Aus dem Institut für Pathologische Biologie (experimentelle Therapie) in Hamburg-Eppendorf. (Prof. H. Much.)

Ueber Lipoidantikörper und Wassermannsche Reaktion.

Von Prof. Hans Much und Dr. Hans Schmidt.

Selten haben wir eine Arbeit mit größerer Freude begrüßt als die neuen Veröffentlichungen Wassermanns (1). Jahrelang mußte die Lehre von den Partigenen trotz der überwiegenden Zustimmung gegen um so hartnäckigere Angriffe verteidigt werden. Es sollte nun einmal nicht sein, daß Lipide und Fette auch Antikörper erzeugen können.

Durch zwei gewichtige Funde, die fast zur gleichen Zeit erhoben wurden, ist die Frage endlich außer Diskussion gestellt. Das Pasteur-Institut (Calmette) veröffentlicht Versuche (2) über die Antigen-Antikörperwirkung von Tuberkelbazillenfetten, die allen wissenschaftlichen Forderungen genügen. Und die Wassermannschen Funde bestätigen ebenso die jahrelang verfochtenen Grundlehren der Partigene für die Lipide.

Heute nur von diesen Lipoidantikörpern. Sie sind sicher verbreiteter, als man annahm. Alle Erreger besitzen Lipide. Manche sogenannten Eiweißantikörper werden sich sogar als Lipoidantikörper herausstellen. Bang und Forssman (3) haben das Verdienst, zuerst auf die Lipoidantikörper aufmerksam gemacht zu haben. Ihre Befunde bei den Hämolysinen wurden bestätigt (Landsteiner und Dautwitz und andere [4]), aber natürlich auch bestritten (Thiele und Embleton [5] und andere). Es wird wohl darauf hinauslaufen, daß sowohl die Fettlipide wie die davon befreiten Zellreste der Erythrozyten Antikörper erzeugen können. Darüber später Genaueres.

Auf ein sicheres Fundament gestellt und zu erweiterten Heilmaßnahmen ausgebaut wurden die Lipoidantikörper durch Deycke und Much in der Partigentherapie. Lipoidantikörper bei Bakterien (Tuberkelbazillen, Streptothrix, Koli, Staphylokokken) konnten mit Sicherheit nachgewiesen werden, sowohl Zellantikörper wie Blutantikörper (Eppendorfer Arbeiten von Leschke, Altstaedt, Deilmann, Willis, Strubell und Böhme und vielen anderen). Das war schon 1911 und 1912. Die Partigenliteratur hat dann diese sicheren Befunde auf das weiteste und breiteste bestätigt, gestützt und ausgebaut. Das Wichtigste dabei war, daß sie nicht nur theoretischen, sondern einen praktischen Wert allerweitester Art bekamen.

Schon im Anfang hatten Much und seine Mitarbeiter (Adam und andere [7]) gefunden, weshalb in manchen Fällen der Lipoidantikörpernachweis nicht gelingt. Sind den Lipiden Eiweißendprodukte, ninhydrinpositive Stoffe beigemischt, so hemmen diese die Lipoidantikörperbildung. Nachprüfer mit leeren Händen haben gewiß diese klar formulierten Erkenntnisse nicht beachtet.

Um die Gesetze der Lipoidantikörper zu studieren, wurden auch damals schon im Muchschen Institut Untersuchungen bei Syphilis angestellt, die dann bis heute weiter verfolgt wurden, nur durch den Krieg unterbrochen. Sie hatten nicht die Absicht, Wassermann in der Serodiagnose der Lues Konkurrenz zu machen, sondern dienen lediglich der wissenschaftlichen Erforschung der Lipoidantikörper und ihrem Ausbau. Wir sind ja selber hier mit eigenen Themen genug beschäftigt. In diesem Sinne will auch diese Mitteilung lediglich verstanden sein.

In der Wassermannschen Probe hatte man es ja sicher mit Lipoidwirkung zu tun; dafür sprachen eindeutig die Alkoholauszüge. Aber was ist der Stoff, der das luische Serum von einem normalen unterscheidet? Oder liegt dem nur ein veränderter physikalisch-chemischer Zustand zugrunde?

Man hat eine Anzahl Eingriffe kennen gelernt, die ein normales Serum Wassermann-positiv machen können. Schütteln, Behandeln mit Aether usf. Aber diese Möglichkeit beweist nur, daß im Reagenzglas physikalisch-chemische Einflüsse für die Komplementablenkung von Bedeutung sind. Für das biologische Geschehen im Körper ist nichts dadurch bewiesen. Ebenso wenig durch Zusätze chemisch bekannter Stoffe zu einem Serum. Ein Stoff, der im Reagenzglas ein Serum positiv macht, braucht noch lange nicht der gleiche zu sein, der im Luesserum wirkt.

Schon seit Jahren mehren sich die Stimmen von Forschern, die nicht in der Spirochäte als solcher oder in deren Zerfallsstoffen die Träger der positiven Serumwirkung sehen. Bereits die Tatsache, daß eine positive Probe auch bei sicher nicht luischen Krankheiten vorkommt, weist auf die Beteiligung der Körperzellen hin. Der Weg, der zur positiven Serumwirkung führt, ist mittelbar. Die Spirochäte bewirkt eine Umstimmung der Körperzellen. Die hierdurch krankhaft veränderten Zellen geben Stoffe in den Kreislauf ab, die bei normalem Ablauf des Geschehens nicht frei werden. Diese Stoffe sind die Träger der positiven Serumwirkung bei der Wassermannschen Probe. Der Zusammenhang mit Lues besteht nur insofern, als hier diese Stoffe

mehr oder weniger stets von den Körperzellen gebildet und in den Säftestrom gebracht werden. Dem Wesen nach kann jedoch diese für Lues so charakteristische Umstimmung der Körperzellen auch bei anderen Krankheiten auftreten, sobald nämlich in deren Verlauf die Zellen eine Schädigung in gleicher Richtung erhalten. Das alles steht schon in der II. Auflage des Mutschschen Lehrbuches, 1914. Soweit war man also schon lange, nur über die Natur dieser Stoffe herrschten Ungewißheit und verschiedene Meinungen.

Much und Embden (6) nahmen an, daß Eiweißabbauprodukte eine Rolle spielen. Es gelang durch Einspritzung von Aminosäuren, Kaninchen, die vorher negativ nach Wassermann reagierten, positiv zu machen und zugleich nachzuweisen, daß die Wassermannsche Probe solange positiv ausfiel, als mit Ninhydrin reagierende Stoffe im Harn nachweisbar waren. Jedoch kann das bloße Vorhandensein von Aminosäuren im Blute nicht allein für den positiven Ausfall der Wassermann-Probe maßgebend sein, da sonst unter physiologischen Verhältnissen öfters ein positiver Ausfall der Probe auftreten müßte. Es gelang dann in weiteren Versuchen, die fraglichen Stoffe auch schon aus einem positiven Serum durch Aetheralkohol auszuziehen. Ein solcher Stoff war seinem Wesen nach lipidartiger Natur, gab eine positive Ninhydrinprobe und keine Biuretprobe. Auch konnte dieser Stoff im Serum nach dessen völliger Enteiweißung nachgewiesen werden. Wurde ein so vorbehandeltes Serum einem Kaninchen eingespritzt, so wurde dessen vorher negative Reaktion dadurch positiv. Die gleiche Eigenschaft erhält auch ein normales Serum durch Zusatz eines so vorbehandelten Serums. Der Umstand, daß der lipidhaltige Aetheralkoholauszug des Serums eine positive Ninhydrinprobe gab, zeigt die schwer durchführbare Trennung dieser Stoffe. (Vgl. Much und Adam [7]). Andererseits wird dadurch, daß die Wassermann-Probe bei normalen Kaninchen durch Aminosäure positiv gemacht werden kann, noch nichts für den ursächlichen Zusammenhang bewiesen, denn dies gelingt auch mit anderen Stoffen, wie z. B. reinen Lipiden. Wassermann selbst will den Träger der positiven Reaktion in Form eines Lipoides aus dem Serum gewonnen haben, zugleich auch den im positiven Serum vorhandenen abgestimmten Lipoidantikörper. Der Wassermannsche Lipoidantikörper ist in Alkohol unlöslich und findet sich in wäßriger, nahezu eiweißfreier Lösung. Es geht daraus hervor, daß der Lipoidantikörper selbst kein Lipoid ist. In diesem Zusammenhang sind Befunde von Interesse, die Rosowsky (8) im Mutschschen Institute 1912 erheben konnte. Er fand, daß nicht nur die Antikörper gegen Tuberkelbazilleneiweiß, sondern auch gegen Fettsäurelipoid und auch gegen Neutralfett der Tuberkelbazillen in der Serum-eiweißlösung verbleiben, wenn man das antikörperhaltige Serum mit Aether auszieht. Auch die Reaktionsfähigkeit der Luessera gegen das luische Lipoidantigen erwies sich an das Eiweiß geknüpft. Das Gleiche fand sich auch bei dem Schafbluthämolyisin, dessen Antigen nach Bang und Forssman lipidartiger Natur sein soll.

Auf die Wassermannschen Befunde hin haben wir die früheren Versuche von Much und Embden und Mahlo ergänzend und mit besonderer Berücksichtigung der Rolle des Quecksilbers wiederholt und haben dabei kurz Folgendes gefunden:

1. Wird einem vorher Wassermann-negativen Kaninchen 2 ccm M. Tb. F. (1:10000), was also das reine Tuberkelbazillenlipoid-partigen darstellt, in die Vene eingespritzt, so wird die Wassermann-Probe nach vier Stunden positiv bei 0,1 ccm, nach 24 Stunden positiv bei 0,05 ccm und nach zweimal 24 Stunden wieder negativ.

2. Wird einem vorher Wassermann-negativen Kaninchen 3 ccm einer 1:500 verdünnten Leuzinlösung in die Vene eingespritzt, so wird die Wassermann-Probe nach 4 Stunden stark positiv bei Neigung zur Selbsthemmung. Auch nach zweimal 24 Stunden war die Probe noch positiv, aber bereits schwächer als nach 24 Stunden.

3. Wird einem vorher Wassermann-positiven Kaninchen Quecksilber in die Vene eingespritzt (0,5 ccm und später 1,0 ccm einer 1:1000 mit NaCl-Lösung verdünnten Sublimatlösung), so wird die Wassermann-Probe vorübergehend stark positiv mit Selbsthemmung, dann aber nach drei Tagen schwächer positiv und nach nochmaliger Einspritzung von 1,0 ccm negativ.

4. Wird einem nach Wassermann schwach positiv reagierenden Kaninchen gleichzeitig Leuzin und Quecksilber in die Vene gegeben, so wird und bleibt die Wassermann-Probe negativ.

Man sieht also, daß sowohl eine reine Aminosäure als auch ein reines Lipoid die vorher negative Reaktion im Körper positiv zu machen imstande ist. Wie dieser Vorgang verläuft, ist nicht zu sagen. Wohl aber kann man eine mittelbare Wirkung über den Weg der Körperzellen annehmen, da eine entsprechende Beeinflussung von Serum durch Aminosäure im Reagenzglas ausblieb.

Die Beobachtung von Wassermann über die Einwirkung von Quecksilber auf die Körperzelle können wir bestätigen: Die positive Reaktion, sei es, daß sie durch Aminosäure, sei es, daß sie durch Lipoid positiv wurde, verschwindet. Und ein Stoff, der das Serum positiv macht, kommt bei gleichzeitiger Einwirkung von Quecksilber nicht zur Wirkung. Diese Beobachtungen stehen in vollem Einklang mit der therapeutischen Wirkung des Quecksilbers bei Lues: Schnelles Verschwinden der Wassermann-Probe, aber keine Vernichtung der Spirochäten. Daher Rezidive. Da dies nicht nur für Lipoid, sondern ebenso für Aminosäuren gilt, so dürfen Schlußfolgerungen nicht lediglich für die Lipoiden gezogen werden.

Wenn auch diese Versuche nicht einen unmittelbaren Schluß auf die im positiven Serum vorhandenen Stoffe zu ziehen gestatten, so

waren wir doch vorher bei Untersuchung der Ausflockungen nach Meinicke zu der Ueberzeugung gekommen, daß es sich hierbei, ebenso wie bei der eigentlichen Wassermannschen Probe, um das Zusammenwirken von Lipoiden handelt. Wie H. Schmidt an anderer Stelle (9) ausgeführt hat, konnte bei diesen Untersuchungen Folgendes festgestellt werden:

Die Flockung bei der D.-M.-Probe von Meinicke geht mit einer Bindung von Lipoiden an Globuline einher, wobei die Oberflächenspannung der Mischung von Auszug und Serum etwas ansteigt. Aus den Flocken lassen sich die Lipoiden durch Aetheralkohol wieder gewinnen. Die Lösung dieser Lipoiden besitzt die gleichen flockenden Eigenschaften wie der ursprüngliche Auszug. Der in Aether und Alkohol unlösliche Teil der Flocken besteht aus unlöslich gewordenen Globulinen. Durch gründliches Schütteln mit Kochsalzlösung wird jedoch daraus ein Stoff gewonnen, der dem Lipoidauszug gegenüber in gewisser Hinsicht die Eigenschaft eines Antikörpers besitzt; jedoch war dieser Stoff nur in sehr geringer Menge vorhanden. Eiweißbestandteile scheinen bei der Flockung nur eine sekundäre Rolle zu spielen. Jedenfalls kam bei Mischung der beiden Teillösungen aus den Flocken eine starke Flockung zustande, ohne daß auf dem gewöhnlichen Wege Eiweiß nachzuweisen war.

Bekanntlich können die Auszüge bei der D.-M.-Probe von Meinicke sowie bei der Sachs-Georgi-Probe auch zur Anstellung der Wassermann-Probe verwandt werden. Dies gestattet den Schluß, daß diese Auszüge gemeinschaftliche Bestandteile lipidartiger Natur haben (E. Fraenkel [10]), und daß auch der Wassermann-Probe eine Lipoidbindungsreaktion zugrundeliegt. Bei den oben genannten Untersuchungen handelt es sich im wesentlichen um Auszugslipoiden. Die Serumlipoiden, die nach Sachs (11) mit den Auszugslipoiden reagieren, konnten, solange man die Flocken als Ausgangsstoffe nimmt, nicht getrennt werden. Es bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten, wie weit die aus positiven Seren hergestellten Lipoiden mit den Erscheinungen der Wassermann-Probe und den Ausflockungen zu tun haben.

Die Wassermann-Probe ist eine unspezifische Reaktion in dem Sinne, daß sie nicht unmittelbar mit den Erregern zusammenhängt. Sie wird durch Stoffwechselveränderungen herbeigeführt, die durch die Spirochäte veranlaßt werden. Diese Stoffwechselveränderungen lösen Immunkörperbildung aus. Das Antigen ist sicherlich dabei ein Organlipoid. Der Antikörper also ein Lipoidantikörper. Ob dieser nun wiederum selber ein Lipoid oder ein Eiweiß ist, oder beides sein kann, war Gegenstand unserer früheren Forschungen. Daher eben unser besonderes Interesse für die Wa.R. Durch die Wassermannschen Befunde scheint diese Frage wesentlich geklärt zu sein, wenn eben nicht unsere Aminosäurebefunde nicht doch noch die endgültige Klärung hinausschieben. Schließlich ist aber die Hauptsache, daß es überhaupt Lipoidantikörper gibt und daß sie eine gewaltige Rolle spielen. Welcher Art sie sind, ist demgegenüber von untergeordneter Bedeutung.

Die Luetinreaktion ist etwas ganz anderes. Erstens ist sie unmittelbar spezifisch, zweitens ist sie ein Ausdruck der Zellimmunität. Unsere Aufgabe wird es sein, auch für sie die Lipoidkomponenten ebenso wie die Fettkomponenten festzustellen, was bisher nur durch die Armseligkeit unserer Mittel nicht geschehen konnte.

Die lang umstrittenen Lipoidantikörper stehen jetzt also außer Diskussion. Sie haben nicht nur eine Nebenbedeutung, sondern dieselbe Hauptbedeutung wie die Eiweißantikörper. Es wird Krankheiten geben, wo mehr die Eiweißantikörper führen, andere, wo dies mehr die Lipoidantikörper tun, wieder andere, wo beide von gleicher Bedeutung sind. Und als Dritte im Bunde und ebenfalls völlig gleichwertig kommen die Erreger-Fettantikörper hinzu. Muß man das Dogma von den Eiweißantikörpern unbedingt aufgeben, so ist schon theoretisch nicht einzusehen, was für zwei Erregerpartigene (Eiweiß und Lipoid) gilt, daß das nicht auch für das Dritte (Fett) gelten soll. Tatsächlich ist Deycke und Muchs Tuberkelbazillenfett schon längst der sichere Beweis dafür. Es trifft sich aber gut, daß diese Lehre und ihre Anwendung durch die französischen Arbeiten jetzt ebenfalls außer Diskussion gestellt ist, ebenso wie die Wassermannschen Funde die Lipoidlehre und ihre Anwendung sicherten.

1. B. kl. W. 1921 Nr. 9. — 2. C. rend. Soc. Biol. 1920 H. 21 u. 22. — 3. Beitr. z. chem. Phys. u. Path. 8 1906 S. 238. — 4. Beitr. z. chem. Phys. u. Path. 9 1907 S. 431. — 5. Zschr. f. Immun.-Forsch. 1913 Nr. 16. — 6. Beitr. z. Klin. d. Infekt. Krkh. 3 S. 119. — 7. Beitr. z. Kl. d. Infekt. Krkh. 3 S. 1. — 8. Zschr. f. Immun.-Forsch. 1913 Nr. 16 S. 632. — 9. M. Kl. 1921 im Druck. — 10. M. m. W. 1919 Nr. 37. — 11. Kolloidzsch. 24 1919 S. 113.