Aus der serologischen Abteilung der Poliklinik für Hautkrankheiten von Prof. Dr. Max Joseph und Dr. Conrad Siebert, Berlin.

Über die Brauchbarkeit von Rinderherzextrakten mit Cholesterinzusatz bei der Wassermannschen Reaktion.

Von

Rudolf Bottler.

Bei der Wassermannschen Reaktion spielte von Anfang an die Frage, welche Extrakte die wirksamsten Antigene bildeten, eine große Rolle. Seit Wassermanns Entdeckung sind bis auf den heutigen Tag die verschiedensten Extraktarten angegeben worden, ohne eine Einigung in dieser Sache herbeiführen zu können. Vor allem erregte von jeher die Frage einen lebhaften Streit, ob Extrakte ausluetischem Material oder aus normalen Organen hergestellt, die wirksamsten seien. Die wäßrigen Extrakte ausluetischem Material, wie sie Wassermann ursprünglich vorgeschrieben hatte, wurden wegen Inkonstanz und wegen ihrer schlechten Haltbarkeit bald durch alkoholische ersetzt. Weiterhin wurden jetzt auf Grund der Forschungen von Wassermann, Levaditi, Landsteiner, Michaelis u. a. erfolgreiche Versuche unternommen, Extrakte aus normalen Organen, besonders aus Tierherzen zu gewinnen. Wäßrige Extrakte dieser Organe gaben wenig zuverlässige Resultate, während alkoholische ganz brauchbar, aber denen ausluetischen Organen doch nicht ganz ebenbürtig waren. Die alkoholischen Normal-extrakte wurden daher von einer Anzahl von Autoren abgelehnt und höchstens als ein Notbehelf anerkannt.

Erst in allerneuester Zeit haben die Untersuchungen Thomsens, die von Lange¹⁾ bestätigt und erweitert wurden, den Beweis erbracht, daß die frühere Ansicht eine irrite war.

¹⁾ Archiv f. Dermat. u. Syphilis Bd. III. p. 283.

Thomsen wies nach, daß man die besten Resultate, die denen mit luetischem Extrakte zum mindesten vollständig gleichwertig waren, mit Normalherzextrakten erhielt, wenn man höhere Extrakt Dosen einführte, als sie eigentlich nach dem sogenannten Eigenhemmungsphänomen zulässig waren. Diese hohen Extrakt Dosen geben, trotzdem sie in der doppelten Versuchsdosis Eigenhemmung zeigen, dennoch richtige Resultate, wenn diese Eigenhemmung des Extraktes einfach durch einen entsprechenden Komplementüberschuß kompensiert wird.

Lange stellte dann weiter fest, daß diese Komplementtitrierung praktisch überflüssig ist, und daß man bei Verwendung von Meer-schweinchenserum (1 : 10) und Normalherzextrakt in der konstanten Dosis von 0.2 ungeachtet auch einer eventuellen geringen Eigenhemmung in der wirklichen Gebrauchsdosis immer sichere Resultate erhält. Auch in unserem Laboratorium konnten wir diese Tatsache bei der Untersuchung von über 1000 Seren bestätigen. Dieser prinzipielle Unterschied gegenüber der früheren Methode, bei der die höchstzulässige Antigendose die halbe unterhemmende Dose war, gibt uns einen Extrakt an die Hand, der praktisch als konstant zu betrachten ist, und der den Extrakten aus luetischem Material mindestens gleichkommt.

H. Sachs¹⁾ hat schon vor geraumer Zeit den Versuch gemacht, Normalextrakte durch Zusatz von Cholesterin zu verbessern, d. h. noch wirksamer zu machen. Er zeigte einerseits, daß durch den von ihm vorgeschlagenen Cholesterinzusatz Extrakte aus normalen Rinderherzen eine noch bessere Wirksamkeit entfalteten und andererseits, daß dieser Cholesterinextrakt die Möglichkeit gewährt, beliebige Mengen eines äußerst wirksamen Extraktes von immer konstanter Zusammensetzung herzustellen, wodurch sich vielleicht viele Differenzen in den Untersuchungsergebnissen bei verschiedenen Untersuchern, die ja von den Praktikern so oft gerügt werden, vermeiden lassen. Untersuchungen mit Sachsens neuem Antigen sind auch von James Mc. Intosh und Fildes²⁾ angestellt worden und führten zu höchst befriedigenden Resultaten.

In unserem Laboratorium haben wir nun eine große Anzahl von Seren mit Rinderherzextrakt + Cholesterin neben der bei uns sonst üblichen Methode mit reinem Rinderherzextrakt untersucht. Der Rinderherzextrakt wurde im Verhältnis von 1 Teil Rinderherz und 9 Teile absolutem Alkohol hergestellt. Das geschabte Rinderherz wurde 24 Stunden bei Zimmertemperatur digeriert und dann abfiltriert. Für die Cholesterinversuche wurde zu diesem Rinderherzextrakt Cholesterin im Verhältnis von 1 : 2000 zugefügt.

Neben der gewöhnlichen Wassermannschen Methode kamen die Sternsche und die Wechselmannsche Modifikation als Ergänzungsreaktionen zur Anwendung. Außerdem wurde neuerdings bei den meisten Versuchen die Wassermannsche Reaktion auch noch mit aktiven Seren angestellt, eine früher stark angefeindete, neuerdings aber empfohlene Methode. Derartige Ergänzungsreaktionen halten wir für unerlässlich, da sie uns in zweifelhaften Fällen wichtige Aufschlüsse gegeben haben. Wir behalten uns noch vor, über unsere weit-

¹⁾ Berl. Klin. Wochenschrift 1911. Nr. 46. p. 2066.

²⁾ Zeitschr. für Chemotherapie Bd. I. p. 79.

gehenden Erfahrungen in bezug auf diese Ergänzungsreaktionen ausführlicheres zu publizieren.

Es wurden nun von uns im ganzen 1040 Sera mit Cholesterinextrakt untersucht, 139 Sera, die keine Luesanamnese hatten, reagierten vollständig konform negativ. 718 Sera waren mit der gewöhnlichen Wassermannschen Reaktion übereinstimmend positiv, wie auch die Intensität der Reaktion die gleiche war. 87 Syphilitiker-Sera waren übereinstimmend negativ. Bei 39 Fällen fanden sich nun gewisse Abweichungen. Zunächst hatten wir eine Gruppe von Seren, die nach der gewöhnlichen Reaktion schwach oder nur angedeutet positiv waren, die aber bei Cholesterinextrakt eine komplette Hemmung zeigten. Bei diesen Seren zeigte sich ohne Frage eine Überlegenheit der Cholesterinextrakte in bezug auf Intensität der Reaktion. Hervorzuheben ist, daß es sich bei 35 Patienten um ältere, latente Luesfälle, und nur bei 4 Fällen um Lues im Frühstadium handelte. Bei 52 Seren fanden wir aber einen ganz eklatanten Unterschied. Dieselben reagierten nach der gewöhnlichen Methode glatt negativ, während sie mit Cholesterinextrakt ausgesprochen positiv waren. 47 Fälle hatten eine sichere Luesanamnese. In 39 Fällen wurde die positive Reaktion auch durch die Ergänzungsreaktionen bestätigt, während in den restierenden 8 Fällen der Beweis für das Vorhandensein der Lues in der Anamnese gegeben war. Es bleiben nun noch 5 Fälle, bei denen weder die Ergänzungsreaktionen, noch die Anamnesen einen bestimmten Anhaltspunkt für eine vorhandene oder überstandene Lues boten. Es handelte sich bei diesen 5 Fällen 1. um einen Patienten mit Gonorrhoe, 2. um eine Patientin, bei deren Ehemann die Wassermannsche Reaktion positiv ausgefallen war, 3. um eine Frau mit Irido cyclitis, die 2 Aborte hatte, 4. um einen Fall von Stomatitis aphthosa, sowie 5. um einen Fall, bei dem Verdacht auf Tabes vorlag.

Bei Fall 2, 3 und 5 könnte man ev. den Verdacht haben, daß es sich um eine Lues handelte; die anderen Fälle boten überhaupt keine Anhaltspunkte. Es erhebt sich nun die Frage, ob diese Beobachtungen die Zuverlässigkeit der Reaktion beeinträchtigen. Wir müssen hervorheben, daß es natürlich sehr schwierig ist, sich hierüber endgültig zu äußern, da es ja bekannt ist, daß wir mit absoluter Sicherheit bei keinem Patienten, auch bei negativer Anamnese, Lues ausschließen können. Wir können uns aber trotzdem nicht der Vermutung entziehen, daß hier, ebenso wie vielleicht bei den andern 5 Fällen, bei denen wir auch mittels der Ergänzungsreaktionen keine Spur der Luesreagine nachweisen konnten, die Reaktion zu empfindlich gewesen ist, so daß wir vielleicht in diesen Fällen quantitativ so geringfügige Veränderungen in der Serumzusammensetzung

eruiert haben, die am Ende für Lues nicht mehr charakteristisch oder falls doch eine Lues überstanden war, für den Patienten ohne Bedeutung gewesen sind.

Wir glauben uns zu diesem Schlusse berechtigt, weil wir nach unseren ausgedehnten Erfahrungen der Überzeugung sind, daß wir mittelst der Ergebnisse der Ergänzungsreaktionen schon hart an der Grenze sind, an der die Reaktion noch ein Charakteristikum für Lues ist. Die Cholesterinreaktion scheint in einzelnen Fällen noch hierüber hinauszugehen.¹⁾ Fälle, in denen die Wassermannsche Reaktion oder die Ergänzungsreaktion allein positiv waren, bei negativer Cholesterinreaktion, haben wir nicht gefunden.

Ziehen wir nun die praktischen Konsequenzen aus diesen Untersuchungen, so finden wir zunächst, daß in den Fällen, die mit gewöhnlichem Extrakt zweifelhaft reagierten, durch Cholesterinextrakt die Diagnose gesichert wurde, was einen ganz beträchtlichen Vorteil bedeutet. Weiter sehen wir, daß bei 47 Fällen, die eine sichere Luesanamnese haben, aber nach der gewöhnlichen Wassermannschen Untersuchungsmethode negativ reagieren, sämtliche mit Cholesterin-Rinderherzextrakt positive Reaktion aufwiesen, was bei einer Untersuchungszahl von 1040 Seren eine beträchtliche Verfeinerung bedeuten würde.

Etwas gegen die Zuverlässigkeit der so ausgeführten Reaktionen sprechen allerdings 5 Fälle, über die wir aber schon gesprochen haben, bei denen einerseits Luesanamnese fehlte, andererseits die verfeinerten Ergänzungsreaktionen die Lues auch nicht bestätigten. Die Cholesterinextrakte geben also ohne Frage in einer großen Anzahl von Fällen ein feineres Resultat; es kommen jedoch auch Fälle vor, wo die Resultate vielleicht schon scharf an der Grenze der Zuverlässigkeit liegen. Bei sicherer Luesanamnese kann es für den Patienten nur von Vorteil sein, wenn wir von der positiven Cholesterinextraktreaktion Notiz nehmen und dieselbe eventuell unserem therapeutischen Handeln als Maßstab dienen lassen. Jedenfalls ist es für den Patienten ein beruhigendes Gefühl, wenn auch die feiner als die gewöhnlichen Untersuchungsmethoden arbeitenden Reaktionen negativ sind. Handelt es sich allerdings darum, allein

¹⁾ Wir haben aus diesen Gründen auch darauf verzichtet, die Ergänzungsreaktionen mit Cholesterinextrakten anzustellen, die höchstwahrscheinlich noch mehr positive Resultate gezeitigt haben.

aus der Cholesterinreaktion eine Diagnose auf Lues zu stellen, so wird doch die äußerste Vorsicht dabei am Platze sein. Wir stellen uns praktisch bei der Frage auf den Standpunkt, daß die Cholesterinextrakte einen bedeutenden Wert als Ergänzungsreaktion haben. Ob man in jedem Falle aber eine sichere Diagnose auf die Reaktion mit Cholesterin-Rinderherzextrakt allein aufbauen kann, wollen wir dahin gestellt lassen. Wir dürfen uns hier nicht ganz und gar auf das Reagenzglas verlassen, sondern müssen unter Berücksichtigung des durch die Positivität der Reaktion gegebenen Verdachtes auch die klinischen Momente in Betracht ziehen.

Zum Schlusse wollen wir noch, was ganz interessant ist, einen Blick auf die Anamnesen der luetischen Fälle werfen, die uns eine solche unterschiedliche Reaktion gezeigt haben (Rinderherzextrakt negativ, Cholesterin-Rinderherzextrakt positiv). Es handelt sich hier einmal um Fälle mit einer alten, latenten Lues, und zwar in 35 Fällen. Dann fiel weiter auf die Zahl der ganz frischen Fälle (7) mit Primäraffekt, bei denen die Reaktion positiv ausfiel. Sie tritt also früher auf, als bei den gewöhnlichen Rinderherzextrakten, was fraglos eine gewisse praktische Bedeutung hat. Bei Fällen mit manifester Sekundär- und Tertiärlues waren Differenzen nur in 4 Fällen zu verzeichnen. Wir wollen hier auch nochmals auf die schon oben angeführte Tatsache verweisen, daß die Sera, die nach Wassermann schwach positiv und mit Cholesterinextrakt stark positiv reagierten, in der weitaus größten Zahl (von 35 Fällen 31 Fälle) von älterem latenten Luetikern stammten.

Zusammenfassung.

Normale alkoholische Rinderherzextrakte mit Zusatz von Cholesterin geben bei der Wassermannschen Reaktion häufig feinere Resultate als Rinderherzextrakte allein. Wir haben allerdings den Verdacht, daß die Extrakte vielleicht hin und wieder etwas zu feine Ausschläge geben könnten und empfehlen daher ihre Anwendung nur neben den gewöhnlichen

Rinderherzextrakten, wobei sie unter Berücksichtigung der klinischen Verhältnisse eine äußerst wertvolle Ergänzungsreaktion bilden. Besonders wertvoll sind die Cholesterinextrakte bei beginnender und bei latenter Lues.