Ueber hämolysehemmende Erscheinungen beiluetischen Sera und über die Möglichkeit ihrer Ausnützung für eine Serodiagnostik bei Syphilis.

Von Dr. Methodi Popoff, Dozenten an der Universität in Sofia.

Durch verschiedene im Zusammenhang stehende Beobachtungen wurde ich dazu geführt, die hämolytische Kraft der aktiven, nach WNB-Reaktion positiv reagierenden Sera gegenüber Meerschweinchenblutkörperchen zu prüfen. Es stellte sich heraus, daß fast alle diese Sera hämolyse-hemmend wirkten. Von hier ausgehend, stellte ich Versuche an, um nachzusehen, inwieweit diese Bluteigenschaften für eine Serodiagnostik bei Syphilis verwendbar sind.

Nachfolgend kurz über die bei diesen Untersuchungen angewandte Methodik und über die dabei erzielten Resultate.

Das Menschenserum wird frisch, höchstens zwei Tage alt, angewandt. Bis zu dieser Zeit halten sich die Sera, ohne nennenswerte Abschwächung in ihrem Komplement bzw. Ambozeptorengleich aufzuweisen. Zum Versuch braucht man noch gewaschene Meerschweinchenblutkörperchen in Verdünnung 1 : 5. Von jedem Serum werden die in der Tabelle wiedergegebenen drei Verdünnungen angesetzt.

Nach dem Zufügen des Blutes kommen die Röhrchen in den Thermostaten 37° C, wo sie eine Stunde verbleiben. Nach dieser Zeit (ja viel früher — schon nach 20 bis 30 Minuten) zeigen die normalen Sera eine komplette Hämolyse (negative Sera), dieluetischen Sera dagegen zeigen eine komplette Hemmung (stark positive Sera) oder aber deutliche Hemmung mit einem mehr oder weniger gut ausgeprägten Ansatz zur Hämolyse (schwach positive bzw. zweifelhafte (±) Sera)¹⁾. Nach zwei Stunden werden die Resultate nochmals kontrolliert, denn manche

¹⁾ Die Ablesungsweise ist in der Tabelle wiedergegeben.

Verdünnungen bzw. Mischungen	Serum No. 1	Serum No. 2	Serum No. 3	Serum No. 4	Serum No. 5	Serum No. 6	Kontrolle
1. 0,3 ccm Ser. 0,8 „ NaCl-Lösung 0,1 „ Meerschwbl.	Hemmung	Hämolyse oder beginnende Hämolyse	Hämol.	Hämolyse	Hämolyse	Hämol.	1 ccm NaCl-Lösung + 0,1 Meerschweinchenblutkörperchen. Muß auch nach 24 Stunden keine Spur von Hämolyse zeigen.
2. 0,2 ccm Ser. 0,9 „ NaCl-Lösung 0,1 „ Meerschwbl.	Hemmung	Hemmung	Hämol.	Hämolyse	Hämolyse	Hämol.	
3. 0,1 ccm Ser. 0,9 „ NaCl-Lösung 0,1 „ Meerschwbl.	Hemmung	Hemmung	Hemmung	Hemmung mit beginn. Hämolyse. Die Flüssigkeit durchsichtig gew.	Hämolyse mit sehr schwacher Hemmung	Hämol.	
Resultat	++++	+++	++	+	±	—	

negativen Sera zeigen nach der Herausnahme aus dem Thermostaten noch eine vorübergehende schwache Trübung, welche nach einer gewissen Zeit aufgehoben wird. Bleibt die Trübung bestehen, so ist das Serum schwach positiv, oder bei einer sehr leichten Trübung ist es zweifelhaft (±). Solche Sera, die schwach positiven und die zweifelhaften, müssen nach ein bis zwei Tagen nachuntersucht werden.¹⁾

Nach der hier angegebenen Methode habe ich über 600 Sera untersucht und die dabei erzielten Resultate mit dem Ausfall der WNB-Reaktion verglichen. Allgemein ausgerechnet bekam ich eine Differenz mit den Resultaten der WNB-Reaktion von etwa 25 %. Die übrigen 75 % stimmten mit dieser Reaktion überein. In einigen Versuchsreihen erzielte ich manchmal auch viel höhere mit der WNB-Reaktion übereinstimmende Werte, so z. B. bei einer Untersuchung von 20 frischen Sera stimmten alle 20, also 100 %, überein; bei einer anderen Untersuchung von 21 Sera war eine Uebereinstimmung von 91 % zu verzeichnen (zwei Sera gaben abweichende Reaktion); bei einem dritten Fall, wo 25 Sera untersucht wurden, waren drei abweichend, 12 %; bei einem anderen Fall wichen von 20 Sera zwei von den Resultaten der WNB-Reaktion ab etc.

Wie sind die hier mitgeteilten Resultate zu erklären?

Für das Zustandekommen einer Hämolyse sind zwei Komponenten notwendig: erstens eine die betreffenden Blutkörperchen sensibilisierende Komponente, der Ambozeptor, und zweitens eine die endgültige Hämolyse hervorrufende Komponente, das Komplement. Diese zwei Komponenten finden sich mit einer ziemlichen Konstanz nicht nur im Blute von Normalmenschen, sondern auch solcher an Tuberkulose, Typhus, Pneumonie etc. Erkrankten.²⁾ So fand ich z. B. bei Untersuchung des Blutes von 108 gesunden Menschen nur zwei Sera, welche einen teilweisen Mangel an Komplement aufwiesen und dadurch die Hämolyse der Meerschweinchenblutkörperchen³⁾ schwach hemmten. Alle übrigen Sera zeigten schon nach 15–45 Minuten eine komplette Hämolyse (nur bei sechs Sera war die Flüssigkeit nicht kristalldurchsichtig lackfarben). Die Untersuchung des Blutes ein und derselben Person in verschiedenen Stunden des Tages bzw. der Nacht zeigte ebenfalls keine besondere Schwankung in der hämolytischen Kraft des Serums.⁴⁾ Im ganzen habe ich (diese letzten Fälle mitgerechnet) 161 Blutuntersuchungen an gesunden Menschen gemacht mit den gleichen, oben angegebenen Resultaten, d. i. das Eintreten einer kompletten Hämolyse.

Bei einem Luetikerserum finden wir, wie die nach dieser Richtung angestellten Versuche zeigen, die folgenden Verhältnisse vor. Im Blut eines Luetikers ist der Ambozeptor unverändert vorhanden, nicht so steht es aber mit dem Komplementgehalt. Das stark positiv reagierende Serum weist kein Komplement auf. Mit dem Fehlen dieser für das Zustandekommen der Hämolyse unentbehrlichen Komponente bleibt auch die Hämolyse aus. Wie ist dieser Komplementmangel im Serum eines Luetikers zu erklären? Infolge der Infektion

¹⁾ Für eine rasche Orientierung ist sehr die in der Tabelle unter „3“ wiedergegebene Versuchsanordnung (Serummenge 0,1 ccm) zu empfehlen. Fällt dabei der Versuch negativ aus (d. h. zeigt das Serum eine komplette Hämolyse), so ist eine weitere Nachprüfung desselben nicht erforderlich. Bei Sera dagegen, welche eine komplette Hemmung oder Hemmung mit Neigung zur Lösung zeigen, ist es notwendig, eine Titrierung nach der in der Tabelle angegebenen Weise vorzunehmen.

²⁾ Diese Behauptung stützt sich auf Literaturangaben und auf eigene an 4 Tuberkulose, 4 Typhus- und 2 Pneumoniekranken angestellte Untersuchungen. — ³⁾ 0,1 ccm Menschenserum, 0,1 ccm Meerschweinchenblutkörperchen in Verdünnung 1 : 5, 1 ccm physiologische Kochsalzlösung; 1 Stunde im Therm. 37° C.

⁴⁾ Herrn P. das Blut 35 mal untersucht; Herrn J. das Blut 15 mal untersucht; das Blut von 5 anderen Herren je 2 bzw. 3 mal untersucht.

kommt es bei Lues, wie schon von verschiedener Seite hervor-gehoben worden ist, zu einer Abspaltung von Lipoiden oder lipoidähnlichen Stoffen, die ins Blut übergehen. Wie die Untersuchungen von Sakaye Okubo u. a. zeigen, haben die Lipoiden eine starke Affinität zu den als „Komplement“ zusammengefaßten Verbindungen. Die Lipoiden bleiben demnach im Blute nicht frei, sondern gehen mit dem Komplement Verbindungen ein. Da die Menge dieser abgespaltenen Lipoiden im akuten Stadium der Krankheit größer ist, so wird in floriden Luesfällen fast das ganze Komplement von den Lipoidstoffen gebunden: das Serum reagiert stark positiv (komplette Hemmung). In älteren Stadien von Lues und in Fällen, wo die Krankheit infolge Behandlung etc. an Intensität nachgelassen hat, nimmt auch die Menge der abgespaltenen Lipoiden ab, es bleibt demnach noch ein Teil vom Komplement frei, das die Meerschweinchenblutkörperchen teilweise hämolysiert. Das Serum reagiert mehr oder weniger schwach positiv.

Diese Erklärung findet eine Stütze auch in den Befunden von Jacobaeus und Backmann, nach welchen der Komplementgehalt bei behandelter und symptomtreier Syphilis größer ist als bei floriden Fällen.

Zum Schluß möchte ich darauf hinweisen, daß eine exakte Nachprüfung der hier mitgeteilten Beobachtungen über die hämolysehemmenden Eigenschaften der Luessera und über die Möglichkeit ihrer diagnostischen Verwertung nur an klinisch als Lues feststehendem Material vorgenommen werden darf. Die vergleichende Nachprüfung mit dem Ausfall der WNB-Reaktion allein (Wossidlo¹⁾) hat bei 21 Fällen in 66% von je drei Instituten differente Resultate erhalten) würde kaum ausreichend und beweisend sein.

¹⁾ Berliner medizinische Gesellschaft, 15. Juni 1910.