

Die Serumreaktion auf Syphilis nach Meinicke.

Von Generaloberarzt Prof. v. Vagedes,
Beratender Hygieniker einer Armee,
und Oberarzt Dr. Korbsch,
kommandiert zur Untersuchungsstelle.

Zu einer Zeit, in der die Beschaffung von Meerschweinchen-
serum in größeren Mengen, wie sie bei umfangreichen Unter-
suchungen zur Wa.R. gebraucht werden, auf immer größere
Schwierigkeiten stößt, verdient eine jede Abänderung der Wa.R.,

¹⁾ D. m. W. Nr. 46 S. 1271.

bei der man ohne Meerschweinchenkomplement und womöglich auch ohne Hammelblut und hämolytisches Serum (Ambozeptor) auskommt, ihre Beachtung und gewissenhafte Nachprüfung. Wer sich freilich bei jeder neu auftretenden derartigen Abänderung dieser Mühe unterzogen hat, dem fällt es schwer, sich von einem weitgehenden Mißtrauen fernzuhalten. Denn alle diese Vereinfachungen der Wa.R. hatten sich bisher als unspezifisch, also irreführend erwiesen.

Nun hat Meinicke zuerst in der Sitzung der Berliner medizinischen Gesellschaft vom 23. Mai 1917¹⁾ und später (28. Januar 1918) ausführlich in Nr. 4 der B. kl. W. 1918 (S. 23) eine Methodik der serologischen Luesdiagnostik mitgeteilt, die zuerst wegen der Einfachheit ihrer Ausführung, dann aber auch wegen der verhältnismäßig großen Zahl der mitgeteilten Untersuchungen (2000) Beachtung erforderte.

Genaue Einzelheiten über die Anstellung der Meinickeschen Reaktion (M.R.) sind in der erwähnten Mitteilung Meinickes²⁾ enthalten, auf die deshalb verwiesen wird. Hier sei nur kurz daran erinnert, daß die Prüfung des zu untersuchenden Blutserums in zwei Absätzen geschieht:

1. wird zu 0,2 ccm das bei 55–56° inaktivierten zu untersuchenden Serums 0,8, zu einer anderen, gleichgroßen Menge 1 ccm achtfach verdünnten Organextraktes gefügt, umgeschüttelt und das Ganze über Nacht im Brutschrank bei 37° gehalten. Am anderen Tage ist mehr oder weniger starke Ausflockung eingetreten, und es wird

2. jedem Röhrchen, ohne Umschütteln, 1 ccm Kochsalzlösung von bestimmter Stärke zugesetzt. Die Röhrchen kommen wieder eine Stunde in den Brutschrank, nach welcher Zeit die Ausflockung bei den syphilitischen Serumproben erhalten, bei den nichtsyphilitischen gelöst sein soll. Die Stärke der Kochsalzlösung wird durch einen Vorversuch bestimmt: sie soll eben ausreichen, um in gut ausflockbaren, nachweislich negativen Serumproben die entstandenen Flocken in einer Stunde aufzulösen. Stark getrübe und stärker hämolytische Proben sollen als ungeeignet verworfen werden, ebenso wenig eignet sich Rückenmarksflüssigkeit für diese Probe, da eine Ausflockung hierbei ausbleibt.

Eine gründliche Nachprüfung der Angaben Meinickes ist, soweit mir bekannt, bisher nur von Fritz Lesser³⁾ erfolgt. Lesser hat rund 3000 (2953) Proben danach untersucht und kommt zu dem Schluß, daß die M.R. dem geübten Untersucher durchaus zuverlässige Resultate gibt. Von seinen 2953 Proben waren

mit der Wa.R. übereinstimmend	negativ	1803
" " "	positiv	714
" " "	nur M.R. "	302
" " "	" Wa.R. "	134

In 1489 Fällen wurde M.R. und Wa.R. mit demselben Antigen ausgeführt,

hiervon waren übereinstimmend	negativ	913
" " "	positiv	343
" " "	nur M.R. "	192
" " "	" Wa.R. "	41

sonach ergab die M.R. 92,9%, die Wa.R. 66,7% der positiven Ausschläge; es war also nach Lesser, unter Berücksichtigung der klinischen Erscheinungen und der Vorgeschichte, die M.R. der Wa.R. überlegen.

Die nunmehr mitzuteilende Nachprüfung der M.R. wurde von dem einen von uns alsbald nach Bekanntwerden der Meinickeschen Mitteilung vom 28. Januar 1918 am 22. Februar 1918 begonnen und nach Versetzung zu einer anderen Armee im Juli weitergeführt, hier unter Mithilfe des Oberarztes Korbsch.

Von vornherein wurde Wert darauf gelegt, daß die M.R. mit denselben Antigenen angestellt wurde, wie die gleichzeitig mit den gleichen Proben vorgenommene Wa.R. Untersucht wurden vom 22. Februar bis 17. September 1918 1163 Blutproben in 24 verschiedenen Versuchen; als Antigene wurden die Wassermannschen Originalextrakte Nr. 19 bis 24, und zwar Nr. 19 und 21 in je sechs, Nr. 20, 22 und 23 in je vier, Nr. 24 in zwei Versuchen verwendet. Es sei schon hier bemerkt, daß sich ein wesentlicher Unterschied in der Wirksamkeit der Extrakte nicht nachweisen ließ. Die Vornahme der M.R. erfolgte stets völlig getrennt von der Wa.R., und die gewonnenen Ergebnisse wurden stets ohne Kenntnis vom Ausfall der Wa.R. festgelegt, um erst dann mit diesem verglichen zu werden. M.R. wie Wa.R. bieten nun freilich die gleichen Schwierigkeiten der Beurteilung ihrer Ergebnisse. Es geht sicher nicht an, eine nur teilweise Hemmung bei der Wa.R. als positiven Ausfall zu bezeichnen, wenn es sich um einen frischen, noch nicht auf Wa.R. untersuchten Fall handelt. Für die militärischen Untersuchungsstellen ist daher vorgeschrieben, daß in derartigen Fällen „die Reaktion nur dann als positiv anzusprechen ist, wenn das zu untersuchende Serum mit allen Extrakten“ — verlangt werden mindestens zwei —

„eine vollständige Hemmung der Hämolyse (++++) oder +++“ gibt“. „Teilweise Hemmung der Hämolyse — inkomplette Reaktion — ist nur dann als positiv zu deuten, wenn bereits früher einwandfrei das Bestehen der Syphilis erwiesen ist, oder wenn es sich um die Kontrolle der Behandlung bzw. Ausheilung oder die Anzeige zur Behandlung handelt.“

Nun ist im Felde der einwandfreie Nachweis der erworbenen syphilitischen Ansteckung, soweit er für die Wa.R. in Frage kommt, nicht ganz leicht. Ist es noch möglich, Spirochäten aufzufinden, so ist die Wa.R. oft noch nicht ausgebildet, im übrigen ist man aber ganz wesentlich auf die mehr oder minder zuverlässigen Angaben des Untersuchten bei Erhebung der Vorgeschichte angewiesen, da Nachfragen in der Heimat das Schreibwesen in unzulässiger Weise vermehren würden.

Aus diesem Grunde halten wir es für praktisch, die bei der M.R. und Wa.R. gewonnenen Ergebnisse einfach so miteinander zu vergleichen, daß man einmal alle Ergebnisse, die man mit ein bis vier Kreuzen bezeichnen würde, als positiv aufführt, daneben aber eine andere Aufstellung macht, bei der nur Ergebnisse mit drei oder vier Kreuzen als positiv Aufnahme finden. In dieser Weise ist die folgende Zusammenstellung gewonnen:

Von 1163 Untersuchungen waren,

	wenn positiv + bis ++++	wenn positiv nur +++ u. ++++
übereinstimmend negativ	684	920
" " positiv	189	120
" nur M.R. "	216	61
" Wa.R. "	74	62

Es bestand danach Übereinstimmung, falls positiv + bis ++++, in rund 75%, falls aber positiv nur ++++ und +++, in 89,4% der untersuchten Proben. Man sieht: stellt man die Anforderungen sehr hoch, dann ist die Übereinstimmung recht gut, und von den verhältnismäßig wenigen, nicht übereinstimmenden Ergebnissen fallen ebensoviel auf die M.R. wie auf die Wa.R. Läßt man jedoch auch geringgradigere Ausflockung oder Hemmung zu, so fällt der Vorteil auf die Seite der M.R.; es kommen alsdann auf die M.R. 84,5%, auf die Wa.R. nur etwa 55% der positiven Ergebnisse.

Die Auswahl der für die M.R. verwendeten Serumproben erfolgte nach den Vorschriften Meinickes in der Weise, daß stark hämolytische oder stark getrübe Sera nicht verwendet wurden. Unter den Kriegsverhältnissen ging so etwa ein Fünftel der eingesandten Proben für diese Untersuchung verloren. Immerhin waren unter den zur M.R. benutzten Proben noch 116 mehr oder weniger hämolytisch gefärbte. Diese 116 Proben, für sich betrachtet, lieferten folgendes Ergebnis:

	wenn + bis ++++ positiv	wenn nur +++ u. ++++ positiv
Es waren übereinstimmend negativ	37	83
" " positiv	34	13
" " nur M.R. "	38	13
" " Wa.R. "	7	7

demnach Übereinstimmung in 61 bzw. 82%. Das Ergebnis ist also sichtlich schlechter als bei den oben erwähnten 1163 Untersuchungen, in denen die 116 hämolytischen Proben enthalten sind; zieht man diese 116 von den 1163 ab, so stellt sich das Verhältnis bei 1047 Untersuchungen folgendermaßen dar:

	wenn + bis ++++ als positiv gelten	wenn nur +++ u. ++++ als positiv gelten
Es waren übereinstimmend negativ	647	837
" " positiv	155	107
" " nur M.R. "	178	48
" " Wa.R. "	67	55

Die Übereinstimmung steigt alsdann auf 76,6% bzw. 90% und von den positiven Ergebnissen kommen 83,25% auf M.R., dagegen nur 55,5% auf Wa.R., falls + bis ++++ als positiv gelten. Werden nur +++ und ++++ als positiv bezeichnet, so sind auch hier die Verhältnisse bei beiden Proben ungefähr gleich.

Besonderer Erwähnung bedürfen noch die Fälle, bei denen die Wa.R. +++ oder ++++ ergab, während die M.R. völlig negativ verlief und umgekehrt. Es waren dies unter den 1163 Proben je 37, bei denen, wie bei allen übrigen, eine möglichst genaue Vorgeschichte erhoben wurde. Hiernach ließ sich folgendes ermitteln:

I. Wa.R. +++ oder ++++ bei M.R. — oder ±:	
Syphilis festgestellt	bei 20 Fällen
" fraglich	" 7 "
" nicht festgestellt	" 10 "
II. M.R. +++ oder ++++ bei Wa.R. — oder ±:	
Syphilis festgestellt	bei 21 Fällen
" fraglich	" 8 "
" nicht festgestellt	" 8 "

Die Verhältnisse sind hier also ungefähr die gleichen, die Fehlerzahl war offenbar bei beiden Reaktionen gleich groß.

Als Verdünnungszeit für das Antigen mit Wasser (1+7) wurden, entsprechend der Vorschrift, 28 Minuten genommen, doch macht es nach vergleichenden Untersuchungen, namentlich bei rasch sich trübenden Extrakten, wie z. B. Nr. 21, kaum etwas aus, ob die Verdünnung innerhalb 28 oder innerhalb 5 Minuten erfolgt; in kürzerer Zeit als

¹⁾ B. kl. W. Nr. 25 S. 613. — ²⁾ B. kl. W. 1918 Nr. 4.

³⁾ M. m. W. 1918 H. 32 S. 875.

5 Minuten die Verdünnung vorzunehmen, empfiehlt sich nicht. Für den Vorversuch zur Feststellung der erforderlichen Kochsalzlösung dürfen nach unteren Erfahrungen nicht zu alte, d. h. nicht über eine Woche aufbewahrte Serumproben genommen werden, da in derartigen länger aufbewahrten Proben, auch wenn sie vorher völlig M.-negativ waren, die nach Extraktzusatz entstandene Ausflockung mitunter auch in stärkerer Kochsalzlösung (über 2,4%) nicht mehr schwindet. Bei den 24 Stunden nach dem Inaktivieren verwendeten Proben genügte durchweg Zusatz einer 1,6%igen Kochsalzlösung, mit anderen Worten: Im nichtsyphilitischen Serum löst sich die nach Extraktzusatz entstandene Ausflockung in physiologischer Kochsalzlösung (0,2 Serum + 0,8 bzw. 1 ccm Extraktverdünnung + 1 ccm 1,6%ige Kochsalzlösung = 2 ccm 0,8%ige NaCl-Lösung). Versucht man, die M.R. dadurch zu vereinfachen, daß man den Extrakt von vornherein mit 0,8%iger Kochsalzlösung statt mit destilliertem Wasser verdünnt, so verliert sie nach unseren Erfahrungen entschieden an Feinheit, indem die Ausflockung bei positiven Proben weniger stark ausgesprochen ist, als bei nachträglichem Kochsalzzusatz. Sachs und Georgi¹⁾ gelang eine derartige Vereinfachung bei Verwendung ihrer cholesterinisierten Extrakte.

Von Wichtigkeit ist die sorgfältige Inaktivierung, eine Viertelstunde lang, nicht über 56°; erhitzt man höher oder länger, so erhält man eine Reihe unspezifischer Ausflockungen, auch ist die Meinickesche Vorschrift, das inaktivierte Serum bis zum nächsten Tage im Eisschrank stehen zu lassen, wohl zu beachten.

Schließlich sei aber nicht verschwiegen, daß eine gewisse Launenhaftigkeit der Reaktion nicht zu verkennen ist. Trotz sorgsamster Ausführung hat man am einen Tage eine wenig befriedigende Uebereinstimmung — bis herab zu 40% —, während an einem anderen Tage sich die Ergebnisse bis zu 100% mit denen der Wa.R. decken, und während für gewöhnlich, wie aus der oben gegebenen Zusammenstellung ersichtlich ist, die M.R. ebensoviel oder mehr positive Ergebnisse aufweist, kommt es vor, daß die Wa.R. erheblich mehr positive Ausschläge erzielt.

Eine Ursache hierfür haben wir nicht ermitteln können, doch wissen wir ja, daß auch die Wa.R. von solchem Schwanken nicht frei ist, wie das verschiedene Ergebnis der Untersuchung derselben Serumprobe an verschiedenen Tagen oder durch verschiedene Untersucher lehrt.

Die Angaben v. Kaufmanns¹⁾, wonach die M.R. bei der Grippe dieses Jahres („Spanische Krankheit“) ein positives Ergebnis aufweist, haben wir, da die Epidemie beim Bekanntwerden dieser Mitteilung bereits abgelaufen war, nur an 14 frischen Influenzafällen nachprüfen können; bei diesen war die M.R. völlig negativ. Dagegen zeigte sich bei sechs hierunter befindlichen, allerdings klinisch sehr schweren Grippefällen deutliche Hemmung am Wassermann-Versuch (+ bis +++), ohne daß sich ein Anhalt für Vorliegen von Syphilis ergeben hätte. Sobald sich hierzu Gelegenheit bietet, soll dieser Frage weiter nachgegangen werden, ebenso ist noch näher zu ermitteln, wieweit bei anderen Infektionskrankheiten eine positive M.R. nach den Angaben v. Kaufmanns vorkommt. Aber sollte auch bei einigen anderen Krankheiten, außer Syphilis, die Reaktion vorübergehend auftreten, so würde das ihrer praktischen Brauchbarkeit kaum wesentlichen Eintrag tun, denn auch die Wa.R. gibt ja mitunter bei anderen übertragbaren Krankheiten (z. B. Scharlach, Malaria, Fleckfieber) einen positiven Ausschlag, ohne daß ihre große Bedeutung dadurch erschüttert würde.

Schluß. Somit glauben wir nach unseren Untersuchungen sagen zu können: Der M.R. kommt für die Feststellung syphilitischer Erkrankung neben der Wa.R., die bis auf weiteres immer die Grundlage der serologischen Syphilisdiagnose bleiben wird, entschieden eine Bedeutung zu, da sie, falls deutlich ausgesprochen, als für Syphilis spezifisch anzusehen ist. Eine gewisse Fehlerbreite besteht natürlich auch bei der M.R.; ob diese aber größer oder kleiner ist, als bei der Wa.R., müßte erst die weitere Erfahrung lehren. Zur Bestätigung und Ergänzung der Wa.R. wird die M.R. zweifellos wertvolle Dienste leisten und kann bei Meerschweinchenmangel bis zu einem gewissen Grade als Ersatz der Wa.R. herangezogen werden. Entbehrlich ist die Wa.R. dadurch keineswegs, schon aus dem Grunde, weil stark getrübbte oder stark hämolytische Blutproben, wie sie den Feldlaboratorien trotz aller Hinweise auf sachgemäße Entnahme nicht selten zugehen, sowie Proben von Rückenmarksflüssigkeit sich der Untersuchung nach Meinicke entziehen.

¹⁾ M. Kl. 1918 Nr. 33.