, Journ. Biol. chem. 29, 337 (1917).

<sup>9)</sup> G. E. Cullen und J. M. W. Ellis, Journ. Biol. chem. 20, 511 (1915).

<sup>10)</sup> Frenkel-Heiden, Biochem. Zeitschr. 2, 189 (1907).

M. Halpern<sup>11)</sup>, Halliburton und Mott<sup>12)</sup>, O. Rosenheim<sup>13)</sup>, R. V. Stanford<sup>14)</sup>, Mathieu-Pierre Weil<sup>15)</sup>, Mestrezat<sup>16)</sup> und A. Fuchs<sup>17)</sup>. E. Mayerhofer<sup>18)</sup> befaßte sich mit dem Reduktionsindex des Liquors gegen Permanganat, Kirchberg<sup>19)</sup> prüfte mittelst Sulfosalizylsäure auf Eiweiß, Eskuchen<sup>20)</sup> unterzog die Weichbrod'sche<sup>21)</sup> Quecksilberchloridreaktion, die Roß-Jones-, die Phase J- und die Pandey-Reaktion einer vergleichenden Kritik. Alle die genannten Autoren verfolgten den Endzweck, aus der chemischen Analyse des Liquors und deren Veränderung in pathologischen Fällen in Verbindung mit dem klinischen Befund nach Möglichkeit die Diagnose stellen zu können.

Die großen Erfolge, welche die junge Wissenschaft der Kolloidchemie auf allen Zweigen der angewandten Chemie in den letzten Dezennien zu verzeichnen hatte, begannen auch für die Untersuchung des Liquors von Bedeutung zu werden. Im Jahre 1912 gelangte C. Lange<sup>22)</sup> zu einer neuen Untersuchungsmethode der Spinalflüssigkeit, als er die Schutzwirkung der Liquorbestandteile auf das kolloide Goldhydrosol nach R. Zsigmondy<sup>23)</sup> einer Prüfung unterzog. Das unter besonderen von Zsigmondy genau studierten äußeren Bedingungen hergestellte Goldhydrosol weist bekanntlich eine hochrote Farbe auf. Als typisches Suspensoid besitzt es eine große Empfindlichkeit gegen Elektrolyte, und zwar entsprechend seiner negativen Ladung vornehmlich gegen Kationen, die mit zunehmender Ladung rasch ansteigend an Fällungskraft gewinnen. Diese fällende Wirkung der Elektrolyte äußert sich in einer fort-

schreitenden Vergrößerung des Dispersitätsgrades, die im kolloiden Bereich in Form eines Farbumschlages von Rot über verschiedene Zwischenstufen nach Blau in Erscheinung tritt und im Bereich der grobdispersen Dimensionen ihre Fortsetzung als schwarzblaue Fällung findet. Sehr geringe Mengen hydratisierter Kolloide (Emulsoide) vermögen diesen Umschlag von Rot nach Blau je nach den obwaltenden Mengenverhältnissen gänzlich zu verhindern oder doch außerordentlich zu verzögern. Dabei erweisen sich die einzelnen typischen Vertreter der Emulsoide wie die Proteine oder die Kohlehydrate (Stärke, Glykogen, Gummi, Dextrine) hinsichtlich ihrer schützenden Wirkung so verschieden, daß Zsigmondy auf diesen ihren Eigenschaften eine Differenzierung der einzelnen Gruppen und sogar der Individuen in jene Gruppen durchführen konnte. Unter der Goldzahl nach Zsigmondy wird diejenige Menge eines Schutzkolloides ausgedrückt in mg verstanden, welche erforderlich ist, um den Umschlag von 5 ccm Goldhydrosol bei Gegenwart von 0,5 ccm zehnprozentiger NaCl-Lösung nach Violett eben zu verhindern. Da den einzelnen Proteinen und den ihnen nahestehenden Abbauprodukten eine sehr verschiedene Goldzahl zukommt, so lag nichts näher, als bei dem quantitativen Unterschied verschiedener Liqueure an den einzelnen Proteinen in normalem und pathologischem Zustand hierauf eine Unterscheidung zu gründen und damit eine Diagnose zu ermöglichen. C. Lange befaßte sich, wie erwähnt, eingehend mit dieser Frage und konnte nach anfänglich wenig befriedigenden Versuchen die Wahrnehmung machen, daß Liquor von Luetikern mit 0,4prozentiger Kochsalzlösung verdünnt, anstatt eine Schutzwirkung auszuüben, das Goldsol kräftig fällte, während hingegen mit reinem Wasser verdünnter Liquor es gegen NaCl schützte. Auf dieser bemerkenswerten Eigenschaft pathologischer Liqueure baute Lange nach weiterer Durcharbeitung eine neue Untersuchungsmethode auf und sammelte selbst ein größeres Material, auf Grund dessen er feststellen konnte, daß beiluetische Affektion des Zentralnervensystems die Stärke der Goldsolfällung etwa der Lymphozytose parallel geht und quantitativ feiner als die Globulin- und die Wassermann'sche Reaktion im Liquor sei. Aus der Lage der Fällungsmaxima bei verschiedenen Liquorverdünnungen lassen sich andere Erkrankungserscheinungen, welche auch positive Goldreaktion aufweisen (Hirntumor, eitrige Meningitiden usw.), differenzieren. Während die

<sup>11)</sup> A. Landau und M. Halpern, Biochem. Zeitschrift 9, 72 (1908).

<sup>12)</sup> Halliburton und Mott, Zeitschr. f. physiol. Chem. 39, 526 (1903).

<sup>13)</sup> O. Rosenheim, Journ. of Physiol. 35, 465 (1907).

<sup>14)</sup> R. V. Stanford, Zeitschr. f. physiol. Chem. 86, 43, 219 (1913).

<sup>15)</sup> Mathieu-Pierre Weil, Compt. rend. soc. biol. 81, 367, 436 (1919).

<sup>16)</sup> Mestrezat, Compt. rend. soc. biol. 81, 505 (1919).

<sup>17)</sup> A. Fuchs, Verh. deutscher Naturf. u. Aerzte 1904 III, 292.

<sup>18)</sup> E. Mayerhofer, Wien. klin. Wochenschr. 23, 651 (1910).

<sup>19)</sup> Kirchberg, Deutsche med. Wochenschr. 44, 657 (1918).

<sup>20)</sup> Eskuchen, Münch. med. Wochenschr. 65, 1237 (1919).

<sup>21)</sup> Monatsh. f. Psych. u. Neur. 40.

<sup>22)</sup> C. Lange, Berl. klin. Wochenschr. 49, 897 (1912).

<sup>23)</sup> R. Zsigmondy, Kolloidchemie (Leipzig 1918).

Globulinreaktion oft gleich stark ausfällt, gibt die Goldsolreaktion noch deutliche Unterschiede. C. Lange macht mit Recht qualitative Unterschiede der Liquoreiweißkörper dafür verantwortlich. J. Kyrle, R. Brandt und F. Mras<sup>24)</sup> prüften an 720 Luesfällen die Lange'sche Goldsolreaktion und fanden, daß sie mit den Eiweißglobulinreaktionen zwar sehr oft sýmbat verläuft, trotzdem von dieser nicht direkt abhängt, auch mit der Wassermann'schen Reaktion steht sie nicht in ursächlichem Zusammenhang, obgleich sie häufig damit übereinstimmt. Für Lues bezeichnen die genannten Forscher die Goldsolreaktion insofern als spezifisch, als hier ein charakteristisches Fällungsoptimum auftritt, doch finden sich in der Literatur auch gegenteilige Äußerungen. M. E. Flesch<sup>25)</sup>, Mras und Brandt<sup>26)</sup> weisen schließlich noch darauf hin, daß die Leichenliquore Gesunder eine Reaktion zeigen, die weitgehend der für Luetiker charakteristischen gleicht und schließen daran theoretische Betrachtungen an. F. Schäffer<sup>27)</sup> betont besonders die Forderung einer exakten Herstellung des Goldsols und gibt für diesen Zweck eine entsprechende Vorschrift an. Gerade diese zuletzt genannte Tatsache hatte oft Täuschungen zur Folge und brachte mitunter eine gewisse Unsicherheit in die an sich vortreffliche Reaktion. Kleine äußere Momente, z. B. die Beschaffenheit des dest. Wassers, der Glasgefäße, die Reaktion u. dgl. bedingen oft ein Sol von anderen Eigenschaften, von anderer Empfindlichkeit, so daß Täuschungen leicht vorkommen können. Auch die Zeit der Ablesung spielt, wie de Grinis und E. Frank<sup>28)</sup> fanden, eine Rolle.

Aus diesen Gründen heraus bemühte sich G. Emanuel<sup>29)</sup>, ein anderes kolloides System ausfindig zu machen, das die hohe Empfindlichkeit und Variabilität nicht in dem Maße besitzt wie das Goldsol und zugleich auf einfacherem Wege darzustellen sei. Er glaubte es im Mastixsol gefunden zu haben. Beim Eingießen einer alkoholischen Mastixlösung in Wasser scheidet sich das Harz in kolloider

Verteilung ab. Je nach der Konzentration und dem Dispersitätsgrad ist das Sol opal bis milchig getrübt. Von Elektrolyten wird es zur Flockung gebracht. Proteine vermögen es vor der Fällung zu schützen, in sehr geringen Konzentrationen jedoch zu fällen, ganz ähnlich, wie dies am Goldsol und manchen anderen suspensoiden Systemen, z. B. bei der Sensibilisierung der Eisenhydroxydsolfällung [Freundlich und Brossa]<sup>30)</sup> beobachtet wurde. Auch hier ergaben sich nun hinsichtlich der fällenden Eigenschaften normaler und pathologischer Liquore die gleichen frappanten Unterschiede, wie sie am Goldsol sich gezeigt hatten. Es ließ sich nach einem größeren Versuchsmaterial, das G. Emanuel beibrachte, das Mastixsol in gleicher Weise wie das Goldsol zur Kolloidprobe der Spinalflüssigkeit verwenden. Auch B. Rodriguez<sup>31)</sup> konnte bestätigen, daß in der Mehrzahl der untersuchten Fälle das Mastixsol die gleichen Dienste wie das Goldsol tat. H. Sachs<sup>32)</sup> prüfte eingehend die Brauchbarkeit des Mastixsols und fand, daß auch hier, ähnlich wie beim Goldsol, eine Reihe von Faktoren einen erheblichen Einfluß auf das Ausfallen der Reaktion ausüben. Trotz des immer gleichen Mastixgehaltes konnte er eine verschiedene Elektrolytempfindlichkeit der Sole feststellen. Die Art der Herstellung, ob man rasch oder langsam oder portionenweise (fraktioniert) die Mastixlösung in Wasser goß, bedingte einen ziemlich bedeutenden Unterschied in der Elektrolytempfindlichkeit, wodurch das Ausfallen der Liquorreaktion beeinflußt wird und man oft auf solche Weise da eine starke Reaktion erhält, wo bei anderen Herstellungsbedingungen des Mastixsols nur eine schwache Reaktion eingetreten wäre. Je trüber beispielsweise das Sol, desto stärker war die Liquorreaktion. Mit erhöhtem Salzgehalt erfolgte eine Verstärkung der mit dest. Wasser schon eintretenden Reaktion. Jakobsthal und Kafka<sup>33)</sup> suchen die Variabilität der Empfindlichkeit des Soles dadurch zu umgehen, daß sie es in einem Vorversuch auf seine Empfindlichkeit titrieren und diejenige Elektrolytkonzentration zum Versuch wählen, welche einerseits gerade noch keine Trübung verursacht und andererseits eben das Ausflocken bewirkt. Ob aber eine Variation des Salz-

<sup>24)</sup> J. Kyrle, R. Brandt u. F. Mras, Wien. klin. Wochenschr. 33, 1 (1920).

<sup>25)</sup> M. E. Flesch, Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. 26, 318 (1915).

<sup>26)</sup> F. Mras und R. Brandt, Wien. med. Wochenschrift 32, 1021 (1919).

<sup>27)</sup> F. Schäffer, Wien. med. Wochenschr. 32, 1021 (1919), Anhang.

<sup>28)</sup> de Grinis u. E. Frank, Münch. med. Wochenschrift 61, 1216 (1914).

<sup>29)</sup> G. Emanuel, Berl. klin. Wochenschr. 52, 792 (1915).

<sup>30)</sup> Freundlich und Brossa, Zeitschr. f. physik. Chem. 89, 306.

<sup>31)</sup> B. Rodriguez, Compt. rend. soc. biol. 82, 1352 (1919).

<sup>32)</sup> H. Sachs, Berl. klin. Wochenschr. 53, 690 (1916).

<sup>33)</sup> Jakobsthal und Kafka, Berl. klin. Wochenschrift 53, 98, 327 (1916).

gehalten in Abhängigkeit von der Elektrolytempfindlichkeit des Mastixsols zulässig ist, dürfte nach den Versuchen von Sachs zweifelhaft erscheinen. Schließlich fanden C. J. Urechia und U. Jorgulescu<sup>34)</sup>, daß die Mastixprobe nach Emanuel in 20 Proz. der zweifellos luetischen Fälle negative Resultate lieferte. Lange's Goldsolreaktion hielten sie für sicherer.

Es ergibt sich somit zusammenfassend einerseits, daß ohne Zweifel in der Gold- oder Mastixsolreaktion ein wertvolles Hilfsmittel gefunden ist, in Verbindung mit dem klinischen Befund aus der Kolloidreaktion des Liquors die Diagnose zu stellen. Andererseits hat sich aber gezeigt, daß eine gewisse Unsicherheit durch äußere Faktoren, wie die Herstellungsbedingungen der Sole, verursacht, der Reaktion anhaften und damit zu Täuschungen Veranlassung geben können. Es bleibt uns zum weiteren Ausbau der Kolloidprobe somit die Aufgabe übrig, entweder die Herstellungsbedingungen so zu verbessern, daß sich ein in seinen Eigenschaften jederzeit reproduzierbares Sol erzielen läßt, oder uns etwa nach anderen geeigneteren kolloiden Systemen umzusehen<sup>35)</sup>. Da wir es mit kolloiden Systemen zu tun haben, wird die Forderung einer absoluten Reproduzierbarkeit gleicher Bedingungen wohl kaum je restlos erfüllt werden können, denn im Wesen des kolloiden Zustandes liegt ja die Labilität, die Veränderlichkeit enthalten. Es sei nur an die spontanen inneren Zustandsänderungen kolloider Systeme, die wir unter der Erscheinung des Alterns kennen, erinnert. Doch immerhin darf man hoffen, daß es gelingt, die Herstellungsbedingungen so zu verbessern, daß die Sole innerhalb eines gewissen Zeitraumes von ihrer Herstellung an gerechnet mit einer, in gewissen Grenzen schwankenden, brauchbaren Empfindlichkeit zu verwenden sein werden. Das Goldsol Zsigmondy's muß in dieser Beziehung bereits als sehr geeignet bezeichnet werden. Leider stehen die großen Vorsichtsmaßregeln, die bei seiner Herstellung zu beachten sind, wenn einheitlich brauchbare Sole erzielt werden sollen, seiner allgemeineren Verwendbarkeit hinderlich im Wege. Möglicherweise gelingt es, ein Goldsol von gleicher Dispersität und Empfindlichkeit, aber von einfacherer

Herstellungsweise hier einzuführen. Für das Mastixsol hat Sachs die erforderlichen Herstellungsbedingungen studiert und beschrieben, es bleibt indes auch hier noch vervollkommnende Arbeit zu leisten übrig.

Wir möchten nun das Interesse der Fachkreise noch auf ein anderes kolloides System richten, das uns beim Studium von Schutzwirkungen bereits gute Dienste geleistet hat. Es ist dies der Farbstoff Kongorubin. Das Kongorubin ist dem Kongorot nahe verwandt und gehört wie letzteres zur Gruppe der Benzidinfarbstoffe. In Wasser ist es je nach seiner Darstellungsweise mit rein leuchtend roter bis bläulich roter Farbe löslich. Ähnlich wie Kongo schlägt es bei saurer Reaktion nach blau um. Jedoch vermögen außer Säuren auch die Neutralsalze und sogar Alkalien diesen Umschlag herbeizuführen. Wo. Ostwald<sup>35)</sup> hat in einer eingehenden Monographie dieses bisher wenig bekannte Verhalten des Kongorubins gegenüber Elektrolyten studiert und war dabei zum eindeutigen Schluß gekommen, daß wir es bei diesem Farbumschlag mit einem typisch kolloidchemischen Phänomen zu tun haben, wofür zahlreiche Beweise erbracht wurden. Ähnlich wie beim Goldsol findet eine Dispersitätsvergrößerung statt, die sich in einem Umschlag nach blau im Bereich der kolloiden Dimensionen anzeigt und daran anschließend erfolgt dann die makroheterogene Koagulation in Form dunkelblauer sich absetzender Flocken. Der Umschlag von Rot nach Blau unter dem Einfluß von Elektrolyten wird nun von Schutzkolloiden in gleicher Weise verzögert oder hintangehalten wie beim Goldsol, lediglich besteht insofern ein Unterschied, als die Größe der Schutzwirkung etwa eine Zehnerpotenz kleiner ist als beim Goldsol, so daß also zur Ausführung der Reaktion etwa zehnmal so viel an Schutzkolloid erforderlich ist. Darin dürfte unserer Ansicht nach nur ein Vorteil liegen, als dadurch eine zu große Verdünnung, die immer Fehler nach sich zieht, vermieden und letztere wesentlich reduziert werden. Wie unsere bisherigen Versuche zeigten, ist das Kongorubinsol gegen die Eiweißabbauprodukte vom Typ der Albumosen, die in ganz besonders hohem Maße auf das Goldsol fallend anstatt schützend wirken, nicht empfindlich. Auch gegen genuine Proteine in sehr hoher Verdünnung konnte bisher keine derartige fallende Wirkung, wie sie am Goldsol und Mastixsol

<sup>34)</sup> C. J. Urechia und U. Jorgulescu, *Compt. rend. soc. biol.* 79, 893 (1916).

<sup>35)</sup> Anmerkung bei der Korrektur: F. Stern und F. Poensgen stellten in einer erst vor kurzer Zeit veröffentlichten Arbeit (*Berl. klin. Wochenschr.* 57, 272) Versuche mit Collargol Heyden an.

<sup>35)</sup> Wo. Ostwald, *Kolloidchem. Beih.* 10, 179 (1919).

beobachtet wurde, festgestellt werden. Dagegen besitzt es eine andere weniger günstige Eigenschaft, nämlich eine außerordentliche Empfindlichkeit gegen Aenderungen der Wasserstoffionenkonzentration in Gegenwart von Neutralsalzen. In einer besonderen Studie<sup>36)</sup> haben wir uns mit diesen Verhältnissen beschäftigt und gefunden, daß bei Gegenwart von Neutralsalzen beispielsweise eine siebzigmal kleinere  $[H^+]$  genügt, um den Umschlag in der gleichen Zeit eintreten zu lassen wie in neutralsalzfreier Lösung. Es ist daher bei vergleichenden Untersuchungen, um Irrtümer zu vermeiden; erforderlich, die Reaktion der betreffenden Flüssigkeit zu kennen. Alle weiteren Faktoren, deren Kenntnis zur quantitativen Ermittlung der Schutzwirkung von Nöten ist, z. B. Einfluß der Konzentration des Neutralsalzes und des Schutzkolloides auf die Umschlagszeit, Aenderungen im kolloiden Zustand des Schutzkolloides usw., haben wir eingehend in einer eben erschienenen Arbeit<sup>37)</sup> studiert. Es bleiben somit nunmehr zwei Momente übrig, deren Festlegung erforderlich ist, das ist einmal die Versuchsmethodik und das anderemal die Herstellung gleich beschaffener Sole. Was den ersten Punkt anbelangt, so bewährte sich allgemein folgendes Verfahren: Von einer 0,1 prozentigen Kongorubinlösung wird 1 ccm abgemessen und mit  $CO_2$ -freiem dest. Wasser so verdünnt, daß nach Zusatz der schutzkolloidhaltigen Flüssigkeit ein Volumen von 9,65 ccm resultiert. Nach tüchtigem Schütteln wird das Gemisch nach Abwarten einer Zeit von 3 Minuten in ein Reagenzglas, in welches 0,35 ccm einer gesättigten KCl-Lösung pipettiert wurden, eingegossen, kurz tüchtig geschüttelt und gleichzeitig die Stoppuhr in Gang gesetzt. Man mißt dann die Zeit, welche verstreicht, bis die leuchtend rote Lösung über rotviolett, violettrot den rein violetten Ton einer Vergleichslösung erreicht hat. Diese Vergleichslösung stellten wir uns derart her, daß wir 1 ccm 0,1 prozentiger Kongorubinlösung auf 7,65 ccm mit Wasser verdünnten und in 0,35 ccm gesättigte KCl-Lösung eingossen. Nachdem ein zwischen reinem Rot und Blau liegender violetter Farbton erreicht war, goß man sie rasch in 2 ccm einprozentiger Gelatinelösung ein und konnte so unter Toluol immerhin diese Standardlösung mehrere Tage hindurch konstant halten. Es fällt übrigens nicht schwer, diesen violetten Farbton durch

organische, lichtechte Teerfarbstoffe zu imitieren, wodurch man in den Besitz einer unveränderlichen Standardlösung gelangen kann.

Gegen diese Standardlösung ermittelt man einmal die Umschlagszeit der schutzkolloidfreien Kongorubinlösung und findet beispielsweise 35 Sekunden als Mittel aus mehreren Versuchen und ebenso in gleicher Weise die Umschlagszeit der schutzkolloidhaltigen Kongorubinlösung, die man z. B. zu 75 Sekunden findet. Aus der Verlängerung der Umschlagszeit läßt sich dann ohne weiteres auf die Größe der Schutzwirkung vergleichend schließen, und bei Konstanzhaltung der Schutzkolloidkonzentration lassen sich die individuellen Eigenschaften der einzelnen Schutzkolloide ermitteln.

Der andere Punkt, die Herstellung immer gleichmäßig reproduzierbarer Sole, bereitet größere Schwierigkeiten, die sich indes in befriedigendem Maße auch überwinden lassen. Einmal muß man sich auf ein und dasselbe Präparat, das von der gleichen Firma<sup>38)</sup> zu beziehen wäre, einigen. Die einzelnen im Handel erhältlichen Kongorubinpräparate besitzen; wie Wo. Ostwald auch besonders verfolgen konnte, von ihrer Herstellung her sehr verschiedenen Salzgehalt und sehr verschiedene Empfindlichkeit. Durch geeignete Reinigungsmethoden, z. B. Umkristallisieren aus Alkohol usw., kann man Reinheit und Empfindlichkeit stark beeinflussen. Dadurch, daß eine einzelne Firma sich der Mühe unterziehen würde, für spezielle medizinische Zwecke einen Farbstoff von genügender Reinheit herzustellen, wäre eine bedeutende Schwierigkeit überwunden. Fernerhin läßt sich zur gleichmäßigen Herstellung der Sole viel beitragen, wenn man folgendermaßen verfährt: 0,0500 g Kongorubin werden in einer Reibschale mit 0,5 ccm reinem, säurefreiem 96 prozentigen Alkohol 1 Minute lang zu einem homogenen Brei verrieben und unter weiterem Verreiben 49,5 ccm  $CO_2$ -freies dest. Wasser zugegeben, so daß 50 ccm einer 0,1 prozentigen Lösung resultieren, die man verschlossen im Dunkeln aufbewahrt. Durch die geschilderte Operation erreicht man immer eine völlig gleiche, hohe Dispersion und eine leuchtend rote Farbe beim Verdünnen auf 0,01 Proz., während ohne die Vorbehandlung mit Alkohol oft mehr bläustichige Sole von völlig anderer Empfindlichkeit resul-

<sup>36)</sup> Koll.-Zeitschr. 26, 15 (1920).

<sup>37)</sup> Koll.-Zeitschr. 27, 123 (1920).

<sup>38)</sup> Herr Prof. Dr. G. Schultz, der Entdecker des Kongorubins, dem wir für die Ueberlassung von Farbstoffproben zu Dank verpflichtet sind, schlägt in dieser Richtung die Aktiengesellschaft für Anilinfabrikation (Agfa), Berlin, vor.

tieren<sup>89)</sup>. Das so bereitete Sol verwendeten wir erst 1 Stunde nach seiner Herstellung und ließen es nie älter als höchstens 10 Stunden werden.

Nachdem wir uns nun an einer Reihe von Schutzkolloiden, vornehmlich an Gelatine, von der Brauchbarkeit der Methode überzeugt hatten, versuchten wir auch am Liquor cerebrospinalis die Schutzwirkung unter verschiedenen Bedingungen zu ermitteln. Dabei gingen wir von dem Gedanken aus, daß beim Kongorubinsol, das gegenüber der fallenden Wirkung der Eiweißkörper in hohen Verdünnungen und gegenüber einer solchen der Abbauprodukte vom Albumosentyp im Gegensatz zu Gold- und Mastixsol unempfindlich ist, die schützenden Eigenschaften der Liquorkolloide in den Vordergrund treten müßten. Aus den zahlreichen eingangs erwähnten Arbeiten wissen wir, daß normale und

pathologische Liquore sich in ihrem Gehalt an kolloiden Stoffen, wie Seifen, Stickstoffgruppen, z. B. in Form der Globulinfraktion bedeutend unterscheiden, so daß die Annahme nahelag, daß diese Unterschiede quantitativer und qualitativer Art sich auch in der Größe der ausgeübten Schutzwirkung äußern müßten. Zur Prüfung dieser Verhältnisse standen uns drei durch Lumbalpunktion erhaltene Liquore zur Verfügung. Der erste stammte von einem Manne, der weder anamnästisch noch klinisch einen Hinweis auf durchgemachte oder vorhandene luische Erkrankung bot, der zweite von einem Tabiker (erstes Stadium) und der dritte von einem Patienten mit Lues cerebrospinalis. Die Versuchsanstellung, die der oben geschilderten entsprach, und die Ergebnisse sind in folgender Tabelle verzeichnet:

|                                      | Normal    |         | Tabes     |         | Lues cerebr. |         |
|--------------------------------------|-----------|---------|-----------|---------|--------------|---------|
|                                      | Kontrolle | Versuch | Kontrolle | Versuch | Kontrolle    | Versuch |
| Kongorubinlösung, 0,1 prozentig. ccm | 1         | 1       | 1         | 1       | 1            | 1       |
| Wasser, dest. . . . . "              | 8,65      | 7,65    | 8,65      | 7,65    | 8,65         | 7,65    |
| Liquor . . . . . "                   | —         | 1,00    | —         | 1,00    | —            | 1,00    |
| Gesättigte KCl-Lösung . . . . "      | 0,35      | 0,35    | 0,35      | 0,35    | 0,35         | 0,35    |
| Umschlagszeit in Sekunden . . . . .  | 30        | 41      | 32        | 66      | 33           | 110     |

Daraus ergibt sich folgendes: Während die Kontrollen an den einzelnen Tagen annähernd gleiche Umschlagszeiten aufweisen, zeigte normaler Liquor eine Verlängerung der Umschlagszeit um 11 Sekunden, der Liquor bei Tabes eine solche von 34 und bei Lues cerebrospinalis eine solche von 77 Sekunden. Die Reaktion der Liquore wurde mittelst Indikatoren (Neutralrot, Rosolsäure und Phosphatgemisch) kolorimetrisch geprüft und praktisch gleich  $10^{-8}$  in allen Fällen gefunden. Wie zu erwarten war, hat also der Liquor bei Tabes und Lues cerebrospinalis gegenüber dem normalen einen ausgesprochenen Kolloideffekt ergeben und somit eine Anreicherung an Kolloidsubstanzen, die eine stark schützende Wirkung ausüben, erfahren.

Es liegt nicht im Bereich unseres Forschungsgebietes, die Verhältnisse so eingehend zu studieren, wie dies bei der Bedeutung der Erscheinung erforderlich wäre. Auch mögen vorliegende Zeilen lediglich als eine Anregung betrachtet werden, die das Interesse der Fachkreise auf das in anderen Fällen als gut brauchbar sich erweisende Kongorubin lenken sollen.

<sup>89)</sup> Auch kurzes Erwärmen und Abkühlen mag sich nach Wo. Ostwald's Versuchen zur Erzielung gleichmäßiger Sole empfehlen.

Es bleibt weiteren, eingehenderen Arbeiten vorbehalten, zu zeigen, ob mit der vorliegenden Methodik gegenüber der Lange'schen Goldsol- und der Emanuel'schen Mastixreaktion ein Vorteil gewonnen ist oder nicht. Alle wichtigen in Betracht kommenden Momente sind gestreift, Einzelheiten finden sich in den angezogenen Arbeiten Wo. Ostwald's und des Verfassers. Auch die ganze Versuchsmethodik, wie wir sie üben, ist mannigfacher Variationen fähig. Es ließe sich z. B. auch daran denken, anstelle des raschen, in wenigen Minuten erfolgenden Umschlags den langsamen zu setzen, um ähnlich wie bei der Bestimmung der Goldzahl darauf abzuzielen, diejenige Konzentration an Liquor zu ermitteln, welche den Umschlag des Kongorubins bei Gegenwart einer bekannten Menge Elektrolyt eben von rot nach violett zu verhindern vermag. Auch mag vielleicht der Zusatz des Liquors zur Elektrolytlösung anstatt zur Rubinlösung mit Rücksicht auf die kolloide Veränderung der Globulinfraktion beim Verdünnen mit salzarter Lösung zu erwägen sein. Diese und ähnliche Untersuchungen aber müssen, wie erwähnt, weiteren Studien vorbehalten bleiben, die wir jedoch anderen überlassen müssen.