Der Wert der Wa.R. mit nichtinaktiviertem Serum.

Von Dr. Rocha Pereira, Assistenten des Laboratoriums von Prof. Alberto d'Aguiar in Oporto.

Die Wa.R. hat neuerdings Anlaß zu den verschiedensten und eingehendsten, unter den mannigfaltigsten Gesichtspunkten vorgenommenen Studien gegeben. Die Arbeiten fast aller Laboratorien sind darauf gerichtet, die wunderbaren Eigenschaften der Reaktion aufzuklären, was wir auch heute noch nicht bestimmt und zweifellos vermögen.

Unter den zahlreichen Fragen erregte die nach dem Wert des aktiven, d. h. nicht 30 Minuten lang einer Erwärmung von 55° unterworfenen Serums, unsere besondere Aufmerksamkeit. Die Tatsache, daß durch diese Vorbehandlung eine mehr oder weniger große Beeinträchtigung der Wirksamkeit des Serums eintritt, ist längst erkannt und unter anderen von Brück und Stern, Micheli und Borelli, Noguchi, Boas und Hallion und Bauer festgestellt worden.

Wir haben eine Reihe Versuche angestellt und sie in einer kürzlich erschienenen Arbeit „Reacção de Wassermann. Seu valor no soro activo e estudo comparativo d'alguns antigenos“. These do Porto 1911 publiziert. Im folgenden geben wir einen gedrängten Auszug davon.

Zur Verwendung gelangten vier verschiedene Antigene: Von v. Wassermann (Präparat des Pharmazeutischen Instituts Wilhelm Gans, Frankfurt), von Kirstein (Präparat des Bakteriologischen Laboratoriums Dr. Kirstein, Berlin) und zwei von uns im Laboratorium hergestellte Präparate, alkoholische Extrakte von syphilitischen Lebern und Meerschweinchenherzen, im Verhältnis von 1 Gramm trockener Leber oder frischem Herzen zu 50 Teilen 95% igen Alkohols hergestellt. Gewöhnlich kamen von jedem Antigen zwei Lösungen zur Verwendung: Die vom Verfasser angegebene Lösung oder die entsprechende Lösung unserer Extrakte, und die zur Hälfte schwächere Lösung.

Das zu untersuchende Serum wurde in einer Lösung von 1:5 und das Komplement (frisches Meerschweinchen Serum) in einer solchen von 1:10 verwandt. Nach einstündigem Fixieren bei 37° setzten wir zu jeder Serie das gehörig dosierte hämolytische System (lösliche Minimaldosis in einer halben Stunde) hinzu. Nach zweistündigem Aufenthalt im Brutschrank wurden die Reagenzgläser nach einem kühlen Platze gebracht und nach 16—24 Stunden die Ergebnisse abgelesen.

Unsere Versuche bezogen sich auf 169 Seren von der gleichen Anzahl verschiedener Personen wie Syphilitiker, Paralytiker, Tabiker, andere Kranke und normale Personen.

Außer bei Syphilis, progressiver Paralyse und Tabes war die Reaktion immer negativ, ausgenommen in einem Fall von papulöser Lepra, wo sich an den erkrankten Stellen Hansensche Bazillen vorfanden. Dieser Fall ergab eine sehr ausgeprägt positive Reaktion; es gelang nicht festzustellen, ob eine Kombination mit Syphilis vorlag.

Bei acht Fällen von progressiver Paralyse war die Reaktion in 50% positiv, während bei Tabes die sechs zur Untersuchung gelangten Fälle einen Prozentsatz von sogar nur 33,3 ergaben.

Mit Bezug auf Syphilis sind die Ergebnisse in folgender Tabelle, die die verschiedenen Fälle nach ihrem klinischen Wahrscheinlichkeitsgrad geordnet aufführt, zusammengefaßt.

Tabelle I.

Klinische Diagnose.	Ausfall der Reaktion	Ergebnisse		Unterschiede i. % zwischen d. positiven Resultaten mit inaktivem u. aktivem Serum
		inaktiv. Serum	aktives Serum	
I. Klinisch sichere Syphilis, gegenwärtig mit Symptomen (17 Fälle)	Posit. Reaktion	14	15	6,6
	Zweifelh. „	0	0	—
	Negat. „	3	2	—
gegenwärtig ohne Symptome (6 Fälle)	Posit. Reaktion	5	6	16,6
	Zweifelh. „	1	0	—
	Negat. „	0	0	—
II. Alte Syphilis, gegenwärtig verdächtige Symptome (9 Fälle)	Posit. Reaktion	4	9	55,5
	Zweifelh. „	5	0	—
	Negat. „	0	0	—
III. Syphilisverdacht (23 Fälle)	Posit. Reaktion	19	23	17,4
	Zweifelh. „	4	0	—
	Negat. „	0	0	—
IV. Zweifelhafte Syphilis (12 Fälle)	Posit. Reaktion	8	11	27,2
	Zweifelh. „	2	1	—
	Negat. „	2	0	—
Totalsumme (67 Fälle)	Posit. Reaktion	50	64	21,8
	Zweifelh. „	12	1	—
	Negat. „	5	2	—

Wie aus der Tabelle ersichtlich, überragt die Anzahl der positiven Fälle bei weitem die der verdächtigen und negativen (ein Beweis des großen praktischen Wertes der Reaktion). Noch auffallender ist dieser Unterschied bei nicht erhitztem Serum.

Bei Vergleich der Ergebnisse mit dem aktiven und inaktiven Serum sind Abweichungen, welche je nach den Syphilisgruppen schwanken, bemerkbar. Wenn wir die Unterschiede zwischen den positiven Ergebnissen von jedem dieser Sera in Prozenten ausdrücken, ergibt sich, daß bei einer Gesamtzahl von 64 Fällen das inaktivierte Serum in 21,8% der Fälle nicht positiv reagiert; bei klinisch sicheren Fällen von Syphilis mit nachweisbaren Symptomen ist der Unterschied (6,6%) nur klein, jedoch bei den anderen Gruppen, besonders bei alter Syphilis mit verdächtigen Symptomen (55,5%) und zweifelhafter Syphilis (27,2%) sehr bemerkbar. Wenn somit die Anwendung des natürlichen Serums in allen Fällen von Vorteil ist, so tritt derselbe besonders dann, wenn das Laboratorium die Diagnose entscheidet, noch deutlicher zutage.

Noch besser sind diese zugunsten des aktiven Serums sprechenden Unterschiede aus der folgenden Tabelle, wo für jedes Infektionsstadium die Prozentsätze der positiven, zweifelhaften (Spuren von Hemmung der Hämolyse) oder negativen Fälle aufgeführt sind, ersichtlich.

Tabelle II.

Stadien der Syphilis	Resultate mit inaktivem und aktivem Serum			Resultate bei ausschließlicher Anwendung des inaktiven Serums			Resultate bei ausschließlicher Anwendung des aktiven Serums		
	Pos. %	Zweif. %	Neg. %	Pos. %	Zweif. %	Neg. %	Pos. %	Zweif. %	Neg. %
Primäre Syphilis	—	50	50	—	50	50	50	50	—
Sekundäre Syphilis	91,6	—	8,3	91,6	—	8,3	91,6	—	8,3
Sekundär-tertiäre Syphilis	83,3	—	16,7	83,3	—	16,7	83,3	—	16,7
Tertiäre Syphilis	94,4	—	5,5	77,8	16,6	5,5	100	—	—
Latente Syphilis	100	—	—	100	—	—	100	—	—
Nervensyphilis und Metasyphilis	90	10	—	60	35	5	100	—	—
Totalsumme	88,1	5,9	5,9	74,6	17,9	7,4	95,5	1,4	2,9

Wie aus der Tabelle hervorgeht, tritt eine noch weitere Erhöhung dieser günstigen Zahlen bei gleichzeitiger Anwendung von inaktivem und aktivem Serum ein, und eine noch weitere, wenn nur erwärmtes Serum zur Anwendung gelangt.

Bemerkenswert ist die Tatsache, daß bei Anwendung des aktiven Serums der Prozentsatz der positiven Resultate in Fällen von tertiärer Syphilis größer ist als in den Anfangsstadien der Krankheit, was zu den Ergebnissen anderer Serologen in Widerspruch steht. Diese bemerkenswerte Abweichung, die unserer Statistik erst den richtigen Wert verleiht, ist als eine natürliche Folge der Tatsache zu betrachten, daß die Mehrzahl unserer tertiären Syphilitiker ihre Avariose nicht kannten und sich daher noch keiner ordentlichen Behandlung unterzogen hatten, und

teilweise auch davon, daß wir die Fälle nervöser Syphilis von dieser Gruppe trennten.

Wenn wir noch vier negative Fälle ausschließen, der erste von wahrscheinlich primärer, einen Monat alter Syphilis, der sich anscheinend klinisch nicht bestätigt, ein zweiter von sekundärer, schon stark mit Quecksilber behandelter Syphilis, ein dritter von sekundär-tertiärer Syphilis, der bei der Blutentnahme 13 Hg-Einspritzungen bekommen hatte, und endlich der letzte von tertiärer, ebenfalls stark mit Quecksilber und Arsen behandelter Syphilis, so gelangen wir zu den aus folgender Tabelle ersichtlichen Ergebnissen:

Tabelle III.

Stadien der Syphilis	Resultate mit inaktivem und aktivem Serum			Resultate bei ausschließlicher Anwendung des inaktiven Serums			Resultate bei ausschließlicher Anwendung des aktiven Serums		
	Pos. %	Zweif. %	Neg. %	Pos. %	Zweif. %	Neg. %	Pos. %	Zweif. %	Neg. %
Primäre Syphilis	—	100	—	—	100	—	100	—	—
Sekundäre Syphilis	100	—	—	100	—	—	100	—	—
Sekundär-tertiäre Syphilis	100	—	—	100	—	—	100	—	—
Terziäre Syphilis	100	—	—	82,4	17,6	—	100	—	—
Latente Syphilis	100	—	—	100	—	—	100	—	—
Nervöse Syphilis und Metasyphilis	90	10	—	60	35	5	100	—	—
Totalsumme	93,6	6,3	—	79,5	19	1,5	100	—	—

Es wurden somit, besonders bei Anwendung des aktiven Serums, sehr ansehnliche Prozentsätze erzielt.

Damit soll nicht etwa gesagt werden, daß wir nun von der Anwendung des inaktivierten Serums abgehen, um uns ausschließlich dem aktiven Serum anzuvertrauen. Die Tatsache geringer Hemmung der Hämolyse bei Nichtsyphilitischen ist schon Ursache genug, um der ausschließlichen Anwendung dieses letzteren Serums kein unerschütterliches Vertrauen zu schenken, doch ist die Anwendung des aktiven Serums neben dem inaktivierten sehr nützlich, sei es, um die damit erzielten Ergebnisse zu bestätigen und aufzuklären, sei es, wenn auch selten, in Fällen, wo das inaktive Serum ein negatives oder zweifelhaftes Ergebnis ergibt, eine syphilitische Infektion anzuzeigen.

Noch deutlicher erscheinen die Vorteile, welche sich aus der mit nicht erwärmtem Serum ausgeführten Reaktion ergeben, in den Tafeln 1, 2 und 3, welche schneller und leichter die Unterschiede zwischen den mit inaktivem und natürlichem (nicht inaktiviertem) Serum erzielten Ergebnissen vor Augen führen.

Die Betrachtung dieser Kurven, die den Durchschnitt der mit allen Antigenen und ihren Lösungen bei Verwendung des aktiven (gestrichelte Linie) wie des inaktiven Serum (einfache Linie) erzielten Resultate darstellen, zeigt uns die Unterschiede in der Intensität der Reaktion, insbesondere, wie diese Intensität im inaktiven Serum nachläßt. Befassen wir uns nun mit den Fällen, auf die diese Abweichungen Bezug haben.

Der Fall No. 13 auf Tafel 1 bezieht sich auf einen erst seit kurzer Zeit syphilitischen Kranken (zwei Monate vorher harter Schanker), bei dem die sekundären Erscheinungen sich bereits bemerkbar zu machen anfangen.

Tafel I.

Sekundäre Syphilis. Sekundär-tertiäre Syphilis.

Abkürzungen:

- m. f. p. = sehr stark positiv,
- f. p. = stark positiv,
- p. = positiv,
- i. p. = schwach positiv,
- v. = Spuren (zweifelhafte Reaktion),
- n. v. = negativ mit Spuren,
- n. a. = ausgesprochen negativ.

Der Fall No. 19 betrifft einen Patienten, der sich vor zwei Jahren den Primäraffekt, der von sekundären Symptomen gefolgt war, zugezogen hatte. Letztere verschwanden nach einer spezifischen Behandlung. Seit anderthalb Jahren hat sich der Kranke keiner Behandlung mehr unterzogen, und jetzt weist er Ulcera auf der Kopfhaut und Mikropolyadenie auf.

Die beiden auf der ersten Tafel verzeichneten und schon erwähnten negativen Fälle No. 12 und 20 beziehen sich auf einen schon stark mit Hg behandelten sekundären Syphilitiker, bzw. auf eine spezifisch behandelte sekundär-tertiäre syphilitische Kranke, die bis jetzt 13 Injektionen von Quecksilberjodid erhalten hat.

Die Tafel II, welche 18 Fälle von tertiärer Syphilis aufweist, zeigt uns in 55,5% der Fälle eine vollständige Übereinstimmung der beiden Linien (bei beiden Sera sehr stark positive Reaktion) und eine Abweichung, die bei den vier zuletzt ausgeführten Fällen noch deutlicher zutage tritt (No. 39, 45, 50 und 36). Bei drei von diesen würden wir bei Vornahme

Der Fall No. 39 bezieht sich auf einen schon seit zwanzig Jahren Syphilitiker, der augenblicklich mit einem (syphilitischen?) Lungenleiden behaftet ist.

Wahrscheinlich steht dieses im Zusammenhang mit Tuberkulose, obwohl der dreimal zur Untersuchung gekommene Auswurf keine Kochschen Bazillen enthielt.

Der Fall No. 45 betrifft einen alten Syphilitiker, der augenblicklich Sklerose der Schwellkörper aufweist.

Bei Fall No. 50 handelt es sich um einen Kranken, der klinisch syphilisverdächtig war und bei welchem in Anbetracht des Ausfalles der Reaktion mit dem aktiven Serum zu Hg-Einspritzungen, die ein vorzügliches Ergebnis zeigten, geschritten wurde.

Der letzte Fall (No. 36), der mit inaktiviertem Serum eine absolut negative und mit aktivem Serum eine schwach positive Reaktion ergibt, betrifft einen bereits vielfach mit Quecksilber und Arsen behandelten Kranken, der von einer gegenüber der spezifischen Behandlung refraktären Form der Syphilis befallen war.

Noch deutlicher treten die Abweichungen der mit beiden Sera erzielten Ergebnisse in der letzten Tafel (III) hervor. Von 20 Fällen von nervöser Syphilis und Metasyphilis zeigen nur drei eine vollständige Übereinstimmung der Reaktionen. Bei allen anderen, besonders von No. 99 ab, sind Abweichungen erkennbar, wobei die Kurve des aktiven Serums sich immer über der des inaktivierten hält.

Die Beobachtung No. 99 betrifft einen stark anämischen, schwachen Kranken, der an Diarrhoe und nervösen Symptomen (Fehlen der Reflexe, Ungleichheit der Pupillen etc.) litt, woraus wir Verdacht auf nervöse

Syphilis oder Metasyphilis mit hepato-pankreatischen Störungen schöpfen. Es handelt sich im übrigen um einen alten Syphilitiker. Das (stark positive) Ergebnis der Reaktion mit dem natürlichen Serum erklärt die geringe, mit dem erwärmten Serum beobachtete Hemmung der Hämolyse und gestattet eine spezifische Behandlung.

Noch beweiskräftiger sind die folgenden Fälle. So handelt es sich bei No. 100 um einen Kranken, der nur zweimal Gonorrhoe gehabt hatte. Er klagt über Darm- und Leberbeschwerden, die er auf übermäßigen Genuß von geistigen Getränken und gewürzten Speisen zurückführt. Ungefähr zwei Monate vor der Blutentnahme hatte er heftige Schmerzen am Hinterkopf, die ihn zum Liegen zwangen und durch Jod besser wurden. Die Gegenwart dieses einzigen Symptoms, das innerhalb acht Tagen verschwand, ohne daß es sich bis jetzt wiederholt hätte, erweckt den Verdacht auf Syphilis. Die Reaktion ergibt mit dem inaktiven Serum nur kleine Spuren von Hemmung, aber deutlich positives Resultat mit dem aktiven Serum. Er erhielt eine antisymphilitische Behandlung mittels Quecksilberinjektionen, wodurch eine ganz bedeutende Besserung der Darm- und Leberbeschwerden erzielt wurde.

Der Fall No. 100a betrifft einen Kranken, der erklärte, nichts weiter als einige weiche Schanker ohne irgendwelche verdächtigen Symptome gehabt zu haben. Acht Tage vor der Blutentnahme erlitt er einen Gehirnkrampf, der sich innerhalb einer halben Stunde einstellte und zwei bis drei Tage lang Sprechbeschwerden, Asymmetrie der linken Gesichtshälfte und Parese der rechtseitigen oberen Gliedmaßen zur Folge hatte. Seine inguino-kruralen Drüsen sind sehr vergrößert. Am Herzen fällt nur eine leichte Verstärkung des zweiten Tones auf, der Urin enthält kein Albumen. Die Reaktion mit dem inaktivierten Serum ergibt Spuren, mit dem aktiven Serum starke Hemmung.

Der Fall No. 98 betrifft einen Mann, der in Brasilien verschiedene venerische Schanker hatte. Im übrigen war kein anderes Anzeichen als vorzeitiger Haarausfall wahrnehmbar. Vor ungefähr zwei Jahren stellten sich Muskelatrophien in der Thenar- und Hypothengegend der linken Hand und am Unterschenkel ein. Die konsultierten Aerzte schöpften Verdacht auf Syphilis. Der Kranke hat sich, wenn auch nicht regelmäßig, einer Behandlung unterzogen, und es hat den Anschein, als wenn der Prozeß nach einer Quecksilberkur stationär geworden wäre. Sein Serum ergab Spuren bei vorheriger Erwärmung und ohne

Tafel II.
Tertiäre Syphilis.

Tafel III.

Nervöse Syphilis und Metasyphilismus.

Bei Fall No. 81 handelt es sich um einen bereits seit 20 Jahren an festgestellter Syphilis Erkrankten, der, da er sich seinerzeit gut behandeln ließ, als geheilt betrachtet wurde. Da er an Darmstörungen, die seine Ernährung erschweren und besonders nachts Schmerzen verursachen, litt, auch an gastrischen, nicht definierbaren Beschwerden, riet man ihm, sich der Wa.R. zu unterziehen. Diese ergab beim inaktiven Serum Spuren und beim aktiven deutliche Hemmung. Eine neue spezifische Behandlung erzielte eine wesentliche Besserung.

Die Beobachtung No. 91 bezieht sich auf einen seit ungefähr 20 Jahren an Syphilis Erkrankten, der vor wenigen Jahren drei Gehirnschläge mit Bewußtlosigkeit erlitt. Neuerdings wurde er gut behandelt und im Februar dieses Jahres (1911) einer Salvarsaninjektion unterzogen. Mit dem inaktivierten Serum ergab die Reaktion ein undeutliches und mit dem natürlichen Serum ein positives Resultat, wobei bemerkt werden muß, daß vor der Injektion die Reaktion etwas schärfer war.

Der Fall No. 46, der mit inaktivem und aktivem Serum schwach positive Reaktion ergab, betrifft einen Kranken, der schon seit 30 Jahren an Syphilis leidet und bei dem sie deutlich wahrnehmbare äußere Zeichen hinterlassen hat. Trotz des Alters der Krankheit klärt das aktive Serum noch die Situation und erklärt einige Störungen, namentlich eine Koryza, die mit Jodkali gebessert werden konnte.

Der Fall No. 82 betrifft endlich eine Dame, die eine Serie von neun Aborten hatte. In einem der Fälle handelte es sich um einen außergewöhnlich entwickelten Foetus. Sie gebar noch drei lebende Kinder, wovon eins in der vierten Woche an Meningitis starb. Die anderen zwei sind, wenn auch schwächlich, verhältnismäßig gesund. Seit vier Jahren leidet die Dame an einer auffallenden Abmagerung und vor allem an einem starken Kräfteverfall, Symptome, die, wie aus der sorgfältigen Beobachtung der Kranken, der Untersuchung des Urins, des Mageninhaltes etc. hervorgeht, nicht auf organische Störungen zurückgeführt werden können. Da Syphilisverdacht besteht, wird die Reaktion vorgenommen, die beim inaktiven Serum negatives Resultat, beim nicht inaktivierten Serum positives Resultat ergab. Dieses Resultat sowie die klinische Beobachtung und die Tatsache, daß der Mann ein nicht erkannter Syphilitiker war, der im Jahre 1905 Gehirnsyphilis hatte und eine sehr starke Blutreaktion (No. 92 unserer Tafel) aufwies, führte zur Diagnose Syphilis, die, wenn wir uns darauf beschränkt hätten, einfach die Reaktion mit dem inaktivierten Serum vorzunehmen, unemerkt verlaufen wäre. Wir stehen hier vor einem sehr beweiskräftigen Fall, der an und für sich schon den großen Vorteil der Anwendung des aktiven Serums im Verein mit dem inaktivierten Serum rechtfertigt.

Bemerken müssen wir jedoch, daß bei nicht syphilitischen Krankheiten (oder wenigstens bei solchen, wo keine syphilitischen Antezedentien entdeckt werden konnten) dann und wann (bei etwa 14 % der Fälle) wahrnehmbare Hemmung beobachtet wurde. Diese überschreitet jedoch, was die Intensität betrifft, nicht den durch l. p. bezeichneten Wert, sie war nicht bei allen Antigenen vorhanden.

Diese Fälle dienen uns jedoch bei ausschließlicher Anwendung des nicht inaktivierten Serums zur Warnung, nicht jegliche kleine Störung als positive Reaktion zu betrachten, und zur Mahnung, bei der Wa.R. gleichzeitig aktives und inaktiviertes Serum anzuwenden.

Zum Schlusse möchten wir noch bemerken, daß wir die gleichzeitige Anwendung von verschiedenen vertrauenswürdigen Antigenen, sei es in einer einzigen Lösung, sei es in zwei oder mehr Lösungen, für sehr vorteilhaft erachten zwecks Messung der Intensität der Reaktion und als Garantie.

Schlußfolgerung. 1. Die Wa.R. mit dem aktiven Serum war immer positiv bei den mit inaktiviertem Serum positiv reagierenden Fällen.

2. Die Intensität der Reaktion mit dem aktiven Serum ist in der Mehrzahl der Fälle stärker als mit dem erwärmten Serum.

3. Die Erwärmung auf 55° zerstört einige in die Reaktion eintretende Bestandteile der syphilitischen Sera.

4. Die Wa.R. mit dem aktiven Serum erhöht den Wert der Reaktion, indem sie sie bestätigt und erläutert.

5. In der Praxis ist daher für die Wa.R. die Anwendung des aktiven und inaktiven Serums anzuempfehlen.

6. Die gleichzeitige Anwendung von verschiedenen Antigenen bildet einen guten Maßstab.

7. Unter den Antigenen gehört dasjenige von Prof. Wassermann (im Pharmazeutischen Institut Wilhelm Gans hergestellt) zu den vertrauenswürdigsten.

8. Die Ergebnisse der Wa.R. erfordern eine sorgfältige klinische Beobachtung, besonders in solchen Fällen, wo zwischen dem Resultat mit inaktivem und aktivem Serum Verschiedenheiten bestehen.