

Aus der Prosektur der Krankenanstalt Rudolfstiftung (Vorstand: Hofrat Prof. Paltauf) und der Prosektur des Franz Josef-Spitals. (Vorstand: Prof. Oskar Stoerk) in Wien.

Ueber Organextrakte und ihre wirksamen Bestandteile für die Seradiagnose der Syphilis¹⁾.

Von Dr. Emil Epstein und Dr. Fritz Paul.

Klostermann und Weisbach stellen in ihrer unter demselben Titel jüngst in dieser Wochenschrift (1922 Nr. 34) veröffentlichten Mitteilung eine Reihe von Behauptungen auf, die nicht unwidersprochen bleiben können.

Sie beobachteten, daß 1%ige Lezithinlösungen in 94% Alkohol bei längerem Stehen ausflocken und daß nach Filtrieren bald wieder ein Bodensatz ausfällt; und nennen die bei der Ausflockung der Lezithinlösung auftretenden Körper Lezithalbumine, obwohl sie selbst zugeben müssen, daß „als sogenannte Lezithalbumine mehrfach Verbindungen von Lezithin und Eiweiß beschrieben wurden, über deren chemische Zusammensetzung man noch wenig weiß“²⁾. Klostermann und Weisbach verallgemeinern die Ergebnisse ihrer Untersuchungen an einer 1%igen alkoholischen Lösung eines künstlichen Lezithinpräparates in der von ihnen behaupteten, aber keineswegs bewiesenen Beziehung zu dem Flockungsvorgange bei der S.G.-R. für sämtliche serologische Syphilisreaktionen und bekräftigen diesen Standpunkt durch den Satz: „Ferner hat sich gezeigt, daß bei allen wie auch immer hergestellten Organextrakten (Syphilisleber, Menschenherz, Pferdeherz, Rinderherz, Meerschweinchenherzpulver usw.) stets nur das Verhältnis von Cholesterin, Lezithin und Lezithalbumin maßgebend für die Wirkungsbreite des Extraktes und für die Geschwindigkeit der Reaktion ist.“

An diesen Satz anknüpfend, haben wir, soweit die Meinicke-Reaktion (D.M.) in Betracht kommt, Folgendes einzuwenden. 1. Der alkoholische Pferdeherzätherrestextrakt nach Meinicke, also ein alkoholischer „Organextrakt“ (Pferdeherz), enthält nach den analytisch chemischen Untersuchungen von Lieb in Graz, von Sigmund Fränkel in Wien und von uns — die Ergebnisse dieser jüngst abgeschlossenen chemischen Untersuchungen gelangen demnächst an anderer Stelle ausführlich zur Veröffentlichung — an Lipoiden vorwiegend und reichlich Lezithin, daneben etwas Kephalin, beides Lipide aus der Gruppe der ungesättigten Phosphatide. In den ursprünglichen, streng nach der Vorschrift Meinickes bereiteten Extrakten fand sich nach Lieb und Fränkel Cholesterin nur in äußersten, kaum nachweisbaren Spuren. Durch sorgfältige Vorbehandlung des Herzpulvers mit Äther gelang es, diese Extrakte auch von diesen geringsten Spuren Cholesterin quantitativ zu befreien und damit das Optimum der Wirksamkeit der Extrakte zu erzielen. Für die Wirkungsart beziehungsweise „Wirkungsbreite“ dieser Extrakte kann demnach das Cholesterin, als nicht vorhanden, auch keine Rolle spielen.

2. Die Meinicke-Extrakte flocken auch bei noch so langem Aufbewahren bei Zimmertemperatur nicht aus. Bei Abkühlung unter diese Temperatur tritt zwar Trübung ein, jedoch verschwindet diese Trübung durch geringes Erwärmen wieder vollkommen. Diese alkoholischen Extrakte stellen eben für eine bestimmte Temperatur gesättigte alkoholische Phosphatidlösungen dar.

3. Die Meinicke-Extrakte enthalten auch nicht die geringste Spur eines komplexen Eiweißkörpers oder höherer Eiweißabbaustufen (wie Peptone oder dergleichen). Der Nachweis wurde durch chemische Untersuchungen des Abdunstungsrückstandes dieser Extrakte in wäßriger Aufschwemmung mit den empfindlichsten Reaktionen (Sulfosalizylsäure, Millonsches-, Spieglerisches Reagens, Biuretreaktion) geführt, die sämtlich negativ ausfielen.

4. Es ist somit ausgeschlossen, daß in den nach Meinicke hergestellten Extrakten Lezithalbumine vorkommen, erst recht ausgeschlossen, daß die Flockung bei der Reaktion dieser Extrakte mit Syphilisseren durch Vereinigung des Lezithalbumins mit dem Globulin des Serums zustandekommt, und überdies ist es ausgeschlossen, daß dieser Flockungsvorgang durch Cholesterin befördert und durch Lezithin verlangsamt werde.

Bei dieser Gelegenheit möchten wir

5. darauf hinweisen, daß Klostermann und Weisbach den Nachweis schuldig geblieben sind, daß das Eiweiß in ihren Lezithinlösungen als Lezithin-Eiweißverbindung

¹⁾ Diese Mitteilung entspricht im wesentlichen dem Schlußworte Epsteins zu der an die Vorträge von Weisbach und von Epstein auf der diesjährigen Naturforscherversammlung angeschlossenen Diskussion. — ²⁾ Jedenfalls muß dagegen Stellung genommen werden, daß Klostermann und Weisbach das Kephalin, Sphingomyelin und Aminomyelin zu diesen „sogenannten Lezithalbuminen“ zählen, da diese Körper als rein kristallisierbare Lipide beziehungsweise Lipoidgemenge darstellbar sind. (Sigmund Fränkel, „Allgemeine Methoden zum Nachweis, zur Darstellung und zur Bestimmung der Lipide“, einschließlich des Cholesterins des tierischen Organismus. (Abderhalden, Biologische Arbeitsmethoden 1922).)

und nicht als Verunreinigung vorhanden ist. Es muß also die Einführung des Ausdruckes Lezithalbumin in die Literatur der Serologie der Syphilis solange abgelehnt werden, als der einwandfreie exakte Beweis für streng definierte Eiweiß-Lipoidverbindungen noch aussteht. Ein so erfahrener Lipoidforscher wie Sigmund Fränkel¹⁾ äußert sich folgendermaßen: „Es ist bis jetzt nach keiner Richtung hin ein Beweis erbracht worden, daß chemische Verbindungen zwischen Lipoiden und Eiweißkörpern existieren. Wir müssen daher die Existenz solcher Lipoeiweißsubstanzen in chemischem Sinne vorläufig leugnen.“

6. Nach unseren, den Untersuchungen Liebs und denjenigen Niederhoffs bestehen die bei der Meinicke-Reaktion durch Zusatz von Syphilisseren zu dem Lipoiddispersoid in 2–3%iger Kochsalzlösung entstehenden Flocken wesentlich aus Phosphatiden.

7. Die Untersuchungen Klostermanns und Weisbachs²⁾ und Weisbachs³⁾, welche sie zu dem Schlusse führten, daß die Flocken bei der S.G.-R. aus Lipoid und Globulin im Verhältnisse von 9:1 bestehen, weisen einen Versuchsfehler auf, den wir und Hans Sachs aufgedeckt haben. Wir müssen daher auch die Fassung des Satzes ablehnen, daß wir gegen die Ergebnisse Weisbachs und Klostermanns theoretische Bedenken erhoben haben. Wir haben vielmehr einen Versuchsfehler nachgewiesen, der gar nichts mit der Theorie zu tun hat, sondern rein nur das Gebiet der praktischen Untersuchungstechnik betrifft⁴⁾.

Schließlich noch einige Worte zu dem Ausgangspunkte der hier besprochenen Deduktionen Klostermanns und Weisbachs. Sie haben in 1%igen Lösungen fabrikmäßig dargestellter Lezithinpräparate in 94%igem Alkohol eine im Alkohol schwer, in Wasser leicht lösliche Substanz nachgewiesen, die aus Lezithalbumin, also Eiweiß, bestünde. Es wird ohne weiteres die Möglichkeit zugegeben, daß in den Fabrikpräparaten, welche sie verwendet hatten, Eiweiß hätte vorhanden sein können, ja es wäre sogar ganz gut denkbar, daß noch ganz andere Substanzen darin hätten nachgewiesen werden können. Es geht aber doch nicht an, Versuchsergebnisse, die mit solchen Präparaten gewonnen wurden, ohne weiteres auf Versuche zu übertragen, die mit Organextrakten angestellt werden. Ueberdies haben Klostermann und Weisbach merkwürdigerweise den Nachweis von Eiweiß in den Organextrakten nach Sachs-Georgi, welcher doch den eigentlichen Gegenstand ihrer Veröffentlichung bildet, nicht einmal versucht. Aber zugegeben, dieser Stoff fände sich in dem Extrakte, so geben doch die Autoren selbst eine plausible Erklärung, wie Eiweiß in diesen alkoholischen Organextrakt gelangen könne. Eine von uns vorgenommene Graduierung des Alkoholgehaltes verschiedener Wassermannextrakte hatte uns z. B. gezeigt, daß vollkommen brauchbare „Wassermannextrakte“ bis 15% Wasser enthalten können, was in der Bereitungsart dieser Extrakte (Extraktion frischer wasserhaltiger Organgeschabsel durch 95% Alkohol) begründet erscheint. Es wäre daher leicht möglich, daß in die Organextrakte nach Sachs-Georgi wasserlösliche Eiweißkörper durch Vermittlung der gleichfalls vorhandenen Lipide übergehen könnten. In keiner Weise berechtigt erscheint aber der Schluß, daß diese Eiweißkörper in den Extrakten als Lezithalbumine, also als Verbindungen zwischen Eiweiß und Lezithin oder dergleichen vorhanden sind.

Wenn Klostermann und Weisbach darauf hinweisen, daß ihre 1%igen alkoholischen Lezithinlösungen bei längerem Stehen ausflocken, so ist das eine Erscheinung, die jedem Chemiker bekannt ist, der mit künstlichen, fabrikmäßig dargestellten Lezithinpräparaten gearbeitet hat. Da Lezithin bisher technisch gar nicht rein dargestellt werden kann, so wäre es gar nicht sonderbar, wenn die Niederschläge solcher Lösungen neben Lezithin Eiweiß enthalten würden. Von dem verwendeten Merckschen Präparate wird ausdrücklich erwähnt, daß die Firma Merck angibt, daß es nur „lezithalbuminarm“, nicht „lezithalbuminfrei“, d. h. also eiweißarm, aber nicht eiweißfrei sei. Sämtliche Behauptungen: daß den Lezithalminen beim Zustandekommen der serologischen Syphilisreaktionen im allgemeinen irgendeine, geschweige denn eine wesentliche Rolle zukommt, oder daß ein Antagonismus zwischen Cholesterin und Lezithin in der Wirkung auf den Mechanismus der Reaktion bestünde, eine Behauptung, welche in weiterer Konsequenz die Autoren zu dem Schlusse führte, daß für den Flockungsvorgang die Lezithinwirkung (als Schutzkolloid des Lezithalbumins und Serumglobulins) möglichst durchbrochen werden müsse (!), weshalb die Zugabe des Antagonisten Cholesterin erforderlich wäre, gründen sich, soweit wenigstens die Meinicke-Reaktion in Betracht kommt, auf Annahmen, welche durch Tatsachen widerlegt erscheinen.

¹⁾ loc. cit. — ²⁾ D. m. W. 1921 Nr. 37. — ³⁾ Weisbach, Wa.R. und Ausflockungsreaktionen, Jena 1921. — ⁴⁾ D. m. W. 1922 Nr. 3.