Schwebende Fragen zur Theorie und Praxis der Wassermannschen Reaktion.

Von

Priv.-Doz. Dr. Fr. Graetz.

(Aus dem Allgemeinen Krankenhaus Hamburg-Barmbek [Dir. Prof. Dr. med. Rumpel]. Bakteriologisch-serologische Abteilung [Leiter: Privatdoz. Dr. med. Fr. Graetz].)

Die gewaltige Zunahme der Geschlechtskrankheiten, welche der Weltkrieg und der moralische Tiefstand der Revolutionszeit mit sich gebracht hat, vor allem aber die erschreckende Ausbreitung der Lues in allen Bevölkerungsschichten stellt die Bekämpfung dieser Volksseuchen vor eine Aufgabe, die fast unüberwindlich, oder doch nur mit rückhaltslosem Einsatz des gesamten wissenschaftlichen Rüstzeuges der modernen Syphilisbekämpfung lösbar erscheint. Und zu diesem Rüstzeuge gehört nach dem derzeitigen Stand unserer Kenntnisse, ungeachtet des Widerstrebens mancher ärztlichen Kreise, unstreitig auch die Wassermannsche Reaktion, die bei sachgemäßer Ausführung und entsprechender kritischer Bewertung ihrer Ergebnisse berufen erscheint, der Syphilisbekämpfung wertvolle Dienste zu leisten.

Leider hängt dieser in ihrer praktischen Leistungsfähigkeit so bewährten Methode seit ihrer Entdeckung ein Mangel an, der auch durch die eingehenden Studien zahlreicher Forscher bis heute nicht beseitigt werden konnte, nämlich die Unkenntnis des tieferen Wesens der Reaktion. Wir müssen mit Bruck offen bekennen, daß wir bei aller Kenntnis von Einzelheiten über die verschiedenen Faktoren der Reaktion letzten Endes noch keinen Einblick in die Vorgänge besitzen, die zur Entstehung der eigentlichen Reaktion führen. Eines wissen wir allerdings mit Sicherheit, daß die WaR. keine Immunitätsreaktion im strengen Sinne des Wortes ist, wie etwa die auf gleichem Prinzip beruhenden Reaktionen gegen Rotz, Typhus und andere spezifische Erreger, wenn sie äußerlich auch den gleichen Immunitätsgesetzen zu gehorchen scheint, wie die erwähnten Immunitätsreaktionen gegen spezifische Erreger, welche letzten Endes ja die Grundlage für die technische Ausgestaltung der WaR. abgegeben haben.

Gerade diese technische Ausgestaltung wird aber, mangels der spezifischen Komponente, eine um so sorgfältigere sein müssen, wenn

andere eine entsprechende Feinheit und diagnostische Zuverlässigkeit der Reaktion gewährleistet werden soll. Eine ausreichende Feinheit und Zuverlässigkeit der Reaktion ist aber die selbstverständliche Voraussetzung für ihre erfolgreiche Verwertung bei der Syphilisbekämpfung, und diese unerläßliche Voraussetzung steht und fällt mit der Beantwortung der Frage, ob die technische Ausgestaltung der WaR. in ihrer gebräuchlichsten Form eine ausreichende Gewähr für einwandfreie und namentlich für einheitliche Ergebnisse bei der Untersuchung des gleichen Materials an verschiedenen Stellen bietet.

Daß die von Wassermann und seiner Schule angegebene Originalreaktion nicht als der Inbegriff des Erstrebenswerten gelten konnte, zeigen die zahlreichen Verbesserungsversuche, die bis in die neueste Zeit hinein von den verschiedensten Seiten angegeben wurden und die eingehende Besprechung, die diese Fragen zu allen Zeiten in der Literatur gefunden haben. Auch heute hat die technische Ausgestaltung der WaR. offenbar noch keineswegs das erstrebenswerte Ziel erreicht und der Ruf nach einer Vereinheitlichung der Technik, die bis jetzt ja leider noch immer ein frommer Wunsch geblieben ist, und selbst das Verlangen nach einer Verstaatlichung der Reaktion ist besonders in neuerer Zeit wieder mit größerer Heftigkeit erschallt, nachdem Freudenberg, Heller u. a. die Frage nach der Zuverlässigkeit der WaR. und speziell nach der Paradoxie der Untersuchungsergebnisse in verschiedenen Instituten erneut in die Diskussion geworfen haben. Aus dem Meinungsstreit zwischen den genannten Berliner Dermatologen und der Wassermannschen Schule, der ja bedauerlicherweise auch in die Tagespresse Eingang gefunden hat, klingt von der einen Seite das alte und doch immer wieder neue Lied von der angeblichen Unzuverlässigkeit der Original-WaR. und von der Unstimmigkeit der Ergebnisse bei Inanspruchnahme verschiedener Institute zur Untersuchung des gleichen Materials. Die Frage nach der Paradoxie der Reaktionen, die bereits vor dem Kriege eine eingehende Besprechung gefunden hat, scheint damit in anderer Form ihre Auferstehung gefeiert zu haben.

Die Originalmethode, die von A. von Wassermann und seiner Schule gegenüber den erwähnten Angriffen von Freudenberg und Heller zum Teil in recht scharfer Form verteidigt wurde, ist damit wieder ganz besonders in den Brennpunkt des Interesses gerückt worden. Bekanntlich hat die Original-WaR., die sich in der technischen Ausgestaltung mit einer unbeirrbaren Starrheit an die ursprünglichen Vorschriften hält, besonders während des Krieges an Bedeutung gewonnen, da ihre strenge Anwendung für alle im Heeresdienst arbeitenden Untersuchungsstationen von Amts wegen obligatorisch gemacht wurde, ein Vorgang, der bei dem sicher bestehenden Wunsche, eine

staatlich vorgeschriebene Einheitsanweisung für die Ausführung der WaR. herauszugeben, leicht auch für die Nachkriegszeit Nachahmung finden und dadurch zu unübersichtbaren Nachteilen für Kranke und wissenschaftliche Forschung führen könnte.

Ich habe schon an anderer Stelle auf die Gefahren eines solchen starren Festhaltens an einer keineswegs allgemein anerkannten Norm hingewiesen und möchte auch an dieser Stelle zu den schwebenden Fragen nochmals Stellung nehmen, wobei ich mich in meinen Ausführungen auf die in zehnjähriger Tätigkeit an einem Material von vielen Zehntausenden von Fällen gewonnene praktische Erfahrung und auf zahlreiche experimentelle Studien mit spezifischer und unspezifischer Komplementbindung stützen möchte.

Wenn A. von Wassermann in seinen Ausführungen gegen die genannten Kritiker der Original-WaR. die Bedeutung des Untersuchers als eine der Hauptfehlerquellen für die Unstimmigkeiten in den Ergebnissen der Reaktion in den Vordergrund schiebt, so kann ich ihm in Übereinstimmung mit Zieler u. a. für einen Teil der Untersucher ohne Bedenken beistimmen, möchte aber dann doch dazu bemerken, daß damit der Knochen beim Hunde liegt, das heißt, daß diese Fehlerquelle auch durch die besten Einheitsvorschriften und gleichzeitige Ausgabe staatlich kontrollierbarer Reagenzien nicht behoben werden kann, sondern nur durch die möglichst restlose Beseitigung unzuverlässiger Untersucher. Vor vielen Jahren schon hat C. Fränkel die Forderung aufgestellt, daß die WaR. nur in Laboratorien ausgeführt werden soll, deren Leiter über die genügende fachmännische Ausbildung verfügen, bei denen die WaR. nicht das A und O ihrer serologischen Kenntnis darstellt. Ein dreimonatiger Kursus, in welchem unter Leitung eines Fachmannes mit abgestimmten Reagentien einige hundert Reaktionen ausgeführt werden, kann unmöglich als ausreichende Vorbildung für den Leiter eines Laboratoriums gelten, das die Ausführung der WaR. als „Spezialgebiet“ in ihren Prospekten ankündigt. Gewiß werden auch in solchen Laboratorien, dank einer geschulten Hilfskraft, zu einem hohen Prozentsatz von Fällen objektiv richtige Untersuchungsergebnisse geliefert werden, da die Reaktion mit einigermaßen exakt eingestellten Reagenzien, die ja käuflich zu erwerben sind, trotz der mangelnden Fachkenntnis des Laboratoriumsleiters, richtig arbeitet. Ob es ferner als zweckdienlich gelten kann, wenn in solchen Laboratorien die einzig fachmännisch ausgebildete Hilfskraft eine gute Laborantin ist, muß ich dahingestellt sein lassen. Auch muß ich bezweifeln, ob ein Apothekergehilfe, der einen serologischen Kurs an der Universität gehört hat und als vorzüglichste Qualifikation ein nicht bestandenenes Gehilfenexamen mitbringt, die geeignete Persönlichkeit für den Leiter eines serologischen Laboratoriums abgibt, um ihm

den Entscheid über das Wohl und Wehe eines Kranken anheimzustellen. Es gibt der Sünden noch viel mehr auf diesem Gebiete, und wenn irgendwo eine Vorschrift nötig ist, so ist es die Vorschrift nach einer genügenden theoretischen und praktischen Fachausbildung der Laboratoriumsleiter. Daneben ist selbstverständlich ein gut geschultes Hilfspersonal im Laboratorium eine weitere unerläßliche Forderung, zumal ja bei größerem Material die technische Ausführung der Untersuchungen durch den Laboratoriumsleiter selbst zur Unmöglichkeit wird. Hierin werden im allgemeinen heute keine großen Schwierigkeiten mehr erwachsen, da das Angebot von guten Hilfskräften bei weitem den Bedarf überschreitet.

Daß indessen nicht nur, und vor allem keineswegs immer, der Untersucher als Quelle für ein fehlerhaftes Arbeiten der Reaktion in Frage kommt, haben die Ausführungen von Freudenberg, Heller u. a. mit Recht hervorgehoben, da es sich bei den beanstandeten Untersuchungen durchweg um anerkannte Untersucher gehandelt hat, und weil nach den Angaben von Kaup auch in Staatsinstituten, die doch unter den günstigsten äußeren Bedingungen arbeiten, Unstimmigkeiten der von Heller und Freudenberg gerügten Art nicht völlig beseitigt werden konnten.

Die Ursache der Unstimmigkeiten muß also an anderer Stelle gesucht werden, und zwar in den Grenzen der Technik und Methodik der WaR., wobei uns nur eine genaue technische Analyse der Reaktion, wie sie in den großen Arbeiten von Marg. Stern, Lange, Kaup u. a. stattgefunden hat, den richtigen Weg zur Beseitigung der Fehlerquellen zeigen kann.

Bekanntlich stellt das Ergebnis der WaR., wie jeder Komplementbindungsreaktion, die Resultante aus den hemmenden und den lösenden Faktoren dar, wobei es beim Überwiegen der ersteren zur sog. „positiven“, beim Überwiegen der letzteren zur sog. „negativen“ Reaktion kommt. Von einer exakten Abstimmung der beiden antagonistischen Faktoren wird die Richtigkeit der Ergebnisse abhängen, da ein fehlerhaftes Überwiegen des einen oder des andern Faktors ganz naturnotwendig zu einem fehlerhaften Ergebnis der Gesamtreaktion führen muß.

Beginnen wir zunächst mit dem hämolytischen System als dem Indicator der spezifischen Komplementbindungsreaktion, so befinden wir uns auch gleich inmitten des auch bis heute nicht endgültig ausgetragenen Meinungsstreites über die zweckdienlichste Einstellung des hämolytischen Systems. Einigkeit herrscht hier im allgemeinen zunächst nur bezüglich der für die Reaktion verwendeten Blutart, indem sich wohl in den meisten Laboratorien das am bequemsten zu beschaffende Hammelblut eingebürgert hat. Schon die Dichtigkeit der

sog. 5proz. Hammelblutverdünnung ist an verschiedenen Stellen eine verschiedene, wie denn z. B. von Wassermann und seine Schule von dem gewaschenen Sediment des Vollblutes, Kaup u. a., so z. B. auch wir selbst, vom sog. Vollblut ausgehen. Der Unterschied ist an sich belanglos, wenn nur stets an der gleichen Dichtigkeit festgehalten wird und die Reagenzien für die Hämolyse auf die entsprechende Dichtigkeit eingestellt werden. Eine gleichmäßige Dichtigkeit der Aufschwemmung wird sich nach unsern Erfahrungen durch Bestimmung des Hämoglobingehaltes an den verschiedenen Tagen mit ziemlicher Sicherheit erzielen lassen. Was die Gewinnung des Blutes selbst anbelangt, so empfiehlt es sich, wenn irgend möglich, für jeden Versuchstag frisches Blut zu verwenden oder doch zum mindesten zu lange konserviertes Blut nicht zu benutzen, da mit zunehmendem Alter des Blutes seine Fragilität zunimmt und leicht zu Irrtum bei der Einstellung des Amboceptors führen kann. Bringen es aber äußere Umstände, wie z. B. die Kriegszeit mit sich, daß eine regelmäßige Beschaffung frischen Blutes unmöglich ist, so kann das Blut in gewaschenem aber konzentriertem Zustand ohne Schaden aufbewahrt werden, wobei ein schwacher Zusatz von Formalin entschieden günstige Wirkung zeigt. Vor der Aufbewahrung in dünner Aufschwemmung muß dabei gewarnt werden.

Je nachdem nun mit Volumenmengen von 5 ccm oder 2,5 ccm im Komplementbindungsversuch gearbeitet wird, erfolgt die Einstellung der sog. hämolytischen Faktoren, d. h. Amboceptor und Komplement, gegen die ursprünglich rein empirisch angenommene Einheit von 1 ccm bzw. 0,5 ccm der 5proz. Blutaufschwemmung. Die Originalvorschrift verlangt dabei, daß mit einer ebenfalls empirisch angenommenen Komplementmenge, die für die heute meist gebräuchliche Volumenmenge von 2,5 ccm, 0,5 ccm der 10proz. Verdünnung des Meerschweinchenkomplementes beträgt, regelmäßig an jedem Versuchstage der Amboceptor austitriert, oder anders ausgedrückt, die hämolytische Einheit des Amboceptors festgestellt und dann zum Hauptversuch etwa die vierfache Einheit die Amboceptors bei gleichbleibender Komplementmenge verwendet wird. An sich muß es natürlich erhebliche Unterschiede geben, je nachdem für die Einstellung des Amboceptors eine Blutkörperchenaufschwemmung von größerer (Sediment) oder geringerer Dichtigkeit (Vollblut) Verwendung findet. Der Unterschied wird aber im wesentlichen auf ökonomischem Gebiete liegen, da für das dichtere Blut die Amboceptoreinheit naturgemäß größer ausfallen wird als für das dünnere; damit wird wohl der Verbrauch des an sich wertvollen Reagens erheblich steigen, daß aber ein Unterschied im Ausfall der Reaktion eintreten wird, je nachdem ein Untersucher mit der „konventionellen Größe“ der 5proz. Hammelblutaufschwemmung

arbeitet oder mit einer 5proz. Aufschwemmung des gewaschenen Vollblutes, muß ich Lange ganz entschieden bestreiten. Erfahrungsgemäß steigt ja bei erhöhter Blutmenge der Amboceptorbedarf, aber in gewissen Grenzen nicht auch der Komplementbedarf und gerade die Frage des Komplementbedarfs ist ja die Kardinalfrage der Reaktion.

Im allgemeinen besteht wohl bei einer großen Zahl von Serologen, die nach den Vorschriften der Original-WaR. durchaus verständliche Ansicht, daß der wesentliche Faktor für den hämolytischen Versuch der Amboceptor sei, durch dessen Einstellung die andern Komponenten gewissermaßen automatisch geregelt würden. Dabei stößt man aber, wie Leschly mit Recht hervorhebt, unter Hinweis auf ältere Versuche von Sachs und Morgenroth in der Literatur auf die Ansicht, daß die beiden Faktoren Komplement und Amboceptor sich insofern vikariierend ergänzen, als bei dem einen Faktor ein Mangel an Stärke durch die Vermehrung der Menge des andern Faktors ersetzt werden könne. Dabei wird speziell angegeben, daß die wechselnde Stärke des Meerschweinchenkomplements durch Benutzung verschiedener Amboceptormengen ausgeglichen werden könne.

Hier liegt entschieden in vielen Fällen ein Beobachtungsfehler vor, der sich nach dem auch nach meinen Erfahrungen durchaus berechtigten Urteil von Leschly auf die verschiedene Dauer der Beobachtungszeit bei den einzelnen Untersuchern bezieht. Man wird diesem Fehler umsomehr ausgesetzt sein, wenn man die hämolytischen Versuche im Brutschrank ablaufen läßt, wo die Reaktion wesentlich zögernder abläuft, als etwa im Wasserbad, wo ein viel schnellerer und auch präziserer Ablauf der Reaktion erfolgt. Ich will mich hier nicht in die theoretisch interessanten mathematischen Betrachtungen Kaups über die Wechselbeziehungen der einzelnen hämolytischen Komponenten verlieren, sondern lediglich den rein praktischen Gesichtspunkten Rechnung tragen, und da ergibt sich nach meinen Feststellungen an reichlich 100 selbstgewonnenen und einer kleinen Anzahl käuflich erworbener Amboceptorsera, daß die Wertigkeit eines Amboceptors, der unter bestimmten Versuchsbedingungen gewonnen ist, unter den gleichen Voraussetzungen eine so gut wie konstante Größe darstellt, die auch von geringen Schwankungen des Komplementgehaltes der M.S.-Sera nicht nennenswert beeinflusst wird. Der Endtiter eines solchen einwandfrei gewonnenen und gut konservierten Amboceptorserums bleibt über Monate durchaus konstant. Nur innerhalb der ersten Zeit nach der Abnahme vom Tier findet bei manchen Seris eine merkliche Abnahme des Reaktionskörpergehaltes statt, weshalb es ratsam erscheint, die Amboceptorsera nicht zu unmittelbar nach ihrer Gewinnung endgültig zu titrieren. Diese Konstanz gilt im übrigen nach neueren experimentellen Erfahrungen nur für die mit Hammelblut

gewonnenen und unter Zusatz von Diaphterin, Carbol oder Glycerin konservierten Kaninchenamboceptorsera, nicht aber für die mit Meerschweinchennierenemulsion gewonnenen Amboceptoren, bei denen ich wiederholt ein bis jetzt unerklärtes plötzliches Nachlassen ihrer hämolytischen Funktion feststellen konnte.

An sich würde es nun genügen diese einfache Amboceptordosis, sofern sie eine komplette Lösung der damit beschickten Blutkörperchen herbeizuführen vermag, auch im eigentlichen Komplementbindungsversuch zu verwenden, da der Lösungseffekt der gleiche bleibt wie bei einem Multiplum des Amboceptors und eine Veränderung nur insofern erfährt, als bei Zunahme der Amboceptormenge eine bedeutende Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit in Erscheinung tritt. Praktisch empfiehlt es sich allerdings nicht, für den Komplementbindungsversuch nur die Amboceptoreinheit zu verwenden, da dann doch gelegentlich mit einem stark verzögerten Ablauf der Reaktion gerechnet werden müßte. Die für die Originalreaktion vorgeschriebene Amboceptormenge von 4—5 Einheiten genügt für die praktischen Bedürfnisse vollkommen, um etwaige Störungen im Reaktionsverlauf erfolgreich zu beseitigen, soweit dieselben überhaupt dem Einfluß der Amboceptorwirkung unterliegen. Daß in dieser Hinsicht die Grenzen allerdings sehr enge gezogen sind, werden wir später noch sehen. Einen größeren Überschuß an Amboceptoreinheiten halte ich lediglich für eine Materialverschwendung, da auch bezüglich der Reaktionsgeschwindigkeit bei 4—5 Amboceptoreinheiten das Maximum bei weitaus den meisten Amboceptoren erreicht erscheint und größere Amboceptormengen sogar störend auf den Ablauf der Hämolyse wirken können. An sich wird ein allzu großer Überschuß an Amboceptor nach den Feststellungen von Sormani auch dadurch bedeutungslos, daß die Blutkörperchen nur begrenzte Mengen an Amboceptor aufnehmen können, wenn diese Mengen auch für die einzelnen Blutproben trotz gleicher Dichtigkeit schwanken können. Ich halte also eine Sensibilisierung der Blutkörperchen mit 12—15 Amboceptoreinheiten zum mindesten für überflüssig, zumal, wenn erfahrungsgemäß (Sormani) in der Regel nur ein Bruchteil dieses Überschusses in Wirksamkeit tritt. Der Wunsch, die vielfach als störend empfundenen und beschriebenen Normalamboceptoren des Patientenserums auszuschalten, kann zweifellos auch mit 4—5 Amboceptoreinheiten als erfüllt gelten, zumal, wenn einem immer stürmischer sich geltend machenden Verlangen stattgegeben wird, nämlich der in neuerer Zeit besonders wieder von Kaup erhobenen Forderung nach Auswertung des Komplementes.

Das Komplement, dessen Charakterbild in der Geschichte der WaR. ganz erheblich mehr schwankt als der tatsächliche Gehalt der Meerschweinchensera an diesem biologischen Prinzip, stellt eigentlich

den Brennpunkt der ganzen Komplementbindungsreaktion dar und verlangt als Zünglein an der Wage zwischen den beiden antagonistischen Prinzipien, den hemmenden und lösenden Faktoren, entschieden eine höhere Beachtung, als man ihm durchschnittlich angedeihen läßt. Schon bezüglich der Gewinnung und Behandlung des Komplementes können die Forderungen an sich nicht rigoros genug gestaltet werden, da nur einwandfrei gewonnene und behandelte Komplemente eine ausreichende Gewähr für ein richtiges Funktionieren der Komplementbindungsreaktion geben. Für die Gewinnung des komplementhaltigen M.S.-Serums war es seit Einführung der WaR. in die Syphilisdiagnostik eigentlich so gut wie überall gebräuchlich, die serumspendenden Tiere zu entbluten, nur die Neissersche Klinik hatte schon sehr frühzeitig begonnen zur Materialersparnis die Meerschweinchen leben zu lassen und die Tiere zu wiederholter Blutentnahme innerhalb bestimmter Fristen zu benutzen. Die dort geübte Blutentnahme durch Herzpunktion ist heute durch die Kriegsverhältnisse in gleicher oder veränderter Form Gemeingut vieler Laboratorien geworden. Durch die häufige Benutzung der Tiere, auch wenn dies in größeren Zwischenräumen erfolgt, sind theoretisch etwas andere Bedingungen geschaffen worden, für die übrigens auch Lange die Komplementtitration fordern zu müssen glaubt, während er für Normaltiere dieser Gepflogenheit ablehnend gegenübersteht. Im Prinzip hält Lange und mit ihm die Wassermannsche Schule an der einheitlichen Komplementdosis fest, welche in starrem Festhalten an den alten Vorschriften nach wie vor in der einmal empirisch gewonnenen Dosis von 0,05 ccm (= 0,5 ccm der 10proz. Verdünnung) für das Gesamtvolumen von 2,5 ccm bestehen bleibt. Lange geht dabei von der Voraussetzung aus, daß der Komplementgehalt des Meerschweinchenserums bei gleichmäßig hergestellter Blutkörperchenemulsion eine konstante Größe darstellt. Für Lange gilt das trotz der anderweitigen Feststellungen als durchaus bewiesen. Die Komplementtitration ist also nach Lange überflüssig, da sie angeblich nur die Differenz zum Ausdruck bringt, welche bei der Bereitung der Hammelblutemulsion zustande kommt. *Roma locuta causa finita*, mit dem Erfolg, daß weiterhin paradoxe Reaktionen die Zuverlässigkeit der WaR. in Mißkredit bringen.

Wie steht es nun tatsächlich mit der Berechtigung oder vielmehr mit der Notwendigkeit der Komplementtitration? Besteht überhaupt die von Lange gerühmte Konstanz der komplementären Energie des Meerschweinchenserums oder stimmen vielmehr jene Angaben, welche von beträchtlichen Schwankungen dieser Energie sprechen? Aus einer vor mir liegenden tabellarischen Zusammenstellung von ca. 100 Versuchstagen aus dem Jahre 1917 und 1918 ergibt sich für die hier geprüften Mischkomplemente, gleichgültig ob dieselben von frischen

unbenutzten oder mehrmals zur Blutentnahme verwandten Tieren stammten, eine durchschnittliche Schwankung zwischen 0,02 und 0,03 ccm des unverdünnten Serums als sog. Komplementeinheit, und diese Komplementeinheit verändert sich nach unsern mit Leschly übereinstimmenden Feststellungen auch dann nicht, wenn anstatt der unbedingt erforderlichen Mindestmenge von $1\frac{1}{2}$ Amboceptoreinheiten eine Amboceptormenge bis zu etwa 20 Einheiten gewählt wird. Praktisch würde man an sich vielleicht, soweit die lytische Komponente in Frage kommt, sogar bis zu einem gewissen Grade von einer Konstanz sprechen können, aber für den Reaktionsausfall fällt ja die lytische Fähigkeit des Komplementes keineswegs allein ins Gewicht, sondern auch noch seine sog. Bindungsfähigkeit an 2 Hauptfaktoren der Reaktion, nämlich an den Extrakt und an die Patientensera in sog. unspezifischer Reaktion. Gerade diese unspezifische Komplementbindung, die einen nicht zu übersehenden Teil der gesamten Komplementbindung ausmacht, bedingt in ihren z. T. nicht unerheblichen Schwankungen die oftmals nicht gerade geringen Unterschiede in der für die eigentliche Komplementbindung freibleibenden komplementären Energie, wenn stets die gleiche Komplementmenge in den Hauptversuch eingestellt wird. Lange bestreitet ja allerdings für gut eingestellte Extrakte ein derartig wechselndes Verhältnis zwischen Extrakt und Komplement und glaubt weder für ältere noch besonders für frische Komplemente an eine unterschiedliche Deviabilität. Im übrigen begegnet man in diesem Zusammenhange auch bei Lange wieder der Meinung, daß sich Amboceptor und Komplement in gewissen engen Grenzen gegenseitig ersetzen können, und daß der herabgesetzte Komplementgehalt durch einen Überschuß an Amboceptor ausgeglichen werden könnte. Das ist ein Kardinalirrtum, denn wenn die Komplementenergie durch äußere Faktoren einmal eine unterlösende Zone erreicht hat, so ist auch durch 100 Amboceptoreinheiten eine komplette Lösung nicht mehr herbeizuführen. Ich wäre während der Kriegszeit, als ich im Heeresdienst mit den Antigenen des Kaiser Wilhelm-Institutes zu Dahlem arbeiten mußte, weit häufiger als mir lieb war, in der Lage gewesen, Lange von der verschiedenen Bindungsfähigkeit gleicher Extrakte mit verschiedenen in ihrer lytischen Kraft durchaus übereinstimmenden Komplementen zu überzeugen, und ich bin auf Grund dieser Erscheinungen wiederholt gezwungen gewesen, für den betreffenden Versuchstag den einen oder andern an sich durchaus guten Extrakt auszuschalten und eine andere Operationsnummer in den Versuch einzustellen. Durch Erhöhung der Komplementdosis oder durch Verkleinern der angegebenen Extraktdosis wären die fraglichen Störungen stets zu beseitigen gewesen, niemals aber durch eine Erhöhung der Amboceptormenge. Es ist ja doch auch eine bekannte Tatsache,

daß es ohne Schwierigkeiten gelingt, durch Erhöhung der Komplementmenge einen positiven Reaktionsausschlag in einen negativen überzuführen, daß dies aber niemals durch eine Erhöhung der Amboceptor-dosis bei sonst gleichbleibenden Versuchsbedingungen gelingt. Bereits durch die oben erwähnten Versuche von Sachs und Morgenroth war die auch durch Leschly wieder in größerem Umfange bestätigte Tatsache festgestellt worden, „daß der geringste Komplementbedarf bereits bei einem geringen Multiplum der Amboceptoreinheit, etwa $1\frac{1}{2}$ Einheiten, beinahe erreicht ist und mit weiterer Vermehrung der Amboceptoren sich nicht mehr wesentlich verändert“. Schon bei 2 bis 3facher Amboceptoreinheit ist auch nach unsern Erfahrungen das Maximum der Komplementwirkung erreicht, und jeder weitere Amboceptorzusatz dient lediglich einer Beschleunigung der Reaktion, nicht aber einer Erhöhung der lytischen Fähigkeiten.

Will man sich also ein richtiges Bild von den lytischen Verhältnissen im Versuch verschaffen, so kann eine Auswertung des Amboceptors allein niemals als ausreichend gelten, da hierbei eine durch Extrakt oder Serumwirkung bedingte sog. unspezifische Komplementzerstörung nicht oder doch nur in einem etwas verzögerten Ablauf der hämolytischen Reaktion, die durch Erhöhung der Amboceptormengen scheinbar völlig ausgeglichen werden kann, ihren Ausdruck findet. Die tatsächliche Verkleinerung der komplementären Energie findet ihren Ausdruck nur dann, wenn eine quantitative Abstimmung des Versuches auf die komplementäre Energie an sich und auf ihre Beziehungen zu den noch fehlenden Faktoren des Versuches, d. h. zu Extrakt und Patientenserum, stattfindet. In einer quantitativen Bestimmung der komplementären Energie liegt dann zugleich die objektive Bewertung desjenigen Faktors, in dessen qualitativer und quantitativer Zerstörung der eigentliche Vorgang der sog. Komplementbindung, d. h. die charakteristische Reaktion zwischen Extrakt und Patientenserum, sich auswirkt.

Die Wertigkeit der Komplementsera der verschiedenen Meerschweinchen stellt keineswegs eine konstante Größe im Sinne Langes dar, wenn auch zugegeben werden muß, daß die Schwankungen zwar recht klein erscheinen mögen, aber immerhin ausreichen, um recht unliebsame Störungen herbeizuführen. Daß der Komplementgehalt im Serum gesunder Meerschweinchen stets eine konstante Größe darstellt, ist ein theoretischer Irrtum Langes, der durch seine eigene praktische Feststellung, „daß zur kompletten Lösung einer 5proz. Hammelblutkörperchenemulsion eine 2,5—3proz. Meerschweinchenserumverdünnung genügt“, ja bereits ausreichend widerlegt wird, da ja doch das von Lange abgeleugnete Schwanken hier unzweideutig zum Ausdruck kommt. In Übereinstimmung mit Leschly, Kaup u. a. möchte ich

auf Grund zahlreicher Experimente feststellen, daß der Endtiter der verschiedenen Komplementsera, gleichgültig ob es sich um Einzelsera oder um Komplementmischungen handelt, bei frischen, gesunden Tieren zwischen 0,2 und 0,3 ccm der 10proz. Serumverdünnung liegt und im Durchschnitt etwa 0,26 ccm der gleichen Verdünnung beträgt, unabhängig davon, ob die zur vollen Lösung bereits ausreichenden 1,5 Amboceptoreinheiten oder ein beliebiges selbst bis 20 und 30faches Multiplum dieser Einheit Verwendung findet. Höhere Einheitswerte an Komplement finden sich nur äußerst selten und werden selbst bei wiederholt gebrauchten Tieren bei entsprechenden Schonzeiten zwischen den einzelnen Entnahmen nur selten beobachtet. Geringere Einheitswerte von 0,1—0,15 ccm der 10proz. Serumverdünnung sind eine fast noch größere Ausnahme, wenn sie auch zweifellos beobachtet werden. Angeblich soll es sich ja im letzteren Falle um eine verstärkende Wirkung sog. Normalamboceptoren handeln, an deren Existenz ich allerdings trotz der Beeinflußbarkeit solcher Komplemente durch Hammelblutkörperchen nicht zu glauben vermag, da eben doch erfahrungsgemäß sonst selbst größter Amboceptorüberschuß eine Erhöhung der Komplementärwirkung über eine bestimmte Mindestgrenze hinaus nicht zu bewirken vermag. Die Annahme einer ausnahmsweise gesteigerten komplementären Energie solcher Sera hat zum mindesten eben so viel für sich.

Neben der lytischen Wirkung der Komplemente kommt aber, wie schon erwähnt, noch ein viel wesentlicherer Faktor in Betracht, das ist die von Lange bestrittene, in der Literatur zur Genüge bekannte unterschiedliche Bindungsfähigkeit verschiedener Komplemente. Ich habe weiter oben schon darauf hingewiesen, daß ich diese Erscheinung leider zeitweise recht häufig beobachtet habe und zwar bei objektiv gut lytischen Komplementen, die nicht etwa von wiederholt gebluteten Tieren stammten, sondern von frisch aus der Zucht in den Versuch eingestellten Tieren und zwar gerade mit den höchst autoritativ angefertigten Extrakten des Kaiser-Wilhelm-Institutes zu Dahlem. Ich habe dabei vielfach den Eindruck gewonnen, daß diese Erscheinung besonders zu gewissen Jahreszeiten auftrat, wenn die Futterverhältnisse einen Übergang zu anderer Fütterung nötig machten, was ja durchaus mit dem auch von anderer Seite behaupteten Einfluß von Fütterung und äußerer Haltung der Tiere auf den Komplementgehalt ihres Serums in Einklang stünde.

Wenn solche Feststellungen nun auch keineswegs in den Rahmen des Alltäglichen fallen, so rechtfertigen sie doch auch in ihrer Ausnahmestellung Maßnahmen zu ihrer Beseitigung. Und als solche Maßnahme kann nach dem übereinstimmenden Urteil der verschiedensten Untersucher, wie Kromayer und Trinchese, Sormani, Leschly,

Kaup u. a., denen ich mich aus vollster Überzeugung anschließen kann, nur eine quantitative Auswertung des Komplementes im hämolytischen Versuch und in seinem Verhalten gegenüber den Einzelkomponenten der Hauptreaktion, nämlich Extrakt und Patientenserum.

Jede der beiden letztgenannten Komponenten des Versuches ist nach allgemeinem, auch von Lange anerkanntem Urteil, bis zu einem gewissen Grade an und für sich antikomplementär, d. h. sie verbraucht für sich allein und ohne Zusatz der korrespondierenden Komponente eine bestimmte Menge an komplementärer Energie, die dem hämolytischen System als solchem verloren geht. Lange hält auch diese Verhältnisse, die er sogar zahlenmäßig berechnet angibt, für konstant, sofern es sich um den gleichen Extrakt handelt, erkennt aber immerhin an, daß eine Bestimmung dieser Antikomplementärwirkung nicht mit der konventionellen Größe des Komplements, d. h. mit 0,5 ccm der 10 proz. Serumverdünnung, erfolgen darf, sondern nur mit der Komplementeinheit, da sonst irrtümlicherweise ein Fehlen der Antikomplementärwirkung der Gebrauchsdosis angenommen werden könnte. Also letzten Endes erkennt auch Lange die Notwendigkeit der Komplementtitration an, die er an anderer Stelle als überflüssig verwirft. Selbst wenn die Komplementauswertung nur eine Vorsichtsmaßnahme überängstlicher Gemüter darstellte, die Verantwortung, die in der Abgabe einer positiven oder auch negativen Wa.R. liegt, müßte sie an sich rechtfertigen.

Lange würde es an sich mit Recht bemängeln, wenn die durch Komplementtitration bedingte Reduktion des Komplementgehaltes, wie sie von Sormani, Kromayer und Trinchese u. a. vorgeschlagen wird, einfach eine mechanische Beseitigung des sog. Komplementüberschusses darstellte, wobei die entstandene größere Feinheit der Reaktion angeblich überhaupt nicht existiert und die Differenz gegenüber der Original-Wa.R. in einer vermutlich falschen Extrakttitrierung ihren Grund haben soll. Gegenüber den Extrakten des K.W. I zu Dahlem wird Lange diesen Vorwurf ja wohl nicht erheben wollen, und doch treten auch unter Benutzung der staatlich gelieferten Antigene an verschiedenen Instituten die bemängelten Differenzen auf, wenn die Reaktion auf der irrtümlichen Annahme der Komplementkonstanz aufgebaut wird. Das haben die Mitteilungen von Kaup doch in unzweideutiger Weise dargetan, und auch meine eignen Erfahrungen sprechen durchaus in gleichem Sinne.

Hier setzt eben die ganze Crux der Reaktion ein, die nur durch exaktes quantitatives Arbeiten ausgeglichen werden kann, nämlich die auch von Lange anerkannte Subjektivität der Extrakteinstellung. Die Extrakteinstellung erfolgt bei der Wa.R., wo wir leider ohne spezi-

fische Antigene arbeiten müssen, im Gegensatz zu den bakteriellen Komplementbindungsreaktionen, rein empirisch im Konnex mit der Klinik und seine geringere oder größere Empfindlichkeit wird von äußeren oft unberechenbaren Faktoren abhängen. Zweifellos sind ja in der Extrakterstellung und in ihrer Einstellung wesentliche Fortschritte erreicht worden, und ihre Herstellung ist neuerdings weniger abhängig von dem Zustand der jeweiligen Aufschließung des der Extraktion dienenden Organs geworden. Die Versuche, chemisch genau zusammengesetzte Antigene an die Stelle der Organextrakte zu setzen, sind, trotz der erfreulichen Anfänge von Sachs und Rondoni, ja über das erste Versuchsstadium leider nicht hinaus gekommen, wenn sie auch letzten Endes zur Einführung der gut wirksamen Cholesterin-Normalherzextrakte Veranlassung gegeben haben. In der Hauptsache finden aber doch wohl die sog. alkoholischen Luesleberextrakte Verwendung und auch die Antigene des K.W. I zu Dahlem, die an die Untersuchungsstellen des Heeres ausgegeben wurden, fallen unter diese Kategorie. Ich selbst benutze für meine ausgiebigen Versuche stets Luesleberextrakte neben dem als äußerst brauchbar empfundenen Cholesterin-Rinderherzextrakt von Sachs. Vergleichende Paralleluntersuchungen mit den Antigenen des Kaiser-Wilhelm-Institutes zu Dahlem haben eine weitgehende Übereinstimmung in der Wirkung der beiderseitigen Antigene (Luesleberextrakt) ergeben, auf die ich an anderer Stelle schon hingewiesen habe. Beide Antigene erwiesen sich aber entschieden weniger wirksam, als die nach den Vorschriften von H. Sachs hergestellten Cholesterin-Rinderherzextrakte. Gegen die letzteren ist ja allerdings von verschiedenen Seiten, meines Erachtens zum Teil auf Grund recht wenig zulänglicher Studien, Sturm gelaufen worden und selbst kritische Abhandlungen wie die mehrfach schon genannte monographische Darstellung von Kaup nimmt gegenüber diesen Antigenen einen nur schwer verständlichen ablehnenden Standpunkt ein. Ich möchte auf Grund jahrelanger Erfahrungen die Cholesterinextrakte in der serologischen Syphilisdiagnostik ebenso wenig mehr missen, wie ich andererseits auch auf die cholesterinfreien Luesleberextrakte nicht verzichten möchte, da beide Antigene sich in hervorragender Weise ergänzen. Ich möchte auf die Frage der Cholesterinextrakte, die ich bereits in einer früheren in der Zeitschr. f. Hygiene 89 erschienenen Arbeit besprochen habe, hier nicht näher eingehen, da sie den Gegenstand einer demnächst an anderer Stelle erscheinenden Abhandlung bieten soll. Einem mehrfach ausgesprochenen Irrtum möchte ich aber doch entgegenreten, soweit er sich nämlich auf die Behauptung bezieht, daß die auch von den Gegnern der Cholesterinextrakte festgestellte stärkere Reaktivität dieser Antigene auf ihre größere Tendenz zur unspezifischen Komplementbindung, oder anders

ausgedrückt, auf ihrer größeren Eigenhemmung beruht. Nach Kaup wirkt der Cholesterinzusatz zu den alkoholischen Extrakten im Sinne eines Ausgleiches oder einer Beseitigung der diesen Extrakten häufiger eigenen hämolytischen Wirkung, wobei allerdings gleichzeitig eine Erhöhung der Eigenhemmung entstehen soll. Dies gilt aber nach meinen Erfahrungen, die sich über ca. 7 Jahre und auf verschiedene Cholesterin-Rinderherzextrakte beziehen, soweit speziell die Erhöhung der Eigenhemmung in Frage kommt, keineswegs generell, wenn auch vielfach diese Tendenz unverkennbar besteht. Störend wird diese Eigenschaft indessen keineswegs ins Gewicht fallen können, da ja einesteils durch die Steigerung der Empfindlichkeit cholesterinierter Extrakte die Reaktionsstärke derselben so erhöht wird, daß es ohne Mühe gelingt, durch Herabsetzung der Gebrauchsdosis aus dieser hemmenden Zone herauszukommen, ohne die spezifische Empfindlichkeit der Extrakte merklich zu schädigen. Ich verfüge über Vergleichsversuche an ca. 30 000 Fällen und entsinne mich keines Falles, wo mit einem meiner Cholesterinextrakte eine nicht durch Lues erklärbare positive Reaktion eingetreten wäre. Bezüglich der sog. Gefahrzone gegenüber Erkrankungen wie Scharlach, Tuberkulose u. a., verhalten sich gut eingestellte Cholesterinextrakte keineswegs anders als die cholesterinfreien Lues-leberextrakte.

Ich betone allerdings mit Nachdruck, gut eingestellte Extrakte! Und in dieser Beziehung gehen ja leider die Begriffe offenbar recht erheblich auseinander. Selbstverständlich fällt unter die Güte der Einstellung eines Extraktes, gleichgültig ob es sich um einen cholesterinfreien oder um einen cholesterinhaltigen Extrakt handelt, m. E. auch die quantitative Titration gegenüber dem Komplement, die wir bei unsern Extrakteinstellungen auch regelmäßig zu berücksichtigen pflegen. Wir verlangen für unsere Extrakte vor allem, daß sie außerhalb der sog. lytischen und nach Möglichkeit auch außerhalb der eigenhemmenden Zone liegen und haben die Erfüllung dieser Bedingung in der Regel dadurch erreicht, daß wir von möglichst konzentrierten Stammextrakten ausgingen und durch stärkere Verdünnungen mit 0,85proz. Kochsalzlösung die erwähnten Störungen beseitigten. So ist es uns bei unsern meisten Extrakten bisher gelungen, gleichmäßig wirkende Antigene zu erhalten, und auch solche Extrakte, die an sich diesen Anforderungen nicht zu genügen schienen, haben wir durch Mischung mit andern Extrakten regelmäßig erfolgreich zu brauchbaren Reagentien umgewandelt.

Auf Einzelheiten der Extrakteinstellung vermag ich im Rahmen dieser Arbeit natürlich nicht einzugehen, möchte aber doch nicht unterlassen, einen Vorschlag von Kaup über die Einstellung der Extrakte mit Hilfe von Normalseris kritisch zu betrachten. Wohl jeder,

der mit Berücksichtigung quantitativer Komplementverhältnisse bei der Wa.R. gearbeitet hat, konnte die Erfahrung machen, daß die Reaktion mit normalen, nicht syphilitischen Seris häufig zeitlich bei weitem schneller vor sich geht als in den Extraktkontrollen, daß also normale Sera oftmals auch der Eigenhemmung der Extrakte stark entgegenwirken, und daß also somit bezüglich der Lösung im Hauptversuch wesentlich günstigere Bedingungen bestehen als sie nach den Vorversuchen erwartet werden müßten. Der Zusatz des eiweißhaltigen Serums wirkt demnach im Sinne einer Verschiebung der kolloidalen Bedingungen des Versuches, die bei der gebräuchlichen Versuchsanordnung außerhalb des Einflusses unserer Methodik liegen, und die Kaup und in ähnlicher Weise Schlossberger durch Zusatz inaktivierten Normalserums unserer Beurteilung im Vorversuch zugänglich machen wollen. Wir haben derartige Einstellungen des Komplementbindungssystems unter Zusetzung normaler inaktivierter Patientensera versucht, aber bald wieder davon Abstand genommen, da die einzelnen Sera absolut keine Übereinstimmung in dieser Wirkung erkennen lassen und auch die Prüfung mit Serumgemischen keinen Einblick in die bei einem beliebigen andern Serum obwaltenden Verhältnisse ermöglicht. Offenbar liegen hier bei den verschiedenen Seris ganz verschiedene, in ihrem Wesen nicht näher bekannte Bedingungen vor, die den Vorschlag von Kaup praktisch mehr oder weniger illusorisch machen. Ob für das schwankende Verhalten der Gehalt von Normalamboceptoren der verschiedenen Sera ins Gewicht fällt, wage ich nicht zu entscheiden, wenn auch zweifellos die Autotropie des Serums durch die Entfernung der Normalamboceptoren auf dem Wege spezifischer Absorption bei einer kleinen Zahl von Fällen erhöht wird.

Praktisch dürfte sich aus den einschlägigen Erfahrungen allerdings die Konsequenz ergeben, für die Bestimmung der im Hauptversuch benötigten komplementären Energie nicht ohne weiteres eine Summation der Eigenhemmung des Extraktes und des Patientenserums anzunehmen und demgemäß die Komplementmenge nicht zu hoch zu wählen, da sonst naturgemäß schwächere Reaktionen verloren gehen müssen.

Daß auch das Patientenserum einen mehr oder weniger hohen Grad von Eigenhemmung besitzt, ist eine heute ziemlich allgemein anerkannte Tatsache, die bei schwachen Graden dieser Eigenschaft aber nur bei Auswertung der im Versuch gebräuchlichen Serummenge gegenüber fallenden Komplementmengen, speziell gegenüber der Komplementeinheit, erkannt werden kann, wie das ja auch Lange mit Recht hervorhebt. Stärkere Grade von Eigenhemmung sind allerdings bei geeigneter Behandlung der Patientensera eine relative Seltenheit und werden im allgemeinen auch nur bei Seren mit positiver Reaktion

beschrieben, wobei dann vielfach Beziehungen zwischen der Eigenhemmung des Serums und einer Lues seines Spenders konstruiert werden. Ich habe trotz der langjährigen Beobachtung eines großen Materials Sera mit starker Autotropie nur ganz vereinzelt gesehen und viel weniger einen Zusammenhang mit Lues, als mit ungeeigneter Behandlung der betreffenden Sera beobachten können. Vor allem ist ein längeres Altern der Sera auf dem Blutkuchen häufig von einer Erhöhung der Eigenhemmung begleitet, und es empfiehlt sich, die Gewinnung des Serums wenn möglich nicht allzulange nach der Blutentnahme vorzunehmen, wie es sich ja überhaupt empfiehlt, das Serum möglichst frisch nach der Blutentnahme zur Untersuchung zu bringen. An sich wird natürlich das Aufbewahren eines Serums, sofern es unter einwandfreien Bedingungen geschieht und eine Zersetzung des Serums ausschließt, nicht zur Störung in der Reaktion führen, besonders dann nicht, wenn die mögliche Eigenhemmung durch quantitative Bestimmung gegenüber dem jeweils im Versuch verwandten Komplement berücksichtigt wird. Ich habe größere Serien von Seris beobachtet, die auch über Jahr und Tag aufbewahrt, keine merkliche Veränderung dieser Eigenschaften erkennen ließen. Es empfiehlt sich allerdings, Sera, die aus äußern Gründen etwas länger bis zur Untersuchung aufbewahrt werden müssen, möglichst nach der Gewinnung sofort zu inaktivieren, da in nicht inaktiviertem Serum offenbar leichter unerwünschte Umsetzungen eintreten können als in inaktivierten. Im allgemeinen pflegt ja das Serum für die Diagnose in der Wa.R. doch inaktiviert zu werden, wenn auch immer noch die Streitfrage besteht, ob das Serum in frischem oder in inaktiviertem Zustande untersucht werden soll. Im wesentlichen wird wohl an der alten Vorschrift festzuhalten sein, das Serum für die Wa.R. zu inaktivieren, und zwar möglichst in einem auf 56° eingestellten Wasserbade. Allerdings erfährt ja der Reaktionskörpergehalt der Sera durch den Inaktivierungsprozeß meist eine merkliche Herabminderung, ja unter besonderen Verhältnissen sogar eine völlige Zerstörung, und ich verfüge selbst über eine Reihe von Beobachtungen, wo das Serum von Syphilitikern, sowohl bei frischer Lues II, wie bei Monorezidiven und auch in der Latenz nur in frischem Zustande eine nachweisbare Reaktion ergab. Es besteht also offenbar zu bestimmten Zeiten der Lues eine Thermolabilität der Reaktionskörper im Sinne von Busila, die für einzelne Fälle die Untersuchung des nicht inaktivierten Serums geradezu zur Notwendigkeit machen kann. Auch in solchen Fällen kann die Methodik der Wa.R., wie ich schon früher in Übereinstimmung mit Hecht u. a. betont habe, durchaus auf absolute Spezifität abgestimmt werden, und das um so mehr, wenn man sich eine genaue Titration der Reagentien auf der Grundlage der Komplementwirkung zur Pflicht macht.

Was die Menge des zum Versuch verwendeten Patientenserums anlangt, so hat sich namentlich für das Arbeiten mit sog. halben Mengen (Volumen von 2,5 ccm) die Verwendung von 0,1 ccm Patientenserum fast obligatorisch eingebürgert. Auch mit kleineren Mengen ist natürlich vielfach noch ein einwandfreies Resultat zu erzielen, wenn ich auch in der quantitativen Abstimmung des Patientenserums keinen allzugroßen Vorteil sehen kann, da ich Kaup durchaus beistimmen muß, daß eine willkürliche Verschiebung der festen Beziehung zwischen Extrakt und Serum die Grundbedingungen des ganzen Versuches in störender Weise beeinflussen kann. Das gilt natürlich auch für die willkürliche Erhöhung der Menge des Patientenserums, die im übrigen, angesichts der durch die Erhöhung der Eiweißmengen bedingte Verschiebung der kolloidalen Grundbedingungen des Versuches, keineswegs immer eine Verschärfung der Reaktion bedeutet, wenn nicht gleichzeitig die sonstigen Versuchsbedingungen den veränderten Serummenngen angepaßt werden.

Alles in allem wird man bei einer quantitativen Analyse der Methodik immer wieder zu dem Schluß gedrängt, den auch Zieler in seiner einschlägigen Abhandlung als den gegebenen betrachtet, nämlich mit quantitativ abgestimmten, speziell steigenden, Komplementmengen zu arbeiten, da eben nur durch eine solche Komplementabstimmung den Reaktionsverhältnissen der verschiedenen Sera Rechnung getragen werden kann. Es ist ja mit Hilfe verschiedener Methoden versucht worden, die Reaktionsstärke der einzelnen Sera zum Ausdruck zu bringen, sei es durch Feststellung der geringsten Serummenge, die bei einer bestimmten Gebrauchsdosis des Extraktes noch eine volle Hemmung erzielt (Lange) oder durch Abstufung der Extraktmenge (Frankfurter Methode), wobei es ja, wie auch Lange hervorhebt, letzten Endes darauf ankommt, wieviel Komplementärenergie ein Serum zu binden vermag, da auch nach seinen Ausführungen ein Serum um so mehr Komplement unwirksam zu machen vermag, je stärker es reagiert. Schließlich wird ja auch bei der Extrakt- oder Serumabstufung, wenn auch auf Umwegen, nur der Unterschied zum Ausdruck gebracht, der hinsichtlich der Komplementzerstörung zwischen den einzelnen Seris besteht. Bruchteile des Serums werden mit der Gebrauchsdosis des Extraktes zweifellos ebenso nur beschränkte Mengen des Komplementes außer Wirksamkeit setzen können, wie Bruchteile der gebräuchlichen Extraktdosis mit der üblichen Serummenge. Immer aber wird das Ausbleiben oder Eintreten einer positiven Reaktion von der Komplementzerstörung überhaupt, und die Stärke der Reaktion von der zerstörten Komplementmenge im besondern abhängen. Die Stärke der Reaktivität eines Serums wird also immer in der Zahl der unwirksam gemachten Komplementeinheiten zum Ausdruck kommen.

Die Komplementeinheit ist somit letzten Endes der Indikator und seine quantitative Einstellung in den Versuch die natürliche und logische Folgerung des ganzen Aufbaues der Methodik.

Wenn wir die zur Untersuchung kommenden Sera in ihrer Reaktivität betrachten, so sehen wir eine Reihe von Abstufungen vom absolut negativen sog. Normalserum bis zum stark positiv reagierenden Serum bei frischer Syphilis oder auch bei den bekannten stark reagierenden metaluischen Erkrankungen. Ich möchte diese Abstufungen aber keineswegs im Sinne von Lange aufgefaßt wissen, der an die Existenz absolut negativer Sera überhaupt nicht glaubt, sondern nur an kontinuierliche Übergänge von einem Extrem, d. h. vom negativen Serum, zum andern Extrem, nämlich zum stark positiven Serum, und es lediglich als Sache eines gewissen Takttes betrachtet wissen will, die Grenze für eine richtige nosologische Bewertung des Reaktionsausfalles zu ziehen. Wenn es wirklich so weit vom subjektiven Empfinden und Takt des einzelnen Untersuchers abhängig wäre, die Reaktion auf eine sichere diagnostische Basis zu stellen, so müßten die Zweifel, die immer und immer wieder von den verschiedenen Seiten an der Zuverlässigkeit erhoben werden, mehr als gerechtfertigt erscheinen und dann müßte auch schließlich der Vorwurf Freudenberg's zu recht bestehen, daß der praktische Ausfall der Wa.R. völlig vom Untersucher abhängig sei. Inwieweit der Untersucher als Fehlerquelle in Frage kommt, habe ich ja weiter oben schon berichtet, möchte aber doch nochmals mit Nachdruck betonen, daß diese Fehlerquelle eben nur dann in Frage kommt, wenn der Untersucher aus ungenügender Kenntnis der biologischen Reaktionen gegen deren Grundgesetz verstößt. Denn auch die im Grunde genomme biologisch unspezifische Wa.R. folgt doch ganz bestimmten Gesetzen, die m. E. konstant genug sind, um nicht dem subjektiven Empfinden oder Taktgefühl des einzelnen Untersuchers zu unterliegen, und es gibt Grenzen, außerhalb deren die Methode nicht richtig arbeitet und auch nicht richtig arbeiten kann. Und gerade die Fähigkeit, diese Grenzen des spezifischen Optimums der Reaktion mit Sicherheit zu treffen, ist es ja gerade, was den Fachserologen von jenen „Auchserologen“ der oben angegebenen Kategorie unterscheidet. Innerhalb dieses spezifischen Optimums kann man m. E. aber doch von absolut positiven und absolut negativen Seris sprechen, mit einer Abstufung der Reaktionsfähigkeit der positiven, aber nicht der negativen Sera. Verschiedene Grade der Negativität unterscheiden zu wollen, halte ich für eine Wortfechtereie, denn wo nichts ist, ist eben nichts, und ein mehr als nichts gibt es doch nicht. Und dieses Nichts an Reaktionsfähigkeit, das bei einem syphilisfreien Individuum, bei sicher eingestellter Wa.R., auch unter den zulässig ungünstigsten Bedingungen gefordert werden muß, beruht eben auf dem absoluten

Fehlen jener Stoffe, welche wir landläufig als die Luesreagine bezeichnen. Infolgedessen wird und darf ein solches Serum auch bei der niedrigsten denkbaren Komplementmenge eine Reaktion niemals geben, wenn anders die gewählte Methodik eine zuverlässige Funktion insofern gewährleistet, als nicht durch eine auf unbeachteter Eigenhemmung beruhende unspezifische Absorption von Komplement fälschlicher Weise eine echte Komplementbindung vorgetäuscht wird. Ich will dabei natürlich von jener bekannten Gruppe von Erkrankungen wie Malaria, Lepra u. a., sowie von den sog. kachektischen Erkrankungen absehen, da bei ihnen in der Tat zuweilen eine Veränderung des Serums stattfindet, welche auch bei einwandfreien Versuchsbedingungen ihren Ausdruck in einer sog. Komplementbindung findet. Immerhin handelt es sich aber bei derartigen Reaktionen um äußerst seltene Erscheinungen, die ich für einzelne der genannten Erkrankungen, wie Scharlach und Rekurrens, auf Grund meiner eigenen Beobachtungen in ihrer Richtigkeit überhaupt bezweifeln muß. Worum es sich letzten Endes bei diesen Komplementbindungsreaktionen, die m. E. nur in ihrer äußeren Erscheinungsform aber nicht in ihrem Wesen mit der Syphilisreaktion übereinstimmen, handelt, muß ich dahingestellt sein lassen. Jedenfalls sind die in Frage kommenden Serumstoffe wesentlich labiler als die Reagine der Syphilitiker sera und werden deshalb bei Wiederholung der Untersuchungen häufiger zum Gegenstand divergierender Untersuchungsergebnisse.

Auch beim Syphilitiker serum treffen wir ja bekanntlich, selbst bei manifester Syphilis, auf erhebliche Schwankungen vom reaktionsunfähigen bis zum stark reagierenden Serum, und hierin liegt natürlich eine nicht geringe Quelle für widersprechende Versuchsergebnisse, zumal wenn wir die Reaktion, wie bei der Original-Wa.R., auf eine durchschnittlich höhere Reaktionsfähigkeit des Serums einstellen. Das hat zwar den unbestreitbaren Vorteil, daß es praktisch ausgeschlossen erscheint, daß syphilisfreie Individuen irrtümlicher Weise zum Syphilitiker gestempelt werden, schließt aber doch auch zugleich den Nachteil in sich, daß häufiger schwache, aber bedeutsame Reaktionen nicht mit der Methodik erfaßt werden können. Gerade aber auch die Erfassung derartig schwacher Reaktionen erscheint dringend nötig, wenn man sich bezüglich der nosologischen Auffassung der Wa.R. zu der heute wohl ziemlich allgemein anerkannten Lehre der Neisserschen Schule bekennt, daß die Wa.R. eines der konstanten Symptome der aktiven Syphilis darstellt, dessen Beseitigung mit allen Mitteln erstrebt werden muß. Und diese Beseitigung muß dann selbstverständlich auch bei schwacher Reaktion erfolgen, da erfahrungsgemäß auch schwache Serumreaktionen der Ausdruck einer vollen Durchseuchung und Infektiosität solcher Individuen (Tierversuch!) sein können. Eine

der besten Handhaben für die Erfassung solcher schwachen Reaktionen bietet aber die quantitative Einstellung der Wa.R. auf der Grundlage der Komplementtitration.

Dies erfordert allerdings, wie ich gern zugeben will, einen erheblichen Mehraufwand an Material, Zeit und Arbeitskraft, der unter den schwierigen Verhältnissen der Gegenwart zweifellos vielerorts nur schwer durchführbar sein wird, wenigstens soweit die genaue quantitative Bearbeitung jedes einzelnen Serums in Frage kommt. Die Verhältnisse werden hier doch meist ein gewisses Schematisieren verlangen und nur für den besonders wichtigen Fall die ins einzelne gehende quantitative Bearbeitung ermöglichen. Für den schematisierten großen Versuch wird es nach unsern Erfahrungen in der Regel genügen, wenn die Komplementmenge, welche beim Versuch verwendet wird, die durch Eigenhemmung der Sera und Extrakte verbrauchte komplementäre Energie um 1 bis höchstens $1\frac{1}{2}$ Komplementeinheiten überschreitet. Damit werden im wesentlichen auch die schwach reagierenden Sera erfaßt werden, ohne daß die Bedingungen für reaktionskörperfreie Sera dadurch in die Zone der unspezifischen Reaktionen verschoben werden.

Es wäre allerdings ein Irrtum anzunehmen, daß durch die quantitative Einstellung der Reaktion unbedingt einheitliche Bedingungen geschaffen wären. Das trifft nur dann zu, wenn bei prinzipiell einheitlichen Reagentien — Reagentien, die von einer einheitlichen Zentrale stammen, sind dazu erwünscht aber keineswegs Bedingung — noch ein weiterer bisher stiefmütterlich behandelter Faktor Beachtung findet, nämlich der Einfluß der Temperatur auf den Ablauf der Komplementbindung bei der Wa.R. Ich kann mich in dieser Beziehung kurz fassen, da ich diese Frage erst vor kurzem in einer ausführlichen in der Zeitschr. f. Hygiene 89 erschienenen Abhandlung eingehend besprochen habe, und möchte meine Erfahrungen dahin zusammenfassen, daß es für den Ausfall der Wa.R. an verschiedenen Stellen keineswegs gleichgültig ist, ob das eine Laboratorium im Brutschrank, das andere im Wasserbad seine Komplementbindungsreaktion vor sich gehen läßt, sondern daß auch bezüglich der Temperatur eine Einheitlichkeit erstrebt werden muß, wenn anders eine Einheitlichkeit der Versuchsergebnisse erzielt werden soll.

Wenn ich also die Grundbedingungen für einen einheitlichen und zuverlässigen Ausfall der Wa.R. kurz präzisieren soll, so muß ich sagen: Ein fachmännisch in genügender Weise ausgebildeter Serologe, einwandfreie und prinzipiell einheitliche Reagenzien geben bei quantitativer auf der Komplementwirkung basierter Methodik und entsprechender Berücksichtigung des Temperatureinflusses auf die Reaktivität des Syphilitikerserums eine ausreichende Gewähr für die Einheitlichkeit und Zuverlässigkeit der Ergebnisse.