Aus der Serodiagnostischen Untersuchungsstation der
Dermatologischen Universitätsklinik in Prag.
(Direktor: Prof. Dr. Kreibich.)

Auswertung des Antigen-Extraktes.

Von Dr. Hugo Hecht, Assistenten der Klinik.

Anlaß zu vorliegendem Aufsatz gab vor allem eine Arbeit von Hoehne und Kalb¹⁾, die in ihren Schlußsätzen zu einer von der Ansicht des Autors verschiedenen Meinung über den klinischen Wert einer Modifikation der Wassermannschen Reaktion kamen; die Ursache ist wohl in der Verschiedenheit der Extraktdosis zu erblicken. Dann aber auch die oft erwähnte Tatsache, daß verschiedene Serologen bei der Untersuchung desselben Serums manchmal zu ganz entgegengesetzten Resultaten gelangen [Freudenberg²⁾], was natürlich den Wert der Serodiagnose bei Syphilis bedeutend beeinträchtigt. Nun

¹⁾ Archiv für Dermatologie und Syphilis, Bd. 104, H. 3.

²⁾ Berliner klinische Wochenschrift 1910, No. 26.

scheint weniger die Methode als die Wertigkeit des als Antigen gebrauchten Extraktes den Hauptgrund für dieses Mißverhältnis zu bieten.

Meistens wird die Wirksamkeit eines Extraktes in einem Vorversuche geprüft, und wenn — nach Wassermann — 0,1 cem davon mit 0,1 cem luetischen Serums völlige Hemmung gibt, während Normalsera negativ reagieren, dann wird der Extrakt für brauchbar erklärt. Diese Auswertung mag zu einer Zeit genügt haben, wo man noch an der Spezifität der Wassermannschen Reaktion festhielt. Heute ist aber sichergestellt, daß es sich bei der Seroreaktion um noch nicht völlig geklärte Prozesse biologisch-physikalischer Natur (Präzipitationsvorgänge?) zwischen Lipoiden handelt. Man hat bei zahlreichen anderen, nichtluetischen Erkrankungen positive Seroreaktion konstatiert, sodaß die Ansicht von der Spezifität fallen gelassen werden mußte; und damit hatte auch der luetische Extrakt seine Hauptstütze verloren. Wenn trotzdem noch von bedeutenden Serologen (z. B. Bruck) mit der Motivierung, daß es dabei außer der nichtspezifischen, wirksamen Komponente eine spezifische gibt, die praktisch allerdings nicht in Frage komme, an dem luetischen Extrakt festgehalten wird, so ist dies mehr oder minder als ein Zugeständnis an die Idee der Spezifität, die ja die Ursache der Entdeckung war, zu betrachten. Die klinische Erfahrung aber hat gezeigt, daß die Seroreaktion trotz mangelnder Spezifität praktisch brauchbar ist, allerdings nur innerhalb gewisser Grenzen.

Wenn man steigende Dosen eines Extraktes auf ihre Wirksamkeit bei der Seroreaktion der Syphilis prüft, dann zeigt es sich, daß ganz geringe Mengen überhaupt nicht, auch nicht bei florider Lues hemmen. Mit steigenden Mengen tritt bei Luetikern immer häufiger Hemmung auf, es reagieren auch Latentluetische positiv. Bei Vermehrung der Mengen bemerkt man dann, daß auch andere, nichtluetische Kranke Hemmung zeigen; geht man noch weiter, hemmen auch Gesunde, und schließlich gelangt man zu einer Dosis, die allein das ganze zugesetzte Komplement bindet. Es ist ohne weiteres klar, daß zur Diagnose der Syphilis nur jene Dosis verwendet werden darf, die nur bei Luetikern hemmt. Oder mit anderen Worten: Die Wassermannsche Reaktion ist nur in einer bestimmten Reaktionsbreite des Extraktes für Syphilis spezifisch.

Die Wirkungsweise eines Extraktes läßt sich sehr gut graphisch darstellen:

Man sieht an dem hier angeführten Beispiele, daß die klinisch-spezifische Dosis zwischen 0,1 und 0,4 liegt; überschreitet man diese Grenze nach oben, dann wird die Zahl und die Intensität der Hemmungen steigen. Diese Besserung der Wirksamkeit kann aber nur auf Kosten der Verlässlichkeit vor sich gehen, denn man wird bei gewissen Krankheiten nichtluetischer Natur hier und da positive Reaktion bekommen, während Gesunde auch bei diesen Dosen nie hemmen. Man darf also zur Kontrolle der Spezifität nie Sera völlig Gesunder, sondern anderweitig Erkrankter verwenden. Je geringer die Dosis ist, desto sicherer wird die Reaktion bezüglich der unspezifischen Hemmungen; doch verliert man dabei wiederum im Hinblick auf die Empfindlichkeit, da dann schwache Hemmungen nicht genügend ausgeprägt sind.

Ein guter Extrakt darf nicht selbst hemmen, muß empfindlich und klinisch spezifisch für Lues sein. Die Auswertung setzt sich demnach aus folgenden Prozeduren zusammen:

1. Bestimmung der Eigenhemmung.

Steigende Mengen des Extraktes werden mit der sonst zur Seroreaktion verwendeten Komplementdosis auf eine Stunde in den Thermostaten gebracht, dann Anbozeptor und Hammelblut hinzugefügt. Als Versuchsdosis soll höchstens die Hälfte derjenigen gebraucht werden, die deutlich Eigenhemmung zeigt. In dem oben angeführten Beispiele beginnt bei 1,6 cem Hemmung einzutreten; die höchstzulässige Dosis wäre also 0,8 cem.

2. Bestimmung der Empfindlichkeit.

Es kommt bei der Serodiagnose der Syphilis nicht so sehr darauf an, bei sicher Luetischen eine Hemmung zu erhalten, als bei zweifelhaften Fällen für oder gegen Lues zu entscheiden.

Komplette Hemmungen sind bei allen Extrakten ziemlich gleich, was aber besondere Aufmerksamkeit erfordert, das sind die sog. „schwachen Hemmungen“. Eine solche kann einem Untersucher, der nicht mit einem empfindlichen Extrakt arbeitet, sehr leicht entgehen. Deshalb soll zur Auswertung nicht, wie man so häufig liest, das Serum eines sicher Luetischen mit ausgesprochen starker Hemmung, sondern eines mit schwacher Reaktion genommen werden.

Man verwendet Sera mit schwach positiver Reaktion, also Latentluetische, Luetiker am Ende der Schmierkur, Sklerosen in der vierten bis fünften Woche — kurz Sera, die eine geringe Menge komplementbindender Stoffe besitzen. Nach der sonst gebräuchlichen Methode untersucht man diese Sera mit verschiedenen Extrakt Dosen, von ganz geringen Mengen hinauf bis zur höchstzulässigen Dosis; in dem von uns gewählten Beispiele demnach von 0,05 cem aufsteigend bis 0,8 cem. Als Versuchsdosis wählt man diejenige, bei der die oben erwähnten, sonst nur schwach hemmenden Sera noch sehr deutliche Hemmung zeigen, in unserem Falle 0,3 bis 0,4 cem. Dann geht man zur

3. Bestimmung der Spezifität

über. Es ist ganz klar, daß man hierzu nicht bloß Sera von Gesunden verwenden darf, sondern solcher Kranker, die nach unserer Erfahrung manchmal positiv reagieren können. Daß es sich hierbei nicht um denselben biologischen Prozeß wie beim Luetiker handelt, sondern um einen Vorgang, der nur in seinem Endeffekt der Komplementbindung bei Syphilis gleicht, wurde schon an anderer Stelle erörtert.¹⁾ Bei vielen Allgemeinerkrankungen ist die Menge der eigenhemmenden Stoffe im Serum so vermehrt, daß ein Teil des Komplementes gebunden wird; setzt man nun einen Extrakt hinzu, der ja auch eine gewisse Eigenhemmung besitzt, dann kann durch Summierung dieser beiden Eigenhemmungen das ganze Komplement gebunden, also eine positive Seroreaktion hervorgerufen werden. So können die positiven Reaktionen bei Psoriasis (Gjorgievic und Saonik)²⁾, zum Teil auch bei Leichensia (Luksch)³⁾ gedeutet werden. Man nimmt also zur Bestimmung der Spezifität Sera von Tuberkulösen, Lupus vulgaris, Pneumonien, Psoriasis, Ekzema universale und prüft deren Verhalten gegenüber der auszuwertenden Extrakt Dosis, in dem gewählten Beispiele also mit 0,3 bis 0,4 cem Extrakt aufsteigend bis zu 0,6 bis 0,8 cem. Als endgültige Versuchsdosis wählt man 0,4 cem, wenn 0,8 cem keine Hemmung erzielte. Ist dies aber der Fall gewesen, dann wählt man die Versuchsdosis entsprechend geringer.

Es kann hier und da vorkommen, daß ein Extrakt zur Serodiagnose nicht verwendet werden kann, weil sich ein Kompromiß zwischen Empfindlichkeit und Spezifität nicht herstellen läßt. Meistens aber gelingt dies ohne weiteres, und man kommt dann zur Erfahrung, daß ein Unterschied zwischen luetischen und normalen Extrakten nicht besteht, wenn sie sorgfältig ausgewertet sind. Schließlich kommt es ganz auf das Material an, an dem man die Untersuchungen anstellt. Bei diagnostischen Fällen hat man unbedingt mit der „spezifischen“ Versuchsdosis zu arbeiten; handelt es sich aber bei einem sicher Luetischen dann, z. B. nach der Behandlung Spuren von Hemmung festzustellen, dann kann man ganz gut die Versuchsdosis ein wenig nach oben hin überschreiten. Hauptbedingung ist es, bei der Auswertung stets dieselbe Technik, besonders aber dieselbe Komplementmenge zu benutzen wie beim Versuche selbst. Deshalb ist es nicht tunlich, Extrakte zu benutzen, die anderwärts ausgewertet werden, außer es ist die Technik dabei angegeben (wie bei dem käuflichen Extrakt von Kirstein).

Der hier angegebene Vorgang der Auswertung eines Extraktes zur Serodiagnose der Syphilis ist zwar nicht so einfach wie die früher so oft gebräuchliche Titrierung an einigen luetischen und normalen Sera. Da aber die Bestimmung der

klinisch spezifischen Dosis das Wichtigste an der Wassermannschen Reaktion ist, so muß man sich wohl schon diese Mühe

geben. Gilt es doch, eine theoretisch noch ziemlich unklare biologische Reaktion in den Dienst der klinischen Diagnose zu stellen.

Zusammenfassung: Um zur Serodiagnose der Syphilis mittels der Wassermannschen Reaktion einen brauchbaren Extrakt zu erhalten, ist die sorgsamste Auswertung unbedingt erforderlich. Durch Bestimmung der Eigenhemmung, der Empfindlichkeit und klinischen Spezifität ist es möglich, diejenige Dosis festzustellen, welche bloß bei Lues positive Reaktion gibt, mithin einen beträchtlichen Teil von Fehl-diagnosen ausschaltet.

¹⁾ Zum Wesen der Antikörper bei Syphilis. Zeitschrift für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie, Bd. 3, H. 4. — ²⁾ Wiener klinische Wochenschrift 1910. — ³⁾ Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft, April 1910.