

Deutsche Medizinische Wochenschrift

Begründet von Dr. Paul Börner

HERAUSGEBER:

Geh. San.-Rat Prof. Dr. Schwalbe

Berlin-Charlottenburg, Schlüterstraße 53

VERLAG:

GEORG THIEME/LEIPZIG

Antonstraße 15

Nummer 37

Donnerstag, den 15. September 1921

47. Jahrgang

Aus der Wissenschaftlichen Abteilung des Institutes für experimentelle Krebsforschung in Heidelberg.

Ueber das biologische Verhalten der beim serologischen Luesnachweis entstehenden Flocken.

Von Prof. H. Sachs und Dr. H. Sahlmann.

Durch die neueren Ausflockungsmethoden zum serologischen Luesnachweis ist, abgesehen von der praktischen Bedeutung, die diesen Verfahren zukommt, die Möglichkeit eröffnet worden, in die Vorgänge, die sich bei den der Serodiagnostik der Syphilis zugrundeliegenden biologischen Reaktionen abspielen, etwas tiefer einzudringen. Die Tatsache, daß es gelingt, dem Zusammenwirken von Organextrakt und syphilitischem Blutserum mit hinreichender Regelmäßigkeit einen sichtbaren Ausdruck zu verleihen, zeigt zunächst, daß auch bei der Serodiagnostik der Syphilis grundsätzlich die beiden Formen des Nachweises (Komplementbindung und Flockung) bestehen, die wir bei den Antigen-Antikörperreaktionen zu sehen gewohnt sind. Auch das Ergebnis der Ausflockungsmethoden spricht daher an und für sich im Sinne der zahlreichen Analogien, die uns zwischen Wa.R. und spezifischer Komplementbindung bekannt waren. Die Frage, ob es sich bei der durch die syphilitische Infektion bedingten Blutveränderung um Antikörperwirkung oder um den direkten Ausdruck eines Krankheitssymptoms handelt, ist daher durch die Auffindung der Ausflockungsmethoden keineswegs in dem einen oder dem anderen Sinne einer zwingenden Entscheidung näher gerückt.

Wenn auch die ursprüngliche Auffassung der Wa.R. als Verfahren zum Nachweis ätiologisch-spezifischer Antikörper heute wohl kaum mehr Geltung beanspruchen kann, so sind doch Vorstellungen, die in der Reaktionsfähigkeit des Syphilitikerserums eine Funktion von Antikörpern gegen Gewebszerfallsprodukte des erkrankten Organismus erblicken, nicht von vornherein abzulehnen. Freilich läßt der gänzliche Mangel an Spezifität bei den als „Antigen“ fungierenden Organextrakten, ihre, wenn auch nur beschränkte, Ersetzbarkeit durch Gemische von chemisch isolierten Lipoidsubstanzen, sowie die ausgesprochene Abhängigkeit von physikalischen Momenten vom Standpunkt der Antikörpertheorie aus in vieler Hinsicht unbefriedigt, und auch das oft rasche Verschwinden der Wa.R. im Verlaufe der antisiphilitischen Behandlung ist ein Vorgang, den wir bei den Antikörperreaktionen im allgemeinen wohl nicht in diesem Grade zu sehen gewohnt sind. Es ist daher verständlich, wenn man sich bemüht hat, die syphilitische Blutveränderung im Sinne eines Erkrankungssymptoms zu deuten. Wie der eine von uns (Sachs) wiederholt ausgeführt hat, kann man sich (vgl. hierzu auch Bruck und Stern) vorstellen, daß unter dem Einfluß der syphilitischen Infektion eine charakteristische Veränderung des Lipidstoffwechsels stattfindet, sodaß im Blute eine besondere Zusammensetzung oder ein besonderes relatives Verhältnis von Lipoidstoffen oder Lipoidweißverbindungen entsteht, die zusammen mit den Extrakten zur antikomplementären Wirkung führen. Die Veränderung des Lipoidspiegels kann dabei entweder durch die Spirochäten selbst oder durch Produkte der syphilitisch erkrankten Zelle bedingt sein.

Andererseits ist aber nicht zu verkennen, daß, wie schon erwähnt, ein weitgehender formaler Parallelismus zwischen serologischem Luesnachweis und Antikörperreaktionen besteht, und so haben auch die Antikörpertheorien in der erörterten modifizierten Form immer von neuem wieder Anhänger gefunden. Erinnert sei an die schon früher von Weil und Braun vertretene Auffassung, daß es sich bei der Wa.R. um den Nachweis von Autoantikörpern gegen Gewebszerfallsprodukte handelt, an die von Citron vertretene Vorstellung, daß „Toxolipide“ das Entstehen der Blutveränderung bei Syphilis bedingen, an die wieder verlassene Ansicht Brucks, daß Eiweißlipoidverbindungen zur Antikörperbildung führen. Zweifellos kann man kaum von einem einfachen Gewebszerfall sprechen, da ja bei anderen Krankheitsprozessen (andere Infektionskrankheiten, Geschwülste), die gleichfalls mit einer Gewebeeinschmelzung einhergehen, die Wa.R. negativ ist. Man muß daher wohl, wenn man überhaupt an eine Autoantikörperbildung denkt, einen ganz besonderen, durch den syphilitischen Infekt bedingten Gewebszerfall als auslösende Ursache annehmen, und in diesem Sinne hat jüngst A. v. Wassermann die

Auffassung vertreten, daß „die Wa.R. auf einem echten Ambozeptor für Lipoidе beruht“.

Für das nicht nur theoretisch, sondern auch in seinen praktischen Konsequenzen wichtige Problem, ob es sich beim serologischen Luesnachweis um Antikörperwirkung oder um den Ausdruck eines Erkrankungssymptoms handelt, ist nun die besonders in letzter Zeit vielfach untersuchte Natur des bei den Ausflockungsreaktionen entstehenden Niederschlags von einer gewissen Bedeutung. Es handelt sich dabei im wesentlichen um die Frage, ob der Niederschlag nur aus Serum- oder Extraktbestandteilen besteht, oder ob er ein Produkt beider Reaktionskomponenten darstellt. Mit der Antikörpertheorie wäre es zweifellos vereinbar, wenn auch nicht für sie entscheidend, wenn das letztere der Fall wäre. Tatsächlich hat v. Wassermann (1) über Versuche berichtet, in denen aus dem bei der Sachs-Georgi-Reaktion entstehenden Niederschlag zwei Fraktionen gewonnen wurden, von denen die eine bei der Wa.R. wie das Extrakt, die andere wie das Luesserum wirkten. Dieses Ergebnis würde der Deutung von Meinicke sowie von Sachs und Georgi entsprechen, daß der Niederschlag bei den Ausflockungsreaktionen einen Komplex von Extraktbestandteilen und Serumkomponenten darstellt. Daß Sachs und Georgi von vornherein eine wesentliche Beteiligung von Serumbestandteilen an der Niederschlagsbildung annahmen, erklärt sich ohne weiteres durch die theoretischen Erwägungen, die sie zu ihrer Ausflockungsreaktion führten. Nach der von Sachs vertretenen Auffassung handelt es sich ja bei der Wa.R. letzten Endes um eine Globulinveränderung, die aus dem Zusammenwirken von Organextrakt und Syphilitikerserum resultiert und die schließlich zur eigentlichen Ursache der antikomplementären Wirkung des Reaktionsgemisches wird. Die sichtbare Ausflockung suchten daher Sachs und Georgi durch eine Verstärkung des zur Globulinveränderung führenden Momentes zu erzielen, und das ist ihnen schließlich durch Verwendung geeigneter cholesterinierter Extrakte gelungen.

Im Gegensatz dazu ist nun eine Reihe von Forschern zu der Auffassung gelangt, daß die Serumeiweißkörper bei der Niederschlagsbildung überhaupt kaum teilnehmen, daß vielmehr der Niederschlag im wesentlichen oder ausschließlich Lipoidе enthält. Während Mandelbaum (2) und Somogyi (3) dem Niederschlag Lipoidnatur vindizieren, ohne die Frage nach der Herkunft der Lipoidе zu erörtern, gelangten Scheer (4), Niederhoff (5), Epstein und Paul (6) zu der Auffassung, daß der Niederschlag im wesentlichen aus Extraktlipoiden besteht. Allerdings lassen die Versuche von Scheer und Niederhoff nur die Folgerung zu, daß der größere Teil der sich bildenden Flocken aus äther- und alkohollöslichen Substanzen bestehe. Nach Scheer läßt sich auf Grund der Ätherextraktion der Flocken schließen, daß die letzteren mehr als zur Hälfte aus Lipoiden bestehen. Nach Niederhoff bestehen die Flocken auf Grund von Versuchen mit Alkohol- und Ätherextraktion zum größten Teil, wahrscheinlich sogar ausschließlich, aus äther- und alkohollöslichen Substanzen, die dem Extrakt entstammen. Epstein und Paul gehen auf Grund ihrer Versuche in ihren Folgerungen weiter und schließen, daß die entstandenen Flocken lediglich Extraktlipoidе sind und daß es sich bei den Ausflockungsmethoden und ebenso auch bei der Wa.R. um eine Kondensation der dispersen Teilchen der Extraktlipoidе handelt.

Wenn man annimmt, daß die Flocken Reaktionsprodukte zwischen Extrakt- und Serumbestandteilen darstellen, so würde damit wohl nicht im Gegensatz stehen, daß die Extraktlipoidе quantitativ den größten Anteil an der Niederschlagsbildung nehmen. Sehr geringe Beimengungen von Serumeiweiß (Globuline) würden genügen, um den Flockungsvorgang herbeizuführen und in dem entstandenen Niederschlag eine, wenn auch quantitativ bescheidene, so doch funktionell vielleicht bedeutsame Rolle zu spielen. Wir haben daher bei der Analyse der Frage von einem chemischen Nachweis der Serumkomponenten abgesehen und haben vielmehr auf biologischem Wege die Eigenschaften des Niederschlags näher zu ergründen versucht.

Dabei bedienten wir uns der Beziehungen zum Komplement, indem wir nach der unter den Bedingungen der Sachs-Georgi-Reaktion erfolgten Flockung sowohl den Niederschlag, als auch die durch Zentrifugieren gewonnene Flüssigkeit auf antikomplementäre Wirkung prüften. Durch erneuten Zusatz von Extrakt oder Patientenserum zu Niederschlag und Abguß konnten sich dann unter Umständen Ein-

blicke in die biologische Beschaffenheit der beiden Bestandteile ergeben.

In ähnlicher Weise hat schon Meinicke (7) bei seiner sogenannten Kochsalzmethode die Natur der nach der Ausflockung verbleibenden Flüssigkeit zu bestimmen versucht. Er ist dabei zu dem Ergebnis gelangt, daß in der Flüssigkeit noch Extraktbestandteile, aber reaktionsfähige Serumstoffe in nennenswerter Menge nicht mehr enthalten waren. Die Versuchsbedingungen Meinickes sind jedoch den unseren nicht direkt vergleichbar, und wir möchten daher davon absehen, näher auf sie einzugehen.

Schon die bekannte Tatsache, daß der bei der Ausflockungsmethode erhaltene Niederschlag antikomplementär wirkt, läßt sich nun von vornherein schwer mit der Annahme vereinen, daß der Niederschlag lediglich aus Extraktbestandteilen besteht. Denn die von uns benutzten cholesterinierten Rinderherzextrakte lassen an und für sich unter den in Frage kommenden Versuchsbedingungen jede antikomplementäre Wirkung vermissen. Man hat daher auch aus der antikomplementären Wirkung des Niederschlags schließen zu sollen geglaubt, daß der Niederschlag das bei der Wa.R. zur Komplementbindung führende Reaktionsprodukt enthält. Freilich könnte man annehmen, daß die Extraktbestandteile nicht in ihrer ursprünglichen geeigneten Zusammensetzung ausfallen, daß vielmehr nur ein Teil der Extraktlipide bei der Niederschlagsbildung isoliert getroffen wird und dieser im Gegensatz zu dem Originalextrakt die Komplementwirkung hemmend beeinflusst. Gegen diese Hypothese spricht aber die von uns festgestellte Tatsache, daß die antikomplementäre Wirkung des Niederschlags labil ist und durch Erhitzen auf 100° leicht aufgehoben werden kann, wie es das folgende Versuchsbeispiel zeigt.

Es wurde ein Flockungsgemisch hergestellt, bestehend aus 10 ccm 5fach verdünnten inaktivierten Patientenserums und 5 ccm 6fach verdünnten cholesterinierten Rinderherzextrakts. Das Gemisch blieb über Nacht im Brutschrank stehen und wurde sodann zentrifugiert. Der Niederschlag wurde in physiologischer Kochsalzlösung bis zum ursprünglichen Volumen (15 ccm) wieder aufgenommen.

Sodann wurden absteigende Mengen

- I. des Niederschlags,
- II. der Flüssigkeit,
 - a) im nativen Zustand,
 - b) nach ½stündigem Erhitzen auf 100°

mit je 0,25 ccm 10fach verdünnten Meerschweinchenserums eine Stunde im Brutschrank gehalten. Darauf erfolgte Zusatz von je 0,5 ccm eines Gemisches von gleichen Teilen Hammelblutaufschwemmung und Ambozeptorverdünnung (etwa der 4fach lösenden Menge entsprechend). Das eingetretene Ergebnis zeigt Tabelle I.

Tabelle I.

Mengen des Niederschlags bzw. der Flüssigkeit ccm	Hämolyse von Hammelblut durch Ambozeptor und Komplement nach Vorbehandlung des letzteren mit			
	I. Niederschlag		II. Flüssigkeit	
	a) nativ	b) erhitzt	a) nativ	b) erhitzt
0,5	0	komplett	0	komplett
0,25	0	"	wenig	"
0,15	mäßig	"	mäßig	"
0,1	"	"	"	"
0,05	"	"	stark	"
0,02	fast komplett	"	komplett	"
0	komplett	"	"	"

Wie die Tabelle zeigt, ist nach erfolgter Ausflockung der größte Teil der antikomplementären Wirkung in dem entstandenen Niederschlag enthalten, wenn auch die Flüssigkeit nicht frei von antikomplementärer Wirkung geblieben ist. Bemerkenswert ist aber, daß sowohl die letztere, als auch ganz besonders der Niederschlag die antikomplementäre Wirkung durch Erhitzen auf 100° vollständig einbüßen. Dieses Ergebnis ist auch insofern interessant, als in bezug auf die Labilität der antikomplementären Wirkung, die der Niederschlag beim serologischen Luesnachweis ausübt, eine Analogie besteht zu dem gleichsinnigen Verhalten der durch spezifische Antiserumwirkung erhaltenen Präzipitate nach früheren Versuchen Nathans (8).

Man könnte nun freilich einwenden, daß in dem Niederschlag Reste des syphilitischen Bluteserums enthalten sind, die nur neben den Extraktbestandteilen existieren. Ihre Empfindlichkeit gegenüber dem Erhitzen könnte dann nicht überraschen. Dagegen spricht aber bereits die Tatsache, daß der Niederschlag stärker, d.h. noch in geringeren Mengen antikomplementär wirkt als die Abgußflüssigkeit. Das wäre schwer verständlich, wenn es sich gewissermaßen nur um anhaftende Reste der letzteren handeln würde. Wir haben jedoch, um die Bedingungen nach Möglichkeit durchsichtig zu gestalten, uns in den weiteren Versuchen nicht damit begnügt, den Niederschlag abzentrifugieren, sondern wir haben ihn durch Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung von etwa nur anhaftenden Serums Spuren zu reinigen gesucht.

Zu den weiteren Versuchen wurden daher nur derart gewaschene Niederschläge benutzt, wobei in besonderen Kontrollen festgestellt wurde, daß das letzte Waschwasser vollkommen frei von antikomplementärer Wirkung war und auch weder durch Extrakt, noch durch Luesserumzusatz eine solche gewann. Wir können daher annehmen, daß unter diesen Kautelen der Niederschlag nicht mehr

einfach mechanisch anhaftende Reste der Flüssigkeit enthält. Trotzdem hat sich bei diesem Verfahren das prinzipielle Ergebnis nicht geändert. Wenn auch aus technischen Gründen die antikomplementäre Kraft beim Waschen mehr oder weniger abnahm, so blieb sie doch stets noch in hinreichendem Grade zurück, um die weitere Analyse vorzunehmen.

Die Frage, die sich unmittelbar aufdrängen mußte, war nämlich, ob der erhitze und derart seiner antikomplementären Wirkung beraubte Niederschlag noch Extraktfunktionen auszuüben vermochte. War das, und wonöglich im gesteigerten Grade, der Fall, so dürfte man daraus schließen, daß die ursprüngliche antikomplementäre Wirkung des Niederschlags wohl schwerlich ausschließlich auf Extraktbestandteile zurückzuführen ist. Wir haben daher das bei der Sachs-Georgi-Flockung erhaltene und mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschene Sediment im nativen und erhitzten Zustande, unter gleichzeitigem Zusatz von Extrakt und von syphilitischem Patientenserum, auf antikomplementäre Wirkung geprüft.

Absteigende Mengen des gewaschenen Flockungsniederschlags werden

- a) im nativen Zustande,
- b) nach ½stündigem Erhitzen auf 100°,
 - I. ohne weiteren Zusatz,
 - II. unter Zusatz von je 0,25 ccm 6fach verdünnten cholesterinierten Rinderherzextrakts,
 - III. unter Zusatz von je 0,25 ccm 5fach verdünnten inaktivierten Luesserums

mit je 0,25 ccm 10fach verdünnten Meerschweinchenserums 1 Stunde im Brutschrank gehalten. Sodann erfolgte Zusatz von je 0,5 ccm eines Gemisches von gleichen Teilen Hammelblutaufschwemmung und geeigneter Ambozeptorverdünnung. Das Resultat zeigt Tabelle 2.

Tabelle 2.

Mengen des Niederschlags ccm	Hämolyse von Hammelblut durch Ambozeptor mit Komplement nach Vorbehandlung des letzteren mit dem Niederschlag					
	I. ohne weiteren Zusatz		II. mit Extraktzusatz		III. mit Luesserumzusatz	
	a) nativ	b) erhitzt	a) nativ	b) erhitzt	a) nativ	b) erhitzt
0,5	0	komplett	0	komplett	0	0
0,25	Spur	"	0	"	Spur	0
0,15	mäßig	"	0	"	stark	0
0,1	"	"	Spur	"	komplett	0
0,05	stark	"	mäßig	"	"	mäßig
0,02	komplett	"	"	"	"	komplett
0	"	"	komplett	"	"	"

Der Versuch zeigt zunächst, daß der Niederschlag auch nach dem Auswaschen etwa anhaftender Serumreste mit physiologischer Kochsalzlösung antikomplementär wirkt. In Bestätigung der bereits besprochenen Versuche erlischt diese antikomplementäre Wirkung beim Erhitzen des Niederschlags.

Aus Teil II der Tabelle ergibt sich ferner, daß durch Extraktzusatz die antikomplementäre Wirkung verstärkt wird, während nach dem Erhitzen des Niederschlags auch der Extraktzusatz eine antikomplementäre Wirkung nicht mehr nachzuweisen gestattet. Dieses Ergebnis spricht also in dem Sinne, daß sich der Niederschlag, abgesehen von seiner ihm eigenen antikomplementären Funktion, wie ein syphilitisches Blutserum verhält, d. h. er reagiert mit dem Extrakt, verliert aber durch Erhitzen diese Funktion. Wenn dem aber so ist, dann mußte erwartet werden, daß ein Zusatz von Patientenserum die antikomplementäre Wirkung des Niederschlags nicht wesentlich zu verstärken vermag.

Tatsächlich zeigt Teil III der Tabelle, daß der Zusatz von Luesserum die antikomplementäre Wirkung des Niederschlags sogar geringgradig abschwächt. Von besonderem Interesse ist aber die Tatsache, daß sich der erhitze Niederschlag grundsätzlich anders verhält. Während nämlich der erhitze Niederschlag weder an und für sich, noch bei Extraktzusatz das Komplement nachweislich beeinflusst, gewinnt er durch den Zusatz von Luesserum eine starke antikomplementäre Wirkung.

Das Bemerkenswerte an diesen Versuchsergebnissen ist demnach der Umstand, daß der bei der Sachs-Georgi-Reaktion entstehende Flockungsniederschlag biologisch einem Syphilitiker Serum mit Eigenhemmung entspricht, daß er aber nach dem Erhitzen sich wie ein reines Extrakt verhält. Wie ist das zu erklären? Offenbar muß man annehmen, daß im Niederschlag zu einem erheblichen Teil Extraktbestandteile vorhanden sind, und diese Annahme entspricht durchaus dem von Niederhoff und anderen Autoren erhaltenen Ergebnis. Aber die Extraktbestandteile sind augenscheinlich im Niederschlag biologisch larviert und werden erst durch das Erhitzen manifest. Daß aber die Extraktbestandteile im nichterhitzen Niederschlag an der Ausübung ihrer Funktion gehindert sind, kann man wohl nicht anders erklären als durch die Vorstellung, daß die Extraktbestandteile durch Serum- (Globulin-) Komponenten gewissermaßen umhüllt sind. In vollkommener Übereinstimmung damit steht die

Tatsache, daß die die Extraktbestandteile larvierende Kraft thermolabil ist. Auf Grund dieser Anschauung ist es auch verständlich, daß der Zusatz von Luesserum die antikomplementäre Wirkung des nicht-erhitzten Niederschlags eher abschwächt als verstärkt. Denn dem Luesserum ist eben nur Gelegenheit gegeben, mit der die Extraktbestandteile umhüllenden Globulinschicht, aber nicht mit dem Extrakt selbst zu reagieren. Die Globulinschicht aber wirkt antikomplementär, weil sie nach der von Sachs entwickelten Betrachtungsweise durch ihre Reaktion mit den Extraktbestandteilen eine für die antikomplementäre Wirkung geeignete Dispersitätsveränderung erfahren hat. Der erneute Serumzusatz kann aber diese Reaktionsfähigkeit der veränderten Globuline hemmen, weil einerseits das Serum als solches antireaktiv wirkt, andererseits mit dem Serumzusatz hämolyseverstärkende Faktoren in das Reaktionsgemisch hineingelangen.

Daß nun in der Tat unter den in der Sachs-Georgi-Anordnung gegebenen quantitativen Verhältnissen überwiegend Extraktbestandteile und verhältnismäßig wenig Serumkomponenten in den Niederschlag gehen, läßt sich gleichfalls durch die von uns benutzten biologischen Methoden erweisen. Wenn man nämlich nach den gleichen Prinzipien nicht nur den Niederschlag, sondern auch die nach dem Zentrifugieren der Flocken erhaltene Flüssigkeit untersucht, so ergibt sich die Möglichkeit, bis zu einem gewissen Grad die beiden Fraktionen des Reaktionsgemisches quantitativ zu vergleichen.

Zwei Teile 5fach verdünnten inaktivierten Luesserums und ein Teil 6fach verdünnten cholesterinierten Rinderherzextraktes wurden gemischt und über Nacht im Brutschrank gehalten.

Aus diesem stark geflochtenen Reaktionsgemisch wurde
A. der gewaschene Flockungsniederschlag,
B. der entsprechende Abguß erhalten.

Absteigende Mengen von A und B wurden

a) im nativen Zustande,

b) nach 1/2stündigem Erhitzen auf 100°,

I. ohne weiteren Zusatz,

II. nach Zusatz von je 0,25 ccm 6fach verdünnten cholesterinierten Rinderherzextraktes,

III. nach Zusatz von je 0,25 ccm 5fach verdünnten inaktivierten Luesserums,

unter Zufügen von je 0,25 ccm 10fach verdünnten Meerschweinenserums eine Stunde lang im Brutschrank gehalten.

Sodann erfolgte Zusatz von je 0,5 ccm eines Gemisches von gleichen Teilen Hammelblutaufschwemmung und Ambozeptorverdünnung. Das Ergebnis zeigt Tabelle 3.

Tabelle 3.

Mengen des Niederschlags ccm	A. Hämolyse von Hammelblut durch Ambozeptor und Komplement nach Vorbehandlung des letzteren mit dem Niederschlag (A)					
	I. ohne weiteren Zusatz		II. mit Extraktzusatz		III. mit Luesserumzusatz	
	a) nativ	b) erhitzt	a) nativ	b) erhitzt	a) nativ	b) erhitzt
0,5	Spur	komplett	0	komplett	mäßig	0
0,25	stark	"	Spur	"	fast kompl.	0
0,15	fast kompl.	"	stark	"	komplett	0
0,1	komplett	"	fast kompl.	"	"	wenig
0,02	"	"	komplett	"	"	stark
0,01	"	"	"	"	"	komplett
0	"	"	"	"	"	"
Mengen des Abgusses ccm	B. Gleiche Anordnung nach Vorbehandlung des Komplements mit dem Abguß (B)					
	I. ohne weiteren Zusatz		II. mit Extraktzusatz		III. mit Luesserumzusatz	
	a) nativ	b) erhitzt	a) nativ	b) erhitzt	a) nativ	b) erhitzt
0,5	stark	komplett	0	komplett	komplett	komplett
0,25	fast kompl.	"	0	"	"	"
0,15	komplett	"	0	"	"	"
0,1	"	"	0	"	"	"
0,02	"	"	0	"	"	"
0,01	"	"	komplett	"	"	"
0	"	"	"	"	"	"

Bestätigt Teil A der Tabelle an einem anderen Versuchsbeispiel die von uns mit dem Niederschlag erhaltenen Befunde, so vervollständigt Teil B die Übersicht in sehr markanter Weise. Es zeigt sich nämlich, daß nach vollendeter Flockenbildung in der Flüssigkeit fast ausschließlich nur reaktionsfähige Serumkomponenten enthalten sind, während Extraktbestandteile in diesem Versuchsbeispiel nicht zum Nachweis gelangen. Ein Vergleich der beiden Reihen IIa zeigt zugleich, daß nur ein Teil der im Luesserum vorhandenen reaktionsfähigen Serumkomponenten bei der Niederschlagsbildung verbraucht, der größere Anteil aber noch in der Flüssigkeit vorhanden ist. Daß Extraktbestandteile in der Flüssigkeit vollständig fehlen, wie es das Versuchsbeispiel zeigt, entspricht nicht einer gesetzmäßigen Regelmäßigkeit. In anderen Versuchen waren auch in der Flüssigkeit noch Extraktbestandteile nachzuweisen (vgl. auch Tabelle 1), aber immer in erheblich geringerer Menge als im Niederschlag.

Wir gelangen also auf Grund der biologischen Analyse zu der Schlußfolgerung, daß in den bei der Sachs-Georgi-Reaktion

entstehenden Flocken in Uebereinstimmung mit den Angaben von Niederhoff und anderen vorwiegend Extraktbestandteile vorhanden sind, daß aber auch ein mehr oder weniger großer Anteil von Serumbestandteilen im Niederschlag eine funktionell bedeutsame Rolle spielt. Man könnte zunächst im Zweifel sein, ob es sich dabei um Serumlipoide oder um Eiweißstoffe des Serums (Globuline) handelt. Die ausgesprochene Labilität gegenüber hohen Temperaturen macht aber von vornherein die Annahme wahrscheinlich, daß es sich um Eiweißkörper handelt¹⁾.

Das Versuchsergebnis, zu dem wir gelangen, erinnert in gewissem Sinne an frühere Versuche von Wassermann, Calmette, Morgenroth und anderen, in denen aus der Giftigkeit erhitzter Toxin-Antitoxingemische auf ein Freiwerden des thermoresistenten Toxins (Pyozyaneustoxin, Schlangengifte) geschlossen wurde. Es steht zugleich in Uebereinstimmung mit den Angaben v. Wassermanns, nach denen es möglich ist, aus den Sachs-Georgi-Flocken sowohl die Extrakt-, als auch die Luesserumkomponente funktionsfähig wieder zu gewinnen. Unsere Versuche zeigen freilich nur für die Extraktkomponente, daß das auf dem von uns beschrittenen neuartigen Wege gelingt²⁾.

Entscheidende Schlußfolgerungen in bezug auf die Natur der im Luesserum wirksamen Stoffe lassen diese Ergebnisse unseres Erachtens freilich nicht zu. Sie sprechen wohl nicht dagegen, daß die im Serum als Folge der syphilitischen Infektion entstehenden wirksamen Bestandteile Antikörper (Autoantikörper) sein könnten, sie zwingen aber ebensowenig zu dieser Annahme. Denn auch wenn man der Anschauung folgt, daß es sich beim serologischen Luesnachweis um eine symptomatische Serumreaktion handelt, kann man auf Grund der Betrachtung, daß bei Syphilis charakteristisch veränderte Eiweißstoffe bzw. Lipoideiweißverbindungen im Blute entstehen, das gleiche Ergebnis erwarten.

Für das Verständnis des serologischen Luesnachweises dürften die von uns mitgeteilten Versuche zweifellos von Bedeutung sein. Sie zeigen jedenfalls, daß, wie das von dem einen von uns (Sachs) stets hervorgehoben worden ist, eine geeignete Globulinveränderung die Ursache des Komplementschwundes bei der Wa.R. (und übrigens auch bei der spezifischen Komplementbindung) darstellt. Von diesem Gesichtspunkte aus sind ja auch Sachs und Georgi ausgegangen, um das bei dem Zusammenwirken von Extrakt und Luesserum entstehende Reaktionsprodukt zum direkt sichtbaren Ausdruck zu bringen, und die vorliegenden Untersuchungen zeigen, daß in der Tat der entstehende Niederschlag ähnlich wie ein Syphilitikerserum wirkt, indem funktionell die die Extraktbestandteile umhüllende Globulinschicht das Maßgebende ist. Dabei bleibt die letztere in quantitativer Hinsicht hinter den gewissermaßen den Kern der Flocken bildenden Extraktkomponenten erheblich zurück, und so stehen unsere Ergebnisse wohl in Uebereinstimmung mit den von Niederhoff, Scheer und anderen mitgeteilten Versuchen. Sie zeigen aber deutlich, daß auch die biologische Analyse der bei der Sachs-Georgi-Reaktion erhaltenen Flocken zu einem Ergebnis führt, das durchaus der von Sachs in zahlreichen Arbeiten vertretenen Betrachtungsweise entspricht. Als wesentliches Moment erscheint die Globulinveränderung, die bei der Wa.R. die Ursache der antikomplementären Funktion ist, durch geeignete Extrakte aber soweit verstärkt wird, daß es zur Ausflockung der mit einer Globulinschicht beladenen Extraktbestandteile kommt.

1. B. kl. W. 1921 Nr. 9. — 2. M. m. W. 1920 Nr. 33. — 3. M. m. W. 1920 N. 42. — 4. M. m. W. 1921 Nr. 2. — 5. M. m. W. 1921 Nr. 11; vgl. auch Arb. Inst. exper. Ther. Frankf. 1921 H. 12, Jena (Fischer). — 6. Arch. f. Hyg. 1921, 90, S. 98. — 7. Zschr. f. Immun. Forsch. 1919, 28, S. 280. — 8. Zschr. f. Immun. Forsch. 1917, 26, S. 503.

¹⁾ Zu derselben Schlußfolgerung gelangt auf Grund chemischer Analyse der Flocken in einer soeben erschienenen Monographie Weisbach (Jena, 1921). Wir konnten die Arbeit von Weisbach nicht mehr berücksichtigen, da sie uns erst nach Niederschrift dieses Aufsatzes bekannt wurde. Die von uns ausgeführte biologische Analyse dürfte eine wertvolle Ergänzung zu den Untersuchungen Weisbachs bilden. Vielleicht darf sie sogar eine größere Beweiskraft beanspruchen, da immerhin bei der rein chemischen Analyse dem Einwand schwer zu begegnen ist, daß den Flocken Globulinreste nur anhaften, ohne daß sie mit den Extraktbestandteilen eine Reaktion eingegangen sind. Dieser Einwand gewinnt insofern an Berechtigung, als Weisbach die bei der Sachs-Georgi-Reaktion entstandenen Flocken mit Aqua destillata ausgewaschen hat. Etwa im Niederschlag noch vorhandene Globulinbestandteile würden unseres Erachtens bei diesem Vorgehen umso stärker an das Sediment gefesselt werden, während beim Auswaschen mit Kochsalzlösung, wie das auch Weisbach erwähnt, das dem Niederschlag nur anhaftende Globulin aus den Flocken ausgewaschen wird. Wenn wir trotzdem nach dem Waschen des Niederschlags mit physiologischer Kochsalzlösung auf biologischem Wege eine Larvierung der im Niederschlag enthaltenen Extraktbestandteile nachweisen konnten, so erscheint uns dieses Ergebnis besonders beweisend in dem Sinne, daß die Extraktbestandteile in den Flocken in einem funktionell inaktiven Zustande vorhanden sind. Da es aber durch einfaches Erhitzen gelingt, die Funktion der Flocken zu restituieren, so ist damit biologisch erwiesen, daß die Flocken nicht nur aus Extraktbestandteilen bestehen können. — ²⁾ Neuerdings beschreibt auch H. Schmidt (M. Kl. 1921 Nr. 20), daß es gelingt, aus den Flocken der Meinicke-Reaktion (D. M.) durch Aether-Alkoholextraktion eine Komponente zu gewinnen, die Extraktfunktionen ausübt, während der Rest dem Luesserum entsprechen soll.