

(Aus der Serologisch-Bakteriologisch-Chemischen Abteilung [Dr. habil. *Riebeling*] der Psychiatrischen und Nervenklinik der Hansischen Universität Hamburg [Prof. Dr. *Bürger-Prinz*.])

Die Salzsäure-Collargolreaktion des Liquor cerebrospinalis.

Von

Elisabeth Huffmann.

Mit 9 Textabbildungen.

(Eingegangen am 8. Juli 1938.)

Seit Jahren gehören die Kolloidreaktionen zu einer vollständigen Liquoruntersuchung unbedingt dazu. Am meisten angewandt werden heute die Normomastixreaktion und die Goldsolreaktion, obwohl letztere oft erhebliche Schwierigkeiten aus technischen und aus wirtschaftlichen Gründen macht, da die Herstellung eines brauchbaren Goldsoles nicht einfach ist.

Aus diesen Gründen und um in der Differentialdiagnose und Theorie der Liquorveränderungen weiterzukommen, ließ *Riebeling* unter seiner Anleitung von mir Versuche mit dem Collargol, einem fabrikmäßig von der Firma von Heyden hergestellten Silberpräparat, durchführen. Dem Silber ist im Collargol ein Schutzkolloid beigegeben, das es ermöglicht, jederzeit aus dem trockenen Präparat durch einfaches Auflösen in Wasser eine kolloidale Lösung von konstanter Beschaffenheit herzustellen. Da die Lösung in einer Konzentration von 1 : 10 000 verwendet wird, ist auch die Forderung der Billigkeit erfüllt. Außerdem bildet die Reaktion in manchen Fällen eine wertvolle diagnostische Ergänzung, die mit keiner der bisherigen Methoden zu erzielen ist.

Schon im Jahre 1920 verwandten *Stern* und *Poensgen* das Collargol zu einer Liquorreaktion nach ähnlichen Prinzipien wie die Goldsol- und Mastixreaktion. Sie stellten eine Reihe von 4 Röhrchen mit ansteigenden Liquorverdünnungen auf, als Verdünnungsflüssigkeit diente 1,25%ige Kochsalzlösung. Dann fügten sie eine 0,015%ige Collargollösung hinzu. Bei Liquor von Patienten mit progressiver Paralyse und meist auch bei Lues cerebri wurde das Collargol im ersten Röhrchen ausgeflockt, während Liquor bei anderen Erkrankungen des Zentralnervensystems und normaler Liquor das Collargol vor der Ausflockung durch die Kochsalzlösung, die ohne Liquorzusatz fällend wirkte, schützte. *Bonsmann* und *Kafka* prüften die Reaktion nach, erzielten aber keine befriedigenden Ergebnisse wegen der zu geringen Empfindlichkeit der Methode. 1921 versuchte *Ellinger* unabhängig davon zu einer brauchbaren Collargolreaktion zu kommen, hauptsächlich zum Zwecke der

Unterscheidung Wa.R.-positiver und -negativer Liquores. Er verwendete viel höhere Collargol- und Kochsalzkonzentrationen und arbeitete mit zwei verschiedenen Versuchsanordnungen, von denen die zweite im Prinzip der *Stern*- und *Poengsenschen* Anordnung entsprach, aber aus 6 Röhrchen mit der höchsten Liquorverdünnung von $1/64$ bestand. Bei dieser Versuchsanordnung trat in jedem Fall in den letzten Röhrchen eine Elektrolytflockung auf, die sich aber in Form und Farbe von der pathologischen Flockung unterschied. Positiv, d. h. mit pathologischer Flockung, reagierte der Liquor, bei dem auch die Wa.R. positiv ausfiel. *Beringer* und *Freundlich* stellten dann Versuche mit der *Ellingerschen* Reaktion an mit ähnlichen Ergebnissen.

Als nächster beschäftigte sich *Schmitt* sehr eingehend mit der Collargolreaktion in theoretischer wie in technischer Hinsicht. Er benutzte die zweite *Ellingersche* Anordnung, verlängerte aber die Versuchsreihe. Die Versuchsergebnisse zeichnete er kurvenmäßig auf in einem ähnlichen Schema wie bei der Mastixreaktion. Der Verfasser kam zu dem Resultat, daß die Collargolreaktion nicht parallel der Wa.R. geht, da er auch bei Meningitis- und Kompressionsliquor eine positive Reaktion erhielt; die Collargolreaktion in seiner Anordnung kam in ihrer Empfindlichkeit der Goldsolreaktion sehr nahe und übertraf die Mastixreaktion. *Delbrück* untersuchte unabhängig von *Schmitt* ebenfalls Heydensche Präparate mit verschiedener Empfindlichkeit, er unterschied elektrolyt- und kolloidempfindliche Präparate und benutzte im Gegensatz zu *Schmitt* die geringere Empfindlichkeit der Reaktion nach *Stern* und *Poengsen* zur Unterscheidung der Paralyse von Tabes und multipler Sklerose. Auf die theoretischen Erörterungen von *Schmitt* und *Delbrück* möchte ich nicht eingehen, da unsere heutige Reaktion auf anderen kolloidchemischen Vorgängen beruht. In seiner zweiten und dritten Arbeit weist *Schmitt* schon darauf hin, daß nicht jedes Collargol gleich geeignet für die Kolloidreaktion ist; als Schlußbemerkung steht in seiner Arbeit von 1927, daß es ihm nicht mehr gelingt, ein brauchbares Collargol zu erhalten. Seitdem wird die Collargolreaktion in der Literatur nirgends mehr erwähnt. Die Ursache dafür liegt an der Herstellung seitens der Fabrik, der es ja darauf ankommen muß, zur Erzielung eines klinisch gut verwertbaren Präparates eine möglichst stabile, d. h. kolloidchemisch gut geschützte, kolloidale Lösung herauszubringen und das offenbar damals noch auf verschiedenen Wegen erzielte. Das drückt sich vor allem darin aus, daß die Teilchengröße in dem jetzigen Präparat konstant 12,8—14,1 $\mu\mu$ beträgt, während sich in dem früheren Präparat Teilchen von der Größe von maximal 0,1 μ bis 5 $\mu\mu$ und Amikronen befanden. Das Silber läßt sich durch Kochsalzlösung in den üblichen sonst zur Liquordiagnostik verwendeten Konzentrationen nicht mehr ausflocken, man muß dazu 20- und höherprozentige Lösungen verwenden, die aber praktisch nicht für eine brauchbare Reaktion in Frage kommen.

Da nach Angabe der Firma heute zur Prüfung der Stabilität des Präparates eine 0,3%ige Ammoniumnitratlösung verwendet wird, die nach Zusatz zu der zehnfachen Menge einer 0,01%igen Collargollösung höchstens eine Farbvertiefung hervorrufen darf, versuchten wir zuerst mit dieser Salzlösung zu einer Liquorreaktion entsprechend der Goldsolreaktion zu kommen. Es ließ sich aber auf diese Weise kein deutlicher Unterschied zwischen „positivem“ und „negativem“ Liquor (d. h. Liquor, der sich nach den Ergebnissen der üblichen Untersuchung mit der Goldsol- und Normomastixreaktion, Eiweißrelation, Zellzahl als pathologisch oder normal erwiesen hatte) feststellen. Da sich herausstellte, daß auch die Verwendung von sehr viel höher konzentriertem Ammoniumnitrat und die Veränderung der Collargolkonzentration erfolglos blieb, probierten wir nach demselben Schema statt des Ammoniumnitrats verschiedene Salze durch; und zwar Kaliumchlorid, Kaliumbromid, Kaliumsulfat, Kaliumnitrat, sekundäres Kaliumphosphat, Kaliumrhodanid, Kalium-Natriumtartrat, durch die das Collargol aber entweder überhaupt nicht gefällt wurde oder wenn eine Reaktion eintrat, verlief sie bei positivem und negativem Liquor gleich. Da die Stabilität der Collargollösung sich als derartig groß erwiesen hatte, gingen wir schließlich den umgekehrten Weg und benutzten den Liquor als Schutzkolloid statt als fällendes Agens wie bei der Goldsolreaktion. Wir änderten das pH, fanden aber, daß das Collargol gegen Natronlauge und gegen relativ starke Säuren (H_2SO_4 , HNO_3) unempfindlich blieb. Doch ganz anders verhielt es sich gegen verdünnte Salzsäure. Bei Versuchen mit n/100 und n/500 Salzsäurelösung trat vollständige Fällung mit gänzlicher Entfärbung der überstehenden Flüssigkeit ein. Die Reaktion mit n/100 Salzsäure verlief annähernd parallel bei positivem und negativem Liquor, zeigte aber eine Differenz von 2 Röhrchen, um die die positive Reaktion nach der Seite der niedrigeren Liquorkonzentration verschoben war. Einen ganz auffälligen Unterschied boten die beiden Versuchsreihen — mit positivem und negativem Liquor —, die mit n/500 Salzsäure angesetzt waren. Der negative Liquor hatte in den ersten 3 Röhrchen das Collargol vor der Ausflockung durch die Salzsäure geschützt, vom 4. Röhrchen an war vollständige Fällung eingetreten; die Flüssigkeit über dem Niederschlag war klar, entfärbt. Bei dem Versuch mit positivem Liquor zeigte das 3. Röhrchen eine leichte Trübung, das 4. Röhrchen Fällung wie bei negativem Liquor, aber im Gegensatz zu letzterem war im 5. und 6. Röhrchen eine zweite Schutzzzone aufgetreten. Positiver Liquor enthält also eine Substanz, die die Fähigkeit hat, das Collargol vor der fällenden Wirkung der Salzsäure sogar in ziemlich geringer Konzentration zu schützen. Vom 7. Röhrchen ab bestand endgültige Fällung mit vollständiger Entfärbung der darüberstehenden Flüssigkeit. In unserer neuen Versuchsanordnung mit der n/500 Salzsäure hatten wir also zum erstenmale einen deutlich

verschiedenen Reaktionsausfall bei positivem und negativem Liquor erhalten, dessen Zuverlässigkeit durch weitere Versuche bestätigt wurde. Die gesuchte Reaktion war gefunden. Sie unterscheidet sich in einem grundlegenden Punkt von der Goldsol- und Mastixreaktion, denn letztere sind Fällungsreaktionen, d. h. durch positiven Liquor wird eine Ausflockung des Sols hervorgerufen, dagegen handelt es sich bei der Salzsäure-Collargolreaktion um eine Reaktion auf Schutzkolloide.

Negativer Liquor zeigt nur in den höchsten Konzentrationen, d. h. in den ersten 3—4 Röhrchen (s. Abb. 1 unserer endgültigen Versuchsanordnung) Schutzwirkung, dann tritt endgültige, vollständige Ausfällung ein; es entsteht ein rötlichbrauner Niederschlag in der Kuppe des Röhrchens, die überstehende Flüssigkeit ist wasserhell und klar. Bei positivem Liquor besteht in den meisten Fällen, je nach Art der Erkrankung, eine schmale Schutzzzone. Darauf folgt eine erste Fällungszone von 1—3 Röhrchen, der eine mehr oder weniger breite zweite Schutzzzone folgt; in manchen Fällen umfaßt letztere mehrere Röhrchen, in denen die Collargollösung braun und klar, also gänzlich unverändert erscheint. Bei anderen Fällen ist die zweite Schutzzzone auf ein Röhrchen beschränkt. Zuweilen entstehen nur kleine Zacken, d. h. in einem Röhrchen ist die überstehende Flüssigkeit nicht vollständig entfärbt oder die Lösung ist getrübt, ohne daß schon ein Niederschlag aufgetreten ist. Auf Einzelheiten werde ich später eingehen. Jedenfalls ist im pathologischen Liquor ein Stoff enthalten, der eine besondere Schutzwirkung auf die Collargollösung ausübt, so daß sich „positive“ Kurven sehr leicht von „negativen“ unterscheiden lassen: so leicht wie bei keiner anderen Kolloidreaktion, bei der die Grenze zwischen noch negativer und eben positiver Reaktion fast willkürlich ist. Deshalb macht die Ablesung hier auch für den Ungeübten nicht die geringsten Schwierigkeiten.

Die Ausführung der Methode ist einfach. Das Ausgangsmaterial für die Collargollösung bildet das trockene Präparat, das von der Firma in Packungen zu 10 g geliefert wird. Mit einer solchen Packung kommt man sehr lange aus, da die Gebrauchslösung 1 g Collargol auf 10 Liter dest. Wasser enthält. Aus dem fertigen Präparat stellen wir eine Stammlösung her, indem wir 0,5 g Collargol (analytisch wägen!) im Meßkolben auf 500 ccm lösen. Das Wasser muß langsam zugesetzt werden, da sonst die Schaumbildung zu stark ist. Die Stammlösung ist einige Stunden nach der Herstellung, sobald eine gleichmäßige Lösung erreicht ist, verwendungsfähig. Sie ist ungefähr $1\frac{1}{2}$ —2 Monate brauchbar, dann wird sie zu empfindlich, so daß die Ergebnisse nicht mehr genügend eindeutig sind; es treten dann auch bei negativem Liquor kleine Zacken bei der kurvenmäßigen Aufzeichnung auf. Am besten bewahrt man die Lösung in dunklen Glasflaschen mit eingeschliffenem Glasstöpsel im Dunkeln auf. Zur Anstellung der Reaktion wird aus dieser 0,1%igen Stammlösung jeden Tag frisch (!) durch Verdünnung von 1 : 10 die

Gebrauchslösung hergestellt, die vor der Verwendung mindestens $\frac{1}{2}$ Stunde stehen muß. Im durchfallenden Licht sieht sie tiefbraun und klar aus. Als Salzsäurestammlösung benutzen wir eine analytisch reine n/10 Salzsäure, aus der wir uns täglich frisch (!) die benötigte Menge n/500 Salzsäurelösung herstellen.

Benutzt wird:

1. Collargollösung 1 : 10 000.
2. n/500 Salzsäure.
3. Ein Gestell mit einer Reihe von 10 Wassermann-Röhrchen.
4. Zwei geeichte 10-cm-Stangenpipetten und eine 1-cm-Stangenpipette.

Voraussetzung für die Erzielung einer verwertbaren Reaktion ist peinliche Sauberkeit und genaues Arbeiten. Mit der einen Stangenpipette werden zuerst in das 1. Röhrchen 0,5 cem der n/500 Salzsäure gebracht, in das 2. Röhrchen 0,8 ccm, in das 3. Röhrchen 0,9 ccm, in das 4. Röhrchen 1,4 ccm, in das 5. Röhrchen 1,9 ccm, und in jedes weitere Röhrchen aufgehellt, trüb 1 ccm. Dann werden mit der 1 - ccm - Pipette im farblos, klar 1. Röhrchen 0,5 ccm Liquor, im 2. 0,2 ccm, im 3., 4. und 5. Röhrchen je

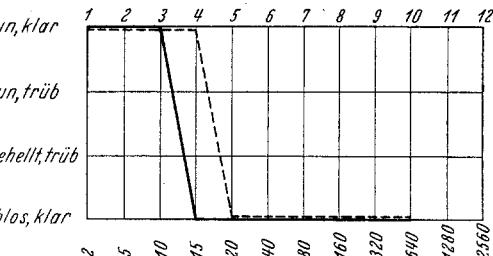


Abb. 1. Schema und 2 negative Reaktionen.

0,1 ccm Liquor zugesetzt. Aus dem 4. Röhrchen werden nach guter Durchmischung 0,5 ccm verworfen. Aus dem 5. Röhrchen wird 1 ccm in das 6. überpipettiert, von da 1 ccm in das 7. Röhrchen usw., aus dem 10. Röhrchen wird 1 ccm verworfen, so daß schließlich jedes Röhrchen 1 ccm Liquorverdünnung mit Salzsäure enthält, wir haben vor uns eine Liquorverdünnungsreihe von $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{5}$, $\frac{1}{10}$, $\frac{1}{15}$, $\frac{1}{20}$, $\frac{1}{40}$, $\frac{1}{80}$, $\frac{1}{160}$, $\frac{1}{320}$, $\frac{1}{640}$. Wir benötigen also für die Reaktion 1 ccm Liquor; bei wenig Material beginnen wir mit dem 2. Röhrchen, so daß wir im Notfall mit 0,5 ccm Liquor auskommen. Zum Schluß wird in jedes Röhrchen 1 ccm der 0,01%igen Collargollösung zugesetzt und gut durchgeschüttelt. Die endgültige Ablesung erfolgt nach 12 Stunden (frühestens 6 Stunden). man kann aber in den meisten Fällen schon nach wenigen Minuten sehen, ob ein Liquor positiv oder negativ in dem oben definierten Sinne ist, denn in den Röhrchen, in denen später vollständige Fällung erfolgt, tritt sehr bald eine Trübung auf. Wir zeichnen die Versuchsergebnisse in einem Schema (s. Abb. 1) auf, in dem die obenstehenden Zahlen die Nummer des Röhrchens bedeuten; die untenstehenden geben die Liquorverdünnung an, die sich in dem betreffenden Röhrchen befindet. Die Angaben links beziehen sich auf das Aussehen der Lösung; sie ist braun und klar, wenn der Liquor dem Collargol vollständigen Schutz vor der Ausflockung durch die Salzsäure bietet; bei dem leichtesten Grad der

Veränderung sieht die Lösung trübe aus, die Farbe bleibt erhalten; bei der nächsten Stufe befindet sich bereits ein bräunlicher Niederschlag in der Kuppe des Röhrchens, während die überstehende Flüssigkeit trüb aussieht und hellere Färbung zeigt; bei dem stärksten Fällungsgrad ist die Flüssigkeitssäule über dem Niederschlag vollkommen klar und farblos.

Negativer Liquor bietet ein Kurvenbild wie auf der Abb. 1 ersichtlich. In den ersten 3—4 Röhrchen reicht seine Schutzwirkung aus, in den folgenden Röhrchen überwiegt die fällende Wirkung der Salzsäure. Wodurch die Breite der Schutzzzone bedingt ist, bedarf noch der Klärung. Jedenfalls hängt sie sicher nicht allein vom Eiweißgehalt des Liquors ab. Von den untersuchten 335 negativen Liquores zeigten 205 (61%) Fällung ab 4. Röhrchen, 127 (39%) Fällung ab 5. Röhrchen. Bei 59 Liquores erfolgte erst Fällung ab 6. Röhrchen; das können wir aber nach unseren späteren Erfahrungen nicht mehr als völlig negativ ansehen. Eine genau entsprechende Kurve erhält man bei Verwendung von verdünntem Serum an Stelle von Liquor, nur beginnt die Fällung je nach dem Eiweißgehalt erst in einem späteren Röhrchen. Auf die Serumkurven werde ich unten noch näher eingehen.

Da es sich bei der Salzsäure-Collargolreaktion (SCR.) um eine qualitative Reaktion handelt, macht pathologischer Liquor ganz verschiedene Kurvenbilder je nach der Art der pathologischen Veränderungen. Charakteristisch für einen positiven Ausfall der Reaktion sind die erste Fällungszone und die zweite Schutzzzone, die nach Lage und Form sehr verschieden sein können. Nur Meningitisliquor verhält sich in manchen Fällen ähnlich wie Serum (s. u.).

Die SCR. gibt uns die Möglichkeit, verschiedene Krankheitsbilder voneinander abzugrenzen; damit soll nicht gesagt sein, daß wir uns um die anderen Liquorreaktionen und um den klinischen Befund nicht kümmern; aber in einigen Fällen ist der Ausfall der Reaktion so charakteristisch, daß wir allein hieraus eine Diagnose stellen können. Als Untersuchungsmaterial haben wir den Liquor aus unserer Klinik sowie dem Institut zur Untersuchung übersandten Liquor benutzt, so daß unser Material vielseitig zusammengesetzt war. Wir haben stets gleichzeitig die Normomastixreaktion, am Anfang auch die Goldsolreaktion angestellt, haben unsere Resultate also ständig daran überprüfen und damit vergleichen können. Zuerst möchte ich auf die Differentialdiagnose der luischen Erkrankungen des Zentralnervensystems eingehen, die den größten Teil unseres pathologischen Materials ausmachen.

Die unbehandelte progressive Paralyse ergibt ein charakteristisches Kurvenbild, das sie von *sämtlichen* anderen Erkrankungen deutlich unterscheidet. Nämlich im Gegensatz zu allen anderen Kurven zeigt sich schon eine Veränderung im 2. Röhrchen in Gestalt einer Trübung oder (in den meisten Fällen) stärkster Ausflockung. (Kurvenbild s. Abb. 2, Typ 1.) Wir haben 67 Paralysen untersucht und dabei in 53 Fällen

den Kurventyp 1 gefunden, bei dem im 2. Röhrchen vollständige Fällung eintritt, im 5.—6. Röhrchen beginnt die zweite Schutzone schlaggerartig mit gänzlich unveränderter brauner klarer Lösung, sie umfaßt 2—7 Röhrchen und ist besonders breit bei stark eiweißhaltigem Liquor; auf die zweite Schutzone folgt die zweite Fällungszone. Bei einigen Liquores findet man leichte Abweichungen von dieser Kurvenform, die aus der Abbildung ersichtlich sind¹.

Durch Behandlung der Patienten mit Fieberkur wird der Liquor bei der Besserung so verändert, daß die Salzsäure-Collargolkurve ihr charakteristisches Bild verliert; man kann an ihr sehr gut die Remission beobachten. Bei behandelter Paralyse fanden wir bis jetzt nur 3mal den Typus 1, bei Fällen, in denen auch der klinische Befund und der Ausfall der anderen Kolloidreaktionen keine Remission erkennen ließen. Die Fällung im 2. Röhrchen bleibt aus, statt dessen tritt nur öfter eine ganz kleine Zacke auf, so daß das 3. Röhrchen wieder unverändert ist, die erste Fällungszone beginnt im 4. Röhrchen, in manchen Fällen tritt noch eine

zweite Schutzone auf, die aber im Gegensatz zu der Breite dieser Zone bei unbehandelter Paralyse nur sehr schmal ist. In der Mehrzahl der Fälle, die auch klinisch gute Remission zeigten, erhielten wir eine völlig negative SCR., wenn auch die Goldsol- und Normomastixreaktion noch positiv ausfielen, ja selbst, wenn diese noch typische Paralysekurven zeigten. Das spricht nicht gegen die Verwertbarkeit der SCR. Im Gegenteil kann uns deren geringere Empfindlichkeit unter diesen Umständen einen wertvollen Hinweis auf die Aktivität eines Krankheitsprozesses geben, für die sie ein recht empfindlicher Indicator zu sein scheint.

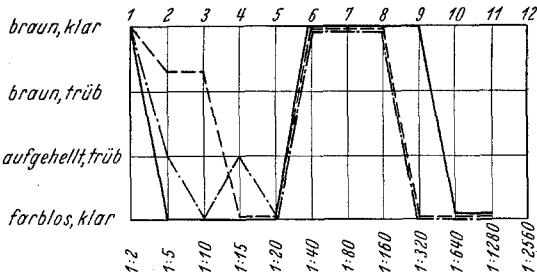


Abb. 2. Paralyse. Die ——-Kurve findet sich nur bei etwa 10 %.

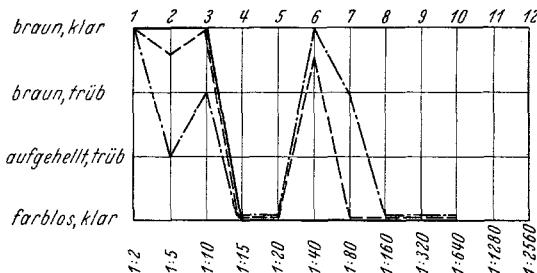


Abb. 3. Behandelte Paralyse.

¹ Anm. b. d. Korr. Erst nach Fertigstellung der bisherigen Arbeiten über die SCR. werden auch bei insgesamt 2 Fällen schwerer Mul. Skler. Kurventypen 1 gefunden. Prinzipiell setzt das die Bedeutung des Typus 1 nicht herab. Es handelt sich um extreme Ausnahmefälle und weder die Diagnosestellung aus dem Liquor, die ja nicht die SCR. alleine benutzt, noch die theoretische Verwertbarkeit für das Studium pathologischer Kolloide werden wesentlich tangiert. Riebeling.

Bei der Tabes dorsalis (untersucht 19 Fälle) kann man letzteres Ergebnis bestätigt finden. Bei aktiver Tabes erhält man eine positive SCR. (Kurvenformen s. Abb. 4), auf die erste Schutzzone folgt eine

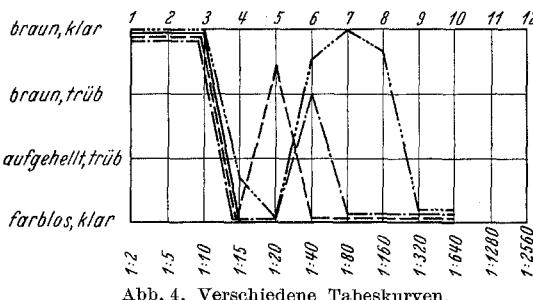


Abb. 4. Verschiedene Tabeskurven.

bei denen die Normomastixreaktion negativ verlief, während die Goldsolkurve eine Zacke aufwies.

In 10 Tabesfällen war die SCR. negativ, die Goldsol- und Normomastixreaktion auch in 9 von diesen Fällen, bei denen die klinische Diagnose zum Teil „stationäre Tabes“ lautete. In einem Fall war die

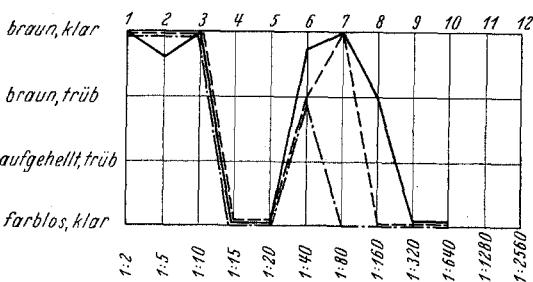


Abb. 5. Lues cerebri, verschiedene Kurven.

zwischen denen der Paralyse und der Tabes liegt. Je nach dem Grade und der Art der Erkrankung ähneln sie mehr der einen oder der anderen. Sie unterscheiden sich von den Paralysekurven durch die Breite der ersten Schutzzone, die sich auf 2—3 Röhrchen erstreckt, so daß die erste vollständige Fällungszone nie vor dem 4. Röhrchen beginnt, ähnlich wie bei der Tabes. Die zweite Schutzzone ist dagegen meist breiter als bei letzterer, außerdem besteht in den meisten Fällen vollständiger Schutz. Die Goldsol- und Normomastixreaktion waren in allen Fällen positiv. Bei einem Fall von behandeltem Lues cerebri fielen alle 3 Kolloidreaktionen negativ aus.

Lues latens: Untersucht wurden 45 Fälle. Wir erhielten eine völlig negative SÉR. in allen Fällen, in denen noch keine Affektion des Zentralnervensystems bestand bei ebenfalls negativem Ausfall der Goldsol- und Mastixreaktion, aber auch, wenn diese bereits positiv waren. In einem Fall trat eine kleine Zacke im 5. Röhrchen auf, während im 4. schon vollständige Fällung eingetreten war. In 2 Fällen, bei denen

meist durch eine kurze unvollständige zweite Schutzzone unterbrochen wird, bis die Liquorkonzentration in den weiteren Röhrchen nicht mehr genügend Schutzfunktion ausüben kann. Diese Form der Kurve erhielten wir auch bei zwei Liquores, bei denen die Normomastixreaktion negativ verlief, während die Goldsolkurve eine Zacke aufwies.

Lues cerebri (untersucht 21 Fälle): Die Salzsäure-Collargolkurven der unbehandelten Lues cerebri bilden eine Gruppe, die

auch die übrigen Untersuchungsergebnisse für einen sehr aktiven Prozeß sprachen, erhielten wir eine stark positive SCR. Durch unsere Erfahrungen bei der Liquoruntersuchung der Lues latens wurden wir auf eine wichtige diagnostische Möglichkeit hingelenkt, die uns die SCR. bietet; denn, wie schon aus obigen Ausführungen hervorgeht, haben wir in ihr eine Methode, die uns gestattet, etwas über die augenblickliche Aktivität eines luischen Prozesses im Zentralnervensystem mit genügender Sicherheit auszusagen; eine Tatsache, die für die Therapie von großer Wichtigkeit ist. In diesem Punkte ist die SCR. den anderen Liquorreaktionen überlegen.

Unspezifisch positive Kurven: Bei nichtluischen Erkrankungen des Zentralnervensystems hat sich uns die SCR. als diagnostisches Hilfsmittel ebenfalls bewährt, allerdings ist die progressive Paralyse die einzige Krankheit, bei der man es wagen kann, *allein* nach der Kurvenform die Diagnose zu stellen. In manchen Fällen, in denen wir mit den bisherigen Untersuchungsmethoden weiter nichts fanden als eine leichte Eiweißvermehrung, zeigt die SCR. einen positiven Befund an, auf Grund dessen wir zwar nicht feststellen können, welcher Art der krankhafte Prozeß ist, aber wir wissen: hier handelt es sich um eine pathologische Veränderung.

Meningitis: In ausgeprägten Fällen liefert die SCR. ein ziemlich charakteristisches Kurvenbild. Es lassen sich zwei Kurventypen voneinander abgrenzen (s. Abb. 6), die im Verlauf der Erkrankung nacheinander auftreten können; das haben wir in 3 Fällen beobachtet, in denen wir in kurzen Zeitabständen mehrmals Liquor desselben Patienten zur Untersuchung bekamen. Die Ursache dafür liegt wahrscheinlich in der Art der Liquoreiweißkörper begründet (Näheres s. unten). Im ganzen untersuchten wir die Liquores von 16 Meningitispatienten und fanden dabei 12mal den Kurventypus A und 7mal den Typus B. Bei Typ A finden wir als Charakteristikum eine sehr breite zweite Schutzzzone. Bei hohem Eiweißgehalt beginnt die zweite Fällungszone zuweilen erst im 14. Röhrchen, d. h., wenn die Reihe entsprechend verlängert wird (bei Verdacht auf Meningitis und Rückenmarkskompression muß man 1 ccm Gemisch aus dem 10. Röhrchen aufbewahren und nötigenfalls die Reihe nach rechts verlängern, wenn man den Beginn der endgültigen Fällungszone feststellen will, bei den übrigen Liquores kommt man mit 10 Röhrchen aus). Beim Typ B besteht nur eine sehr breite Schutzzzone, an die sich gleich die endgültige Fällungszone

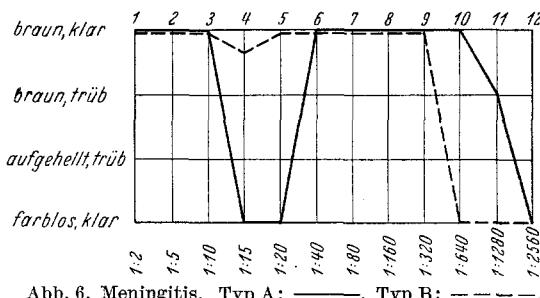
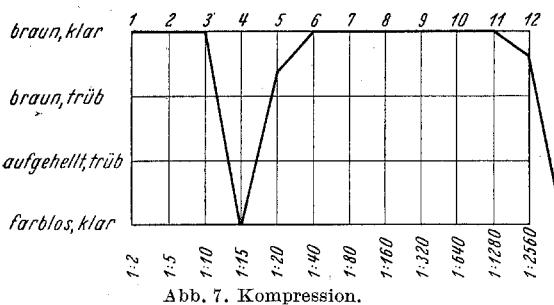


Abb. 6. Meningitis. Typ A: —, Typ B: - - -.

anschließt. Aber es ist zu beachten, daß die Form der Kurven *nicht* abhängig ist vom Gesamteiweißgehalt, sondern die neuesten Untersuchungen und Überlegungen lassen daran denken, daß Eiweißspaltprodukte dafür verantwortlich zu machen sind.

Kompressionsliquor unterhalb der Kompression: Nur 6 komplette Fälle untersucht, dabei schließt sich an eine schmale erste Schutz- und Fällungszone eine sehr breite zweite Schutzzzone an, ähnlich wie bei Meningitisliquor (s. Abb. 7).

Tumoren: Dabei erhielten wir sehr verschiedene Kurvenbilder, wie zu erwarten war. Selten sieht man bei im übrigen negativem Liquor eine positive SCR., meist ist auch die SCR. negativ. Bei starken Eiweißvermehrungen oder den reinen Albuminvermehrungen, die wir bei



Meningiomen oft finden, ist die SCR. positiv, selbst wenn die Mastixreaktion negativ ist.

Bei frischer Encephalitis (2 sichere Fälle !) fiel die SCR. positiv aus in dem Sinne, daß eine mehr oder weniger breite zweite Schutzzzone auftrat.

Auch bei akuten Fällen von Neuritis und Polyneuritis fanden wir eine positive SCR. bei auch sonst positivem Befund.

Schizophrenie: 55 sichere Fälle, davon 26 Kurven positiv bei durchwegs negativer Goldsol- und Normomastixreaktion, nur in wenigen Fällen trat bei ersterer Violettfärbung auf. In 12 Fällen erhielten wir eine stark positive SCR. Bei 9 Liquores trat erst im 6. Röhrchen Fällung ein. Diese Verbreiterung der ersten Schutzzzone bis zum 5. Röhrchen können wir, wie schon oben erwähnt, nicht mehr als negativ bezeichnen. In all den positiven Fällen bestand eine oft nur geringe Eiweißvermehrung, auf die die anderen Kolloidreaktionen nicht ansprachen, dagegen war die SCR. negativ bei anderen Fällen mit demselben Eiweißgehalt. Bei einer Eiweißvermehrung auf 1,8 und darüber reagierte die SCR. in allen untersuchten Fällen mit einer oft unvollständigen zweiten Schutzzzone, die sie deutlich von den negativen Fällen abgrenzte. Ich möchte nicht näher auf die Schizophrenie eingehen, da darüber später eine ausführliche Veröffentlichung erfolgen wird.

Epilepsie: 21 Fälle. Bei traumatischer Epilepsie SCR. positiv, wenn auch sonst eine Veränderung vorliegt, sonst negativ wie fast immer bei genuiner Epilepsie. Eine Abgrenzung von genuiner und traumatischer Epilepsie ist nach den bisherigen Befunden *nicht* möglich. In den beiden Fällen, in denen Liquor im Status epilepticus entnommen war, fiel die SCR. positiv aus.

„Organische“ Nervenkrankheiten, darunter Poliomyelitis, Subarachnoidalblutungen, multiple Sklerose geben in frischen Fällen immer eine positive SCR., sonst verschieden je nach Art und Akuität des Prozesses.

Allgemein kann man sagen, daß nach einer Schutzzzone in den ersten 2—3 Röhrchen eine erste Fällungs- und zweite Schutzzzone je auf nur ein Röhrchen beschränkt hauptsächlich bei Tabes, multipler Sklerose, Neuritis, Epilepsie, Schizophrenie, Poliomyelitis vorkommt. Erste Fällungszone von 1 Röhrchen, zweite Schutzzzone in 2 und mehr Röhrchen bei Encephalomalacien, Tumoren, Polyneuritis; erste Fällungszone von 2 Röhrchen, zweite Schutzzzone von 2 und mehr Röhrchen bei Lues cerebri, Subarachnoidalblutung. Dies soll nur ein ganz grobes Schema sein, an das man sich keinesfalls starr halten darf, das aber einen ungefähren Überblick gibt.

Bis jetzt, Ende April 1938, haben wir 850 Liquoruntersuchungen mit der SCR. ausgeführt. Sie hat sich dabei so bewährt, daß wir sie als Ersatz der Goldsolreaktion anwenden, denn die SCR. gibt uns erstens an, ob ein Prozeß aktiv ist, außerdem läßt sie sich viel schneller und vor allen Dingen einfacher ausführen und ohne besondere Übung eindeutig ablesen.

Wir benutzten Präparate aus zwei verschiedenen Fabrikationschargen, um die Gleichmäßigkeit der Herstellung nachzuprüfen und fanden dabei keinen Unterschied, man wird also aller Voraussicht nach jetzt mit der gleichmäßigen Verwendbarkeit der Präparate rechnen können¹.

Die Beeinflussung der Reaktion durch Blutbeimengung zum Liquor haben wir durch künstlichen Blutzusatz zu einigen Liquores zu klären versucht und dabei gefunden, daß durch *erhebliche* Blutbeimengung bei den untersuchten vorher negativen Liquores eine unvollständige zweite Schutzzzone in einem Röhrchen bei sonst negativem Befund auftrat, aber bis zu einem Blutgehalt von 20 000/3 Roten im Kubikmillimeter wird die SCR. überhaupt nicht beeinflußt. Niemals erzielten wir dadurch eine stark positive Kurve, wie es bei den anderen Kolloidreaktionen manchmal vorkommt. Positiver Liquor wurde in seinem Verhalten bei der SCR. durch Blutzusatz überhaupt nicht nennenswert beeinflußt. Nähere Untersuchungsergebnisse über die Verhältnisse bei bluthaltigem Liquor werden später veröffentlicht.

Außer bluthaltigem Liquor untersuchten wir auch Liquor, dem wir nur Blutserum zugesetzt hatten, und fanden dabei, wie erwartet, daß vorher negativer Liquor mit reichlichem Serumzusatz positiv reagierte, während vorher positiver Liquor kaum in seiner Reaktionsweise verändert wurde. Stellten wir aber mit Serum allein die SCR. an, so erhielten wir das interessante und für die Theorie der Kolloidreaktionen wichtige Ergebnis, daß verdünntes Serum eine Kurve von derselben

¹ Auch an dieser Stelle sei der Firma Heyden-Radebeul für das Entgegenkommen in der Überlassung von Collargol gedankt.

Form liefert, wie wir sie vom *normalen* Liquor kennen. Benutzten wir eine Serumverdünnung von 1 : 300 — als Verdünnungsflüssigkeit wurde physiologische Kochsalzlösung bzw. n/500 Salzsäurelösung verwendet —, die in ihrem Eiweißgehalt ungefähr dem normalen Liquor entspricht, dann ließ sich nach dem Ausfall der SCR. nicht entscheiden, ob es sich um Liquor oder Serum handelte; im Gegensatz zur Mastix- und Goldsolreaktion, bei denen Serum immer eine Fällung hervorruft. Höher konzentrierte Serumlösungen hatten eine größere Schutzwirkung, je höher der Eiweißgehalt; desto weiter wurde die Fällungszone nach rechts verschoben. Unverdünntes Serum ließ sich so allerdings nicht untersuchen, da n/500 Salzsäure in einem bestimmten Mengenverhältnis, das bei der Versuchsanordnung vorkommt, einen Teil des Serumeiweißes ausfällt, dadurch also schon ohne Collargolzusatz eine Trübung hervorruft.

Wir stehen hier also vor der beachtenswerten Tatsache, daß sowohl normaler Liquor als auch Serum allein eine „negative“ Kurve verursachen, während ein Gemisch jedesmal eine pathologische Reaktionsform aufweist. Dabei ließ sich kein nennenswerter Unterschied zwischen Wa.R.-positivem und -negativem Serum erkennen. — Wir haben hierdurch gleichzeitig einen sicheren Beweis, daß nicht das Albumin-Globulinverhältnis für die charakteristische pathologische Reaktionsweise verantwortlich zu machen ist, denn der Eiweißquotient des Serums entspricht ungefähr dem des Lues cerebri-Liquors, der ein grundlegend anderes Verhalten gegenüber der Collargollösung zeigt. Als wir isoliertes Serumalbumin und Globulin in derselben Versuchsanordnung prüften, erhielten wir wiederum negative Kurven. Auch die Anreicherung von negativem Liquor mit isoliertem Serumeiweiß selbst in erheblicher Menge veränderte nicht die Form der Kurve. Ebenso verhielten sich Liquores, die mit ihrem eigenen Gesamteiweiß oder daraus isoliertem Globulin angereichert waren. Es muß demnach im positiven Liquor eine besondere Substanz vorhanden sein, die die charakteristische erste Fällungs- und zweite Schutzzone hervorruft. Es wäre denkbar, daß diese Substanz im normalen Liquor nur in geringer Menge vorhanden ist, noch weniger im Serum, daß aber in dem Gemisch durch gegenseitige Beeinflussung vielleicht hemmende Wirkungen aufgehoben werden und die Substanz dann frei wirken kann. Im pathologischen Liquor muß diese Substanz quantitativ vermehrt sein, dafür spricht, daß schon der Zusatz von 5 Volumenprozent positiven Liquors zu normalem genügt, um eine allerdings abgeschwächte zweite Schutzzone zu verursachen. Später werde ich auf diese Fragen noch weiter eingehen.

Bei einigen Liquores, die sonst völlig normal waren (in bezug auf Eiweißrelation, Gesamteiweiß, Zellzahl, Goldsolreaktion) erhielten wir eine abgeschwächte, aber doch deutlich positive SCR.; es zeigte sich eine unvollständige zweite Schutzzone in einem Röhrchen. Verglichen wir damit gewisse Kurven, die zuweilen bei Hypertonie und Urämie auftraten, bei denen die Fällungszone nicht *schlagartig* mit vollständiger

Fällung einsetzte, sondern statt dessen die Schutzwirkung langsam abnahm, so tauchte der Gedanke auf, daß bei derartigen Liquores das Verhältnis von fällenden und schützenden Faktoren gestört ist, aber so wenig, daß keiner der Faktoren deutlich überwiegen kann. Da wir diese Beobachtung besonders an solchen Liquores machten, die einen über die Norm erhöhten Gehalt an molekular gelösten Stoffen aufwiesen, versuchten wir durch Dialyse derartiger Liquores gegen negative Aufschluß über die wirksamen Faktoren zu erhalten, denn ein verändertes kolloidchemisches Verhalten braucht ja nicht unbedingt durch Kolloide verursacht zu sein.

Bei der Dialyse gingen wir folgendermaßen vor; Liquor wurde in einer Pergamenthülse gegen verschiedene Außenflüssigkeiten wie negativen Liquor, destilliertes Wasser, physiologische Kochsalzlösung bei Zimmertemperatur 12—24 Stunden lang dialysiert. Dann untersuchten wir sowohl Innen- als auch Außenflüssigkeit mit der SCR. und fanden verschiedene interessante Ergebnisse. Dialysierten wir positiven Liquor gegen negativen, so trat in einigen Fällen eine deutliche Abschwächung der positiven Reaktion ein, in anderen eine Verstärkung und in einer dritten Gruppe blieb die Reaktion unverändert, während der negative Liquor in keinem Fall in seiner Reaktionsweise beeinflußt war. Dialysierten wir Liquor gegen Aqua dest. und gegen Kochsalzlösung, änderten also damit den Elektrolytgehalt und untersuchten nachher die Außenflüssigkeit, so zeigte diese eine bemerkenswerte und gänzlich unerwartete Veränderung, sie reagierte nämlich wie negativer Liquor, d. h. es waren soviel Schutzstoffe übergetreten, daß sie imstande waren das Collargol in den ersten 3 bzw. 2 Röhrchen vor der Ausflockung zu schützen, die Kurven waren nicht zu unterscheiden von denen des negativen Liquors, der nach der Dialyse unverändert reagierte, nur in ein paar Fällen war die Schutzzzone um ein Röhrchen verkürzt. Die Ursache für die Schutzwirkung kann nicht in einer Änderung des p_H bestehen, wie man vielleicht zuerst vermuten könnte, da ja OH-Ionen aus dem normalerweise schwach alkalischen Liquor überreten, aber erstens findet man genau dieselbe Schutzwirkung der Außenflüssigkeit nach der Dialyse gegen stark sauren Meningitisliquor, zweitens haben wir, um eine wesentliche Änderung der H-Ionenkonzentration zu vermeiden, auch n/100 Salzsäure als Außenflüssigkeit benutzt und dabei dieselbe Schutzwirkung festgestellt. Bei Liquor, der vor der Dialyse positiv war, erhielten wir nach der Dialyse gegen Aqua dest. und Kochsalzlösung meistens stark abgeschwächt positive Kurven, d. h. in fast allen Fällen war die erste Fällungszone abgeschwächt oder beinahe verschwunden, während der Beginn der zweiten Fällungszone nicht verschoben war. Man kann hieraus schließen, daß die fällende Substanz in der Verdünnung nicht mehr genügend wirksam ist.

Nach der Dialyse gegen n/500 Salzsäure fanden wir jedesmal eine positive SCR. des Liquors, selbst wenn er vorher negativ war

(s. Abb. 8). Vorher positiver Liquor verhielt sich ähnlich wie nach der Dialyse gegen Aqua dest. und Kochsalzlösung, also die erste Fällungszone war verschmälert oder stark abgeschwächt, während die endgültige Fällung erst bei relativ starker Verdünnung einsetzte.

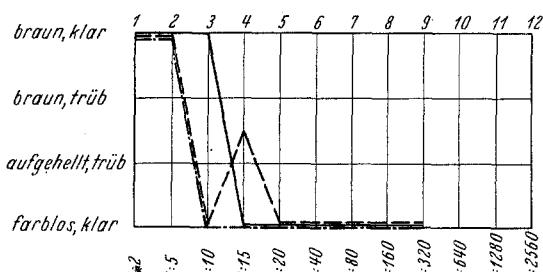


Abb. 8. Negativer Liquor vor — und nach — der Dialyse gegen n/500 Salzsäure — — —.

Faktor, der im pathologischen Liquor die charakteristische Fällungs-Schutzzzone verursacht, es ist uns niemals gelungen, ihn in Salzsäure, Wasser oder Kochsalzlösung dialysieren zu lassen.

Zur weiteren Klärung dieser Frage untersuchten wir auch das Verhalten von Serum bei der Dialyse. Wir fanden, daß das Serum bei der

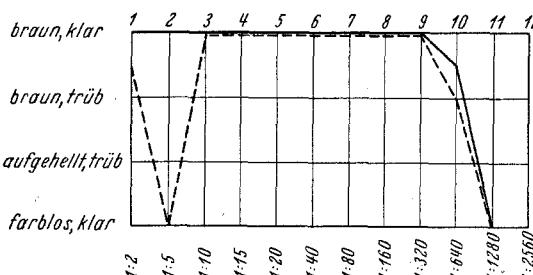


Abb. 9. Serum 1:40 mit n/500 Salzsäure verdünnt. Vor — und nach — der Dialyse gegen negativen Liquor.

dialysierten Serums, die wir aus den obengenannten Gründen vornehmen mußten, um die SCR. überhaupt damit anstellen zu können. Als Verdünnungsflüssigkeit benutzten wir wieder 1/500 Salzsäure. Wir müssen annehmen, daß der im Serum vorhandene (wie aus späteren Versuchen hervorgeht) Schutzstoff durch dieim Vergleich zum Liquor sehr zahlreich vorhandenen Serumweißkörper so festgehalten wird, daß die Dialyse nur schwer gelingt. Dagegen spricht aber die ganz auffällige Veränderung von verdünntem Serum nach der Dialyse gegen Liquor, das in jedem Fall nachher eine charakteristische erste Fällungs- und zweite Schutzzzone aufwies. Unverdünntes Serum wurde dagegen nicht verändert. Die größere Beeinflussbarkeit von verdünntem Serum liegt aber nicht an der Verdünnungs-

Die Schutzwirkung von negativem Liquor ist nach dem Ausfall der geschilderten Versuche an eine dialysable Substanz gebunden, am wahrscheinlichsten kann man dabei ein Eiweißspaltprodukt, vielleicht ein Polypeptid, in Erwägung ziehen. Anders verhält es sich mit dem

Dialyse gegen 1/500 Salzsäure in den meisten Fällen gar keinen oder nur zum Schutz des 1. Röhrchens ausreichende Schutzstoffe an die Salzsäure abgibt. Auch das Serum selbst blieb dabei unverändert, sowohl bei Benutzung von Serumverdünnungen als auch bei nachträglicher Verdünnung konzentriert-

flüssigkeit, denn wenn wir statt der meist benutzten n/500 Salzsäure das Serum mit Kochsalzlösung verdünnten, so erhielten wir ebenfalls „positive“ Serumkurven. Wir stellen also fest, daß im verdünnten Serum durch die Dialyse eine Substanz wirksam geworden ist, die eine charakteristische Fällungs-Schutzzone entstehen läßt. Der Grund für dieses veränderte kolloidchemische Verhalten kann nicht in der Verdünnung allein liegen, denn, wie wir oben gesehen haben, verhält sich verdünntes Serum wie negativer Liquor. Wir können aber andererseits auch nicht annehmen, daß die wirksame Substanz aus dem Liquor übertritt, dagegen sprechen unsere oben mitgeteilten Ergebnisse bei der Liquordialyse.

Wir dialysierten in der Hauptsache Liquor gegen Serum desselben Patienten um unnötige äußere Einflüsse möglichst auszuschalten. Wir verdünnten das Serum dabei 1 : 40 mit n/500 Salzsäure. Das Verhalten des Liquors bei diesen Versuchen ist aus nachstehender Tabelle zu ersehen.

	Zahl der Fälle	Davon nach der Dialyse negativ	Nach der Dialyse positiv
Vor der Dialyse negativer Liquor	20	15	5
Vor der Dialyse positiver Liquor	17	6	11

Es kam mir in dieser Arbeit hauptsächlich darauf an, über die Ausführung und die bisherigen Erfahrungen mit der SCR. zu berichten, die sich bei uns als Bereicherung der Liquordiagnostik an einem zahlreichen Untersuchungsmaterial bewährt hat, und damit zur weiteren Nachprüfung der Reaktion anzuregen. Durch die Dialyseversuche wollten wir zur Klärung der Theorie der Liquorreaktionen mit Kolloiden beitragen ohne bis jetzt eine endgültige Lösung dieser Fragen gefunden zu haben. Eine kritische Bewertung der Methode ist in einer ersten Arbeit von *Riebeling* erfolgt, die sich im übrigen vorwiegend mit der Theorie der Reaktion beschäftigt.

Literatur.

- Beringer*: Z. Neur. **79**, 385 (1922). — *Bonsmann*: Dtsch. Arch. klin. Med. **134**, 20 (1920). — *Delbrück*: Med. Klin. **1924 II**, 1508. — Arch. f. Psychiatr. **73**, 384 (1925). — *Ellinger*: Berl. klin. Wschr. **1921 II**, 1001. — Hoppe-Seylers Z. **116**, 245 (1921). — *Freundlich*: Med. Klin. **1923 I**, 874. — *Kafka*: Z. Neur. **74**, 259 (1922). — *Krüskemper*: Münch. med. Wschr. **1923 II**, 1295. — *Riebeling*: Klin. Wschr. **1923 I**, 501, 783. — *Schmitt*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **76**, 134 (1923). — Kolloid-Z. **41**, 261, 334 (1927). — *Schmitt u. Gebhardt*: Z. Neur. **88**, 185 (1924). — *Stern u. Poensgen*: Berl. klin. Wschr. **1920 I**, 272, 303.