Die Kolloidreaktionen des Liquor cerebrospinalis*).

Von
V. Kafka.

(Aus der serologischen Abteilung [Leiter: Privatdozent Dr. V. Kafka] der Staatskrankenanstalt und psychiatrischen Universitätsklinik Friedrichsberg in Hamburg.)

Mit 22 Textabbildungen.

(Eingegangen am 22. September 1921.)

I. Begriffsbestimmung, Historisches und Allgemeines.

Unter Kolloidreaktionen des Liquor cerebrospinalis verstehen wir jene Untersuchungsmethoden, bei denen es durch geeignete Untersuchungstechnik gelingt, künstliche kolloidale Lösungen durch Einwirkung des Liquors zu verändern, diese Veränderungen sichtbar zu machen und kurvenmäßig aufzuzeichnen. Der Name hat sich nur für diese Form von Reaktionen eingebürgert, nicht aber für jene, bei denen durch ein körperfremdes Reagens liquoreigene Kolloide zur Fällung und Sichtbarmachung gebracht werden, wie z. B. bei Phase I, der Weichbrodtschen Reaktion u. ä. Ob sich die Kolloidreaktionen in der heutigen Form auch für andere Körperflüssigkeiten eignen, ist noch nicht genügend untersucht. Für die Untersuchung des Blutes sind sie in der bisherigen Form jedenfalls nicht diagnostisch verwendbar; doch werden Versuche, die ich in dieser Arbeit veröffentliche, zeigen, daß wir Hoffnung haben können, daß die Untersuchungsmethoden mit körperfremden Kolloiden auch für die Untersuchung des Blutes eine Rolle spielen dürften **).

Es ist das Verdienst von Carl Lange^{35) 36)} im Jahre 1912, die kolloidale Goldlösung in die Untersuchungstechnik des Liquor cerebrospinalis eingeführt und zugleich das Modell einer Versuchsmethodik gefunden zu haben, die sich in ihren Grundzügen bei den meisten anderen Kolloidreaktionen wiederfindet. Seither sind viele Versuche gemacht worden, andere kolloidale Lösungen der Liquordiagnostik zugänglich zu machen, so die Mastixsuspension nach Emanuel sowie Jacobsthal und Kafka, die Berlinerblaulösung nach Bechhold

*) Nach dem Stande vom 15. VIII. 1921.

) Mayr (Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **134, 243. 1921) behandelt dieses Gebiet.

und Kirchberg, die Carcolidlösung nach Jacobsthal, das Kollargol nach Stern und Poensgen sowie Ellinger und die Suspension des Benzoeharzes nach Guillaïn, Guy Laroche und Lechelle.

Bevor wir auf die Besprechung der einzelnen Reaktionen und der Ergebnisse mit ihnen eingehen, seien uns ein paar allgemeine Bemerkungen über die Kolloidreaktionen gestattet. Lange hat bei seinen ersten Untersuchungen über die Goldsolreaktion schon dem Salzgehalt des Mediums bei Anstellung der Reaktion Aufmerksamkeit geschenkt. Er hat zur Verdünnung die 0,4proz. Kochsalzlösung gewählt, weil er der Annahme war, daß durch destilliertes Wasser gewisse Globuline des Liquors zur Ausfällung gebracht werden und glaubte, daß die 0,4proz. Kochsalzlösung die schwächste Konzentration sei, in der sich Globuline noch gelöst halten. Daß diese beiden Annahmen sich als richtig nicht erwiesen haben, habe ich schon a. a. O. erwähnt; denn weder ist eine Klausnersche Reaktion des Liquor cerebrospinalis zu erzielen, von einigen Fällen von eitriger Meningitis abgesehen, noch werden durch höhere Kochsalzkonzentrationen die Globuline in ihrer Wirksamkeit gestört, was wir am besten an der Mastixreaktion sehen, zu deren Anstellung Emanuel eine 1,25proz., wir selbst eine 0,6–0,8proz. Kochsalzkonzentration angewendet haben. Wir haben daher eine Reihe von Versuchen über die Salzempfindlichkeit verschiedener Kolloide angestellt, über die an diesem Orte schon deshalb berichtet sei, weil sie zum Teil zu praktischen Konsequenzen geführt haben.

Unter der Salzempfindlichkeit einer kolloidalen Lösung verstehe ich die Intensität, mit der eine kolloidale Lösung auf Einwirkung eines Elektrolyts durch Veränderung ihres kolloidalen Zustandes reagiert. Die einfachste Form, um diese Eigenschaft nachzuweisen, ist nicht der Zeitversuch, sondern der Reihenversuch, indem man zu gleichen Mengen der kolloidalen Lösung ansteigende Mengen einer extra bereiteten Elektrolytlösung hinzusetzt und bestimmt, bei welcher Konzentration der Elektrolytlösung die erste Veränderung der kolloidalen Lösung nach einer bestimmten Zeit auftritt. Zum Nachweis dieses Umschlagpunktes, den wir Salzempfindlichkeitstiter*) der kolloidalen Lösung nennen wollen, kann man sich verschiedener optischer Methoden bedienen; für die Praxis genügt die Beobachtung mit freiem Auge nach einer bestimmten Zeit und bei bestimmter Temperatur. Auf den Gedanken einer solchen Salzempfindlichkeitsprüfung sind Jacobsthal und Kafka²³⁾ bei der Nachprüfung der Emanuelschen Reaktion im Jahre 1918 gekommen. Sie fanden namentlich, daß bei ständiger Anwendung einer gleichmäßig bereiteten 1,25proz.

*) Bechhold¹⁾ spricht von einer Elektrolytschwelle, L. Michaelis⁴⁰⁾ von Flockungsschwellenwerten.

Kochsalzlösung und bei Bearbeitung des gleichen Liquors die Ergebnisse mit verschiedenen Mastixversuchslösungen verschieden waren. Diese Differenz konnte sich also nur auf die Mastixlösung beziehen und war auszuschalten, wenn man dem Faktor der Salzempfindlichkeit der betr. Lösung genügend Rechnung trug. Anders war es mit der Goldsolreaktion. Hier schien es so, als ob Goldsolösungen, die, ganz gleich nach welcher Art hergestellt, den Ansprüchen, welche die verschiedenen Untersucher an sie gestellt haben, genügten, auch in ihrer Reaktion mit dem Liquor sich gleichmäßig verhielten. Daß dies nicht der Fall ist, bewies Kafka im Jahre 1918²⁷⁾. Er hat Salzvorversuche mit verschiedenen Goldsolösungen angestellt. Abb. 1 zeigt die Verschiedenheit

der Salzempfindlichkeit verschiedener Goldsolösungen. Sie entsprechen äußerlich den an sie gestellten Ansprüchen vollkommen, und doch, wie die Abbildung lehrt, haben diese verschiedenen Goldsolösungen sich in bezug auf ihre Salzempfindlichkeit verschieden verhalten. Aus diesen Erörterungen, auf deren weitere kolloidchemische Begründung ich mich an diesem Orte nicht einlassen kann, sind zwei Gesetze abzuleiten, die jeder, der mit kolloidalen Lösungen arbeitet, sich vor Augen halten muß: 1. Jede kolloidale Lösung stellt ein Individuum für sich dar und ist mit einer zweiten nicht vergleichbar. 2. Wer mit kolloidalen Lösungen arbeitet, muß über die Salzempfindlichkeit seiner kolloidalen Lösung orientiert sein*).

An dieser Stelle sei noch eines Punktes gedacht, der zwar nur gestreift sei, und dessen Erklärung mir noch nicht gelungen ist, der aber eine praktische Wichtigkeit besitzt. Es kann vorkommen, daß bei einer Kolloidreaktion absolut exakt gearbeitet wird, daß allen Ansprüchen Rechnung getragen worden und auch die Salzempfindlichkeit genau geprüft worden ist; bei der Untersuchung mit verschiedenen Rückenmarksflüssigkeiten stellt es sich aber dann heraus, daß eine solche Lösung für unsere diagnostischen Zwecke nicht brauchbar ist. Es muß also noch eine Unbekannte bei der Herstellung einer solchen kolloidalen Lösung erfüllt sein, damit diese auch ihre biologische Reaktionsfähigkeit hat. Das auf solche Weise empirisch gefundene Gesetz würde lauten: Eine auch allen Ansprüchen der Kolloidchemie vollkommen entsprechende kolloi-

Abb. 1.

Salzvorversuch zur Goldsolreaktion.

- Goldsol Nr. 39/1920.
- - - Goldsol Nr. 23/1920.
- . - . Goldsol Nr. 25/1920.
- . . . Goldsol Nr. 24/1920.

*) Reitstötter⁴⁶⁾ findet die Anwendung der 0,4proz. NaCl-Lösung zur Goldsolreaktion unzulässig, weil unter diesen Verhältnissen eine rasche Koagulation des Goldsols eintrete. Dies trifft jedenfalls für die makroskopische Betrachtung nicht zu, besonders, wenn man sich des Kochsalzversuches bedient.

dale Lösung muß für die Zwecke der Biologie nicht unbedingt brauchbar sein.

Wir müssen uns nun noch mit einem zweiten praktisch wichtigen Begriff bekanntmachen; das ist jener der Kolloidempfindlichkeit einer kolloidalen Lösung. Unter diesem Begriffe verstehe ich die Intensität oder Eigenart, mit der kolloidale Lösungen unter sonst vollkommen gleichen Umständen auf die im Liquor befindlichen natürlichen Kolloide reagieren. Auch diese Eigenschaft ist bei verschiedenen Individuen einer gleichartigen kolloidalen Lösung verschieden; sie variiert aber ganz besonders innerhalb der verschiedenen zu den Kolloidreaktionen der Rückenmarksflüssigkeit verwendeten kolloidalen Lösungen. Ich will hier nicht darauf eingehen, daß dies vom kolloidchemischen Standpunkte betrachtet eigentlich selbstverständlich ist; denn z. B. eine Mastixemulsion zeigt einen ganz anderen Dispersitätsgrad als eine richtig bereitete Goldsollösung und damit auch zum mindesten quantitativ verschiedene physikalische Eigenschaften. Ich muß aber in einer Arbeit, die besonders für den Praktiker bestimmt ist, diesen Begriff der Kolloidempfindlichkeit und seine Konsequenzen besonders hervorheben, weil von den verschiedenen Untersuchern auf dieses Faktum wenig geachtet worden ist, und weil Nachprüfer kritiklos die Ergebnisse einer Reaktion mit jenen der anderen verglichen und die Technik der einen jener der anderen nachgebildet haben. Zur Prüfung der Kolloidempfindlichkeit, die sich natürlich am einfachsten aus genauem Vergleich der Reaktionsergebnisse ablesen läßt, wenn man mit den gleichen Reagenzien arbeitet, nur verschiedene kolloidale Lösungen verwendet und dann die quantitativen Differenzen der Ergebnisse notiert, sind wir auch in der Weise vorgegangen, daß wir zu den gleichen Liquormengen ansteigende Salzkonzentrationen hinzusetzten und dann überall die gleiche Menge der kolloidalen Lösung hinzufügten.

Bei der Prüfung von Berlinerblau-, Mastix- und Goldsollösung fanden wir, daß die Kolloidempfindlichkeit am stärksten bei der Berlinerblaulösung ist; dann folgt die Goldsol-, hierauf die Mastixlösung, während sich die Stärke der Salzempfindlichkeit so verhält, daß hier die Goldsole an erster Stelle stehen, hierauf folgen die Mastixlösungen, schließlich die Berlinerblausole.

Nun bestehen enge Beziehungen zwischen Salz- und Kolloidempfindlichkeit; denn mit der Stärke der Salzkonzentration wächst bei allen kolloidalen Lösungen die Kolloidempfindlichkeit (Kombinationsausflockungen). Wir können das am besten dadurch illustrieren, daß wir eine kolloidale Reaktion mit einem bestimmten Liquor, wie sie Abb. 2 u. 3 zeigen, unter Verwendung verschiedener Salzkonzentrationen ausführen. Diese Abbildungen zeigen uns: Durch Ansteigen mit der

Kochsalzkonzentration kann man Flockungen durch normalen Liquor erzielen, bei der Paralyse das charakteristische Flockungsbild vollkommen verwischen.

Abb. 2. Normaler Liquor. Technik nach Jacobsthal und Kafka.

— 0,4% NaCl; - - - 0,6% NaCl; - · - · 1,25% NaCl; ····· 2% NaCl.

Es ergibt sich also hierbei, daß die qualitativen Kolloidveränderungsgestalten, die durch die kolloidalen Stoffe des Liquors hervorgerufen sind, mit steigender Kochsalzkonzentration prägnanter und quantitativ stärker werden, bis sie schließlich infolge des Überwiegens der Salzfällung unspezifisch werden. Es zeigt sich aber ferner, daß die im normalen Liquor enthaltenen Kolloide in steigender Salzkonzentration immer mehr die Tendenz zur Ausfällung oder zu Veränderungen der kolloidalen Lösung zeigen, bis sie schließlich pathologische Kurven vor-täuschen.

Abb. 3.

Paralyse Rath. Technik nach Jacobsthal und Kafka.
Nach 24 Stunden.

— 0,4% NaCl; - - - 0,6% NaCl;
- · - · 1,25% NaCl; ····· 2% NaCl.

Aus den vorausgehenden Ausführungen, die, um nicht weitschweifig zu werden, möglichst knapp gehalten sind, geht folgendes hervor: Wir müssen für jede Kolloidreaktion und jede kolloidale Lösung die optimale Salzkonzentration finden, d. h. jene, bei der ein normaler

Liquor noch keine Veränderung der zugesetzten kolloidalen Lösung zeigt, der pathologische aber die Eigenart der Kolloidverdünnung am charakteristischsten aufweist. Ferner geht daraus hervor, daß wir bei den verschiedenen kolloidalen Lösungen nicht mit der gleichen Menge und den gleichen Verdünnungen des Liquors arbeiten dürfen, sondern daß sich die Kurvenform, die für die betr. Krankheit charakteristisch ist, nur dann ergibt, wenn wir die geeigneten Liquorverdünnungen angesetzt haben. Hierbei wäre noch zu bemerken, daß das Langesche Modell einer Kolloidreaktion, dem, wie wir schon gesagt haben, die meisten Kolloidreaktionen in der Technik nachgeahmt sind, gewisse Ungleichmäßigkeiten in sich schließt, die vor allem eine theoretische Deutung und einen weiteren Ausbau schwierig machen. Das ist vor allem jener Umstand, daß wir bei dem üblichen Verdünnungsmodus mit der Liquormenge zwar herabgehen, mit der Salzmenge aber ansteigen. Denken wir dann noch daran, daß der Liquor selbst Salze enthält, so ergibt sich eine recht uneinheitliche Gruppierung für jeden, der eine theoretische Deutung versucht. Über diesen Punkt wird im dritten Teil dieser Arbeit noch die Rede sein. Wir haben absichtlich diese Arbeit mit Erörterungen begonnen, die vom rein kolloidchemischen Standpunkte nicht vollbefriedigend erscheinen können, und die Begriffe einführen, die auf Grund der Erfahrung herausgeschält worden sind und einen Wert vor allem für die Praxis haben; aber ich sehe auch keinen Vorteil darin, in der Einleitung z. B. mit den Gesetzen der Schutzkolloidwirkung zu beginnen. Diese spielt namentlich praktisch für die Goldsolreaktion keinerlei Rolle, da wir ja hier mit Elektrolytkonzentrationen arbeiten, die an sich die kolloidale Lösung noch unverändert lassen. Es ist daher für eine Schutzwirkung der Liquorkolloide bei der Goldsolreaktion keine Gelegenheit gegeben. Das, was wir sehen, ist bloß die Folge der Einwirkung entgegengesetzt geladener Kolloide. Andererseits darf aber auch nicht angenommen werden, wie Reitstötter⁴⁶⁾ das tut, daß der Liquor zu einer Kolloidschutzwirkung nicht befähigt ist. Bei der Mastixreaktion, bei der wir ja mit Salzkonzentrationen arbeiten nach der Technik von Jacobsthal und Kafka, die an sich das Mastixkolloid zur Ausflockung bringen, ist eine solche Schutzwirkung für jeden deutlich zu sehen. Jede Kurve eines normalen Liquors ist hier nichts anderes als eine Schutzkolloidkurve, und erst bei weiteren Liquorverdünnungen nimmt diese Wirkung allmählich ab, bis sie am Schlusse überhaupt nicht mehr vorhanden ist.

Noch ein letzter allgemeiner Punkt sei hier gestreift. Es ist dies die Frage der Aufschreibung der Resultate der Kolloidreaktion. Seit Lange hat es sich eingebürgert, daß die Reaktionskurven in der Weise aufgezeichnet werden, daß man auf die Abszisse die Verdünnungen, auf dem im Koordinatensystem negativen Teile der Ordinate die Ver-

änderungen des Kolloides einzeichnet. Diese Art der Schreibung der Resultate hat sich so eingebürgert, daß eine Verlegung in den ersten Quadranten, wie es die Franzosen bei ihrer Benzoereaktion getan haben, kaum mehr durchführbar sein wird. Bei den Engländern und Amerikanern ist es üblich, die Stärke der Reaktion jeder einzelnen Verdünnung durch eine Zahl anzuzeigen und diese Zahlen ohne Komma nebeneinanderzusetzen. Für den Geübten und für Druckschrift mag eine solche Schreibung zu empfehlen sein, für die gewöhnliche Praxis empfiehlt sie sich jedoch nicht.

II. Spezieller Teil.

1. Die Goldsolreaktion.

Wenn man die äußerst umfangreiche Literatur über die Goldsolreaktion, auf die hier nicht eingegangen werden soll und die aus den größeren am Schlusse angegebenen Arbeiten ersichtlich ist, durchsieht, so findet man, daß der Wert der Goldsolreaktion allenthalben anerkannt, ja oft sogar überschätzt wird, daß aber ein Punkt ein Problem für viele Untersucher darstellt, das ist die Herstellung einer geeigneten Goldsollösung. Die Goldsollösungen, die von den mit den Kolloidreaktionen arbeitenden Untersuchern angewandt werden, verdanken meist einer anderen Technik ihre Entstehung als jene, über die vom kolloidchemischen Standpunkte aus ausführlich gearbeitet worden ist, und über die man sich am besten in dem Buch von Zsigmondy⁵⁸⁾ orientiert. Es mag auch wohl die schon erwähnte Tatsache dazu beigetragen haben, daß eine vom kolloidchemischen Standpunkte absolut einwandfreie Goldsollösung, die in ihren physikalischen Eigenschaften, vor allem in ihrer Teilchengröße ganz genau bestimmt ist, sich zu einer biologischen Kolloidreaktion mit Liquor cerebrospinalis nicht eignet. Dieser Umstand fiel mir ganz besonders auf, als ich versuchte, Goldsollösungen nach einem der Prinzipien von Wo. Ostwald⁴⁴⁾ herzustellen, indem ich zu ca. 100 ccm destillierten Wassers ein paar Tropfen einer 1 proz. neutralisierten Goldchloridlösung hinzufügte und nach dem Umschütteln ein paar Tropfen einer sehr verdünnten wässerigen Tanninlösung hinzusetzte. Ich variierte diese Methode nach allen Richtungen hin und unter verschiedenen Gesichtspunkten, ohne zu diagnostisch brauchbaren Goldsollösungen zu kommen. Reitstötter⁴⁶⁾ hat mit Goldsollösungen gearbeitet, die vor allem nach den Methoden von Zsigmondy fertiggestellt waren; er hat aber diese Lösungen nicht zu Kolloidreaktionen benutzt, sondern nur zur Bestimmung der Schutzkraft gewisser Sera.

Am meisten eingebürgert haben sich die Untersuchungstechniken von Lange und von Eicke. Aber es gibt wohl kaum einen Autor,

der die Vorschriften von Lange und Eicke Wort für Wort befolgt. Jeder hat seine „Witze“, wie man es in der Chemie nennt, um zu einer geeigneten Lösung zu kommen. In der heutigen Zeit der Druckschwierigkeiten erscheint es mir überflüssig, auf alle diese technischen Veränderungen ausführlich einzugehen. Besprechen möchte ich nur die Methode von Schaffer, der die Eickesche Methode modifiziert hat. Er erhitzt 500 ccm frisch destillierten Wassers in einem 750 ccm-Kolben bis auf 60° und gibt dann 5 ccm 1proz. Goldchloridlösung und 2 ccm Kaliumcarbonatlösung aus einer Pipette hinzu. Hierauf erwärmt er unter zwei- bis dreimaligem Umschwenken die Flüssigkeit auf 85° C, nimmt dann den Kolben von der Flamme weg und schwenkt nochmals gut um. Vorher aber setzt man 2,5 ccm 5proz. Traubenzuckerlösung zur Flüssigkeit zu, die man in kleinen Portionen in die Mitte der Flüssigkeit unter Schwenken des Kolbens einfließen läßt. Beim Schwenken über dem Drahtnetz tritt gewöhnlich die gewünschte Färbung ein. Ist das nicht der Fall, so setzt man ohne Unterbrechung des Schwenkens weitere 1–2 Tropfen Kaliumcarbonatlösung hinzu. Weigeldt⁵⁵⁾ bespricht eine ihm von Wo. Ostwald empfohlene Methode, die darin gipfelt, daß 300 ccm Goldlösung neutralisiert auf 100° erhitzt und dann 20–40 ccm Alkohol absolut. hinzugegossen werden. Er fand aber derartig bereitete Goldsollösungen weniger empfindlich als solche nach Eicke, die er dann ständig verwendet hat. Lederer³⁷⁾ hat in Amerika eine etwas neuere Methode eingeführt, die folgendermaßen angesetzt wird: Zu 500 ccm destillierten Wassers werden hinzugefügt: 5 ccm einer 1proz. Lösung von Merckschem Goldchlorid, 3,5 ccm einer 2proz. Natriumcarbonatlösung, 0,87 ccm einer 1proz. Oxalsäurelösung und 0,2 ccm einer 2,5proz. Formalinlösung. Man erhitzt, bis Blasen aufsteigen, und hält die Flüssigkeit 40–45 Min. bei dieser Temperatur, dann wird unter Schütteln und Drehen weiter von der Formalinlösung zugesetzt. Man braucht im ganzen 1,7–2,2 ccm der Formalinlösung. Wir hatten bisher keine günstigen Erfahrungen mit dieser Methode *).

Die Unsicherheit, die auf diesem Gebiete herrscht, und die aus den vorangegangenen Darlegungen ersichtlich ist, wird am besten dadurch illustriert, daß Eicke selbst einem der Autoren mitgeteilt hat, er brächte selbst keine geeignete Goldsollösung mehr zustande. Einen Weg zur Lösung dieser Unsicherheit hat uns Weigeldt⁵⁵⁾ angegeben. Er benutzt die Methode von Eicke und Schaffer⁴⁹⁾, führt sie aber in der Weise aus, daß er — Einzelheiten müssen im Original nachgelesen werden — 100 ccm doppelt destillierten Wassers auf ein Draht-

*) Andere Methoden, wie z. B. die von Felton, sowie jene von Millen Brush, Hammers und Felton seien hier nicht besprochen, da wir über sie keine Erfahrungen besitzen.

netz über einen Bunsenbrenner setzt, nach Anzünden des Brenners 0,25 ccm 10proz. Goldchloridlösung und 0,6 ccm 5proz. Pottaschelösung hinzusetzt, mehrmals gut schwenkt und erhitzt, bis die ersten großen Blasen aufsteigen. Jetzt wird die Flamme entfernt und unter kräftigem Umschwenken werden der Flüssigkeit 0,3 ccm 5proz. Traubenzuckerlösung hinzugesetzt. Dabei achtet Weigeldt auf drei Bedingungen: 1. daß an allen Stellen des Kolbens, in dem sich die Flüssigkeit befindet, möglichst die gleiche Temperatur herrscht, 2. daß in der Lösung an allen Stellen die gleiche Wasserstoffionenkonzentration vorhanden ist, 3. daß die zugesetzten Lösungen nicht die Glaswand berühren. Tritt der Farbumschlag innerhalb 3–5 Min. noch nicht auf, so setzt man unter starkem Schwenken noch 1–2 Tropfen Pottaschelösung hinzu und wiederholt dieses evtl. noch einmal. Weigeldt steht nämlich auf dem Standpunkt, der sehr zu beherzigen ist, daß zum Entstehen einer geeigneten Goldsollösung eine H^+ -Ionenkonzentration vorhanden sein muß, die über den Neutralisationspunkt hinaus schon in das Gebiet der Alkaleszenz reicht. Daher ist die Pottaschemenge der variable Faktor; denn wir wissen nicht, wie stark sauer das fabrikmäßig hergestellte Goldchlorid ist, und wir können auch die übrigen Vorgänge bei der Reaktion nach dieser Richtung hin nicht so genau verfolgen. Weigeldt hat deshalb auch, wenn die Reduktion sehr rasch eintrat, den Pottaschezusatz vermindert. Er kommt zu einem Satze, der sicher für die Herstellung geeigneter Goldlösungen von großer Wichtigkeit ist, nämlich dem, daß nicht die Menge des Traubenzuckers, sondern jene des Goldchlorids und der Pottasche und zwar ihr quantitatives Verhältnis zueinander für die Darstellung eines einwandfreien Goldsoles von ausschlaggebender Bedeutung ist. Ich möchte noch hinzusetzen, daß ebenso wichtig die Qualität des gelieferten Goldchlorids ist. Die Arbeit von Weigeldt hat gerade gezeigt, wieviel Arbeit es beansprucht, um Wege zu erreichen, die die Herstellung brauchbarer Goldsollösungen ermöglichen. Für die Praxis sind solche Pfade aus äußeren Verhältnissen oft nicht gangbar. Es muß daher dringend gefordert werden, daß die Fabrikanten bei der Wichtigkeit dieser Reaktion der Herstellung des Goldchlorids genaueste Aufmerksamkeit schenken und es selbst in ihren Laboratorien durch Herstellung von Goldsollösungen testieren. Evtl. wäre der Wunsch nicht unangebracht, daß brauchbare Goldsollösungen selbst in den Handel gebracht werden. Es ist bei den Arbeiten deutlich zu sehen, daß viele Autoren, die über günstige Resultate berichten, mit ungeeigneten Goldsollösungen gearbeitet haben, die Testproben, wie sie gleich zu besprechen sein werden, nicht genügt hätten. Wir selbst haben bei einer 7jährigen, fast ununterbrochenen Beschäftigung uns der Methode von Lange³⁵⁾ und Eicke⁸⁾ abwechselnd bedient

und haben trotz vielfacher Variationen und Versuche gefunden, daß man nie voraussagen kann, ob eine Goldsollösung diagnostisch brauchbar sein wird oder nicht, daß man auch selbst bei der größten Vorsicht nie prophezeien kann, ob eine in Arbeit befindliche Goldsollösung die Eigenschaften bekommen wird, wie man sie wenigstens äußerlich von einer brauchbaren Goldsollösung verlangt.

Über das Aussehen einer brauchbaren Goldsollösung hat sich Weigeldt sehr eingehend ausgesprochen und auch in anderen Arbeiten ist davon die Rede. Ich möchte nicht ausführlicher auf diesen Punkt eingehen und nur betonen, daß eine auch allen makroskopischen Bedingungen entsprechende Goldsollösung für die Brauchbarkeit zur Untersuchung des Liquor cerebrospinalis nicht verwendbar sein muß. Ich möchte auch Eskuchens¹¹⁾ Ansicht nicht unterschreiben, der mit zwei Goldlösungen von verschiedener Farbenintensität gearbeitet hat. Bei stark reagierendem Liquor hat ihm die schwache (rote), bei schwach reagierendem die starke (leicht bläuliche) Lösung gute Dienste geleistet. Wenn wir diesen Angaben von Eskuchen nachfolgen würden, so würde die Unsicherheit, die auf diesem Gebiete herrscht, noch sehr vergrößert werden. Die Hauptsache ist die Testierung der optisch anscheinend brauchbaren Goldsollösung. Zu dem Zwecke müssen zwei verschiedene Versuche unternommen werden: 1. Die Prüfung der Salzempfindlichkeit nach Kafka, der auch Weigeldt und Bönsmann²⁾ zustimmen, 2. die Prüfung auf Reaktionsfähigkeit (und Kolloidempfindlichkeit), für die besonders Eskuchen eingetreten ist. Über den ersteren, den Kochsalzvorsuch, war schon in der Einleitung die Rede. Die Ausführung desselben ist sehr einfach: Man fügt in sechs Reagensröhrchen je 1 ccm einer 0,1—0,6 proz. NaCl-Lösung, die man sich in einwandfreier Weise hergestellt hat, und setzt zu jedem Röhrchen 1 ccm der zu prüfenden Goldsollösung hinzu. Nach Ablauf von 3—4 Stunden liest man den Versuch ab und verwendet zum Versuch jene Kochsalzkonzentration, die als letzte im Versuch das Goldsol noch vollkommen unverändert gelassen hat. Daß dieser Versuch, um eine Vereinheitlichung der Resultate zu erzielen, unbedingt notwendig ist, haben wir schon in der Einleitung besprochen, und das ist auch von anderen Autoren anerkannt worden. Als selbstverständlich angenommen ist dabei, daß nur mit gut gereinigtem Jenenser Glas und mit doppelt destilliertem Wasser gearbeitet wird, worüber ja in diesbezüglichen Arbeiten genügend Einzelheiten enthalten sind. Der zweite Testierversuch ist der, daß man die Reaktionsfähigkeit der neuen Goldsollösung, wie Eskuchen es vorgeschlagen hat, an einem sicher normalen, sicher paralytischen und evtl. tabischen Liquor prüft. Hierbei darf der normale Liquor innerhalb 24 Stunden keinen Farbumschlag der Goldsollösung hervor-

rufen, der pathologische muß prägnante und typische Kurven geben. Hat man auf solche Weise eine Goldsollösung als brauchbar gefunden, so bewahre man sie in einem Kolben aus Jenenser Glas mit Glasstopfen im Dunkeln auf. Eine allzu große Lebensdauer haben Goldsollösungen nicht, was ich im Einklange mit Bonsmann²⁾ hier erwähnen möchte*).

Die Ausführung der Reaktion ist, wenn man über ein gutes Goldsol verfügt, nicht schwierig. Es hat sich eingebürgert, daß man mit der Verdünnung von 1 : 10 beginnt**), indem man in dem ersten Röhrchen 0,2 des Liquors mit 1,8 der austitrierten Kochsalzlösung zusammentreten läßt und nach Mischung 1 ccm in das nächste Gläschen überträgt, in dem sich schon 1 ccm der Salzlösung befindet, und so weiter fortfährt. Bezüglich der Verdünnungen ist es mir aufgefallen, daß kein Autor daran gedacht hat, mit niedrigeren Liquorverdünnungen als 1 : 10 zu beginnen. Wir haben derartige Versuche angestellt, von denen im dritten Teil die Rede sein wird. Die Ablesung des Reaktionsergebnisses erfolgt nach 24 Stunden. Bezüglich der Kurvenaufschreibung hat sich das Langesche Schema mit Recht eingebürgert, weil es gestattet, mit einem Blicke die qualitativen Verhältnisse der Kolloidveränderung zu übersehen. Ich möchte hier allen jenen Versuchen entgegentreten, die in der Goldsolreaktion nur eine quantitative, wenn auch sehr empfindliche Reaktion sehen und demnach auch die Ausfällungsgrade des Goldsoles in quantitativer Weise feststellen wollen, wie es z. B. von Kyrle, Brandt und Mras³⁴⁾ sowie Weigeldt⁵⁵⁾ u. a. angegeben worden ist. Es verlohnt sich wahrlich nicht der für die Goldsolreaktion aufgewandten Mühe, wenn sie nichts anderes darstellen würde als ein ungemein empfindliches quantitatives Reagens auf das Liquoreiweiß.

Gehen wir nun zu unseren eigenen Ergebnissen über, so ist das Material, das uns zur Verfügung stand, ein sehr großes, da wir in den Jahren von 1913 bis etwa 1919 uns fast ununterbrochen mit dieser Reaktion beschäftigt haben. Freilich muß eine Reihe von Versuchsergebnissen ausscheiden, weil diese mit nicht ganz einwandfreien Goldsollösungen hergestellt waren. Unser Material umfaßt die Lues in allen Stadien, sowie einen großen Teil der organischen Erkrankungen des Zentralnervensystems und seiner Hüllen. Selten sind bei uns

*) Haguénau (Ann. de méd. 9. 430. 1921) fordert ebenfalls Salzvorsuche für die Goldsolreaktion. Er bestimmt zuerst die Salzempfindlichkeit und verwirft Goldlösungen, die zu wenig salzempfindlich sind. Dann setzt er aber außerdem mit einem Paralytikerliquor und ansteigenden (0,1—1 %) NaCl-Konzentrationen die normale Reaktion an und verwendet zur weiteren Prüfung jene NaCl-Konzentration, bei der die Paralysenkurve am besten zutage tritt.

**) Fehsenfeld¹⁵⁾ spricht immer von einer ersten Verdünnung 1 : 5, was wohl auf einen Irrtum zurückzuführen ist.

Fälle von multipler Sklerose, Gehirntumoren und organischen Rückenmarkserkrankungen, so daß nach dieser Richtung hin unsere Ausführungen eine gewisse Einseitigkeit besitzen. Die Anzahl der angestellten Reaktionen dürfte 1000 weit übersteigen. Ich möchte gleich vorausschicken, daß es mir bei der Durchsicht des Materials weniger darauf ankommt, eine prozentuelle Feststellung gewisser Ergebnisse der Goldsolreaktion bei verschiedenen Erkrankungen zu geben, sondern die Frage einer Beantwortung näherzubringen, ob es tatsächlich spezifische, qualitativ verschiedene Kurven bei den verschiedenen Erkrankungen des Zentralnervensystems gibt, wie weit sie diagnostisch zu verwerten sind, und welche Wege wir beschreiten müssen, falls diese Ergebnisse von gewissen Autoren nicht erreicht worden sind. Ich tue das schon deshalb, weil Weigeldt in seiner ausgezeichneten Arbeit über die Goldsolreaktion das Vorkommen solcher Kurven besonders bei den auf Lues beruhenden organischen Erkrankungen des Zentralnervensystems leugnet. Vorausgeschickt seien unsere Ergebnisse mit sicher normalem Liquor. Unter normalem Liquor verstehe ich solche Flüssigkeiten, die mit allen anderen Untersuchungsmethoden ein negatives Resultat ergeben haben, bei denen auch keine Anhaltspunkte für eine organische Erkrankung des Zentralnervensystems vorlagen und bei denen der übrige Körper nicht in einer Weise krankhaft ergriffen war, durch die der Liquor irgendwie in Mitleidenschaft hätte gezogen werden können. Eine wirklich geeignete Goldsollösung hat nun in allen solchen Fällen nach Hinzufügung des normalen Liquors keinerlei Veränderungen aufgewiesen. Von einigen Autoren wird die Konzession gemacht, der ich auch an anderer Stelle beigetreten bin, daß in den ersten zwei bis drei Röhrchen eine ganz leichte Veränderung des Goldsols bei normalem Liquor gestattet ist. Ich trete dieser Konzession nur ungern bei; denn es scheint mir, als wäre solche Kurve mit normalem Liquor nur dann aufgetreten, wenn man den Salzvorversuch vorher unterlassen hat. Ungeeignete Goldsollösungen boten uns ein Bild der Ausflockung, das dem meningitischen Typus sehr ähnlich war. Abb. 4 zeigt uns diese Verhältnisse. Es tritt also in solchen Fällen die stärkste Ausflockung beim vierten, oft erst beim fünften Röhrchen auf. Solche Goldsollösungen sind unbedingt für Untersuchung pathologischer Flüssigkeiten zu verwerfen. Diese Erfahrungen zeigen uns, wie notwendig die obengenannten Testierversuche der Goldsollösungen sind, und die Praxis belehrt uns weiter, daß solche Versuche mit normalem Liquor nicht nur nach Herstellung der Goldsollösung ausgeführt, sondern auch in kurzen Abständen immer wiederholt werden. Die Idealforderung wäre eigentlich die, daß in jedem Falle der Untersuchung eines pathologischen Liquors zu gleicher Zeit ein Versuch mit sicher normalem Liquor unternommen

wird. Leider wird dies im klinischen Betriebe nur allzu häufig unterlassen, da ein normaler Liquor nicht zur Verfügung steht, und es ist kein Wunder, wenn dann abnorm pathologische Kurven resultieren.

Bevor wir uns den charakteristischen Kurven zuwenden, ein Wort über die Reaktion bluthaltigen Liquors. Die meisten Autoren haben als charakteristisch für den bluthaltigen Liquor die sog. Blutzacke beschrieben, die sich erst

bei hohen Liquorverdünnungen findet und sich meist von der originären Kurve gut abgrenzen läßt. Sie zeigt sich meist bei Verdünnungen über 1 : 1280 hinaus oder knapp darunter und ist in ihrer Prägnanz und in ihrem quantitativen Verhalten verschieden ausgeprägt. In dem Ausmaße, wie sie Weigeldt gesehen und abgebildet hat, haben wir sie meist nicht beobachtet. Ein Beispiel für unsere Beobachtungen ergibt die Abb. 5. Die Erfahrung lehrt uns, daß zwar die Blutzacke bei ähnlichen Verdünnungsstufen auftritt, aber quantitativ doch bedeutend verschieden ist, und daß ihre Ausbildung vielleicht mit dem Verhalten des untersuchten Liquors zusammenhängt. Es scheint nun so zu sein, wie uns andere Erfahrungen gelehrt haben, daß Blutbeimengungen zum Liquor je nach ihrer Stärke und je nach ihrem Verhältnis zu den Eiweißkörpern des untersuchten Liquors doch in verschiedener Form auftreten können; ja, daß sie manchmal sogar eine Verstärkung einer sonst charakteristischen Kurve hervorrufen können. Das hat schon Lange³⁶⁾ gesehen, der bei Luesfällen je nach der Blutbeimengung eine Verstärkung und Verlagerung nach rechts der Kurve beschrieb. Es muß daher für die Kolloidreaktion zur Bedingung gemacht werden, wenn überhaupt, nur schwach bluthaltigen Liquor nach Zentrifugieren zum Ansetzen einer Kolloidreaktion zu verwenden.

Abb. 4. Schema der Kurve eines normalen Liquors bei zu kolloidempfindlichem Goldsol.

Abb. 5.

Pathologischer Liquor und Blutzacke.

Diagnose: Lues cerebri; Titer: NaCl 0,3%; Goldsol Nr. 24/20. Ablesung nach 24 Stunden.

Gehen wir nun zu dem Gebiet der Lues über, so wäre zuerst die Frage zu beantworten, ob der pathologische Liquor bei Lues ohne klinische Erscheinungen von seiten des Zentralnervensystems besonders im Sekundärstadium eine charakteristische Kurve gibt. Dies ist für eine größere Anzahl der Fälle zu bejahen. Am häufigsten findet sich in diesen Fällen die sog. Lueszacke, wie sie schon die ersten Autoren beschrieben haben, die sich darin äußert, daß das zweite und dritte Röhrchen oder das dritte und vierte eine leichte Verfärbung zeigen, die meist nur bis zum Rotviolett geht und die manchmal auch bloß auf das zweite Röhrchen beschränkt ist. In sehr seltenen Fällen sahen wir auch eine Farbveränderung in dem ersten Röhrchen. Wir haben aber Grund anzunehmen, daß solche Kurven, wie eben erwähnt, nicht verwertbar sind, da wir damals, als wir diese Kurven

Abb. 6. Verschiedene Formen der Lueszacke (Goldsol).

gefunden haben, mit einem Salzvorversuch noch nicht gearbeitet haben. Die verschiedenen Formen der Lueszacke zeigt uns Abb. 6. Die Lueszacke findet sich auch nicht so selten bei der latenten Lues, ohne daß andere Liquorveränderungen dabei mit vorhanden sein müssen. Die ausgesprochene fröhsyphilitische Meningitis, die klinisch mit starken Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit und evtl. anderen meningitischen Symptomen Hand in Hand geht und die meist einen hochpathologischen Liquor bietet, zeigt eine Liquorkurve, die dem Typus der Meningitis sehr ähnlich ist. Die Abb. 7 erläutert dieses Verhalten. In dem einen Falle zeigte sich die ausgesprochene Kurve einer akuten infektiösen Meningitis, in dem anderen ist dasselbe Kurvenbild zu sehen, nur etwas abgeschwächt. Bei der Paralyse bildet sich in einer großen Prozentzahl der Fälle die sog. Paralysenkurve. Eine typische Paralysenkurve muß nach unseren Erfahrungen die Charakteristica haben, daß die Kolloidveränderung im ersten Röhrchen beginnt, durch die zwei bis drei bis vier ersten Röhrchen gleichmäßig bleibt und vom ersten Röhrchen an die stärkste

Kolloidveränderung, also bei der Goldsolreaktion weiß, bietet. Ich lege deshalb so viel Wert auf diese Definition der Paralsenkurve, weil viele Autoren jede Kurve, bei der die stärkste Kolloidveränderung im ersten Röhrchen vorhanden ist, eine Paralsenkurve nennen, ein Vorgehen, welches, wie wir im dritten Teil hören werden, und wie uns besonders Erfahrungen mit der Mastixreaktion lehren, nicht gerechtfertigt erscheint. Freilich bieten nicht alle Paralsen diese typische Kurve; aber auch nicht alle Paralsen bieten ein typisches Bild. Man darf von einer serologischen Reaktion nicht mehr verlangen, als das biologische Geschehen bieten kann. Besonders bei Behandlungsversuchen, zumal bei der endolumbalen Behandlung, verändert sich der Kurventypus der Paralsenkurve. Er kann sich abschwächen oder qualitativ verändern, indem er mehr das Aussehen der Kurve der Lues cerebri annimmt. Bei der Tabes findet sich am häufigsten eine Kurve, die einer stark abgeschwächten Paralsenkurve ähnelt. Sind bei der Tabes starke meningitische Erscheinungen vorhanden, die sich in deutlicher Zell- und Globulinvermehrung äußern, dann bekommt die Tabeskurve mehr das Aussehen der Lues-cerebri-Kurve, über die gleich zu sprechen sein wird. Wenden wir uns nun der Lues cerebri zu, so haben wir

als typisch eine Kurve beschrieben, bei der die stärkste Ausflockung im dritten Gläschen auftritt, meist nicht über Blau hinausgeht und am häufigsten nur die Verdünnung 1:40 und 1:80 betrifft. Dabei ist die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, daß mehr oder weniger alle zwei Verdünnungen die stärksten Kolloidveränderungen aufweisen.

Weigeldt⁵⁵⁾ bestreitet auf Grund seines Materials das häufige Vorkommen dieser Form, und Eskuchen¹¹⁾ beschreibt als Lues-cerebri-Kurve eine Figur, die der Paralsenkurve ähnlich, nur bedeutend schwächer als diese ausgesprochen ist. Dabei sind sich aber Weigeldt wie auch Eskuchen darüber einig, daß eine Beobachtung vor Ablauf der Reaktion auch in diesen Fällen den oben beschriebenen spezifischen Kurventypus ergibt. Bevor wir auf unsere eigenen Ergebnisse auf diesem Gebiete eingehen, seien einige Worte über den Begriff Lues cerebri gesagt. Der Begriff Lues cerebri oder Gehirnsyphilis ist ein ganz allgemeiner. Er soll weiter nichts besagen, als daß eine syphilitische

Abb. 7.

Goldsolkurven der frischsyphilitischen Meningitis mit stark positivem Liquor.

— Fall L; - - - - Fall F.

Titer: 0,5% NaCl; Goldsol Nr. 37.

Ablesung nach 24 Stunden.

Erkrankung des Zentralnervensystems vorliegt, die keine Paralyse ist. Klinisch, anatomisch und serologisch aber können wir sehr verschiedene Unterformen der Lues cerebri unterscheiden: 1. die entzündlichen Formen, bei denen einerseits die Meningitis, die Meningomyelitis und Meningoencephalitis syphilitica, andererseits die gummöse Hirnlues zu unterscheiden ist, 2. die Gefäßerkrankungen, vor allem die Endarteriitis syphilitica der kleinen Hirnrindengefäße. Wenn wir mit letzterer Gruppe beginnen, so sehen wir, wie die meisten Autoren und auch wir gefunden haben und zwar zum Teil auch an Fällen, die nachher histologisch untersucht worden sind, in der größeren Mehrzahl der Fälle ein fast negatives Liquorbild, in dem eigentlich meist nur leichte Eiweiß-, besonders Globulinvermehrungen vorkommen. Parallel damit sehen wir in solchen Fällen auch negative Goldsolreaktionen oder ganz leichte Kolloidveränderungen entweder vom Typus der Lueszacke oder geringgradige Ausflockung in den ersten Verdünnungen. Ist die Endarteriitis dagegen mit einer starken Meningitis verbunden, so nähert sich ihr Liquorbild und auch das Aussehen der Goldsolkurve jenem der meningitischen Gehirnsyphilis. Der charakteristische Befund für solche Fälle ist, abgesehen von der Kolloidreaktion, der, daß die entzündlichen Reaktionen die biologischen stark überwiegen, daß also starke Zellvermehrung vorkommt, während die WaR. häufig erst bei höheren Werten positiv und inaktiviert negativ reagiert. Die Globulinwerte nehmen aus Gründen, die im dritten Teil zu präzisieren sein werden, weil wir annehmen, daß die Liquorglobuline in solchen Fällen aus verschiedenen Quellen stammen können, eine nicht allgemein präzisierbare Stellung ein. In solchen Fällen entspricht fast immer der Ausfall der Goldsolreaktion dem Typus, der hier eben besprochen wurde. Er kann, wie gesagt, stärker oder schwächer sein; er kann sich auf zwei bis drei Röhrchen, ja sogar auf ein Röhrchen beschränken, läßt sich aber immer gut von der Paralysenkurve abgrenzen. Wie ist es nun mit der gummösen Lues cerebri? Hier scheint die Variationsmöglichkeit eine größere zu sein. Trotzdem konnten auch wir Fälle beobachten, in denen uns die Goldsolkurve in der Differentialdiagnose gegenüber der progressiven Paralyse sehr intensiv unterstützte. Ich erwähne hier einen Fall, bei dem frühzeitig nach der Infektion eine gummöse Hirnlues aufgetreten ist. Die klinische Diagnose schwankte zwischen Gehirnsyphilis und Paralyse. Die Goldsolkurve sprach damals in ihrer Form sehr gegen Paralyse. Sie sei deshalb in der folgenden Abbildung wiedergegeben (Abb. 8). Bei der Sektion fand sich eine gummöse Gehirnsyphilis. Der Grund, daß viele Autoren eine solche Lues-cerebri-Zacke nur für die frühsyphilitische Meningitis anerkennen, im Verlaufe der Spätlues aber nur mit manchen Abweichungen paralytische Kurven gesehen zu haben glauben, liegt meiner Ansicht nach in einem Punkte,

der im dritten Teil erörtert werden wird. Dieses Mißverständnis scheint aber äußerlich dadurch zustande gekommen zu sein, daß viele Autoren nicht voll ausgebildete Paralsenkurven, also z. B. eine Kurve, wie ich sie bei der Tabes beschrieben habe, Kurven, die ich abortive nennen möchte, als Paralsenkurven angesehen haben werden. Auf diesem Gebiete zeigt sich eben ein Umstand ganz besonders, der auch für die Abderhaldenreaktion von unheilvollen Folgen gewesen ist, daß nämlich auf einem Gebiet, wo unsere klinische Diagnostik noch nicht vollkommen einwandfrei funktioniert, nach einem diagnostischen Hilfsmittel gesucht wird, daß man aber, wenn dieses in einem oder in mehreren Fällen im Stiche läßt, sofort bereit ist, die diagnostische Brauchbarkeit dieser Reaktion zu verwerfen und nicht auf die Ursache dieses Versagens eingeht und sie wissenschaftlich zu ergründen versucht. Dazu kommt noch auf unserem Gebiete das große Heer der atypischen Fälle, sowohl, was die Paralyse, wie auch, was die Hirnsyphilis betrifft. Auf diesem Gebiete heißt es, emsig weiterforschen, und wir müssen uns darüber klar sein, daß in solchen Fällen oft weder der Kliniker noch der Serologe bisher Entscheidendes sagen kann und der Histologe uns komplizierte Verhältnisse aufdeckt. Ich möchte nur auf die diesbezüglichen Arbeiten von Jakob und mir hinweisen.

Abb. 8.

Gummöse Hirnlnes. Goldsolkurve.
 Diagnose: Gummöse Hirnlnes (histol.).
 Titer: 0,4% NaCl; Goldsol Nr. 38/20.
 Ablesung nach 24 Stunden.

Von sonstigen charakteristischen Kurvenformen wäre vor allem die Kurve der nichtsyphilitischen akuten infektiösen Meningitis zu erwähnen. Sie hat das Charakteristische, daß sich bei ihr das Maximum der Ausflockung bei Verdünnungen zwischen 320 und 1280 findet, daß aber, wie schon andere Autoren beschrieben haben, eine solche Kurve im Verlaufe der Erkrankung auch wechseln kann und vor allem im Laufe der Besserung sich der Kurventypus nach links oben verschiebt. Von großem theoretischen wie auch praktischen Interesse war uns ein Fall, bei dem sich zu einer Paralyse eine eitrige Meningitis hinzugesellt hatte. Die Kurve zeigt Abb. 9. Hier ist zwar der Meningitistypus noch deutlich erhalten, doch scheinen auch die durch die Paralyse hervorgebrachten pathologischen Liquorprodukte an der Kurvenbildung mitgewirkt zu haben, indem sie das Maximum nach links verschoben haben.

Die multiple Sklerose wird von den meisten Autoren bei der Goldsolreaktion ebenfalls differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen, weil bei ihr, was ja nicht verwunderlich ist, infolge des entzündlichen Charakters dieser Erkrankung und der häufig bestehenden Globulin- und Zellvermehrung auch eine Kolloidkurve zu erwarten ist. Es-kuchen hat hier typische Lueskurven gesehen, Weigeldt desgleichen. Das Bedauern, das viele Autoren über diese Tatsache aussprechen, daß dadurch die Goldsolreaktion die Abgrenzung von den syphilitischen Erkrankungen des Rückenmarkes und des Gehirns nicht immer ermöglicht, möchte ich nicht teilen, da ich nicht gewöhnt bin, aus einem Liquorsymptom differentialdiagnostische Schlüsse zu ziehen, sondern immer das Gesamtbild der Reaktionen im Auge behalte.

Abb. 9.
Goldsolkurve bei Paralyse + eitrige Meningitis.
Goldsol Nr. 85/20; Titer: 0,4% NaCl.
Ablesung nach 48 Stunden.

Auf die anderen Erkrankungen des Zentralnervensystems, speziell auch des Rückenmarkes, will ich hier nicht ausführlicher eingehen, da unser Material nicht genügend groß ist. Es ist aber genügend umfangreich, um sagen zu können, daß in solchen Fällen, wenn eine Eiweißvermehrung vorliegt, sich atypische Kurven finden, die zusammengehalten mit dem Gesamtliquorbild meist die Differentialdiagnose gegenüber der Lues des Zentralnervensystems ermöglichen. Bei Epilepsie und

Dementia praecox habe ich nur negative Goldsolreaktionen gesehen; doch wäre es denkbar, daß in schweren Fällen von Epilepsie mit organischen Gehirnveränderungen und Vermehrung des Liquoreiweißes, die m. E. selten sind, wenn sie nicht auf syphilitischer Basis beruhen, auch Kolloidveränderungen bei der Goldsollösung auftreten. Ich möchte aber hier eines Falles Erwähnung tun, der freilich nicht mit der Goldsol-, sondern mit der Mastixreaktion untersucht wurde und dessen Kurve daher erst in dem Abschnitt über die Mastixreaktion sich findet. Es handelt sich um eine Frau, die jahrelang mit Brom und Opium wegen epileptischer Anfälle behandelt worden ist. Bei der Untersuchung fanden sich Pupillendifferenz und schlechtere Lichtreaktion der einen Pupille. Es wurde eine Lumbalpunktion unternommen, deren Befund folgendermaßen war: Zellen $\frac{6}{3}$, Phase I, deutliche Opal. WaR. 0,20, 0,5+, 1,0 +++. Die Mastixreaktion zeigte den Typus der Lues-cerebri-Kurve. Unter antisypilitischer Behandlung wurde eine weitgehende Besserung des bestehenden Zustandes erreicht.

Dieser Fall, der nicht zu den Seltenheiten gehören dürfte, soll nur lehren, wie vorsichtig man bei der Beurteilung von sog. Epilepsien und ihren Liquorbefunden sein muß.

Wenn wir unsere Erfahrungen über die Goldsolreaktion zusammenfassen, so kommen wir zu folgenden Sätzen: Das Um und Auf der Goldsolreaktion ist die Herstellung einer brauchbaren Goldsollösung. Darin stimmen alle Autoren überein; aber jeder geht eigene Wege, um diese zu erreichen. Eine Vereinheitlichung auf diesem Gebiete wäre wünschenswert, und auf diesen Weg scheinen uns die Ausführungen von Weigeldt zu führen, der auf die H^+ -Ionenkonzentration bei der Entstehung einer geeigneten Goldsollösung ein sehr großes Gewicht legt und seine Methodik danach einrichtet. Daraus resultiert, daß man bei den heute bestehenden Voraussetzungen feste Vorschriften für die Herstellung einer Goldsollösung nicht geben kann, sondern daß diese abhängig ist in erster Linie von der Eigenart des Goldchlorids, von dem man ausgeht, in zweiter Linie von der Herstellungsart. Eine Vereinheitlichung, wie sie für klinische Zwecke dringend wünschenswert ist, wäre nur in der Weise denkbar, daß die Fabriken einwandfreies und in seiner Wasserstoffionenkonzentration, wenn es sich in Lösung befindet, bekanntes Goldchlorid herstellen und dieses in ihren eigenen Instituten oder in den größeren Laboratorien biologisch prüfen lassen. Wenn sich diese Bedingungen nicht erfüllen lassen, so wird die Herstellung geeigneter Goldsollösungen immer bis zu einem gewissen Grade eine Frage des Zufalls sein, denn wir haben gesehen, daß eine nach kolloidchemischen Bedingungen vollkommen entsprechende Goldsollösung für biologische Zwecke vollkommen ungeeignet sein kann. Der zweite springende Punkt ist die Testierung der Goldsollösung. Diese darf niemals unterlassen werden. Auch ein und dieselbe Goldsollösung muß, wenn auch nicht jeden Tag, so doch, wenn sie täglich benutzt wird, jeden zweiten Tag testiert werden, und zwar in erster Linie in bezug auf die Salzempfindlichkeit, in zweiter Linie auf ihre biologische Wirksamkeit gegenüber normalen und paralytischen Rückenmarksfüssigkeiten. Die Technik der Reaktion selbst ist von uns nicht weiter verändert worden, eventuelle Vorschläge sind im dritten Teil enthalten. Nur müssen wir, wenn wir wirklich vergleichbare Kurven erhalten wollen, mit der optimalen Kochsalzkonzentration arbeiten, die das Goldsol

noch nicht verändert, was aus dem Salzvorversuch ersichtlich ist. Mit halben Dosen zu arbeiten, würde ich nicht empfehlen. Ein normaler Liquor soll die Goldsollösung während des ganzen Kurvenverlaufes unverändert lassen. Es darf höchstens die Konzession gemacht werden, daß Kurven, bei denen in den ersten zwei bis drei Verdünnungen eine ganz minimale Kolloidveränderung aufgetreten ist, noch für normal gerechnet werden. Doch deuten solche Kurven nach unserer Erfahrung meist darauf hin, daß eine zu hohe Salzkonzentration beim Versuch angewendet worden ist. Ergibt der normale Liquor Kurven, die abgeschwächte meningitische darstellen, so ist die betr. Goldsollösung unbedingt zu verwerfen, ebenso die Kurve; denn die betr. Goldsollösung ist für die Liquorkolloide überempfindlich. Solche Kurven findet man häufig bei Anwendung von bläulichen Lösungen, bei denen also schon ein recht grober Dispersitätsgrad der Teilchen besteht. Innerhalb des Luesgebietes lassen sich mit Hilfe der Goldsolreaktion diagnostisch wichtige Abgrenzungen gestalten. Vor allem muß als Paralysenkurve eine Kurve präzisiert werden, bei der schon in der ersten Verdünnung: also 1:10, die stärkste Kolloidveränderung auftritt, diese von Anfang an Maximalgrad erreicht und durch mehrere Röhrchen hindurch beibehält. Diese Kurve finden wir innerhalb des Luesgebietes nur bei der Paralyse. Abgeschwächte Paralysenkurven, sog. Abortivkurven, können bei verschiedenen Erkrankungen vorkommen, da sie auf verschiedene Weise entstehen können. Am häufigsten zeigen die Tabes, manchmal auch chronische Fälle der Lues cerebrospinalis derartige Figuren. Außerhalb dieser Paralysenkurve stehen die anderen Kurvenformen bei Lues, die dem Meningitistypus nahestehen. Ihr Charakteristicum ist stärkste Ausflockung im zweiten und dritten Röhrchen oder häufiger bei der dritten und vierten Verdünnung, wobei eine Reihe von Variationen möglich ist. Am schwächsten ausgebildet ist nach dieser Richtung hin die sog. Lueszacke, die man im Sekundärstadium der Lues, aber auch bei der Lues latens sehen kann. Stärker ausgesprochen ist die Kurve der Lues cerebri, die sich bei der meningitischen Form, die auch mit dem typischen Liquorbefund einhergeht, am deutlichsten zeigt. Bei der früh-syphilitischen Meningitis sehen wir Kurvenbilder, die entweder mehr dem Typus der infektiösen Meningitis oder

jenem der Lues cerebri nahekomen. Die Kurve der nicht-syphilitischen infektiösen Meningitis konnten wir mit den meisten Autoren bestätigen. Unspezifische Kurven findet man häufig bei mit einer Vermehrung des Liquoreiweißes einhergehenden organischen Erkrankungen des Zentralnervensystems, wobei aber die unspezifische Kurvenform, sowie das übrige Gesamtbild der Liquorveränderungen, wie ich es an vielen Stellen beschrieben habe, die Differentialdiagnose gegenüber der Syphilis des Zentralnervensystems ermöglicht. Im übrigen darf nicht vergessen werden, daß es sich bei der Goldsolmethode um eine überaus empfindliche Reaktion auf die im Liquor befindlichen Kolloide handelt, daß aber die Lösung außerdem überaus salzempfindlich ist und auch noch durch sonstige äußere Einflüsse in ihrer Reaktionsweise verändert wird und nur die penibelste Technik und ein tieferer Einblick in die Reaktionsvorgänge eine erfolgreiche Bearbeitung dieses Gebietes gestatten.

2. Die Mastixreaktion.

Emanuel¹⁹⁾ gebührt das große Verdienst, im Jahre 1915 die Mastixsuspension in die Liquortechnik eingeführt zu haben. Er löste 10 g des Mastixharzes in 100 ccm abs. Alkohols, schüttelte und filtrierte. Auf diese Weise erhielt er eine Stammlösung, aus der er sich zu jedem Versuche eine Versuchslösung in der Weise herstellte, daß er 1 ccm der Stammlösung mit 9 ccm abs. Alkohols in eine 10 ccm-Pipette aufnahm und schnell in 40 ccm destillierten Wassers einblies. Er stellte vier Liquorverdünnungen her, und zwar mit einer für alle Fälle festgesetzten Kochsalzlösung, nämlich mit einer 1,25 proz. NaCl-Lösung. Der Verdünnungsmodus war der, daß in das erste Glas 1,5 ccm, in die drei anderen Gläschen je 1 ccm der Salzlösung hineinpipettiert wurden. Dann wurde zum ersten Röhrchen 0,5 ccm des Liquors zugesetzt und nun nach Mischung aus einem Röhrchen in das andere 1 ccm hinüberpipettiert; auf diese Weise hatte man die Verdünnungen 1:4, 1:8, 1:16 und 1:32. Die Nachuntersuchungen mit dieser Technik ergaben nun, daß zwar die Mastixemulsion für die Zwecke der Kolloidreaktionen sehr geeignet erschien; aber es machte sich bald eine Reihe von Fehlerquellen der Methodik geltend, die geeignet waren, die Resultate zu verschleiern und zu entstellen. Vor allem wurden auch positive Ergebnisse, nämlich Ausflockungen der Mastixlösung bei normalen Rückenmarksflüssigkeiten gefunden. Die Überprüfung jeder einzelnen Phase der Mastixreaktion, die in sehr langwierigen Versuchen von Jacobsthal und Kafka²³⁾ vorgenommen wurden, war nun für

die Lehre von den Kolloidreaktionen überhaupt sehr fruchtbar. Die Herstellung der Stammlösung wurde im allgemeinen beibehalten, wie sie Emanuel angegeben hatte, nur machte sich ein längeres Stehen der Alkohol-Mastixlösung im Eisschrank günstig geltend. Ein sehr wichtiger Punkt war die Herstellung der Versuchslösung, über die früher schon H. Sachs⁴⁸⁾ Grundlegendes veröffentlicht hatte. Wenn man die Kombination von 1 ccm Stammlösung und 9 ccm Alkohol schnell in 40 ccm destillierten Wassers eintrug, wie Emanuel angab, so traten hierbei zwei Fehlerquellen auf*). Das „schnell“ wurde von verschiedenen Autoren verschieden aufgefaßt und je nach ihrer persönlichen Geschicklichkeit verschieden gehandhabt, so daß auf diese Weise Lösungen von verschiedenen Eigenschaften entstanden. Außerdem waren aber schnell hergestellte Lösungen zu salzempfindlich; man konnte daher nur mit niedrigen Kochsalzkonzentrationen im Hauptversuch arbeiten, und wir haben ja gehört, daß die charakteristische Reaktionsweise in gewissen Grenzen mit der Steigerung des Salzgehaltes anwächst. Nach vielen Versuchen, wobei auch fraktionierte Darstellungsmethoden angewendet wurden, kamen Jacobsthal und Kafka²³⁾ zu dem Resultat, daß die geeignetste Methode, um gleichmäßige Mastixversuchslösungen zu erzielen, die ist, daß man 1 ccm der Stammlösung und 9 ccm abs. Alkohols in eine Pipette aufnimmt und in der Zeit von 50–60 Sekunden, die man mit der Stoppuhr genau abliest, in 40 ccm destillierten Wassers eintreten läßt. Prüfte man so hergestellte Lösungen sofort und einige Zeit nach ihrer Herstellung, so fand man, daß sich die physikalischen Eigenschaften etwas verändert hatten, und Jacobsthal und Kafka²³⁾ führten daher für jede Mastixversuchslösung die sog. Reifezeit ein, d. h. eine frisch hergestellte Mastixversuchslösung darf nicht sofort verwendet werden, sondern erst nach mindestens einer halben Stunde Stehens bei Zimmertemperatur und im Dunkeln.

Trotz aller dieser Vorsichtsmaßregeln aber zeigte es sich, daß die verschiedenen so hergestellten Mastixversuchslösungen individuell verschieden waren. Um einen Index für diese individuelle Verschiedenheit zu bekommen, führten Jacobsthal und Kafka²³⁾ den Salzvorversuch ein, d. h. sie setzten zu 1 ccm einer 0,1 bis 1,0 proz. NaCl-Lösung je 1 ccm der Mastixlösung und beobachteten, bei welchem Röhrchen die erste Trübung und bei welchem die erste Ausflockung auftrat. Sie verwendeten dann zu ihrem Versuche, und zwar zu ihrer sog. A-Kurve die letzte noch nicht trübende Kochsalzkonzentration und zu dem

*) Auch Bechhold¹⁾ stellt die Mastixlösungen schnell her; nach Filtration wurde in einem Becher mit parallelen Wänden, auf dessen eine Wand Druckschriften von verschiedener Größe geklebt waren, auf Durchsichtigkeit geprüft und die Suspension so lange verdünnt, bis der richtige Durchsichtigkeitsgrad erreicht war

B-Versuch die erste ausflockende Kochsalzkonzentration. Der A-Versuch, der gewisse praktische und theoretische Vorzüge hat, wurde aber später von den Autoren vollkommen weggelassen, so daß in den weiteren Auseinandersetzungen nur von dem B-Versuch oder der B-Kurve, also jener Kurve die Rede ist, die hergestellt wird mit der aus dem Salzvorversuch ermittelten ersten ausflockenden Kochsalzkonzentration*). Dabei haben Jacobsthal und Kafka, wie aus ihrer Arbeit ersichtlich ist, noch auf verschiedene Kunstgriffe Wert gelegt, so z. B. auf die Art des Schüttelns der Röhrchen, ferner auf die richtige Herstellung der Kochsalzlösung. Auf diese Einzelheiten sei hier nicht eingegangen, und es sei diesbezüglich auf die Arbeit von Jacobsthal und Kafka²³⁾ und auf das Taschenbuch von Kafka²⁸⁾ hingewiesen. Mit Hilfe dieser Untersuchungsmethodik wurden recht günstige Kurven erzielt, worüber später zu berichten sein wird; aber das Urteil der Autoren lautete dahin, daß die Mastixreaktion weniger charakteristische Kurven als die Goldsolreaktion gäbe, auch in der Form nach Jacobsthal und Kafka, vor allem wären mehr Abortivkurven zu beobachten, wie ich sie bei der Goldsolreaktion charakterisiert habe. Bei der Mastixreaktion machte sich vor allem ein Punkt störend geltend, über den noch bei den Reaktionsergebnissen die Rede sein wird, der aber schon hier bei der Besprechung der Technik gestreift sein muß. Da man bei der Mastixreaktion mit starken Kochsalzkonzentrationen arbeitet, sehen wir auf den ersten unbefangenen Blick eine andere Kurvenform als bei der Goldsolreaktion. Der normale Liquor z. B. weist in den ersten 6, 7, 8 Röhrchen eine wesentliche Kolloidveränderung nicht auf; dann aber beginnt die Salzfällung, indem die Schutzkolloidwirkung allmählich abnimmt. Über Einzelheiten wird später gesprochen werden. Die charakteristischen Kurven sehen daher geknickt aus, indem z. B. eine Paralysekurve zuerst aus dem typischen Kurventeil besteht, dann aus einem ganz kurzen Schutzkolloidteil und dann aus der wieder nach unten gehenden Salzfällungskurve. Bei der Kurve der akuten infektiösen Meningitis machte sich dieser Kurventeil besonders störend bemerkbar. Es galt daher, ihn auszuschalten. Dies gelang in einfacher Weise dadurch, daß man zu der zum Versuch verwendeten Kochsalzlösung eine geringe Menge von Natrium carbonicum hinzusetzte.

Auf diese Weise gelang uns vollkommen die Ausschaltung des Salzfällungskurventeils, ohne daß die Empfindlichkeit irgendwie dadurch litt. Ein weiterer Schritt war der, den Salzvorversuch unnötig zu machen. Wir hatten nämlich gefunden, daß bei Mastixversuchslösungen, die genau nach den Angaben von Jacobsthal und Kafka²³⁾

*) Anfänglich bezeichneten Jacobsthal und Kafka die A-Kurve als I-Kurve, die B-Kurve als II-Kurve.

hergestellt waren, die Salzempfindlichkeit zwischen 0,6 und 0,8proz. NaCl-Lösung schwankte und daß man in jedem Falle eine 0,8 bis 0,85proz. NaCl-Lösung verwenden konnte, ohne Gefahr zu laufen, daß dann normale Liquores Ausfällungen zeigten. Infolgedessen wendeten wir später bei genau hergestellten Versuchslösungen immer eine 0,8proz. Kochsalzlösung an, der auf 99 ccm 1 ccm einer 0,5proz. Natrium-carbonicum-Lösung zugesetzt wurde, ähnlich wie auch Stanton⁵¹⁾ vorgeht.

Ein weiterer Schritt in der Vereinheitlichung war der, daß wir keine selbst hergestellte Kochsalzlösung verwendeten, sondern eine Normosallösung*), die in der Weise hergestellt war, wie es auf der Ampulle angegeben ist. Auf diese Weise wurde die Reaktion nicht nur vereinfacht, sondern auch vereinheitlicht und die Normosallösung schien infolge ihres Gehaltes an physiologischen Salzen, die auch zum Teil im Liquor enthalten sind, günstig auf den Reaktionsverlauf einzuwirken. Ein weiterer Fortschritt in unserer Technik war der, daß wir die Mastixlösung färbten. Es ließen sich dann Trübungen sowohl wie auch Ausfällungen leichter erkennen als in der ungefärbten Lösung. Nach vielen Versuchen gelang uns die Färbung in der Weise am besten, daß wir uns eine konzentrierte alkoholische Lösung von Sudan III herstellten, von dieser 0,5 ccm zu 8,5 abs. Alkohols hinzufügten, das Ganze mit 1 ccm der Stammlösung in die Pipette aufnahmen und im Verlaufe von 50 bis 60 Sekunden in 40 ccm Aqua dest. einlaufen ließen. Auf diese Weise erhielten wir eine gleichmäßig gefärbte Versuchslösung, und die Resultate mit dieser gefärbten Mastixlösung waren so gut, daß wir sie fortan der ungefärbten Mastixlösung vorzogen. Außerdem haben Versuche ergeben, daß die Anwendung von halben Mengen sich bei der Mastixreaktion sehr gut durchführen läßt, und wir arbeiten jetzt nur noch mit halben Mengen, zumal wir, wie gleich zu erörtern sein wird, mehr Liquor brauchen. Es hatte sich uns nämlich die Frage aufgedrängt, ob nicht viele der abortiven Mastixkurven bloß dadurch entstanden, daß man mit einer zu hohen Liquorverdünnung anfangte. Wir hatten daher schon auf dem Psychiaterstage in Hamburg im Jahre 1920 Mastixkurven demonstriert, bei denen sowohl die Verdünnungen 1:1 wie 1:2 der Verdünnung von 1:4 vorausgingen. Wenn damals unsere Resultate nicht so günstige waren, so sind sie heute mit diesem Verfahren bessere, und sie haben uns auch über manche theoretische Frage aufgeklärt. Die Verdünnung 1:1 stellen wir uns in der Weise her, daß wir in das erste Gläschen 0,5 des Liquors pipettieren, in das zweite kommt ebenfalls 0,5 Liquor und 0,5 Normosallösung, in jedes weitere Gläschen kommt 0,5 der Normosallösung. Es wird dann nach Mischung aus dem zweiten in das dritte, aus dem dritten in das vierte usw. 0,5 der Flüssigkeit übertragen. Zu jedem Röhrchen kommt

*) Normosal der Sächsischen Serumwerke in Dresden.

dann 0,5 der gefärbten Mastixlösung. Nach gutem Schütteln werden die Röhren bei Zimmertemperatur im Dunkeln stehengelassen und nach 24 Stunden abgelesen. Ich nenne die Mastixreaktion in dieser Form die gefärbte Normomastixreaktion. Man muß die Röhren vor Licht und am besten auch vor Verdunstung geschützt stehenlassen. Für die Eintragung der Resultate verwenden wir am besten das von Jacobsthal und Kafka eingeführte Schema in seiner bisherigen Form. Es sind zwar Vorschläge gemacht worden, die Anzahl der in diesem Schema angeführten Trübungs- und Ausflockungsgrade zu vermindern, doch scheint es uns vor allem aus praktischen Gründen nicht zweckmäßig, wieder ein neues Schema einzuführen, wie dies Goebel¹⁶⁾ getan hat. Es empfiehlt sich aber, da wir, wie wir noch später ausführen werden, je nach der Liquormenge mit der Verdünnung 1:1, 1:2 oder 1:4 beginnen, die Verdünnungsgrade bei den Röhrennummern nicht auf das Kurvenschema drucken zu lassen, sondern sie jedesmal selbst einzutragen. Bei der Ablesung muß genau darauf geachtet werden, mit welcher Verdünnung angefangen worden ist.

Das Material nun, das wir mit Hilfe der Mastixreaktion untersucht haben, ist ein sehr großes. Die Anzahl der zu diagnostischen Untersuchungen regelrecht ausgeführten Reaktionen übersteigt 1200 weit. In dem sonst sehr vielseitigen Material macht sich wieder der Mangel gewisser organischer Erkrankungen des Zentralnervensystems, besonders des Rückenmarks, ähnlich wie bei der Goldsolreaktion bemerkbar. Um nun zu einer Darstellung unserer Ergebnisse zu kommen, müssen wir zuerst die Resultate besprechen, die wir mit der früheren Jacobsthal-Kafkaschen Modifikation erzielt haben, dann die Ergebnisse mit unserer neuen Normomastixreaktion, schließlich beide miteinander vergleichen und für den Wert der Methodik Schlüsse daraus ziehen. Unsere Ergebnisse mit der Jacobsthal-Kafkaschen Methode²³⁾ sind an vielen Orten von uns beschrieben und aufgezeichnet worden. Ich erwähne noch einmal, daß wir bei dieser Modifikation von der Anwendung der A-Kurve, also jener Kurve, die mit Hilfe der letzten, die Mastixemulsion noch nicht trübenden Kochsalzkonzentration hergestellt worden ist, ganz abgesehen haben. Die nachfolgenden Erörterungen beziehen sich daher nur auf die B-Kurve, also auf jene Kurve, die mit der ersten im Vorversuch die Mastixemulsion ausflockenden Kochsalzkonzentration ausgeführt ist.

Wie verhält sich nun der normale Liquor bei dieser Modifikation? Die ersten Röhren zeigen meist eine etwas stärkere Trübung — die jedoch niemals den Grad V erreichen darf — als die folgenden. In manchen Fällen ist auch diese leichte Trübung in den ersten Röhren

*) Ob die Konzentration 1:1 oder 3:4 (0,375 Liquor + 0,125 Nomosal) im ersten Röhren praktisch richtiger ist, sollen uns weitere Versuche lehren.

chen nicht zu bemerken. Eine solche Kurve des normalen Liquors findet sich in Abb. 10. Es darf also der normale Liquor in den ersten Röhrchen weder eine starke Trübung hervorrufen, noch zu einer Präcipitatbildung führen. Auf Grund sehr reicher Erfahrungen können wir die Angaben anderer Autoren bestätigen, daß sich zur Sicherstellung eines normalen Liquors die Mastixreaktion besser eignet als die Goldsolreaktion, wenn erstere in der Form nach Jacobsthal und Kafka vorgenommen wird.

Bezüglich der Frage, wie sich eine Blutbeimengung zum Liquor in der Mastixkurve äußert, scheinen die Meinungen der Autoren nicht einheitlich zu sein. Eskuchen beschreibt als Blutzacke bei der

Abb. 10.

— Normaler Liquor; - - - Paralysenliquor.

Technik nach Jacobsthal und Kafka. Titer 0,6% NaCl nach 24 Stunden.

Mastixreaktion eine Kurve, die bei der Verdünnung 1:8 beginnt, starke Grade erreicht und bis zur Verdünnung 1:128 oder 1:150 reicht, um dann zurückzutreten. Wir selbst sahen solche Blutzacken meist bei höheren Verdünnungen und zwar in dem Gebiet 1:500 bis 1:1000. Da in vielen Fällen in dieser Gegend der Kurve schon die Salzfällung beginnt, wird das Bild der Blutzacke oft verwischt. Andererseits aber bestärken uns die verschiedenen Angaben der Autoren in der Meinung, daß die Blutzacke nicht an einem ganz bestimmten Ort der Kurve vorkommen muß, daß sie ähnlich wie bei der Goldsolreaktion zwar meist erst bei höheren Verdünnungen auftritt, aber doch ihre Eigenart abhängig ist von der Stärke der Blutbeimengung und der Beziehung der dadurch dem Liquor zugefügten Bluteiweißkörper zum Liquoreiweiß. Ich möchte daraus nun wie für die Goldsolreaktion die Forderung ableiten, nur ganz schwach bluthaltige Rückenmarksflüssigkeiten zur

Anstellung der Mastixreaktion zu verwenden, stärker blutige aber auszuschließen.

Gehen wir nun zu der Lues über, so ist die sog. Lueszacke, die auch Eskuchen gesehen hat, im Sekundärstadium der Lues und bei der Lues latens in einer Reihe von Fällen deutlich erkennbar. Sie besteht meist in einer leichten Ausfällung des zweiten und dritten Röhrchens (Abb. 11). Doch kommt es auch vor, daß nur eine Verdünnung z. B. nur 1 : 8 das Ausfällungsphänomen zeigt. Häufiger sieht man jedoch Kurven, bei denen wir im ersten Röhrchen, also 1 : 4, eine schwache Fällung beobachten, wie die Abbildung zeigt (Abb. 12). Die Paralysekurve ist bei der Mastixreaktion in der Modifikation nach Jacobsthal und Kafka ähnlich gestaltet wie die Goldsol-

Abb. 11.

Verschiedene Formen der Lueskurven. Technik nach Jacobsthal und Kafka.

reaktion, nur umfaßt die Maximalausflockung weniger Röhrchen als bei der Goldsolkurve. Die Abb. 10 zeigt diese Kurvenform. Die früh-syphilitische Meningitis und die Lues cerebri, die wir hier zusammen nehmen wollen, zeigt in vielen Fällen eine dem Typus, den wir bei der Goldsolreaktion beschrieben haben, ähnliche Kurve, nämlich ziemlich starke, aber nicht maximale Ausflockung im 2. und 3. oder 3. und 4. Röhrchen, die manchmal auch nur auf ein Röhrchen beschränkt ist. Häufiger aber sehen wir hier Kurven, wie ich sie bei der Goldsolreaktion als abortive bezeichnet habe, die also in einer abgeschwächten Paralysekurve bestehen, und zwar häufig so, daß nur das erste Röhrchen die relativ stärkste Ausflockung zeigt (Abb. 12). Auch die Tabes verhält sich in ähnlicher Weise (Abb. 13). Nur ist hier die stärkste Ausflockung meist nicht auf das erste Röhrchen, sondern die ersten zwei bis drei Röhrchen verteilt. Für die akute infektiöse

Meningitis haben wir Kurven gewonnen, die jenen der Goldsolreaktion recht ähnlich sind, sich aber meist von den Figuren unterscheiden, wie Eskuchen sie in seiner Arbeit aufzeichnet. Jedenfalls bin ich mit Eskuchen darin einig, daß bei der akuten infektiösen

Abb. 12.
Abortive Kurven bei Lues. Technik nach Jacobsthal und Kafka.

Abb. 13.
Tabeskurven. Technik nach Jacobsthal und Kafka.

Meningitis (und auch bei der fröhsyphilitischen Meningitis mit stark entzündlichen Erscheinungen) sich die stärksten Ausflockungen erst bei höheren Verdünnungen finden. In vielen Fällen fällt sogar der Salzfällungsabschnitt in der Kurve vollkommen weg. In anderen Fällen wieder kann der Salzfällungsabschnitt mit dem zweiten Teil der Meningitiskurve zusammenfallen und so eine eigenartige Kurve

schaffen, die aber doch das Charakteristische hat, daß die stärkste Ausflockung erst bei höherer Verdünnung, z. B. 1 : 500 auftritt (Abb. 14). Multiple Sklerosen wurden von uns mit der Mastixreaktion nicht untersucht. Wir können daher nichts darüber aussagen, ob die von Eskuchen aufgezeichnete Kurve der multiplen Sklerose für diese Erkrankung charakteristisch ist. Bei allen organischen Erkrankungen des Zentralnervensystems nichtsyphilitischer Natur findet man manchmal ganz atypische Kurvenformen, in anderen Fällen, und das ist nicht so selten, ist die Mastixreaktion trotz positiven Globulingehaltes negativ, ein Faktum, durch das sich die Mastixreaktion ebenfalls günstig von der Goldsolreaktion unterscheidet. In einer geringeren Reihe anderer Fälle sehen wir abortive Paralysenkurven. Da anscheinend auf diesem Gebiete mit unseren bisherigen Mitteln eine

Abb. 14.

Verschiedene Formen der Meningitiskurve. Technik nach Jacobsthal und Kafka.

Regelmäßigkeit der Kurve nicht zu erzielen ist, soll auf diese Fragen nicht ausführlicher eingegangen werden.

Welche Fortschritte zeigt nun die gefärbte Normomastixreaktion gegenüber den Ergebnissen mit der Modifikation nach Jacobsthal und Kafka? Vor allem fällt, was ein großer Vorteil ist, die Salzfällungskurve vollkommen weg, so daß lediglich die durch die im Liquor vorhandenen Kolloide hervorgerufenen Veränderungen wahrnehmbar sind. Ferner gestattet uns die Färbung der Mastixlösung eine schärfere Ablesung der Ergebnisse; schließlich bietet die Ansetzung der Konzentration 1 : 1 und 1 : 2 eine Reihe von Vorteilen, die theoretisch und praktisch gleich wichtig sind. Der normale Liquor zeigt bei der Normomastixreaktion folgendes Bild: Leichte Trübung in den ersten Gläsern, die meist nur bis III, selten bis IV gehen, und in den weiteren Röhrchen ein allmähliches vollkommenes Klarwerden der gefärbten Mastixlösung

(Abb. 15a). Bei der Lues II bietet uns die Normomastixreaktion häufiger eine Lueszacke als die Modifikation nach Jacobsthal und Kafka, indem es gar nicht so selten vorkommt, daß diese Lueszacke darin besteht, daß nur in dem Röhrchen 1 : 2 der erste Grad der Ausflockung aufgetreten ist. Es wäre uns also eine solche Zacke entgangen,

Abb. 15.
Normomastixreaktion. a Normaler Liquor. b Paralyse.

Abb. 16. Normomastixreaktion verschiedener Typen der Lueskurven.

wenn wir nicht die Verdünnung 1 : 1 und 1 : 2 angesetzt hätten (Abb. 16). Die Paralysekurve läßt sich ebenfalls durch diese Fortsetzung der Kurve nach links mehr präzisieren. Meist, aber nicht immer, zeigt die Verdünnung 1 : 2 schon die stärkste Ausflockung. Auf diesen Punkt hat Göbel¹⁶⁾ besonders hingewiesen und diese Tatsache als einen wichtigen Unterscheidungspunkt gegenüber der Lues-cerebri-Zacke festgelegt. Bei der Verdünnung 1 : 1 ist meist bei der Paralyse-

zacke noch nicht die stärkste Ausflockung, sondern nur mittlere Ausflockung nachzuweisen (Abb. 15b). Am günstigsten werden die Lues-cerebri-Kurven durch diese Eigenart der neuen Technik beeinflusst. Wir sehen fast immer, daß bei der Lues cerebri die abortiven Paralysekurven wegfallen und eine deutlichere Lues-cerebri-Zacke dadurch entsteht, daß zwar bei der Verdünnung von 1:4 die stärkste Kolloidveränderung vorhanden ist, diese aber bei der Verdünnung 1:2 bedeutend schwächer ist und bei der Verdünnung 1:1 in der großen Mehrzahl der Fälle über eine Trübung hinausgehende Kolloidveränderung nicht nachzuweisen ist (Abb. 16). Auf diese Weise ist die Abgren-

Abb. 17. Normomastixreaktion. Tabeskurven.

zung der Lues-cerebri-Fälle von den Paralysefällen leichter möglich als mit der bisherigen Technik nach Jacobsthal und Kafka, freilich natürlich nur in dem Rahmen, den ich bei der Besprechung der bezüglichen Kurven der Goldsolreaktion angedeutet habe. Auch die Kurve der nichtsyphilitischen infektiösen Meningitis wird durch die Ausführung der Normomastixreaktion deutlicher; vor allem fällt die störende Salzfällungszone weg (Abb. 18). Ferner ist das Maximum der Ausflockung, da wir mit einem etwas höheren Salzgehalt arbeiten, meist etwas nach rechts verschoben, wodurch die Ähnlichkeit mit den mit Hilfe der Goldsolreaktion erhaltenen Kurven größer wird. Da wir noch nicht genügend lange mit der Normomastixreaktion arbeiten, fehlen uns Kurvenbilder von einer Reihe von nichtsyphilitischen organischen Erkrankungen des Zentralnervensystems.

Die Vorzüge der Normomastixreaktion gegenüber der Modifikation nach Jacobsthal und Kafka lassen sich also folgendermaßen präzisieren: Durch den Fortfall der Salzfällungszone wird die Kurve für den ungeübten Beobachter verständlicher und klarer. Außerdem fällt die evtl. Interferenz mit einem

Salzfällungsabschnitte der Kolloidkurve weg, wodurch bei der Modifikation nach Jacobsthal und Kafka oft ungewöhnliche Bilder entstanden sind. Der normale Liquor zeigt mit der Normomastixreaktion ein ebenso negatives Verhalten wie nach der Technik von Jacobsthal und Kafka. Ganz besondere Vorzüge hat aber die Normomastixreaktion gegenüber der Modifikation nach Jacobsthal und Kafka in bezug auf die Differentialdiagnose der syphilitischen Erkrankungen des Zentralnervensystems, indem wir charakteristischere Kurven bei der Lues cerebri zu sehen bekommen und die Lueszacke häufig nur mit dieser Modifikation aufzudecken ist, weil sie sich nur bei der Ver-

Abb. 18. Normomastixreaktion. Typus der Meningitiskurve. *a.* Tuberculöse Meningitis. *b.* Beginnende eitrige Meningitis.

dünnung 1:2 zeigt, daher mit unserer bisherigen Methodik nicht sichtbar zu machen war. Gegenüber der Goldsolreaktion in ihrer bisherigen Form hat die Normomastixreaktion die großen Vorzüge, daß sie einfacher ist und sicherere Ergebnisse liefert. Dadurch, daß die Mastixsuspension äußeren Einflüssen viel weniger zugänglich ist als die Goldsollösung, durch genügende Salzkonzentration des Mediums aber auf eine hohe Empfindlichkeit gebracht werden kann, haben wir es in der Hand, durch unsere Versuchsanordnung ein möglichst scharfes Bild der durch die Liquorkolloide gesetzten Veränderungen zu erzeugen, ohne wie bei der Goldsolreaktion durch unübersehbare und überraschende äußere Einflüsse gestört zu werden. Ich möchte freilich sagen, daß, wenn es uns gelingt, auch die Goldsollösung gegenüber äußeren Einflüssen stabiler zu machen, wir dann eine der Normomastixreaktion zumindest ebenbürtige Kolloidreaktion

haben werden, da die mit der Goldsolreaktion erzeugten Kurven eine ästhetischere Form besitzen und vielleicht manches aufzeigen, was die Mastixemulsion nicht bieten kann. Darüber wird im dritten Teil die Rede sein.

Wenden wir uns nun der Frage zu, wie weit sich die Mastixreaktion zur Kontrolle der Behandlung verwenden läßt und prognostische Schlüsse gestattet. Hier kommen vor allem die akute infektiöse nichtsyphilitische Meningitis sowie die verschiedenen Formen der Lues mit positivem Liquorbefund in Frage. Bezüglich der akuten infektiösen Meningitis wurde ein Nach-links-und-oben-Rücken der Kurve während der Behandlung und bei der Besserung des Krankheitsbildes beschrieben, das auch wir beobachtet haben. Doch kann man hier keinerlei Gesetzmäßigkeit ableiten; denn der Aufbau des Liquors bei der infektiösen Meningitis wechselt oft von Tag zu Tag und damit oft auch die Kurvenform. Andererseits haben wir deutliche Besserungen des Liquorbefundes und günstige Veränderungen der Mastixkurve gesehen, ohne daß eine klinische Besserung auftrat. Bezüglich der Lues wäre zu bemerken, daß hier die Mastixreaktion eine besondere Bedeutung hat, als sie eine sehr empfindliche Reaktion ist und ein vollkommenes Negativwerden der Kurve daher von großer Bedeutung ist. Doch sieht man häufig, daß sich im Laufe der Behandlung atypische Kurven einstellen. Außerdem kann man oft die Beobachtung machen, daß der Liquorbefund sich zwar bessert, die Mastixkurve aber ungünstigere Formen annimmt. Nast⁴²⁾ hat mit mir ein großes intravenös und endolumbal behandeltes Luesmaterial nach dieser Richtung hin untersucht. Er wird an anderer Stelle ausführlich darüber berichten, hat aber schon auf dem Psychiartertag zu Hamburg im Jahre 1920 mitgeteilt, daß gerade die Kurvenform der Mastixkurve während der Behandlung von großer prognostischer Bedeutung ist. Ein weiterer prognostisch zu verwertender Punkt ist der, daß uns in manchen Fällen die Mastixkurve besonders im Zusammenhang mit dem übrigen Liquorbefund prognostische Aufschlüsse geben kann, bevor sich noch das Krankheitsbild zu einer bestimmten Form der Lues des Zentralnervensystems entwickelt hat.

Zusammenfassend wäre also zu sagen, daß zur Kontrolle der Behandlung der Mastixreaktion wie auch der Goldsolreaktion eine bedeutsame Rolle zuzukommen scheint und die Aufmerksamkeit der Untersucher sich mehr auf diesen Punkt lenken sollte. In manchen Fällen kann die Kurvenform der Mastixreaktion uns auch prognostische Anhaltspunkte geben.

3. Die Berlinerblaureaktion.

Im Jahre 1917 wurde von Bechhold und Kirchberg³¹⁾ die Berlinerblaulösung zur Untersuchung des Liquor cerebrospinalis ein-

geführt. Kirchberg stellte die Berlinerblaulösung in der Weise dar, daß 1 g käufliches Berlinerblau mit 5 ccm 5 proz. Oxalsäure auf 100 ccm in destilliertem Wasser gelöst wurde. Die weitere Technik der Berlinerblaureaktion ist die gleiche wie bei der Goldsolreaktion. Es kommen also zu jeder Verdünnung 5 ccm der Berlinerblaulösung. Die Herstellung einer geeigneten Berlinerblaulösung gelingt nach unseren Erfahrungen nicht immer. Es kommt häufig zu Sedimentierungen, so daß die Lösungen unverwendbar sind. Wir haben eine Reihe von Versuchen über die Eigenschaften der Berlinerblaulösung gemacht und gefunden, daß sie eine ungemein geringe Salzepfindlichkeit hat, denn noch bei einer Kochsalzkonzentration von $1-1\frac{1}{4}\%$ ist eine Entfärbung des Berlinerblaus nicht wahrnehmbar; dagegen ist die Kolloidempfindlichkeit eine sehr hohe, was sich schon darin zeigt, daß wir auch mit normalem Liquor stets in den ersten Röhrchen Ausflockung nachweisen konnten. Wir haben daher, um zu spezifischen Reaktionsergebnissen zu kommen, mit der Verdünnung von 1:100 angefangen, also 0,02 ccm Liquor zu 1,98 ccm der Verdünnungsflüssigkeit hinzugesetzt und daraus die weiteren Verdünnungen hergestellt. Da die Kolloidempfindlichkeit, wie wir schon mehrmals hervorgehoben haben, mit steigender Salzkonzentration wächst, haben wir die Verdünnungen schließlich mit destilliertem Wasser hergestellt. Das Tempo der Herstellung der Berlinerblaulösung, ob man nämlich die Mischung Berlinerblau und Oxalsäure schnell oder langsam in das destillierte Wasser überträgt, ergibt kaum wesentliche Unterschiede der mit den entstehenden Lösungen angestellten Reaktionen. Bei Versuchen der Berlinerblaureaktion fiel uns nun besonders auf, daß bei dieser Kolloidreaktion die feineren Abstufungen in der Kolloidveränderung, wie wir sie besonders schön bei der Goldsol- und Mastixreaktion sehen, nicht vorhanden oder nur in geringem Maße angedeutet sind. Die Ursache dieses Phänomens scheint einerseits in der starken Kolloidempfindlichkeit der Berlinerblaulösung zu liegen und ferner darin, daß bei dem gewöhnlichen Verdünnungsmodus eine große Spannweite zwischen den einzelnen Verdünnungen liegt. Wir haben daher auch Versuche gemacht, mit der Berlinerblaulösung in der Weise zu arbeiten, daß wir mit den Verdünnungen nur allmählich anstiegen. Wir stellten uns eine Verdünnung von 1:100 und eine von 1:150 des zu untersuchenden Liquors mit destilliertem Wasser her und gingen nun so vor, daß in eine Röhrchenreihe von der Verdünnung von 1:100 1, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5 ccm pipettiert wurden; dann von der Verdünnung 1:150 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1 ccm. Es wurde dann mit destilliertem Wasser auf 1 ccm aufgefüllt und zu jedem Röhrchen 5 ccm der Berlinerblaulösung hinzugesetzt. So ergab sich uns die Verdünnungsreihe 1:100, 1:111, 1:125, 1:142, 1:166, 1:200, 1:214, 1:250 usw. Wir

sahen aber von dieser Modifikation keine so wesentliche Verbesserung der Resultate, daß wir diese erschwerte Technik empfehlen möchten.

Zusammengefaßt sei also betont, daß sich am besten die Technik eignet, daß man als Verdünnungsmittel Aqua dest. benutzt und von der Verdünnung 1:100 ausgeht, im übrigen aber die Verdünnungen nach dem gewöhnlichen Verdünnungsmodus herstellt.

Zur Ausschreibung der Resultate bedienen wir uns eines Schemas, bei dem an der Abszisse die Verdünnungen, an der Ordinate die Veränderungen des Berlinerblaus, nämlich Blau, Mittelblau 2 und 1, Hellblau 2 und 1, Weiß eingetragen sind. Es genügen aber meist weniger Farbennuancen: Blau, Mittelblau, Hellblau, Weiß. Wir haben die Berlinerblaureaktion an einem größeren Material erprobt und fanden, daß man zwar differente Kurven für den normalen Liquor, den paralytischen und den Liquor der akuten infektiösen Meningitis erhält, daß dieses aber nicht immer der Fall ist, und daß sich vor allem die feineren Kurvenformen mit der Berlinerblaureaktion nicht hervorbringen lassen. Die Berlinerblaureaktion eignet sich daher nur dort, wo wenig Liquor vorhanden ist, da man mit der Menge von 0,02 ccm Liquor auskommen kann. Ferner ist eine negative Berlinerblaukurve für die Diagnose eines normalen Liquors von großer Bedeutung, da es sich ja hier um ein sehr empfindliches Kolloid handelt. Für alle anderen Fälle aber empfehlen wir, die Goldsol- und Mastixreaktion der Berlinerblaureaktion vorzuziehen.

4. Die Carcolidreaktion.

Jacobsthal¹²⁾ hat die Carcolidsuspension zur kolloidchemischen Untersuchung des Liquors empfohlen. Carcolid ist eine gereinigte fein pulverisierte Kohle. Die Technik dieser Reaktion ist folgende: 1 g Carcolid wird unter langsamem Zutropfen allmählich mit 40 ccm destillierten Wassers versetzt. Dabei wird fortwährend das Carcolid verrieben. Diese Tätigkeit muß mindestens 3 Min. dauern und soll zuerst langsam und dann schneller erfolgen. Die so erhaltene Carcolidsuspension ist die Stammlösung. Von dieser nimmt man 0,25, 0,5 oder sogar 1,0 ccm je nach der Schwärze der Stammlösung in 100 ccm destillierten Wassers auf, wobei man mit der Pipette direkt unter die Oberfläche der Flüssigkeit geht und aufsaugt. Diese Lösung ist die Versuchslösung. Die Versuchslösung muß gerade eben durchsichtig sein, und ihr Aussehen wird dann als Dichte II bezeichnet (Dichte I ganz schwarz). Der Versuch wird nun entsprechend der Goldsolreaktion mit 0,3—0,4 proz. Kochsalzlösung angesetzt. Die Ablesung erfolgt nach 24 Stunden; die Eintragung der Kurve geschieht in einem Schema, das dem Langeschen nachgebildet ist, wobei Dichte II bis Dichte VIII an Stelle der Färbungen bei der Goldsolreaktion treten. Wir haben uns

emsig bemüht, diese so einfache Reaktion für diagnostische Zwecke brauchbar herauszubekommen. Es ist uns aber bis auf wenige zu besprechende Ausnahmen nicht genügend gelungen. Wie bei all derartigen Reaktionen suchten wir vor allem die Salzeempfindlichkeit der Carcolidversuchslösungen festzustellen. Diese erwies sich als ziemlich hoch und war nicht immer genau festzustellen, zumal sich uns ein Nachteil unliebsam bemerkbar machte, der auch unsere Liquorresultate häufig beeinträchtigte; das war das spontane Auftreten von Fällungen in den einzelnen Röhrchen. Jedenfalls ergaben unsere Vorversuche, daß man häufig niedrigere Salzlösungen als 0,4% anwenden muß. Der normale Liquor zeigte in einzelnen Fällen ein vollkommen negatives Verhalten, in anderen wieder boten sich unregelmäßige Kurvenformen. Eine Paralysekurve zu erhalten, gelang uns nicht. Bei der Paralyse wies die Kurve nämlich häufig einen Typus auf, der einer ungewöhnlichen Lues-cerebri-Kurve gleicht. Am besten war die Kurve der akuten infektiösen Meningitis zu erzielen, die meist das Maximum bei Verdünnungen 1 : 160, 1 : 320 und höher aufwies. Wir konnten daher in unseren bisherigen Versuchen wenige diagnostische Vorteile aus der Carcolidreaktion ziehen und können zusammenfassen, daß die Carcolidreaktion in ihrer bisherigen Form den anderen Kolloidreaktionen weit nachsteht, 1. wegen der spontan auftretenden Fällungen der Versuchslösung und 2. wegen der Unsicherheit und Unregelmäßigkeit der erhaltenen Kurven.

5. Die Kollargolreaktion.

Stern und Poensgen⁵²⁾ haben im Jahre 1920 eine Lösung von Kollargol (Heyden) zur kolloidchemischen Untersuchung des Liquor cerebrospinalis eingeführt. Sie gingen in der Weise vor, daß sie 0,1 g Kollargol in 200 ccm doppeldestillierten Wassers lösten. Vor dem Gebrauch wurde diese Stammlösung auf das Vierfache mit destilliertem Wasser verdünnt. Stern und Poensgen verwendeten nun die alte Emanuel-Technik, indem sie vier Röhrchen ansetzten, die sie mit absteigenden Liquormengen, nämlich 0,5, 0,25, 0,125 und 0,0625 ccm versetzten, mit 1,25 proz. NaCl-Lösung auf 1 ccm auffüllten und in jedes Röhrchen 5 ccm der Kollargollösung einbliesen. Sie unterschieden nun verschiedene Grade in bezug auf die Kolloidveränderung: 1. Dunkel-färbung, bzw. -trübung, 2. Ausfällung mit noch etwas farbiger Oberschicht, 3. Ausfällung mit entfärbter Oberschicht, 4. totale Fällung mit vollkommener Entfernung der Flüssigkeit. Wir hatten nun nach jeder Richtung hin ungünstige Erfahrungen mit dieser Reaktion und wollen daher nicht ausführlicher auf unsere Befunde eingehen. Wir erhielten unregelmäßige Trübungen, Farbveränderungen und Ausfällungen, die nach unserer Erfahrung die Kollargolreaktion weit unter

die bisherigen Kolloidreaktionen, sogar die Carcolidreaktion stellt. Auch Bonsmann²⁾ hat ungünstige Erfahrungen mit der Kollargolreaktion gemacht. Ellinger hat das Kollargol ebenfalls zu einer Kolloidreaktion herangezogen, die aber eine ganz andere Technik zur Voraussetzung hat, und mit der wir bisher noch keine größeren Versuche angestellt haben*). Zusammengefaßt muß also gesagt werden, daß die Kollargolreaktion in der Form, wie sie Stern und Poensgen eingeführt haben, sich zur kolloidchemischen Untersuchung des Liquor cerebrospinalis nicht eignet.

6. Die Benzoereaktion.

Guillain, Guy Laroche und Léchelle¹⁷⁻²¹⁾ haben im Jahre 1920 die Suspension des Benzoecharzes zur kolloidchemischen Untersuchung des Liquor cerebrospinalis benutzt. Ihre Technik ist die folgende: 1 g der Benzoe wird in 10 ccm abs. Alkohols aufgelöst. Diese Lösung bleibt 48 Stunden stehen, und dann wird die Flüssigkeit abgegossen. Von dieser läßt man 0,3 ccm langsam in 20 ccm destillierten Wassers, das auf 35° erwärmt ist, eintreten, so daß man eine homogene Flüssigkeit erhält. Diese Versuchslösung muß immer frisch bereitete werden. Als Salzlösung bedienen die Autoren sich einer Kochsalzlösung, die in der Weise hergestellt wird, daß man 10 g chemisch reinen Kochsalzes in 1000 ccm destillierten Wassers auflöst, so daß man also eine 0,1 proz. NaCl-Lösung erhält. Man nimmt nun 16 Röhrchen und setzt die Verdünnung in folgender Weise an: In das erste Röhrchen kommt 0,25 der Salzlösung und 0,75 des Liquors, in das zweite Röhrchen 0,5 ccm der Salzlösung und 0,5 ccm Liquor, in das dritte Röhrchen kommt 1,5 der Salzlösung und 0,5 Liquor, in jedes der weiteren Röhrchen kommt 1 ccm der Salzlösung. Es wird nun nach Mischung aus dem 3. in das 4., aus dem 4. in das 5. usw. 1 ccm übertragen. Aus dem 16. Röhrchen wird nach guter Mischung 1 ccm weggegossen. Die Ablesung erfolgt nach 6 und 12 Stunden; doch haben die Autoren berichtet, daß man durch Untersuchung im Dunkelfeld eine positive oder negative Reaktion voraussehen kann. Im ersteren Falle zeigt sich ein plötzlicher Stillstand der Brownschen Bewegung der Benzoe-partikelchen und nach ungefähr 10 Min. sind Agglutinationserscheinungen zu beobachten. Bei negativer Liquorreaktion bleibt die Brownsche Bewegung bestehen, und Agglutination tritt nicht auf. Die Verfasser unterscheiden drei Stärkegrade: 1. positiv, wenn die überstehende Flüssigkeit vollständig klar ist und sich die Benzoe am Boden vollkommen sedimentiert hat; 2. intermediär, wenn die Flüssigkeit

*) Entsprechend der neuen Arbeit von Ellinger (Berl. klin. Wochenschr. 1921) werden jetzt Versuche in meinem Laboratorium ausgeführt, die bisher aber zu befriedigenden Ergebnissen nicht geführt haben.

trübe ist, aber doch ein deutlicher Niederschlag besteht, und 3. negativ, wenn keine Veränderung der Lösung aufgetreten ist. Von Neuheiten dieser Reaktion wäre hervorzuheben: 1. Die Anwendung einer sehr niedrigen Salzlösung; 2. Einführung der niedrigen Verdünnungen 3:4 und 1:2; 3. die Benutzung von 16 Verdünnungen und 4. die Empfehlung der Beobachtung im Dunkelfeld.

Wir haben über die Benzoereaktion bisher noch nicht sehr reichliche Erfahrung sammeln können, aber sie scheinen doch zu genügen, um uns ein Bild dieser Reaktion zu geben. Ich verdanke die Präparate Weichbrodt in Frankfurt; und es machte sich gleich die Eigentümlichkeit bemerkbar, daß je nach der Eigenart des Benzoeharzes die Ergebnisse sehr variierten, so daß es unbedingt darauf ankommt, nur mit wirklich geeignetem Benzoeharze zu arbeiten, eine Forderung, auf die auch Weichbrodt mir gegenüber mündlich hingewiesen hat, die aber von den französischen Autoren zu wenig betont wird. Nach Stanton⁵¹⁾ spielt auch für die Mastixreaktion die Eigenart des Mastixharzes eine große Rolle; doch ist dies nach unseren Erfahrungen lange nicht so sehr der Fall wie bei der Benzoereaktion.

Wenn man einen Salzvorsuch mit der Benzoerversuchslösung macht, so zeigen sich auch bis zu Konzentrationen von 1% keine Veränderungen in der Benzoelösung. Sie scheint also sehr wenig salzempfindlich zu sein. Dagegen scheint die Kolloidempfindlichkeit eine sehr hohe zu sein, was sich aus unseren bisherigen Kurven deutlich ergibt. Da alle jedenfalls quantitativ gegenüber den Kurven bei anderen Reaktionen die größte Ausdehnung besitzen, haben wohl die französischen Autoren die Anwendung einer so niedrig konzentrierten Kochsalzlösung empfohlen. Bei Anwendung schlechten Benzoeharzes bekommt man Kurvenbilder, die auch mit normalem Liquor starke Ausflockung ergeben und ungefähr beim fünften Röhrchen beginnen. Geeignete Benzoelösungen scheinen mit normalem Liquor meist keinerlei Kolloidveränderungen zu geben. Manchmal treten Trübungen oder Präcipitationsvorgänge auf, die noch näher studiert werden müssen. Infolge der starken Kolloidempfindlichkeit scheinen bei der bisherigen Technik feinere Kurvenunterschiede, wie wir sie bei der Mastix- und Goldsolreaktion zu sehen gewöhnt sind, bei der Benzoereaktion nicht aufzutreten; doch ist der syphilitische vom meningitischen Reaktionstypus, welche beiden Typen die französischen Autoren hervorheben, meist abgrenzbar.

Zusammenfassend wäre also nach unseren bisherigen Erfahrungen zu sagen, daß bei der Benzoereaktion das Hauptgewicht zu legen ist auf die richtige Auswahl des Benzoeharzes, das nicht immer leicht zu beschaffen ist; ungeeignetes Benzoeharz kann zu vollkommen irreführenden Kurven führen. Geeignete Lösungen führen, wenn sie nach

der Technik der Franzosen bearbeitet werden, zu quantitativ ausgedehnten Kurven, deren qualitative Differenzierung aber anscheinend weit schwieriger ist als bei der Goldsolreaktion und bei der Mastixreaktion *). Ein syphilitischer und ein meningitischer Kurventypus läßt sich häufig unterscheiden.

Anhangsweise sei nur erwähnt, daß Weigeldt über Erfahrungen mit einer Kongorubinsolreaktion berichtet. Auf dieses Sol wurde Lüers von Wo. Ostwald aufmerksam gemacht, der vor allem aus der Umschlagszeit Schlüsse auf die Schutzwirkung des Liquors zog. Weigeldt kam jedoch bei der Nachprüfung dieser Reaktion zu dem Ergebnis, daß der Einfluß des Liquors auf die Umschlagszeit des Kongorubinsols keine diagnostischen Schlüsse gestattet.

III. Diskussion der Ergebnisse, Zusammenfassung und Ausblicke.

Vor allem müssen wir die Frage beantworten, ob wir durch Anstellung der Kolloidreaktionen einen Fortschritt in der Liquordiagnostik zu verzeichnen haben. In der Literatur wird diesbezüglich auf zwei Umstände hingewiesen: 1. auf die hohe Empfindlichkeit der Kolloidreaktionen und 2. auf die qualitativ eigenartige Reaktionsform der Kolloidreaktionen, wodurch innerhalb der Eiweißreaktionen eine weitere Differenzierung möglich ist. Was den ersteren Punkt betrifft, die hohe Empfindlichkeit der Kolloidreaktionen, so ist dem unbedingt beizustimmen. Es ist ohne Frage, daß wir in der Goldsolreaktion eine der empfindlichsten Reaktionen auf Liquorkolloide besitzen, und auch die Mastixreaktion läßt sich durch geeignete Versuchsanordnung auf einen hohen Grad von Empfindlichkeit bringen. Aber eines ist beim Studium der Literatur auffällig. Einerseits wird die hohe Empfindlichkeit in der Goldsolreaktion gepriesen, wie dies z. B. Kyrle³³⁾ in seiner letzten Publikation tut, der bei liquornegativen Tabesfällen öfter die Goldsolreaktion als einzige positive fand, andererseits wird darüber geklagt, daß auch der normale Liquor entweder schon Kolloidveränderungen in den ersten Verdünnungen bietet oder manchmal eine abgeschwächte Meningitiskurve sogar zu sehen ist. So sehr wir daher das Lob der Empfindlichkeit der Goldsolreaktion unterschreiben möchten, so sehr sehen wir es als notwendig an, daß die von uns unter II, 1 geforderten Vorversuche immer ausgeführt werden; denn wir haben bei der heutigen Sachlage sonst kein Mittel, die Grenze zu ziehen, was wir bei der Goldsolreaktion pathologisch und was wir normal zu nennen haben. Nur wenn eine Kurve, die mit einer Salzkonzentration hergestellt ist, die die Kolloidlösung unverändert läßt, mit einem normalen Liquor im Vorversuch normal verläuft, können wir

*) Neue Kurvenbilder der Autoren (Presse médic. 28. September 1921) zeigen das sehr deutlich.

mit derselben Goldsollösung schwache pathologische Kurvenformen auch wirklich als pathologisch auffassen. Die Gefahr dieser beiden Fehlerquellen ist, wie wir schon erwähnt haben, besonders stark bei der Goldsolreaktion, und ich habe daher, so sehr ich auch die Goldsolreaktion schätze, nach dieser Richtung hin mehr Vorteile von der Mastixreaktion gesehen, da hier bei der weit geringeren Empfindlichkeit der Mastixsuspension, die aber durch genügende Elektrolytkonzentration sich doch jener der Goldsollösung ebenbürtig machen läßt, es mehr in unserer Hand liegt, solche Irrtümer zu vermeiden. Bevor wir auf den zweiten Punkt, nämlich die Frage qualitativ abgrenzbarer Kurvenbilder bei den Kolloidreaktionen eingehen, möchte ich noch eines Punktes gedenken, der hier zu erwähnen wäre. Bei der hohen Empfindlichkeit der Goldsol- und Mastixreaktion ist natürlich ein negatives Ergebnis für die Diagnose eines normalen Liquors von größtem Werte. Es kommt zwar in ganz seltenen Fällen vor, daß leicht pathologische Liquorveränderungen negativen Kurven der Kolloidreaktionen gegenüberstehen. Jedoch fallen diese wenig ins Gewicht. Nun zu der viel diskutierten Frage der Möglichkeit einer Differentialdiagnostik auf Grund bestimmter Kurventypen. Wenn wir die Literatur durchforschen, so finden wir, daß die Meningitiskurve, also die stärkste Kolloidveränderung bei höheren Verdünnungen, von den meisten Autoren gesehen worden ist. In zweiter Linie kommt die Paralysekurve, also die in der I. Abteilung des II. Teils definierte Kurvenform, in Betracht. Auch diese ist von vielen Autoren gesehen worden, doch behaupten immerhin verschiedene Untersucher, daß diese Kurve auch bei anderen syphilitischen und sogar nichtsyphilitischen organischen Erkrankungen des Zentralnervensystems vorkäme. Am meisten Meinungsdivergenzen bestehen auf dem Gebiete der Kurvenformen, die die pathologischen Rückenmarksflüssigkeiten außerhalb des Paralysegebietes zeigen. Stern und Poensgen⁵²⁾ fühlten daher in ihrer Arbeit sich genötigt, vor der Annahme krankheitsspezifischer Kurvenformen zu warnen. Auch in der sehr instruktiven Arbeit von Weigeldt⁵⁵⁾ finden wir einen gewissen Pessimismus auf Grund der Untersuchung seines Materials gegenüber der Annahme der Kurve der Lues cerebri. Ich habe auf die klinischen Schwierigkeiten dieses Gebietes schon oben hingewiesen. Ich habe daran erinnert, wie viele verschiedene Erkrankungen unter die Rubrik Lues cerebri fallen, und daß daher Statistiken, die nur von Lues cerebri sprechen, schwer vergleichbar sind. Aber der wesentliche Punkt scheint mir an einer anderen Stelle zu liegen. Ich habe sowohl bei der Goldsol- wie bei der Mastixreaktion auf abgeschwächte, sog. abortive Paralysekurven hingewiesen, wie wir sie häufig bei der Lues des Zentralnervensystems sehen. Diese Kurven bekommen ein anderes Bild, wenn wir mit den

Verdünnungen heruntergehen, d. h. wenn wir bei der Goldsolreaktion an der linken Seite des Schemas noch Verdünnungen bis 1:5 ansetzen, bei der Mastixreaktion solche bis 1:1. Die anderen Kolloidreaktionen lasse ich vorläufig bei dieser Betrachtung weg. Wenn wir bei der Goldsolreaktion noch geringere Verdünnungen als 1:5 ansetzen, dann bekommen wir fast immer vollkommen unveränderte Röhrchen. Die Kolloidveränderung beginnt bei der Paralyse meist bei 1:5 oder später und bleibt dann in gleichem Maße bestehen (Abb. 19). Machen wir ähnliche Versuche mit den abortiven Paralysenkurven der Lues cerebri, so können wir sehen, daß schon die nächste Verdünnung, die niedriger als 1:10 ist, eine Verminderung der Kolloidveränderung zeigt. Es ist also offenbar eine solche abortive Paralysenkurve bei der Lues cerebri nichts anderes als eine nach links und evtl. oben verschobene Lues-

Abb. 19. Verlängerung der Paralysenkurve (Goldsol) nach links.

— Fall Schm.; - - - Fall Ku.; - · - · Fall Wo.; ······ Fall Mü.

cerebri-Zacke. Noch deutlicher kann man dieses bei der Mastixreaktion beobachten. Hier zeigt das Röhrchen 1:1 bei der Paralyse meist schon eine geringe Kolloidveränderung. Diese ist bei 1:2 bedeutend stärker, oft schon maximal, wie Göbel¹⁶⁾ bei seiner Technik gefunden hat. Bei der Lues cerebri dagegen sehen wir bei 1:2 häufig eine deutliche Abschwächung der Reaktionsstärke und bei 1:1 keine Veränderung des Kolloids. Aber wie ich schon hervorgehoben habe, kann es auch so sein, daß die Konzentrationen 1:1 und 1:4 keinerlei Ausflockung zeigen und nur die Verdünnung 1:2 eine solche bietet. Bei der Paralysenkurve ist vor allem auffällig ihre Breite und ferner der Umstand, daß sie meist an derselben Stelle der Kurve liegt, wenigstens gilt dies für die klinisch und anatomisch typische Paralyse. Bei der Lues cerebri entspricht der Multiplizität der Krankheitsbilder, dieser Verschiedenartigkeit des Liquorbefundes und der Liquoreiweißmischung die Kolloidkurve, indem diese nicht nur quantitativ verschieden stark, sondern auch an verschiedenen Teilen an der linken Kurvenseite gelegen sein kann. Für diese Verhältnisse sprechen die Abb. 6, 11, 16. Aus unseren

Darlegungen geht also hervor, daß auch die Paralsenkurve nach links abgrenzbar ist. Dies ergibt sich deutlich aus unserem Befunde bei der Goldsolreaktion, wenn niedrigere Verdünnungen als 1:5 angesetzt wurden und aus der Mastixreaktion, wenn wir die Verdünnung 1:1 (oder 3:4) ansetzten. Die Berlinerblaureaktion läßt sich zu solchen Feststellungen nicht verwenden, weil infolge der überstarken Kolloidempfindlichkeit auch bei sehr niedrigen Kochsalzkonzentrationen und mit normalem Liquor schon die ersten Verdünnungen Kolloidveränderungen zeigen und man daher, wie ich auseinandergesetzt habe, gezwungen ist, mit der Verdünnung 1:100 zu beginnen.

Bevor wir nun auf die praktische Verwertbarkeit solcher Kurven eingehen, müssen wir uns zuerst mit der Frage beschäftigen, wodurch die Kolloidveränderungen bei den Kolloidreaktionen hervorgerufen werden, speziell wie es möglich ist, daß so verschiedenartige Kurvenbilder entstehen. Die Schwierigkeiten der Erklärung sind hier sehr große; denn abgesehen von den an sich komplizierten Verhältnissen werden ja, wie ich schon hervorgehoben habe, die Verhältnisse noch dadurch verwickelt, daß wir zwar mit absteigenden Liquorverdünnungen arbeiten, die Salzmenge aber von einem Gläschen zum anderen ansteigt. Wir sehen hier ganz davon ab, daß ja auch der Liquor Salze enthält und daher mit Abnahme der Liquormenge auch die Anzahl der in ihm enthaltenen Salze sich vermindert. Lange selbst hat schon eine Reihe von Versuchen gemacht, um sich über das Wesen der Goldsolreaktion klar zu werden, doch hatte er aus seinen Untersuchungen, die im Original nachzulesen sind, keine weitergehenden Schlüsse auf das Wesen der Reaktion gezogen. Spät⁵⁰⁾ hat auf Grund von Absorptionsversuchen mit Meerschweinchenleber, bei denen sowohl der Wassermannsche Reaktionskörper wie auch die Goldsolreaktion ergebenden Stoffe adsorbiert wurden, auf eine Identität beider geschlossen. Doch ist diese Annahme von vielen Seiten bekämpft worden und dürfte auch mit Sicherheit nicht richtig sein. H. Sachs^{48a)} hat auf dem Dermatologenkongreß zu Hamburg angenommen, daß man sich die Meningitiskurve dadurch erklären könne, daß der Eiweißgehalt des Liquors erhöht ist. Die Kolloidveränderungen bei mittleren Liquorkonzentrationen kommen dann durch ein Zusammenwirken von Kolloid und Elektrolyt zustande, wobei ihr Aufhören bei dem Überschuß von Liquor durch Schutzkolloidwirkung verständlich erscheint. Diese Erklärung erschien ihm aber für die Lueskurven nicht möglich. Hier nahm er als Ursache das Vorherrschen labilerer Eiweißkomponenten an. Die Ausflockung bei geringeren Liquormengen könnten durch albuminartige Eiweißstoffe, bei größeren durch globulinartige Körper verursacht werden, und beide Teile können sich je nach ihrem gegenseitigen Verhältnis beeinflussen. Reitstötter⁴⁶⁾ hat sich ausführlich

über die Ursache der Kolloidreaktion, besonders der Goldsolreaktion ausgesprochen. Er legt das Hauptgewicht auf die Euglobulinfraktion, worunter er jene Globuline versteht, die in reinem, elektrolytfreiem Wasser unlöslich sind. Diesen Euglobulinen kommt nach Reitstötter die größte Schutzwirkung zu. In dieser Fraktion soll nun aber auch ein Körper enthalten sein, der gegenüber kolloidalem Gold fällend wirkt. In dem pathologischen Liquor ist nun diese fällende Substanz in besonders reichem Maße vorhanden. An den Stellen, an denen die charakteristischen Kurven auftreten, dürften nach Ansicht Reitstötters⁴⁶⁾ die Globuline zum größten Teil unlöslich sein wegen des dort herrschenden Salzgehaltes. Sie fallen aus und können daher nicht mehr schützend wirken.

Ich habe schon an anderer Stelle davon gesprochen²⁷⁾, daß die Annahme, die auch Lange^{35) 36)} ausgesprochen hat, daß durch höhere Kochsalzkonzentration Globuline im Liquor unwirksam gemacht werden oder ausfallen, für

den Liquor jedenfalls nicht zutrifft. Ganz abgesehen davon, daß man ein solches Phänomen nicht darstellen kann, wird diese meine Ansicht dadurch bewiesen, daß wir ja bei der Mastixreaktion hohe Salzkonzentration anwenden können, ohne daß dadurch die charakteristische Kurvenform gestört wird oder gar Kolloidschutz auftritt. Auch konnten wir beweisen, wie Abb. 20 und 21 zeigen, daß Liquor, der vor der Ansetzung der Reaktion gegen destilliertes Wasser dialysiert worden ist, sich in der Kurvenform von nichtdialysiertem kaum unterscheidet. Wir können also das Ausbleiben irgendeiner Zacke bei einer Kolloidkurve niemals auf eine Schädigung von Liquorkolloiden durch die zugesetzten Salze beziehen. Die Annahme, die Sachs⁴⁸⁾ für die Entstehung der Meningitiskurve

Abb. 20.
Goldsolkurve des dialysierten Liquors.
Diagnose: Paralyse — nicht dialysiert,
--- dialysiert.

Abb. 21.
Goldsolkurve des dialysierten Liquors.
Diagnose: Lues — nicht dialysiert, --- dialysiert.

Kolloidschutz auftritt. Auch konnten wir beweisen, wie Abb. 20 und 21 zeigen, daß Liquor, der vor der Ansetzung der Reaktion gegen destilliertes Wasser dialysiert worden ist, sich in der Kurvenform von nichtdialysiertem kaum unterscheidet. Wir können also das Ausbleiben irgendeiner Zacke bei einer Kolloidkurve niemals auf eine Schädigung von Liquorkolloiden durch die zugesetzten Salze beziehen. Die Annahme, die Sachs⁴⁸⁾ für die Entstehung der Meningitiskurve

ausspricht, hat manches für sich. Es ist uns aber nicht klar, wieso bei diesem Erklärungsversuch der erste Teil der Kurve nicht ausgeflockt erscheint. Da wir ja bei der Goldsolreaktion mit Kochsalzkonzentrationen arbeiten, bei denen eine Veränderung des Goldsols noch nicht auftritt, so kann man auch nicht davon sprechen, daß der erste Kurventeil infolge seines hohen Eiweißgehaltes nichts anderes darstellt als eine Schutzkurve. Wir möchten uns mehr der Ansicht anschließen, daß sich im Liquor Eiweißkörper vorfinden, die, wenn wir bei der Goldsolreaktion bleiben, das Goldsol verändern, und solche, die diese Veränderung verhindern. Es müßte eine Art Schutz vor Kolloidausflockung und nicht vor Salzausflockung sein*). Wenn wir die verschiedenen Kurven an unserem Auge vorüberziehen lassen, so sehen wir, daß sich die Serumausflockung bei den höchsten Verdünnungen zeigt. Es folgen darauf die Meningitis und evtl. der Hirntumor und dann die verschiedenen Lueszacken. Alle diese Gebilde scheinen eine einheitliche Grundlage für ihre Entstehung zu haben. Je näher eine Rückenmarksflüssigkeit in bezug auf ihren Eiweißgehalt dem Blutserum rückt, bei einer um so höheren Verdünnung findet sich die Ausflockung des Kolloids. Die Wirkung der ausflockenden Kolloide scheint erst dann zustande kommen zu können, wenn die Verdünnung eine so geringgradige ist, daß das der Flockung oder der Kolloidveränderung entgegenwirkende Prinzip unwirksam gemacht wird. Eine weitere Komplikation bringt in die ganzen Verhältnisse hinein die quantitative Verschiedenheit der Kurven. Dies könnte davon abhängig sein, daß die kolloidverändernde Kraft des einen das Kolloid verändernden Körpers eine verschieden starke ist und daher quantitativ verschieden zur Geltung kommt, wenn er von seiner Hemmung durch den anderen Körper befreit ist. Vielleicht spielt hier auch der physikalische Zustand des betreffenden Eiweißkörpers eine Rolle. Daß hier im wesentlichen die antagonistische Wirkung der Globuline und Albumine eine Rolle spielt, dürfte eine gewisse Wahrscheinlichkeit für sich haben. Es ist für den Liquor sehr schwer, entsprechende Versuchsreihen anzustellen; denn einerseits sind die globulinartigen Eiweißkörper im Liquor nur in geringen Mengen vorhanden und besonders die Salzsäurefällung und nachherige Abzentrifugierung des Niederschlages lassen sich oft nicht exakt durchführen, andererseits sind meist nur geringe Liquormengen zur Verfügung, schließlich stehen die Eiweißkörper im Liquor unter anderen Bedingungen als im Serum, und es ist schwer, nach Entfernung einzelner Eiweißkörper den Liquor wieder unter

*) Wir sehen dies deutlich in folgendem Versuch: Setzen wir eine Goldsolreaktion mit Paralytikerliquor an bei Verdünnung mit destilliertem Wasser, so erhalten wir eine schwache Paralysenkurve. Diese verschwindet vollkommen, wenn man der Goldsollösung vorher etwas Serum, z. B. 0,1 ccm auf 100 ccm Goldsol, zugesetzt hat.

dieselben Bedingungen zu bringen, wie sie der native Liquor hat*)**). Wir halten aber dafür, daß alle jene Kurven, die meningitischem Typus ähnlich sind, einheitlicher Natur sind. Eine besondere Stellung nimmt die Paralysenkurve ein. Wenn wir auch nachgewiesen haben, daß die Eigenschaft der Paralysenkurve, daß in dem ersten Gläschen die stärkste Ausflockung auftritt, nur eine relative ist, indem wir durch Ansetzen von niedrigeren Verdünnungen das allmähliche Aufhören der Ausflockung konstatieren können, so ist doch die Breite der Paralysenkurve, sowie ihre Konstanz, d. h. ihr Auftreten an gleicher Stelle, etwas, wodurch sie sich von den anderen Kurvenformen unterscheidet. Wir müssen annehmen, daß bei der Paralysenkurve noch ein Faktor hinzutritt, der bei den anderen Kurven nicht vorhanden ist. Dieser Faktor kann entweder die Folge sein des physikalischen Verhaltens der Liquorglobuline, wie es sich am deutlichsten in der stark positiven thermostabilen Wassermannschen Reaktion des Liquors der Paralytiker äußert, oder aber in der besonderen Beziehung der Eiweißkörper zueinander, wie sie bei der Paralyse besteht. Schließlich könnten Abbauprodukte, wie wir sie ganz besonders bei der Paralyse im Liquor annehmen müssen, die Ursache auch für dieses Phänomen darstellen. Es ist uns leider noch nicht gelungen, bei der Schwierigkeit der Versuchstechnik, diese Verhältnisse genügend zu klären. Von Interesse ist der Standpunkt Göbels¹⁶⁾, der in meinem Laboratorium gearbeitet hat, und der unter Zuhilfenahme einer besonderen Technik und der Verdünnung von 1 : 2 arbeitet. Er hat auf diesem Wege vor allem charakteristische Kurven für die Paralyse und die Tabes gefunden, ebenso auch für die Lues cerebri, konnte aber weiter nachweisen, daß bei Verdünnung von pathologischem Liquor mit normalem Liquor der Kurventypus erhalten bleibt und nur quantitativ schwächer wird. Er führt daher Kolloidkurven nicht auf quantitative Veränderungen des Liquoreiweißes zurück, sondern auf qualitative. Er unterscheidet zwei Kurvengrundtypen: 1. den Paralysetyp und 2. den Blutserumtyp, aus denen beiden nach den jeweilig verschiedenen Verhältnissen sich anscheinend alle Kurvenformen zusammensetzen. Die Paralysenkurve führt er vor allem auf das Vorhandensein von Eiweißkörpern zurück, die einer Organschädigung entstammen, und führt zum Beweise an, daß 1. Pleuraexsudate mit der Mastixreaktion

*) Fischer (Zeitschr. f. experim. Med. 14, H. 1—2, S. 60) hat über dieses Gebiet eingehende Versuche gemacht, die der Globulinmischung des Liquors die Hauptbedeutung für Stärke und Eigenart der Flockung zuschreiben, während den Albuminen nur Schutzkolloidwirkung zuzusprechen sei.

**) Eigene Versuche der Isolierung der einzelnen Globulinfraktionen und größeren Liquormengen bei einem Fall von Paralyse haben ergeben, daß alle isolierten Globulinfraktionen am stärksten die Englobeline oder Pseudoglobeline auch im inaktiven Zustande abgeschwächte Paralysekurven ergaben, während die isolierten Albumine sich wie ein inaktiver Liquor verhalten.

eine typische Paralysenkurve bieten, 2. der Vergleich der Weichbrodtschen- und Phase-I-Reaktion zu ähnlichen Schlüssen führt. Im Blutserum sei nämlich die Phase I stark positiv, die Weichbrodtsche Reaktion aber negativ*), während sie bei Pleuraexsudaten stark positiv ist. Bei der Meningitis findet sich eine relativ schwache Weichbrodtsche Reaktion gegenüber einer starken Phase I. Diese Ausführungen von Göbel¹⁶⁾ veranlassen uns, etwas weiter zurückzugreifen. Wir müssen uns fragen, wo wir die Quellen des Liquoreiweißes zu suchen haben**). Normalerweise ist anzunehmen, daß alle jene Stellen, denen wir die Produktion des Liquor zuschreiben, also vor allem der Plexus chorioideus, auch den Übertritt von einer gewissen, meist in nicht weiten Grenzen schwankenden Eiweißmenge aus dem Blute veranlassen. Im pathologischen Zustande ändern sich die Verhältnisse. Handelt es sich um einen meningitischen Prozeß, so ist dem Liquor Eiweiß zugesetzt, das diesem meningitischen Prozesse entstammt, und zwar kann es direkt Eiweiß aus den entzündlichen Produkten sein, sowie Eiweiß, das aus den entzündlich alterierten Gefäßen stammt. Davon ganz abzugrenzen sind jene Prozesse, bei denen lediglich eine Gefäßschädigung vorhanden ist, wo also das Eiweiß auf Grund dieser Gefäßschädigung aus dem Blute in den Liquor übertritt. Schließlich bildet eine Quelle für das Eiweiß die Schädigung des Organes selbst, und dies ist am stärksten der Fall bei der Paralyse oder bei anderen Erkrankungen, die mit starkem Abbau des Nervengewebes einhergehen, wie z. B. schwere syphilitische Arteriosklerosen, bei denen wir auch in seltenen Fällen eine Paralysenkurve nachweisen konnten. Bei der Kompliziertheit der Fälle ist es natürlich schwierig zu sagen, welche Eiweißarten bei einer bestimmten Erkrankung in besonderem Maße im Liquor auftreten. Man könnte sich auch vorstellen, daß es auch von der Stärke des Krankheitsprozesses selbst abhängt, welche Eiweißkörper in den Liquor übertreten, indem je nach der Größe der Durchgängigkeit der Gefäße auch die molekulare Gestalt der Eiweißkörper und damit ihre Eigenart verschieden ist. Für die syphilitischen Erkrankungen des Zentralnervensystems haben wir einen Versuch gemacht, die verschiedenen Globuline voneinander zu trennen, indem wir nach dem Vorgange der Hofmeisterschen Schule und besonders W. Reyes⁴⁷⁾ den Liquor mit verschiedenen Mengen einer konzentrierten Ammoniumsulfatlösung versetzten. Wir fanden, daß für Paralyse charakteristisch ist, wie auch Göckel und Marx³⁹⁾ wieder nachgewiesen haben, der Übertritt eines Eiweißkörpers, der sich bei ungefähr 33 proz. Ammonium-

*) Diese Angabe stimmt nicht in der Fassung, da nur das Reaktionsgebiet der Sublimatreaktion im Blute bei anderen Verdünnungen liegt als im Liquor.

**) Diese Frage hat vor kurzem C. Lange (Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 33, 5. 1921) angeschnitten. Wir müssen es uns versagen, an diesem Orte auf Langes Ausführungen einzugehen.

sulfatkonzentration ausfällen läßt, eine Art Euglobulin, während wir in Fällen von chronischer Lues cerebri erst bei 40 proz. Ammoniumsulfatkonzentration eine Fällung fanden und bei nichtsyphilitischen organischen Erkrankungen des Zentralnervensystems in der Regel erst bei 50 proz. Ammoniumsulfatkonzentration, also bei der Phase I reagieren. Bei schwer entzündlichen Prozessen, die sich meist mit starker Zellvermehrung im Liquor, durch Komplementgehalt desselben und andere Zeichen charakterisieren, fanden wir schon bei 28 proz. Ammoniumsulfatkonzentration eine Fällung von Globulin, das wir als Fibrinogen oder Fibringlobulin deuten müssen. Abgesehen von dieser Bestimmung des Globulingehaltes variiert der Albumingehalt in verschiedenen Grenzen. Wir haben oft versucht, das Verhalten des Albumin- und Globulingehaltes festzustellen und daraus Schlüsse zu ziehen; doch ist uns dies bisher nicht in genügendem Maße gelungen wegen der geringen zur Verfügung stehenden Liquormengen. Bisgaard hat die Paralyse als „globulinstark“ der Lues cerebri gegenübergestellt, die er als „albuminstark“ bezeichnete. Tatsächlich finden wir auch bei der Paralyse häufig höhere Globulinwerte, ohne daß besondere entzündliche Erscheinungen vorhanden sind. Sehen wir uns nun die anderen Eiweißreaktionen des Liquor cerebrospinalis an, so finden sich die Säurereaktionen, so die Moritz- und Rivaltasche Essigsäureprobe, ebenso die Braun-Huslersche Salzsäureprobe in erster Linie bei den stark entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems, im schwächeren Grade bei der Paralyse vorkommen. Die Pandysche Reaktion scheidet als überempfindliche Probe aus. Dagegen muß ich Göbel recht geben, daß er der Weichbrodtschen Sublimatreaktion eine besondere Stellung auf diesem Gebiete einräumt. Wir sehen tatsächlich die Weichbrodtsche Reaktion besonders stark auftreten, zumal im Vergleich zur Phase I, bei den syphilitischen Erkrankungen des Zentralnervensystems besonders der Paralyse, während der Ausfall bei der Meningitis besonders schwach ist oder sein kann. Aber so einfach, wie Göbel¹⁶⁾ die Sache darstellt, scheint sie doch nicht zu liegen. Wir sehen, daß bei Übertritt von Flüssigkeit aus den Gefäßen in die Hohlräume des Körpers der Eiweißgehalt mit steigender Entzündung zunimmt, so daß er wie z. B. bei einem schwer entzündlichen Pleuraexsudat schon im Aufbau dem Blutserum näher steht. Daß wirklich wie z. B. bei dem Pleuraexsudat so starke Organschädigungen vorhanden sein müssen, erscheint mir fraglich. Daher ist mir auch die von Göbel¹⁶⁾ erhaltene Paralysenkurve mit Pleuraexsudat nach dem, was ich oben gesagt habe, nicht ganz verständlich. Alle Zeichen sprechen doch auch im Liquor dafür, daß, je stärker die entzündlichen Erscheinungen auftreten, desto mehr sich die Zacken jener des Blutes nähern. Dafür sprechen auch die schönen Kurven von Göbel bei der Rückenmarkskompression, bei der wir ja ebenfalls aus

verschiedenen Gründen einen sehr stark vermehrten Übertritt von Eiweißstoffen aus dem Blute in den Liquor annehmen müssen. Daß Göbel das Optimum der Ausfällung bei der Lues cerebri immer bei demselben Röhrchen nämlich der Verdünnung 1 : 8 gefunden hat, widerspricht unseren Erfahrungen, widerspricht auch den theoretischen Vorstellungen und gerade dem von Göbel angenommenen „lebendigen, beweglichen Verhältnis mehrerer Komponenten“. Denn auch hier haben wir gezeigt, daß das Optimum der Ausflockung nach links und oben sich verschieben kann und sich der geringste Grad der Lueskurve in einer Zacke äußert, die die Ausfällung nur bei der Verdünnung 1 : 2 hat, wenn die Konzentration 1 : 1 auch angesetzt wird. Im übrigen können wir uns den Göbelschen Ausführungen anschließen und dahin resümieren, daß wir als Ursache der Kolloidzacke vor allem die entzündlichen Veränderungen der Rückenmarksflüssigkeit ansehen, die von der kleinen Lueszacke über die Meningitiskurve bis zur Blutkurve sich erstrecken können, denen als besondere Figur die Paralysekurve gegenübersteht, daß wir aber heute noch nicht sagen können, wie weit die oben geschilderten verschiedenen Faktoren an der Entstehung der Kurve beteiligt sind. Wir müssen uns in diesem Zusammenhang auch gegen Loewy, Brandt und Mras³⁸⁾ wenden, die einen vasculären und einen meningitischen Kurventypus bei der Goldsolreaktion unterscheiden. Sie nehmen an, daß der vasculäre Kurventypus, der also die Folge einer Gefäßerkrankung ist, vor allem bei der Syphilis vorkommt, ähnlich wie beim Fleckfieber. Demgegenüber steht die meningitische Kurve als Typus des meningitischen Prozesses. Wir müssen betonen, daß für die Liquorverhältnisse vor allem die meningitischen Prozesse in Frage kommen, die bei der Lues des Zentralnervensystems fast immer vorhanden sind, aber auch, wie Fahr¹⁴⁾, Königstein und Spiegel³²⁾, Delbanco und Jakob⁶⁾, Carl Stern⁵⁴⁾ u. a. nachgewiesen haben, die markanteste Erscheinung in Fällen von Lues sind, bei denen keine Erkrankung des Zentralnervensystems vorgelegen hat. Ich kann aber Loewy, Mras und Brndt³⁸⁾ dahin zustimmen, daß uns die Kolloidreaktionen wie überhaupt die Liquordiagnostik mehr dazu führen würde, nicht die Krankheit als solche, sondern den ihr zugrunde liegenden Prozeß zu erkennen. Dies ergibt sich ja auch aus den vorausgehenden Erörterungen. Dies ist aber kein Nachteil, da ein Teil der heutigen Krankheitsbezeichnungen aus rein klinischen Überlegungen und Erfahrungen entstanden und noch vielfach mangelhaft ist und sich hier oft ein Gegensatz zwischen pathologisch-anatomischem Befund und klinischer Diagnose zeigt. Was wir anstreben müssen, ist eine Revidierung eines Teiles unserer Krankheitsbezeichnungen auf pathogenetisch-ätiologischer Basis. Auch für die Klinik und Therapie vor allem werden dann neue wertvolle Anhaltspunkte gewonnen sein. Wie

weit der Liquordiagnostik auf diesem Gebiete Grenzen gesteckt sind, läßt sich an dieser Stelle nicht erörtern und muß auch erst durch weitere Erfahrung und Forschungen geklärt werden. Göbel¹⁶⁾ spricht in seiner Arbeit die Mahnung aus, sich nicht zu ängstlich bei den Kolloidreaktionen an Kurventypen zu halten, die gedruckt in Büchern stehen, sondern durch eigene Versuche sich die Reaktion gefügig zu machen. Er vergißt dabei nur, daß das Einarbeiten in eine komplizierte Reaktion ungemein schwierig ist, ebenso schwierig aber auch das Verständnis der Kurve und ihre richtige Beurteilung für den Kliniker. Es hat sich auf diesem Gebiete eingebürgert, von der Serologie mehr zu verlangen, als sie zu leisten imstande ist. Wenn sie aber die überspannten Erwartungen des Praktikers nicht erfüllt, dann wird die betreffende Reaktion in Bausch und Bogen verworfen. Diese Erfahrung hat sich an einer ganzen Reihe von wichtigen serologischen Reaktionen bemerkbar gemacht. Um aber nun dem Kliniker die Reaktionen verständlich zu machen und seine kostbare Zeit möglichst wenig in Anspruch zu nehmen, muß man ihm vor allem die typischen Kurvenbilder vor Augen führen und ihm die groben Unterschiede klarmachen. Andererseits liegt es aber wieder auf seiten der Kliniker, durch die richtige Kritik und ein wohlwollendes Verständnis dem Serologen entgegenzukommen; nur dann wird ein Hand-in-Hand-Arbeiten möglich sein; nur dann wird die Serologie der Klinik diagnostische Fingerzeige geben und selbst Fortschritte machen können.

Bevor wir zum Schlusse unsere Ergebnisse zusammenfassen, seien uns noch einige Ausblicke in die künftige Entwicklung der Kolloidreaktionen sowie die Erörterung einer Reihe von Versuchen gestattet. Bei der Goldsolreaktion macht sich die starke Empfindlichkeit gegenüber Salzen und äußeren Einflüssen unangenehm geltend. Wir haben daher Versuche angestellt, die Goldsollösung stabiler zu gestalten durch Hinzufügung eines Schutzkolloides. Es schien sich hier am einfachsten der Zusatz von inaktivem, WaR.-negativem Serum zur Goldsollösung zu bewähren, und zwar haben wir Versuche gemacht mit dem Zusatz von 0,25 und 0,1 ccm inaktivem WaR.-negativem Serum zu 100 ccm der Goldsollösung. Wir ließen dann die Goldsollösung nach Hinzufügung des Serums mehrere Stunden stehen. Es scheint zwar, daß der Ton der Goldsollösung durch Hinzusatz des Serums etwas gegen das Bläuliche hin verändert wird; doch erhält die Goldsollösung durch diesen Kunstgriff eine sehr große Salzstabilität. Wir haben nun mit solchen, mit einem Schutzkolloid versehenen Goldsollösungen Versuche mit normalem und paralytischem Liquor gemacht; es zeigte sich aber, daß auch bei Verwendung höherer Salzkonzentrationen kaum Farbenveränderungen auftraten. Dagegen konnten wir durch Zusatz von 0,25 ccm WaR.-negativen Liquors zu 100 ccm Goldsollösung, die Salzstabilität ebenfalls erhöhen, erhielten aber doch mit

Paralysenliquor eine reine und charakteristische Kurve. Diese tastenden Versuche zeigen jedenfalls, daß wir durch Stabilisierung des Goldsols durch ein Schutzkolloid vielleicht manche bisherige Fehlerquelle werden ausschalten und zu einheitlicheren Resultaten werden gelangen können. Wir werden an anderer Stelle ausführlich auf dieses Gebiet eingehen, da uns bisher noch genügend Erfahrungen fehlen. Eine zweite Art von Versuchen, die wir mit dem kolloidalen Gold angestellt haben, sind die sog. Goldschutzkurven. Schon Lange³⁵⁾ berichtet in seiner Arbeit über ähnliche Versuche, ohne sie aber zu diagnostischen und aufklärenden Versuchen weiter benützt zu haben. Wir sind nun in der Weise vorgegangen, daß wir ähnlich wie Lange den Kolloidschutz eines Liquors durch den Reihenversuch festgestellt haben, und zwar in der Weise, daß wir absteigende Liquormengen mit 0,25 10 proz. Kochsalzlösung versetzten, mit Aqua destillata

Abb. 22. Goldschutzkurven.

— Liq. m. & WaR.; - - - - Liq. m. + WaR. NaCl 10% 0.25; Goldsol 2.5.

auf gleiches Volumen auffüllten und nach einiger Zeit zu jedem Röhrchen 2,5 der kolloidalen Goldlösung zusetzten. Es ergab sich in den meisten Fällen ein deutlicher Unterschied zwischen den WaR.-positiven und -negativen Flüssigkeiten (Abb. 22). Freilich war die Goldsolreaktion für die WaR.-positiven Liquores nicht immer die gleiche. Zur Berechnung der Goldzahl benutzten wir das letzte Röhrchen, das noch keinen Farbenumschlag aufwies, bestimmten daraus nach Zsigmondy die reziproke Goldzahl und multiplizierten diese noch mit einem Faktor, der sich aus der Salzepfindlichkeit des betreffenden Goldsols ergab. Wir möchten derartige Versuche, über die wir schon in der Unna-Festschrift berichtet haben, einer Nachprüfung empfehlen. Bezüglich der Mastixreaktion haben wir schon in dem betreffenden Abschnitt gezeigt, wie sehr entwicklungsfähig diese Kolloidreaktion ist. Auch die Arbeit von Göbel beweist das gleiche. An dieser Stelle sei nur noch eines Versuches gedacht, den wir aus folgenden Gründen unternommen haben: Wie schon oben hervorgehoben, trägt das gewöhnliche Modell der Kolloidreaktionen einen Fehler mit sich herum, der darin besteht,

daß mit fallenden Liquormengen die Elektrolytmenge ansteigt. Um nun zu sehen, wie sehr diese Versuchsanordnung das Bild der ganzen Kolloidreaktion verdeckt, haben wir uns folgender Versuchsanordnung bedient. Wir haben absteigende Liquorverdünnungen mit destilliertem Wasser gemacht, und zwar genau in der gleichen Weise, wie bei der Schilderung der Normomastixreaktion die Verdünnungen mit Normosal angestellt worden sind. Dann setzten wir zu jedem Gläschen 0,25 ccm der Normosallösung hinzu. Als Kontrolle diente eine Versuchsreihe, bei der die Verdünnungen mit Normosallösung hergestellt waren, bei der aber, um das gleiche Volumen wie bei der ersten Versuchsreihe zu erzielen, zu jedem Röhrchen 0,25 ccm destillierten Wassers hinzugesetzt waren. Es zeigte sich nun, daß beide Versuchsreihen in den wesentlichen Zügen übereinstimmen, daß aber die Reihe, die überall die gleiche Salzmenge enthält, schärfere Resultate ergibt, und es wäre daher zu überlegen, ob nicht diese Methode der Versuchstechnik der bisher üblichen vorzuziehen wäre*). Auf die weiteren Versuche, die wir auf diesem Gebiete unternommen haben, sei an diesem Orte nicht eingegangen, da sie zu praktischen Ergebnissen bisher noch nicht geführt haben. Unsere Auseinandersetzungen und unsere vorgeführten Versuche dürften aber zur Genüge gezeigt haben, daß die heutigen Formen unserer Kolloidreaktionen nichts Fixes darstellen, sondern wir im Gegenteil von der weiteren Entwicklung dieser Reaktionen für Praxis und Theorie sehr viel zu erhoffen haben.

Noch auf einen Punkt müssen wir eingehen, der durch die Arbeiten von Weinberg⁵⁷⁾ und Weigeldt⁵⁶⁾ besonders aktuell geworden ist. Es handelt sich um Unterschiede in den Befunden in den verschiedenen Höhen der Liquorsäule. Wir haben über dieses Thema schon im Jahre 1912 berichtet²⁵⁾ und behalten uns vor, a. a. O. ausführlich darauf einzugehen. Hier sei nur berichtet, daß wir bei Gehirnerkrankungen keinen ins Gewicht fallenden Unterschied der Kolloidkurve finden konnten, wenn wir verschiedene Liquorportionen untersucht haben. Wir dürfen also wohl annehmen, daß sich das durch die Kolloidkurven ausgedrückte qualitative Verhältnis der Liquoreiweißkörper auf den gesamten Liquor erstreckt.

Bevor wir nun zu einer Zusammenfassung unserer Ergebnisse übergehen, sei nochmals betont, daß diese Arbeit vor allem bezweckt, eine kritische Darstellung des jetzigen Standes des ganzen Gebietes

*) Auch mit der Goldsolreaktion haben wir ähnliche Versuche unternommen. Wir setzten zu 0,1 ccm Liq. 0,9 ccm Aq. dest., in jedes Röhrchen kam 0,5 ccm dest. Wassers und es wurde nun aus einem Röhrchen in das andere 0,5 ccm übertragen. Dann setzten wir zu jedem Röhrchen 0,5 ccm einer in einem besonderen Vorversuch austitrierten NaCl-Lösung; hierauf 5 ccm der Goldsollösung. Die Ergebnisse scheinen gut zu sein.

zu geben auf Grund der Erfahrungen, die wir selbst in langen Jahren mit den Kolloidreaktionen gesammelt haben. Ich betone aber nochmals, daß bei der Entwicklungsfähigkeit des ganzen Gebietes unsere Arbeit nach keiner Richtung hin das Gebiet abschließen soll. Wenn wir also zum Schlusse unsere Ergebnisse resümieren, so kommen wir zu folgenden Schlüssen: Die Kolloidreaktionen der Rückenmarksflüssigkeit stellen tatsächlich eine Erweiterung unserer bisherigen Liquordiagnostik dar, und zwar nicht nur deswegen, weil sie die empfindlichsten Liquorreaktionen sind, sondern vor allem deshalb, weil sie uns ein Bild der qualitativen Liquoreiweißverhältnisse geben, wie sie uns sonst keine andere Liquorreaktion zu bieten vermag. Freilich können nur Schlüsse aus den Kurven gezogen werden, wenn man sich mit den Prinzipien der Technik und den kolloidchemischen Grundlagen innig vertraut gemacht hat und nicht blind nach einem Schema arbeitet oder dieses ohne genügende Begründung abändert. Den Vorrang unter den Kolloidreaktionen behauptet auch heute noch die Goldsolreaktion; doch sind ihre Ergebnisse nur verwertbar, wenn die hergestellte Goldsollösung nicht nur makroskopisch einwandfrei ist, sondern auch biologisch entsprechend arbeitet. Die Ergebnisse der Goldsolreaktion dürfen nur verwertet werden, wenn die betreffende Goldsollösung in bezug auf Salzempfindlichkeit und Kolloidempfindlichkeit testiert und erprobt worden ist. Wege, um zu einer leichteren Darstellung geeigneter Goldsollösungen zu gelangen, sind von Weigeldt⁵⁵⁾ angegeben worden, und auf diese ist in dieser Arbeit auch hingewiesen worden. Da die oben gestellten Bedingungen der Goldsolreaktion im klinischen Betrieb häufig nicht erfüllbar sind, indem sich hier die Empfindlichkeit der Goldsollösung auf äußere Einflüsse zu häufig störend bemerkbar macht, ist der Goldsolreaktion von diesem Standpunkte aus, und bevor es uns nicht gelungen ist, die geschilderten Mißstände auszuschalten, die Mastixreaktion vorzuziehen; denn bei der Mastixreaktion gelingt es, durch geeignete Versuchsanordnung einen hohen Grad von Empfindlichkeit zu erzielen, ohne daß das Reaktionsergebnis durch äußere und zufällige Einflüsse geändert wird. Die einfachste Technik bietet die in dieser Arbeit geschilderte gefärbte Normomastixreaktion, die auch uns die besten Ergebnisse geliefert hat. Ob sich bei der Mastixreaktion in der Praxis auch die Konzentration 1 : 1 einbürgern wird, muß noch weiter untersucht werden; doch halten wir es für rich-

tig, bei halben Dosen mit 1 : 1 anzufangen und mit 1 : 2 fortzufahren. Die Verdünnung 3:4 ist noch nicht spruchreif.

Die Berlinerblaureaktion ergibt, wenn man mit der Verdünnung 1 : 100 anfängt, halbwegs brauchbare Resultate. Sie ist aber eigentlich nur verwertbar für die Diagnose eines normalen Liquors, wenn sie negativ ausfällt, und für die Meningitiserkennung. Die Carcolidreaktion nach Jacobsthal und die Kollargolreaktion nach Stern und Poensgen bieten in ihrer bisherigen Form keine praktischen Vorteile. Vielleicht wird die Methode von Ellinger uns eine praktische und brauchbare Modifikation der Kollargolreaktion bieten. Die Benzoereaktion der Franzosen scheint aus einer Reihe von Gründen, die erörtert worden sind, der Mastixreaktion unterlegen zu sein.

Die charakteristischen Kurvenformen bei den Kolloidreaktionen sind die Paralyse- und die Meningitiskurve, die auch die meisten Autoren gefunden haben. Bei den nichtparalytischen syphilitischen Erkrankungen des Zentralnervensystems finden wir abgeschwächte Meningitiskurven, deren Minimum die sog. Lueszacke ist, und deren Lagerung bei einem bestimmten Verdünnungsgrad nicht zu fixieren ist, da diese einerseits abhängig ist von der Eiweißmischung der Rückenmarksflüssigkeit, andererseits von der verwendeten Elektrolytkonzentration. Die sog. abortiven Paralysekurven fanden in unserer Arbeit eine Klärung darin, daß sie meist nichts anderes darstellen als eine nach links verlagerte Lueszacke. Ob sich auch bei der Goldsolreaktion praktisch eine weitere Verlegung der Verdünnungsreihe nach links empfehlen wird, müssen weitere Versuche lehren. Theoretisch sind solche Versuche jedenfalls von großer Bedeutung. Als Grundlage der Kolloidreaktionen müssen wir vor allem das qualitative Verhalten der Liquoreiweißmischung ansehen, während ihr quantitatives nur eine geringere Rolle spielt. Ebenso dürfte der physikalische Zustand der Liquoreiweißkörper bei dem Zustandekommen der Kurven eine wesentliche Rolle nicht spielen.

Die Kolloidkurven gestatten uns in vielen Fällen eine Erleichterung unserer klinischen Diagnose besonders innerhalb des Luesgebietes. Schwierigkeiten macht hier eigentlich nur die Abgrenzung von der multiplen Sklerose, den Tumoren des Gehirns, gewissen Rückenmarkskrankheiten und mit starkem Abbau einhergehenden nichtsyphilitischen

Arteriosklerosen. Man kann eben von einer serologischen Reaktion nicht alles verlangen, und es wird auch in diesen Fällen das Studium des Gesamtbildes der Liquorveränderungen in Verbindung mit der klinischen Diagnostik zur richtigen Diagnose führen. Im übrigen glauben wir gezeigt zu haben, daß die Kolloidreaktionen, wenn sie sich in günstiger Weise entwickeln, uns dazu führen werden, eine Stütze bei der Erkennung der den Erkrankungen zugrunde liegenden Prozesse zu sein und so eine Brücke bilden werden zur pathogenetisch-ätiologischen Diagnostik.

Literaturverzeichnis.

Angeführt sind nur Veröffentlichungen, die zu der Arbeit in engerer Beziehung stehen.

- ¹⁾ Bechhold, Die Kolloide in Medizin und Naturwissenschaft. 2. Aufl. Steinkopff 1919. — ²⁾ Bonsmann, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **134**, H. 1 u. 2, S. 30. 1920. — ³⁾ Brandt, XII. Dermatologenkongreß, Hamburg, Mai 1921. — ⁴⁾ Brandt und Mas, Wien. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 42, S. 1021. — ⁵⁾ Delbanc und Jakob, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **129**, 257. 1921. — ⁶⁾ Duhot und Crampon, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **83**, Nr. 33, S. 1421. 1920. — ⁷⁾ Eicke, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 37, S. 1049. — ⁸⁾ Eicke, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 49, S. 2713. — ⁹⁾ Emanuel, Berl. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 30, S. 792. — ¹⁰⁾ Eskuchen, Neurol. Zentralbl. 1918, Nr. 14, S. 482. — ¹¹⁾ Eskuchen, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **63**, 1. 1919. — ¹²⁾ Eskuchen, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. **25**, 486. — ¹³⁾ Eskuchen, Die Lumbalpunktion usw. Urban & Schwarzenberg 1919. — ¹⁴⁾ Fahr, Dermatol. Wochenschr. 1914, Nr. 38. — ¹⁵⁾ Fehsenfeld, Med. Klin. 1918, Nr. 23. — ¹⁶⁾ Goebel, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 30, S. 943. — ¹⁷⁾ Guillain, Guy-Laroche und Lechelle, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **83**, Nr. 25, S. 1077. 1920. — ¹⁸⁾ Guillain, Guy-Laroche und Lechelle, ebenda **83**, Nr. 27, S. 1199. 1920. — ¹⁹⁾ Guillain, Guy-Laroche und Lechelle, ebenda **84**, Nr. 2, S. 81. 1921. — ²⁰⁾ Guillain, Guy-Laroche und Lechelle, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris **36**, Nr. 33, S. 1299. 1920. — ²¹⁾ Huber, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **84**, Nr. 10, S. 496. 1921. — ²²⁾ Jacobsthal, Ärztl. Verein in Hamburg 1919. — ²³⁾ Jacobsthal und Kafka, Berl. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 11, S. 249. — ²⁴⁾ Jacobsthal und Kafka, Hamburger Ärztekorrespondenz 1916, Nr. 2. — ²⁵⁾ Kafka, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. **13**, H. 2, S. 192. 1912. — ²⁶⁾ Kafka, Dermatol. Wochenschr. **58**, 52. 1914. — ²⁷⁾ Kafka, Arch. f. Psych. u. Nervenkrankh. **59**, H. 2/3, S. 681. 1918. — ²⁸⁾ Kafka, Taschenbuch der prakt. Untersuchungsmethoden usw. Julius Springer 1917. — ²⁹⁾ Kafka, siehe Weygandt, Erkennung der Geisteskrankheiten. J. F. Lehmann 1920. — ³⁰⁾ Kastan, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **70**, H. 4/6, S. 467. 1921. — ³¹⁾ Kirschberg, Arch. f. Psychiatr. u. Nervenkrankh. **57**, H. 22. 1917. — ³²⁾ Königstein und Spiegel, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. 1920. — ³³⁾ Kyrle, Graefes Arch. f. Ophthalmol. **105**, 390. 1921. — ³⁴⁾ Kyrle, Brandt und Mas, Wien. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 1, S. 1. — ³⁵⁾ Lange, Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 19, S. 897. — ³⁶⁾ Lange, Zeitschr. f. Chemotherap. u. verw. Geb. **1**, 44. 1913. — ³⁷⁾ Lederer, Proc. of the New York pathol. soc. (U. S. A.) **30**, Nr. 15, S. 87.

1920. — ³⁸⁾ Loewy, Brandt und Mras, Med. Klin. 1921, Nr. 7 u. 8. — ³⁹⁾ Marx, Monatsschr. f. Psychiatr. u. Neurol. **48**, H. 5, S. 227. 1920. — ⁴⁰⁾ Michaelis, L., Praktikum der physikal. Chemie. Springer 1921. — ⁴¹⁾ Mras und Brandt, Wien. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 42. — ⁴²⁾ Nast, Jahresversamml. d. Deutsch. Vereins f. Psychiatr., Hamburg 1920. — ⁴³⁾ Neufeld, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap. **26**. — ⁴⁴⁾ Ostwald, Wo., Die Welt der vernachlässigten Dimensionen. — ⁴⁵⁾ Panzatz, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **84**, Nr. 10, S. 503. 1921. — ⁴⁶⁾ Reitstötter, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap. **30**, H. 5/6, S. 468. 1920. — ⁴⁷⁾ Reye, W., Inaug.-Diss. Straßburg 1898. — ⁴⁸⁾ Sachs, H., Berl. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 25, S. 690. — ⁴⁹⁾ Schaffer siehe Mras und Brandt. — ⁵⁰⁾ Spät, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap. **23**. — ⁵¹⁾ Stanton, Arch. of neurol. a. psychol. **4**, Nr. 3, S. 301. 1920. — ⁵²⁾ Stern und Poensgen, Berl. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 12 u. 13. — ⁵³⁾ Stern und Poensgen, ebenda Nr. 27. — ⁵⁴⁾ Stern, C., Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **73**, H. 6, S. 943. 1916. — ⁵⁵⁾ Weigeldt, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **67**, H. 5, S. 290. 1921. — ⁵⁶⁾ Weigeldt, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 27, S. 838. — ⁵⁷⁾ Weinberg, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 19, S. 577. — ⁵⁸⁾ Zsigmondy, Kolloidchemie, II. Auflage. Spamer 1918.