VI.

Aus der Universitätsklinik für Nerven- und Geisteskrankheiten zu Kolozsvár in Ungarn (Direktor: Hofrat Dr. Karl Lechner, o. ö. Prof.).

Wert und Bedeutung der Karvonenschen Reaktion für die Diagnose der Syphilis und der progressiven Paralyse.

Von

Dr. **Franz v. Veress** und Dr. **Josef Szabó,**

Privatdozent für Dermatologie. I. Assistent der Nervenklinik.

Seit die Serodiagnose bei syphilitischen und metasyphilitischen Erkrankungen eine wichtige Rolle spielt und ihre Erfolge allgemeine Anerkennung gefunden haben, ist man ständig bestrebt, die Technik der Wa.R. zu vereinfachen. Diese Untersuchung erfordert eine kostspielige Einrichtung (Halten von Tieren, Zentrifuge, Thermostat usw.) und langwierige Vorbereitungen, weil ein für die bei der Reaktion verwendeten roten Blutkörperchen geeigneter Ambozeptor nur durch wochenlang dauernde Kaninchenimpfungen hergestellt werden kann. Die Reaktion nimmt viel Zeit in Anspruch und ergibt verlässliche Resultate nur bei entsprechender serologischer Praxis. Infolge aller dieser Umstände ist die Wa.R. nur für Laboratorien durchführbar, die über die dazu nötige Einrichtung verfügen; die meisten praktischen Aerzte können sich weder die für die Experimente nötigen Tiere halten, noch die kostspieligen Apparate anschaffen.

Es sind mehrere Versuche gemacht worden, diesen Nachteil der Wa.R. zu beseitigen. Bauer vereinfachte ihre Technik insoweit, als er an Stelle eines künstlichen Ambozeptors die natürlichen Ambozeptoren des menschlichen Serums verwendete; Hecht ging einen Schritt weiter und arbeitete mit dem natürlichen Ambozeptor des nich tinaktivierten Serums und mit dessen Komplement. Brieger verwendete als Ambozeptor chlorsaures Kali, Noguchi und Tschernogubow einen gegen menschliches Blut erzeugten Ambozeptor, v. Dungern denselben und getrocknetes Komplement usw.

Alle diese Vereinfachungen geschahen auf Kosten der Verlässlichkeit des ursprünglichen Verfahrens, welches auch heute noch die sichersten Resultate liefert. So hat v. Dungerns Verfahren den Nachteil, dass die Reagentien rasch verderben und dass — was noch wichtiger ist — die Resultate nicht genügend verlässlich sind. Wir beide haben in zahlreichen Fällen v. Dungernsche Untersuchungen durchgeführt. Unsere Erfahrungen haben uns davon überzeugt, dass besonders schwächere Bindungen ergebende Fälle, also die Sera solcher Patienten, die bereits spezifisch behandelt wurden oder gerade in Rehandlung stehen, nach v. Dungernscher Methode nicht verlässlich untersucht werden können. In solchen Fällen, in denen es sich nicht darum handelt, den Grad der Heilung festzustellen, sondern nur, ob man es im vorliegenden Falle überhaupt mit Syphilis zu tun hat oder nicht — in denen also das Resultat vollständige Komplementbindung oder vollständige Hämolyse zu erwarten ist, erachten wir die v. Dungernsche Modifikation der Original-Wa.R. zweifellos für sehr wertvoll, weil einfach, wenn sie auch infolge der Unvollkommenheit des Kontrollexperiments und des leichten Zerfalls des getrockneten Komplementes etwas unsicher, also nicht immer zuverlässig ist.

Auch die übrigen Vereinfachungen der Wa.R. sind entweder nicht einfach genug oder nicht genügend verlässlich. Infolgedessen sind wir und auch Andere dem ursprünglichen Verfahren treu geblieben. Nur darin wichen wir von der Technik der Original-Wa.R. ab, dass wir stets alkoholischen Extrakt benutzten und dass wir, was gar keinen wesentlichen Unterschied bedeutet, statt Hammelblutkörperchen Rinderblutkörperchen verwendeten.

Da weder eine Vereinfachung, noch eine Verkürzung der Wa.R. gelang, schlug Karvonen ein gleichfalls auf Komplementbindung beruhendes Verfahren ein, das er für ebenso verlässlich, vielleicht noch exakter hält, als die Wa.R. Ausserdem führt es rascher und billiger zum Ziel, weil es auch ohne kostspielige Einrichtung möglich und leichter ausführbar ist. Karvonen weicht von der Wa.R. insofern wesentlich ab, als er die Komplementbindung nicht durch Hämolyse, sondern durch Konglutination nachweist. Ein vorheriges Impfen von Tieren ist für seine Reaktion überflüssig, weil er das im Rinderserum normalerweise vorhandene Konglutinin verwendet. Dies ist im Grunde genommen die wichtigste Vereinfachung seines Verfahrens. Da das Phänomen der Konglutination bei der Reaktion von Karvonen eine wichtige Rolle spielt, sei es hier kurz beschrieben, um so mehr, als ohne volle Kenntnis dieses Phänomens das Wesen dieser Reaktion nicht erfasst werden kann.

Die Ka.R. basiert eigentlich auf den Untersuchungen von Bordet und Streng. Durch das von ihnen studierte Konglutinationsphänomen wurde die Möglichkeit gegeben, die Hämolyse zu vermeiden.

Bordet behauptete schon seit lange, dass die Vereinigung der aktiven Bestandteile des Antigens und des Serums weniger auf einem chemischen Prozess, als vielmehr auf molekulärer Adhäsion beruhe. Gestützt wird diese Theorie durch die Beobachtung, dass die hämolytische Wirkung des Immunserums grosse Aehnlichkeit mit der Wirkung destillierten Wassers hat. In der Folge stellte es sich heraus, dass die Agglutination von Mikroben mit dem Serum normaler oder vaccinierter Tiere nur beim Vorhandensein von Kochsalz erfolgt — ein Umstand, der auffallend dem Phänomen ähnelt, welches unter ähnlichen Verhältnissen in Tonsuspensionen oder kolloidalen Emulsionen beobachtet werden kann. Bordet unterscheidet bei der Agglutination zwei Phasen: in der ersten vereinigen sich die Mikroben zu grösseren Konglomeraten, in der zweiten werden diese Konglomerate durch das Salz präzipitiert.

Ebenso gut lässt sich mit der Theorie der molekulären Adhäsion auch jene Erscheinung erklären, dass ein bestimmtes Quantum hämolytischen Serums mehr rote Blutkörperchen auflöst, wenn diese ihm auf einmal beigemengt werden, als wenn sie in kleinen sukzessiven Mengen hinzugegeben werden. Im letzteren Falle nämlich binden die ersten Dosen Blutkörperchen mehr aktive Substanz, als zu ihrer Auflösung nötig wäre; infolgedessen geht das Hämolysin schneller auf. Chemische Prozesse vollziehen sich bekanntlich nach genau bestimmten Gewichtsverhältnissen. Die Art und Weise der Mischung dürfte also das Resultat des Prozesses nicht beeinflussen. Bei der Reaktion von Seren und deren Antigenen spielt also die Adhäsion eine grosse Rolle. Die Hämolyse erfolgt also in der Weise, dass die mit der „Sensibilisatrice" (dem Ambozeptor) beladenen Blutkörperchen das Komplement absorbieren. Das Alexin kann durch vorher mit „Sensibilisatrice" beladene Blutkörperchen gefunden werden.

Nach Ehrlich verbindet sich die zytophile Gruppe des Ambozeptors mit den Mikroben bezw. den roten Blutkörperchen, die komplementophile Gruppe mit dem Alexin. So spielt der Ambozeptor die Rolle eines Vermittlers. Nach Ehrlich und Sachs bleiben Meerschweinchenblutkörperchen in frischem Pferdeserum unverändert, lösen sich dagegen auf, wenn dem Pferdeserum vorher inaktiviertes Rinderserum beigemischt wurde. So enthält also Rinderserum normalerweise einen Ambozeptor, der die Wirkung des Alexins (des Komplements) des Pferdeserums ermöglicht. Wenn man mit inaktiviertem Rinderserum vermischte Meerschweinchenblutkörperchen längere Zeit stehen lässt und

dann zentrifugiert, wird den von Rinderserum gereinigten Blutkörperchen vergeblich frisches Pferdeserum zugesetzt — es tritt keine Hämolyse ein. Gibt man aber zu vorher bereits mit Meerschweinchenblutkörperchen behandeltem Rinderserum frisches Pferdeserum und darauf Meerschweinchenblutkörper, so lösen sich die Blutkörper auf, als wäre das Rinderserum seines Ambozeptors durch das vorangegangene Experiment gar nicht beraubt. Die zytophile Gruppe des Ambozeptors kann also nur dann gebunden werden, wenn die komplementophyle Gruppe vorher Alexin aufgenommen hat.

Der hier gegebenen Erklärung gegenüber vertreten Bordet und Gay eine andere Auffassung. Ihrer Meinung nach enthält normales Rinderblut eine Substanz, die thermostabil ist, also bei halbstündiger Erwärmung auf 56° C. keine Veränderung erleidet. Diese Substanz ist weder Ambozeptor, noch Agglutinin, noch Alexin, sondern unterscheidet sich in ihrer Wirkung von allen diesen und besitzt die Eigentümlichkeit, sich mit Blutkörperchen, die vorher mit Ambozeptor und Komplement gesättigt wurden, plötzlich zu vereinigen und bei genügendem Vorhandensein von Komplement erst Agglutination und dann Hämolyse zu verursachen.

Bordet und Gay geben dem oben beschriebenen Experiment von Ehrlich und Sachs folgende Erklärung: Das bei der Hämolyse in Aktion tretende Alexin des Pferdeserums wirkt schwach; das Pferdeserum besitzt aber einen genügend starken normalen Ambozeptor gegen Meerschweinchenblutkörperchen. Ein Beweis dafür ist auch, dass mit reinem Pferdeserum bei Meerschweinchenblutkörperchen nur dann Hämolyse erzielt werden kann, wenn auch Meerschweinchenserum, welches sehr starkes Komplement enthält, hinzugegeben wird. Mischt man also Meerschweinchenblut mit Rinderserum und zentrifugiert man darauf die Blutkörperchen, so wird das Rinderserum keinen Ambozeptor mehr enthalten. Setzt man dem auf diese Weise von Ambozeptor befreiten Rinderserum frisches Pferdeserum zu, so erhält es damit nicht nur Komplement, sondern zugleich Ambozeptor. In dieser hämolytischen Mischung enthält das Rinderserum nur jene spezielle Substanz, welche sich mit Meerschweinchenblutkörperchen, die vorher mit Ambozeptor und Komplement gesättigt wurden, plötzlich verbindet und erst Agglutination, dann Hämolyse verursacht. Diese spezielle Substanz ist nach Bordet und Gay das „Colloide de boeuf". Die rasche Präzipitation bezw. die plötzliche Absorption des „Colloide de boeuf" durch die vorher sensibilisierten und alexinisierten Meerschweinchenblutkörperchen hat sichtbare Folgen: die Blutkörperchen ballen sich rasch zusammen, schlagen sich nieder und werden zur Hämolyse geeignet. Die Hämolyse tritt ein, wenn das Alexin genügend stark ist. In der Mischung

fixieren die Meerschweinchenblutkörperchen erst den Ambozeptor sowohl des Pferde-, als auch des Rinderserums, darauf das Alexin, welch' letzteres längere Zeit beansprucht. Ist dieser Vorgang genügend weit vorgeschritten, so kann das „Colloide de boeuf" in Aktion treten. Weder das inaktivierte Rinder-, noch das frische Pferdeserum kann für sich allein das Blut agglutinieren; höchstens das Pferdeserum vermag es, aber auch dies nur langsam und in geringem Grade.

Noch mehr Klarheit über die Rolle des „Colloide de boeuf" bringt der folgende Versuch: Bringt man gewaschenes Rinderblut mit einer Mischung von frischem Pferde- und inaktiviertem Rinderserum zusammen, so ist absolut keine Veränderung zu beobachten. Wurden aber die Rinderblutkörperchen erst mit Kaninchenserum zusammengebracht, das vorher mit Rinderblut immunisiert wurde, so tritt, sobald zu dieser Mischung frisches Pferdeserum und inaktiviertes Rinderserum hinzugegeben wird, sofort Agglutination und Präzipitation der Blutkörperchen und schliesslich Hämolyse ein. In diesem Falle enthält das Rinderserum sicherlich keinen Ambozeptor gegen Rinderblutkörperchen, es kann sich hier nur um „Colloide de boeuf" handeln. Bordet und Gay nennen dies „Colloide de boeuf" Konglutinin; seine Wirkung bezeichnete Streng als Konglutination.

Streng hat das gleiche Verfahren bei der Untersuchung von Bakterien verwendet und konnte mit seiner Hilfe feststellen, ob mit be kannten Bakterien zusammengebrachtes Serum diesen gegenüber spezifische Ambozeptoren enthält. Dies Experiment ist mit jedem von ihm untersuchten Bakterium gelungen.

Das Konglutinin ist vom Agglutinin verschieden und kann durch Dialyse auch von letzterem getrennt werden, wobei das Agglutinin in der Flüsssigkeit verbleibt, das Konglutinin ausfällt. Auch verlaufen Konglutination und Agglutination nicht in gleicher Weise. Es gibt Bakterien, die vom Rinderserum stark agglutiniert, aber schwach konglutiniert werden.

Sauli fand die Konglutination zur Trennung des Eiweisses verschiedener Pflanzen geeignet.

Bail lehnt die Strengsche Theorie ab. Seiner Ansicht nach ist die Konglutination nichts anderes, als eine Agglutination mit ein wenig Hämolyse verbunden. Demgegenüber bleibt Streng bei seiner Behauptung und betont nachdrücklich, dass auch nach Entfernung sämtlicher Agglutinine noch Konglutination erzielt werden kann.

Spät hält im Gegensatze zu Streng nur soviel für bewiesen, dass das Rinderserum verschiedene Arten von Agglutinin enthält, und akzeptiert Strengs Erklärung nicht.

Barikine, der die Experimente Bordets und Strengs überprüfte, ist der Ansicht, dass ihre Versuche das Agglutinin und Konglutinin zweifellos als voneinander verschiedene Substanzen erkennen lassen.

Barikine charakterisiert das Konglutinin wie folgt: es bleibt eine halbe Stunde hindurch auf 56° C. erwärmt unverändert, wird durch destilliertes Wasser nicht zerstört und vereinigt sich, abweichend von dem Agglutinin, nur mit solchen Mikroben oder roten Blutkörperchen, die vorher mit Ambozeptor und Komplement gesättigt wurden. Durch Dialyse kann es vom Agglutinin getrennt werden. Auch wenn die agglutinierende Wirkung inaktivierten Rinderserums vollständig erschöpft ist, bleibt sein Konglutinin unverändert.

Bei der Reaktion nach Karvonen bilden der normale Ambozeptor frischen Pferdeserums und dessen für Hämolyse ungenügendes, schwaches Komplement weiterhin rote Meerschweinchenblutkörperchen, dann der Ambozeptor vom Rinderserum und schliesslich dessen Konglutinin jenes Konglutinationssystem, welches als Indikator dient. Das Vorbild hierzu gab das Verfahren von Streng, mit dessen Hilfe sich mittels Konglutination durch bestimmte bekannte Bakterien entsprechende Immunsera nachweisen lassen.

Die Reaktion von Karvonen stützt sich im wesentlichen auf folgende Erscheinung. Wird frisches Rinderserum mit Meerschweinchenblutkörperchen vermengt, so ballen sich diese nach kurzer Zeit zusammen, sinken in dem Reagenzgläschen zu Boden und bilden schliesslich einen zähen Klumpen. Verursacht wird dies durch das Konglutinin des Rinderserums, welches nur bei vorheriger Sensibilisierung der Blutkörperchen durch Ambozeptor und beim Vorhandensein von Komplement wirkt. Alle diese Substanzen sind im Rinderserum enthalten. Schöner und deutlicher gelingt aber der Versuch, wenn man inaktiviertes Rinder- und frisches Pferdeserum verwendet, welch' letzteres einen für Meerschweinchenblut geeigneten normalen Ambozeptor und auch Komplement enthält.

Karvonen hat durch zahlreiche Versuche die optimale Dosierung der einzelnen Reagentien bestimmt. Er verwendete 0,1 ccm frisches Pferdeserum mit 1proz. Kochsalzlösung auf 1 ccm verdünnt. Dazu gab er 0,03 ccm alkoholischen Rinderherzextrakt, und zwar deswegen, weil andere Antigene schon an und für sich die Konglutination stark hemmen. Zu dieser Mischung tropfte er 0,05—0,06 ccm inaktiviertes zu untersuchendes Serum. Das Ganze wurde hierauf unter häufigem Umschütteln $1^1/_2$—2 Stunden in Zimmertemperatur stehen gelassen, um zur Komplementbindung des Pferdeserums Zeit zu lassen. Dann wurden der Mischung 0,07 ccm 25proz. Emulsion aus gewaschenen Meerschweinchenblutkör-

perchen zugesetzt. Unter öfterem Umschütteln wurde die Mischung $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde wieder stehen gelassen. Während dieser Zeit sensibilisierte der Pferdeambozeptor die Meerschweinchenblutkörperchen, die sich zugleich mit Pferdekomplement sättigten, vorausgesetzt, dass das letztere nicht durch das Antigen und das Menschenserum gebunden wurde. Schliesslich gab er 0,03 ccm inaktiviertes Rinderserum („Colloide de boeuf" = Konglutinin) hinzu und beobachtete unter langsamem Umschütteln die Reaktion. Hat sich das Komplement mit den Blutkörperchen verbunden, so beginnt die Konglutination. Die Meerschweinchenblutkörperchen ballen sich zusammen; sie zeigen anfangs eine feine graue, kaum sichtbare Körnung und bilden dann grössere rötliche Körner. Letztere werden schliesslich immer grösser, setzen sich langsam und schliessen sich am Boden des Röhrchens zu einem Klumpen zusammen, der nur schwer zerbröckelt werden kann. Die ursprünglich trübe Blutkörperchenemulsion wird klar. In diesem Falle enthält das untersuchte Serum keine Substanz, die gemeinsam mit dem Antigen das Komplement hätte binden können: das Ergebnis der Reaktion ist negativ.

Stammt das verwendete Serum von einem Luetiker, so tritt Komplementbindung ein und die Flüssigkeit bleibt auch weiterhin eine trübe Blutkörperchenemulsion. In diesem Falle ist die Reaktion positiv. Sterilisiertes und inaktiviertes Rinderserum bleibt zugeschmolzen und, auf Eis gestellt, auch ein halbes Jahr in brauchbarem Zustande. Dagegen beschaffe man sich frisches Pferdeserum womöglich immer am Tage der Untersuchung.

Soll das Resultat verlässlich sein, so müssen stets auch Kontrollversuche gemacht werden. Die folgende Tabelle gibt einen Ueberblick darüber.

Selbstverständlich werden bei gleichzeitiger Untersuchung vieler Sera die Kontrollversuche im Reagenzglas Nr. 3 und 4 (Luetikerserum) und Nr. 5 und 6 (Normalserum), Nr. 7 (Antigenkontrolle) und Nr. 8 (Kontrolle des Konglutinationssystems) nur einmal gemacht. Dagegen ist das Serum jedes einzelnen Patienten extra daraufhin zu untersuchen, ob es nicht schon allein ohne Antigen die Konglutination zu verhindern imstande ist (Röhrchen Nr. 2). Dergleichen autotrope Fälle geben keine verwendbaren Resultate.

Karvonen hat seine Resultate mit denen der Wa.R. verglichen, wobei er, um möglichst objektiv zu sein, bei beiden Reaktionen den gleichen Rinderherzextrakt verwendete. Er bezeichnet es als einen Vorteil seines Verfahrens, dass es nicht übermässig empfindlich ist und mit Normalserum nicht positiv reagiert, wie einige Modifikationen der Original-W.R. Die Reaktion von Karvonen war in 111 sicher nicht

	Röhrchen 1	2	3	4	5	6	7	8
1	Jedes Röhrchen wird mit 0,1 ccm frischem Pferdeserum und 0,9 ccm Kochsalzlösung beschickt.							
	×	×	×	×	×	×	×	×
2	0,03 ccm Antigen	0,03 ccm Kochsalzlösung	0,03 ccm Antigen	0,03 ccm Kochsalzlösung	0,03 ccm Antigen	0,03 ccm Kochsalzlösung	0,03 ccm Antigen	0,03 ccm Kochsalzlösung
	×	×	×	×	×	×	×	×
3	0,05 ccm inaktiv. Patientenserum	0,05 ccm inaktiv. Patientenserum	0,05 ccm inaktiv. Luetikerserum	0,05 ccm inaktiv. Luetikerserum	0,05 ccm inaktiv. Normalserum	0,05 ccm inaktiv. Normalserum	0,05 ccm Kochsalzlösung	0,05 ccm Kochsalzlösung
	Jedes Röhrchen umschütteln, unter öfterem Umschütteln $1^1/_2$—2 Std. stehen lassen							
	×	×	×	×	×	×	×	×
4	In jedes Röhrchen werden 0,07 ccm 25proz. gewaschener Meerschweinchenblutemulsion getropft Während einer halben Stunde die Röhrchen öfter umschütteln							
	×	×	×	×	×	×	×	×
	In jedes Röhrchen werden 0,03 ccm inaktiviertes Rinderserum getropft Eine halbe Stunde unter leichtem Umschütteln stehen lassen							

syphilitischen Fällen übereinstimmend mit der Wa.R. negativ. Dagegen ergab sie in 66 Fällen positive Resultate, in denen die Wa.R. keine Lues nachweisen konnte. In 47 von diesen handelte es sich zweifellos um Lues. Bei frisch infizierten, gründlich behandelten Patienten fällt die Wa.R., wie bekannt, oft negativ aus. Die Reaktion von Karvonen ist in diesen Fällen meist positiv. Fälle von älterer, sorgfältig behandelter Lues führen in der Wa.R. bereits zu keiner Komplementbindung, nach Karvonenscher Methode sind sie häufig noch positiv. Letztere liefert bei tertiärer Lues stets positive Resultate. Auch bei Lues latens fällt die Konglutinationsprobe öfter positiv aus als als die Wa.R. Bei Untersuchungen stark luesverdächtiger Personen und bei Lues latens war die Wa.R. in 26 pCt., die Reaktion von Karvonen in 61 pCt. positiv. Fälle, die nach der Wa.R. als bereits geheilt zu betrachten sind, können auf Grund der Ka.R. noch behandelt werden.

Bezüglich der Vergleiche Karvonens müssen wir bemerken, dass wir seine Ergebnisse mit der Wa.R. für allzu ungünstig, fast unglaublich halten. Die Ursache mag in dem als Antigen verwendeten Rinderherzextrakt oder in anderen experimentellen Fehlern liegen. Unzweifelhaft gibt die Wa.R. für gewöhnlich weit bessere Resultate.

Die Karvonenschen Untersuchungen sind auch von Jakobaeus geprüft worden. Er machte auch mit Mastix und Stärkeemulsion Versuche, aber ohne Erfolg. Die Resultate der Konglutination stimmten mit der Wa.R. gut überein; da jedoch frisches Pferdeserum nicht immer leicht zu beschaffen und weil die Beurteilung der Karvonenschen Reaktion oft zweifelhaft und schwierig ist, empfiehlt er die Konglutinationsreaktion für die Praxis nicht. Hecht findet, dass die Resultate der beiden Methoden übereinstimmen. Bei Sclerosis latens war die Karvonensche Reaktion öfter positiv als die Wassermannsche. Er führt diesen Umstand darauf zurück, dass menschliches Serum das Komplement des Pferdeserums leichter bindet. Auch Hecht erwähnt die Schwierigkeit der Beurteilung der Reaktion und die grosse Zahl der autotropen Fälle als Nachteile der Methode. Aus diesen Gründen hält er die Reaktion für die Praxis ungeeignet. Streng veröffentlichte seine in 1000 Fällen gemachten Erfahrungen. In 90—95 pCt. der Fälle stimmten beide Reaktionen überein. Da die Ka.R. zuweilen auch in solchen Fällen positiv war, in denen die Wa.R. keine Syphilis nachwies, empfiehlt er beide Methoden zu verwenden. Für die Konglutination empfiehlt er den Diphtheriebazillus, statt dessen aber auch Typhus- oder Paratyphusbazillen verwendet werden können.

Die ursprüngliche Technik Karvonens befolgten Siebert und Mironescu, die im ganzen 100 Sera untersuchten. 15 Normalsera waren sowohl in der Wa.R. als auch in der Ka.R. negativ. Von 85 Luesfällen (meist Lues latens) reagierten nach Wassermann 58, nach Karvonen nur 48 negativ. Karvonen erhielt in 18,9 pCt. trotz negativer Wa.R. positive Ergebnisse, Siebert und Mironescu nur in 15 pCt. Zweimal war Wa.R. positiv, die Konglutinationsprobe negativ. Autotropie war verhältnismässig häufig (3 pCt.). Die Karvonensche Reaktion war also in einem Teil der Fälle genauer als die Wassermannsche. Ob die Resultate der Konglutinationsproben ebenso verlässlich sind, werden weitere Versuche entscheiden. Ihrer Ansicht nach wird durch die Ka.R. die Serodiagnose der Syphilis billiger und leichter ausführbar.

Bernhard versuchte das teure Meerschweinchenblut durch menschliches Blut zu ersetzen, was aber nicht gelang. Bernhard bemängelte Karvonens Technik wegen der Tropfenmessung, die er für ungenau

hält. Auch ihm fallen die wahrscheinlich wegen der Verwendung schlechten Antigens ungünstigen Resultate der Wa.R. bei Karvonen auf. Sieberts und Mironescus Verfahren, die bei der Wa.R. syphilitisches Antigen, zur Ka.R. dagegen Rinderherzextrakt verwendeten, hält er nicht für richtig.

Im Gegensatze hierzu halten wir Resultate für vergleichbar, auch wenn bei den Reaktionen zwei verschiedene Antigene verwendet wurden. Die unzähligen Untersuchungen nach Wassermann haben zur Genüge bewiesen, dass kein einziger Extrakt „spezifisch" reagiert. Zudem legten die Verfasser, und ebenso auch wir, das Hauptgewicht nicht darauf, den verschiedenen Verlauf der als Indikatoren verwendeten Phänomene (Hämolyse und Konglutination) unter vollständig gleichen Umständen zu untersuchen. Sie und auch wir verfolgen eher ein praktisches Ziel: mit der Genauigkeit und Verlässlichkeit der allgemein angewendeten Wa.R. die von Karvonen vorgeschlagene Methode zu vergleichen.

Siebert berichtet in einem späteren Artikel über weitere 150 Ra.R. Unter 35 Hautkranken war ein Fall nach Karvonen positiv, nach Wassermann negativ. Er betont, dass die in der Syphilisreaktion wirkende Substanz kein spezifischer Körper ist, sondern auch im normalen menschlichen Blut in geringer Menge vorhanden sein kann. Je feiner also ein Verfahren, umsomehr ist die Möglichkeit vorhanden, dass auch Normalserum positiv reagiert. Die Ka.R. ist in Fällen mit positiver Luesanamnese öfter positiv als die Wa.R. 31 solche Fälle waren bei Wa.R. negativ, nach Karvonenscher Reaktion dagegen positiv. Bei rezenter Lues stimmen die Resultate überein; in alten Fällen ist Ka.R. öfter positiv. 6 mal war die Wa.R. schwach positiv, wo die Ka.R. negativ war. Siebert verwendete versuchsweise auch bei Wa.R. Luetikerantigen, doch hemmte dies in sehr vielen Fällen die Konglutination überaus stark.

Unserer Ansicht nach haben die Siebertschen Versuche den Nachteil, dass er die Ka.R. nicht gleichzeitig mit der Wa.R., sondern erst am folgenden Tage ausführte. Er hält die Ka.R. zwar für einfacher, die Beschaffung des Pferdeserums aber für schwierig und die Beurteilung der Reaktion für häufig zweifelhaft, zuweilen vom Belieben abhängig.

Wir haben uns an Karvonens originaleTechnik gehalten. Da die von Karvonen vorgeschriebenen Quantitäten viel zu gering schienen, als dass sie in zahlreiche Röhrchen ohne Versuchsfehler genau abgemessen werden konnten, haben wir anfangs neben den vorgeschriebenen Quantitäten in parallelen Untersuchungen die dreifache Quantität verwendet. Bei der Abmessung verwendeten wir, um möglichst genau zu sein, in 0,01 ccm eingeteilte präzise Pipetten. In jedem einzelnen Fall wurde gleichzeitig mit der Ka.R. auch die Wa.R. ausgeführt.

Später überzeugten wir uns, dass die Ka.R. mit dreifacher Quantität vollständig mit den anderen übereinstimmte, weshalb wir bei den weiteren Untersuchungen nur das ursprüngliche Verfahren anwendeten. Da wir fanden, dass Untersuchungen mit genau abgemessenen Quantitäten von solchen mit absichtlich kleinen Fehlern überhaupt nicht von einander abwichen — eine gewisse Einheitlichkeit der Abmessung bei allen Röhrchen vorausgesetzt — gingen wir zu leichter verwendbaren ungeteilten Tropfpipetten über. Unsere Tabellen enthalten nur die mit dem ursprünglichen Verfahren Karvonen erhalten Resultate. Bemerkt sei nur noch, dass auch wir, der Vorschrift entsprechend, keine Thermostaten verwendeten, sondern nur in Zimmertemperatur arbeiteten und statt 25proz. Emulsion eine 10proz. verwendeten.

Bei der Wa.R. benutzten wir alkoholischen Paralytikerherzextrakt in einigen Fällen alkoholischen Meerschweinchenherzextrakt. Beide wurden auch zum Vergleiche parallel verwendet, die Resultate stimmten indessen vollkommen überein.

Bei der Ka.R. erfordert die Wahl des Antigens grosse Vorsicht. Nicht jeder alkoholische Rinderherzextrakt eignet sich dazu. Unser erstes Antigen war anfangs sehr gut, wurde aber später so schlecht, dass wir eine Zeitlang absolut keine Resultate erzielen konnten. Nach längeren Versuchen erst kamen wir darauf, dass das Antigen die Erfolglosigkeit der Versuche verursachte. Wir stellten frisches Antigen her, und zwar zu gleicher Zeit zwei Arten. Wir legen Gewicht darauf, dies zu erwähnen, weil wir in der Literatur nirgends einen Hinweis auf eine ähnliche Beobachtung finden, obwohl eventuelle ungünstige Erfahrungen auf den Gebrauch schlechten oder verdorbenen Antigens beruhen können.

Für unbedingt notwendig halten wir die Titrierung des Pferdeserums unmittelbar vor jeder Reaktion. Wir titrierten gesondert sowohl bezüglich des Konglutinationssystems als auch für das Antigen. Bei der Titrierung wurde Pferdeserum in Mengen von 0,05, 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,3 ccm verwendet. Es empfiehlt sich stets nur frisches Pferdeserum zu verwenden, da sich mit altem klare, deutliche Resultate nicht erzielen lassen.

Bei der Reaktion verwendeten wir als Titer dasjenige Quantum Pferdeserum, welches beim Vorhandensein von Antigen in ungefähr 8—10 Minuten vollständige Konglutination herbeiführt. Es erwies sich als zweckmässig eher einen etwas stärkeren Titer zu verwenden, weil sonst die Beurteilung der Reaktion Schwierigkeiten verursacht. Nur auf diese Weise zeigen Kontroll- und Reaktionsröhrchen augenfällige Verschiedenheiten. Es kann sein, dass dadurch die Empfindlichkeit der Reaktion etwas beeinträchtigt wird. Was nützt aber eine empfindliche

Reaktion, wenn ihr Resultat unsicher ist. Selbstverständlich muss man sich hüten, einen zu hohen Titer zu verwenden, weil sonst infolge der grossen Pferdeserummenge Hämolyse eintritt und die Reaktion wertlos wird. Dagegen verliert das Komplement ein- bis mehrtägigen Pferdeserums, auch wenn es auf Eis gestellt wurde, so viel an Aktivität, dass ein Mehrfaches der gewöhnlichen Quantität gewonnen werden muss; manchmal konglutiniert dann eine solche grössere Dosis Pferdeserum überhaupt nicht, sondern verursacht direkt Hämolyse. Es gibt sogor frische Pferdesera, die bereits in normaler Menge verwendet, Hämolyse veranlassen. Solche sind selbstverständlich unbrauchbar.

10 proz. Meerschweinchenblutemulsion ist genügend konzentriert und ebenso brauchbar, wie 25 proz.

Wir fanden, dass die Ablesung der Reaktion sehr erleichtert wird, wenn man nach Beendigung des Versuchs die Röhrchen ungefähr eine halbe Stunde hindurch leicht umschüttelt (zu starkes Schütteln begünstigt Hämolyse) und so 2—3 Stunden ruhig stehen lässt, natürlich in Zimmertemperatur. Zwar lässt sich die Reaktion auch gleich nach dem Schütteln beurteilen, doch finden sich dann häufig noch zweifelhafte, zur Hälte konglutinierte Fälle, nach 2—3 Stunden setzt sich die Blutemulsion. Deshalb schütteln wir die Röhrchen leicht um und zwar Reaktion und Kontrolle zugleich, beide in einer Hand, um möglichst gleichmässig zu schütteln. Nach leichtem Schütteln lässt sich auch eine schwache Konglutination erkennen. Handelt es sich um geringere Unterschiede, so neigt man die Röhrchen nebeneinander über ein Blatt weissen Papiers und sieht von oben auf die dünne Flüssigkeitsschicht. Die verschiedenen Körnungsgsgrade der Blutemulsion lassen sich auf diese Weise bei einiger Uebung ganz gut unterscheiden. Es wäre unrichtig, die Ablesung erst nach längerer Zeit, etwa erst am nächsten Vormittag vorzunehmen. Infolge der langandauernden Wirkung des in kleinen Mengen etwa freigebliebenen Komplements können schwach positive Fälle vollständig konglutinieren, es kann sogar noch Hämolyse eintreten. Im Sommer kommt es vor, dass infolge der Wärme sich Bakterien vermehren und in den Röhrchen, wenn man sie lange stehen lässt, zersetzend wirken. Man prüfe also die Resultate noch an demselben Tage, 2—3 Stunden nach dem Versuche.

Wir haben im ganzen 481 Individuen mittels Konglutinationsreaktion untersucht, von denen 177 teils Luetiker, teils Syphiliphoben, teils gesund waren. 3 waren sonstwie erkrankt, während 301 Nerven- und Geisteskranke waren. In jedem einzelnen Falle wurde gleichzeitig mit der Ka.R. auch die Wa.R. ausgeführt. Wir legen grosses Gewicht auf die gleichzeitige Ausführung beider Reaktionen, weil die Reaktionsfähig-

keit des menschlichen Serums, wenn man es stehen lässt, abnimmt, so dass eine unter Umständen bei Verwendung frischen Serums noch eintretende schwache Komplementbindung nach einigen Tagen ausbleibt. Aus diesem Grunde sind die Resultate nicht gleichzeitig ausgeführter Reaktionen nicht vergleichbar. Es wurden nicht immer frisch entnommene, sondern manchmal 5, 6—8 Tage alte Sera verwendet, welche zum Teil unmittelbar nach der Entnahme, zum Teil jedoch erst nach mehreren Tagen inaktiviert worden waren. Wenn das Stehenlassen auch die Reaktionsfähigkeit des einen oder des anderen Serums beeinträchtigte, so musste das jedenfalls in der Ka.R. wie in der Wa.R. in gleicher Weise zum Ausdruck gelangen.

Im allgemeinen können wir feststellen, dass bei ausgesprochener Lues, abgesehen von anfänglichen Schwierigkeiten, die beiden Reaktionen auffallend übereinstimmten. Nach Erlangung einiger Praxis in der Technik der Ka.R. und in der Beurteilung von Fehlern der Reagentien (Antigen und Komplement) fanden wir die Reaktion ziemlich einfach und für Lues spezifisch. Die ersten 2—3 Reaktionen waren unsicher. Die Ursache des Misslingens wurde klar, als wir statt unseres ersten Antigens versuchsweise einen anderen Rinderherzextrakt verwendeten. Von da an wurden die Resultate immer besser. Stets ganz klar und deutlich begannen sie aber erst zu werden, als wir die Menge des Pferdeserums etwas über den Titer erhöhten. Dies ist besonders dann nötig, wenn älteres Pferdeserum verwendet wird. Es schien uns, als ob bei diesem Verfahren die anfangs häufigen Autotropien seltener würden[1]). Trotzdem sind ungefähr 5 pCt. unserer Fälle autotrop.

Die von uns untersuchten Fällen zerfallen in zwei Gruppen:

I. Die erste vereinigt Luetiker in den verschiedensten Stadien, Syphiliphoben, geheilte Luetiker, 3 andere Kranke und 24 Normalsera.

II. Die zweite enthält Untersuchungen internierter und ambulanter Patienten der Klinik für Nerven- und Geisteskrankheiten.

Aus der Tabelle ergeben sich bezüglich der beiden Reaktionen folgende Resultate:

I. Luetiker.

Wie schon oben erwähnt, sind dieser Gruppe auch 24 Normalsera angeschlossen, die übereinstimmend sowohl in der Wa.R. als auch nach Karvonen vollständig negativ waren. Ausserdem gehören hierher auch die gleichfalls erwähnten 3 nicht syphilitischen Patienten (1 Pityriasis rosea (Gibert), 1 Leukoplakia buccalis und 1 Neuritis optica).

1) Autotrop heissen Sera, wenn sie ebenso mit, wie ohne Antigen die Konglutination verhindern.

Unter den Luetikern befanden sich 12 Patienten mit Sklerosis ohne sekundäre Symptome. 9 davon waren Wa.R. stark, 3 schwach positiv. Die letzteren hatten ganz frische 10—14 Tage alte Primäraffekte. In der Ka.R. dagegen reagierten alle 12 Fälle gleichmässig positiv. Nach diesen allerdings wenigen Fällen scheint also die Ka.R. bei frischer Lues (25 pCt. unserer Fälle) früher vollständig positiv zu werden als Wa.R.

Von den untersuchten Kranken befanden sich 13 im sekundären Stadium mit verschiedenen manifesten Haut- und Schleimhautausschlägen. Hier war die Wa.R. 11mal deutlich positiv, 2mal negativ. Die beiden letzteren hatten unmittelbar vor der Entnahme des Serums längere und sehr intensive Quecksilberkuren durchgemacht. Das mag die sonst auffallende Erscheinung erklären, dass die Wa.R. trotz manifester Luessymptome negativ war. Ka.R. war in 12 Fällen (darunter befanden sich auch die 2 nach Wassermann negativen) ausgesprochen positiv. Ein Fall, nach Wassermann positiv, war hier autotrop.

Nach diesen beiden Fällen könnte man (auch hier nur mit grösstem Vorbehalt) annehmen, dass durch intensive Quecksilberkuren die Wa.R, früher negativ wird als die Ka.R., die auch in solchen Fällen noch lange positiv bleibt.

Tertiäre Syphilis lag in 12 Fällen vor. Uebereinstimmend waren Ka.R. und Wa.R. in einem Falle negativ, in den 11 übrigen positiv.

Latente Lues untersuchten wir im ganzen in 74 Fällen, die wahllos so, wie sie dem einen von uns in seiner Privatpraxis begegneten, zusammengestellt waren. Einige von diesen waren unbehandelt, andere wieder befanden sich in den verschiedensten Stadien der Quecksilber- und Salvarsanbehandlung. 63 waren Wa.R. positiv, kein einziger unsicher während nach Karvonen noch zu 12,2 pCt. positiv.

14 Syphiliphobensera waren nach Wassermann durchwegs negativ, während die Konglutinationsreaktion 12mal negativ, 2mal autotrop ausfiel.

Ueber die erste Gruppe gibt die nebenstehende Tabelle einen kurzen Ueberblick.

Kurz zusammengefasst sind Ka.R. und Wa.R. bei nicht syphilitischen Patienten (Hautkranken, Syphiliphoben usw.) übereinstimmend negativ, d. h. die Ka.R. gibt mit sicher nicht luetischem Blute durchaus negative Resultate. Ganz frische primäre Syphilis reagiert bereits ausgesprochen positiv in Fällen, wo bei der Wa.R. nur schwache Komplementbindung eintritt.

Sera sekundärer Syphilis reagieren öfter positiv auch dann, wenn die Wa.R. wegen intensiver spezifischer Behandlung vorübergehend negativ ist.

Diagnose	Ka.R. +	Ka.R. %	Wa.R. +	Wa.R. —	Ka.R. —	Ka.R. %	Wa.R. +	Wa.R. —	Ka.R. schwach	Ka.R. %	Wa.R. +	Wa.R. —	Ka.R. autotrop	Ka.R. %	Wa.R. +	Wa.R. —	Zusammen
Normalsera					24	100		24									24
Andere Kranke . . .					3	100		3									3
				halb +													
Primäre Syphilis . .	12	100	9	3													12
Sekundäre Syphilis .	12	92,3	10	—2									1	7,7	1		13
Tertiäre Syphilis . .	11	91,7	11		1	8,3		1									12
Latente Syphilis . .	61	82,4	59	2	8	10,8		8					5	6,8	4	1	74
Scheinbar geheilte Syphilis	2	12,2		2	35	57,3		35	3	18,3		3	2	12,2		2	42
Syphiliphoben					12	85,7		12					2	14,3		2	14
																Zusammen . . .	194

Bei tertiärer Syphilis verhalten sich beide Reaktionen wie es scheint vollkommen übereinstimmend.

Bei latenter Syphilis ist die Ka.R. seltener negativ; besonders auffallend ist dies in den klinisch für geheilt anzusehenden nach Wassermann negativen Fällen, deren Ka.R. zu 12 pCt. noch positiv war.

Diese aus unseren Untersuchungen abgeleiteten Folgerungen stimmen im grossen und ganzen sowohl mit Karvonens Originaluntersuchungen als auch mit den übrigen bisher veröffentlichten Resultaten überein. Man wird hier demnach nicht von Zufällen und technischen Fehlern reden können; die Resultate unserer Reaktionen sind real, weil sie mit den von andern gemachten Erfahrungen fast ganz übereinstimmen. Wenn Siebert die Reaktion für zu empfindlich hält und befürchtet, dass auch normalerweise eventuell vorhandene Reagine Komplementbindung veranlassen könnten, so betonen wir nochmals, dass die von uns untersuchten zweifellos nicht luetischen Sera (Syphiliphoben, vollständig geheilte Luetiker und 24 Normalsera) vollkommen konglutinierten, also negativ reagierten.

Dagegen hat das Verfahren anderweitige Nachteile und wird deshalb die Wa.R. kaum jemals ersetzen können. Davon am Schlusse.

II. Nerven- und Geisteskranke.

Die Ka.R. wurde bisher in der Psychiatrie und Neurologie noch nicht verwendet. Wenigstens sind uns aus der Literatur dieser Spezialfächer diesbezügliche Untersuchungen nicht bekannt, was um so mehr zu verwundern ist, als sich Nervenärzte und Psychiater sehr viel mit Serologie befassen. Auch jetzt noch erscheinen zahlreiche Veröffentlichungen über die Wa.R., die ohnehin schon eine umfangreiche psychiatrische Literatur hat und in ihrer praktischen Verwertbarkeit bei Nerven- und

Geisteskrankheiten längst nicht mehr angezweifelt wird. Vielleicht hat man es gerade deswegen, weil sich die Wa.R. bei der Diagnose dieser Krankheiten so vorzüglich bewährt hat, nicht für nötig gefunden, diese erprobte Methode durch eine andere zu ersetzen.

Wir untersuchten mittels Ka.R. im ganzen 301 verschiedene Nerven- und Geisteskranke; die grösste Gruppe bilden Paralytiker, weil die Frühdiagnose dieser Krankheit oft auf grosse Schwierigkeiten stösst, die auch durch die Wa.R. nur zum Teil überwunden worden sind. Deshalb bedeutet jedes neue Verfahren, das hier helfen kann, einen neuen Fortschritt. Selbstverständlich haben wir ausserdem zahlreiche Neurasthenikersera untersucht, weil diese der Diagnose beginnender Paralyse die grössten Schwierigkeiten bereiten. Die übrigen Sera wurden anderen Geisteskranken entnommen mit besonderer Rücksicht darauf, ob bei Sera von Krankheiten, die nicht durch Lues verursacht werden, nicht auch positive Reaktionen vorkommen.

Ueber die verschiedenen Fälle nicht luetischen Ursprungs — im ganzen 103, gibt die Tabelle einen Ueberblick.

Diagnose	Ka.R.		Wa.R.		Ka.R.		Wa.R.		Ka.R.		Wa.R.		Ka.R.		Wa.R.		Zusammen
	+	%	+	—	—	%	+	—	schwach	%	+	—	autotrop	%	+	—	
Mania depressiva . . .					10	91,1		10					1			1	11
Dementia praecox . . .					42	91,4		42	3	6,5		3	1	2,17		1	46
Epileptische Psychosen					8	88,9		8					1	11,1		1	9
Alkoholische Psychosen					21	91,4		21	1	4,3		1	1	4,3		1	23
Präsenile Psychosen .					7	87,5		7					1	12,5		1	8
Dementia senilis					2	100		2									2
Paranoia					2	100		2									2
Idiotismus					2	100		2									2
Zusammen . . .					94			4					5				103

Wie die Tabelle zeigt, war die Ka.R. nirgends positiv, wo es sich um Geisteskrankheiten handelte, die nicht durch Lues verursacht werden. Wir wählten selbstverständlich, soweit das möglich war, Kranke aus, bei denen womöglich ausser der psychischen Erkrankung nicht auch noch Lues vorlag, weil in diesem Falle Lues latens und nicht die Geisteskrankheit die Reaktion veranlassen würde. Deshalb die verhältnismässig geringe Anzahl dieser Fälle. Wa.R. war durchweg in allen, Ka.R. in weitaus den meisten Fällen negativ. Nur war die Konglutination nicht immer vollständig. Störend wirkte auch, worauf wir noch zurückkommen, die verhältnismässig häufige Autotropie (4,7 pCt.), für die praktische Verwertung der Reaktion ein grosser Nachteil.

Für die Differentialdiagnose der progressiven Paralyse kommen fast alle Geisteskrankheiten in Betracht. Sie lässt sich vor allem von alkoholischen, aber auch von präsenilen Psychosen, ja sogar von Mania depressiva und epileptischen Psychosen nur schwer unterscheiden. Ka.R. war bei allen diesen Geisteskrankheiten kein einziges Mal ausgesprochen positiv. In dieser Hinsicht stimmt sie also mit der Wa.R. vollkommen überein. Ein ähnliches Resultat lieferten die einzelnen Neurosen (Hysterie, Neurasthenie). Die hier folgende Tabelle enthält einige Fälle sicher nicht mit Lues verbundener organischer Nervenleiden.

Diagnose	Ka.R.		Wa.R.		Ka.R.		Wa.R.		Ka.R.		Wa.R.		Ka.R.		Wa.R.		Zusammen
	+	%	+	−	−	%	+	−	schwach	%	+	−	autotrop	%	+	−	
Hysterie					5	71,9		5					2	28,6		2	7
Neurasthenie					32	100		31							1 autotrop		32
Sklerosis multiplex					2	66,6		2	1	33,3		1					3
Carcinoma col. vertebralis					1	100		1									1
Zusammen					40				1								43

Das Serum eines Neurasthenikers war nach Wassermann autotrop. Es ist interessant, dass dasselbe Serum nach Karvonen ausgesprochen negativ reagierte. Besonders hervorheben möchten wir hier, dass alle Reaktionen neurasthenischer luetisch nicht infizierter Sera negativ waren. Auch hier war Autotropie häufig (4,6 pCt.).

Bei einem Fall von Sklerosis multiplex war Lues cerebrospinalis nicht ganz ausgeschlossen, obgleich nach den Symptomen nicht eben wahrscheinlich. Es handelte sich um ein defloriertes, aber bisher noch nicht befruchtetes junges Mädchen, bei dem nach etwas Ruhe und Behandlung mit Jod eine bemerkenswerte Besserung eintrat. Solche Besserungen kommen aber auch bei Sklerosis multiplex vor. In diesem Falle war die Wa.R. vollkommen negativ, die Ka.R. trotz unvollständiger Reaktion eher negativ als positiv.

Von metasyphilitischen Erkrankungen war in unserem Krankenmaterial die progressive Paralyse am meisten — im ganzen mit 65 Patienten — vertreten. 64 davon wurden je zweimal serologisch untersucht und lieferten beide Male die gleichen Resultate. Diesen 2mal 64 Fällen haben wir einen nur einmal untersuchten Fall angeschlossen, was am Resultate ja nichts ändert: die Gesamtzahl der Untersuchungen paralytischer Sera beträgt also 129. Die Kranken waren in den verschiedensten Stadien, was aber das Resultat der Reaktion so wenig beeinflusste, dass es sich erübrigt, in der Tabelle Anfangs-

stadium, Akme und Endstadium zu unterscheiden. Auch die Taboparalytiker werden nicht gesondert angeführt, weil sie ebenso reagierten wie Paralyse ohne Komplikationen. Die zur Untersuchung gelangten Fälle von Tabes dorsalis sind leider auffallend gering und lassen deshalb keine Folgerungen zu. Wir können nur feststellen, dass Tabes dorsalis ebenso negativ wie positiv reagieren kann, wie das die Wa.R. in zahlreichen Fällen gezeigt hat.

Wenig zahlreich sind auch luetische Erkrankungen des Nervensystems vertreten, weil wir nur Fälle verwendeten, in denen die Diagnose jeden Zweifel ausschloss.

Diagnose	Ka.R.		Wa.R.		Ka.R.		Wa.R.		Ka.R.		Wa.R.		Ka.R.		Wa.R.		Zusammen
	positiv	%	+	—	negativ	%	+	—	schwach	%	+	—	autotrop	%	+	—	
Lues cerebrospinalis	5	74,8	4	1	2	28,5	1	1									7
Tabes dorsalis . .	2	66,6	1	1	1	33,3		1									3
Paralysis progressiva	103	79,8	103		9	7	9		14	108	13	1?	3	2.3	3		129
Zusammen	110				12				12				3				139

Die Wa.R. war bei einem klinisch zweifellos paralytischen Patienten nicht deutlich positiv. Mit einem Titer war die Komplementbindung ziemlich gut, bei zwei Titern dagegen trat Hämolyse ein; deshalb wurde der Fall als negativ eingetragen und mit einem Fragezeichen versehen. Die Konglutinationsreaktion war in diesem Fall schwach positiv. Während die Wa.R. in voller Uebereinstimmung mit den bisherigen Erfahrungen bei progressiver Paralyse fast durchaus positiv war (99,2 pCt.), bleibt die Zahl der positiven Ka.R. weit dahinter zurück. Die in der Tabelle mit 80 pCt. angegebenen ausgesprochen positiven Fälle mögen in Wirklichkeit noch etwas mehr betragen, weil wir die negativen Resultate zumeist am Anfang erhielten, als wir in der Ausführung und Ablesung der Reaktion noch nicht genügende Uebung hatten, aber auch später kamen paralytische Sera vor, die vollständig konglutinierten, ohne dass wir für dieses abweichende Verhalten eine Erklärung zu geben wüssten. Es ist dies um so auffallender, weil bei Lues latens und besonders bei veralteter behandelter Lues gerade die Ka.R. empfindlicher zu sein schien. Zu den 7 pCt. Fällen mit vollständiger und den 10,8 pCt. mit schwacher Konglutination kommen noch 2,3 pCt. Autotropien. Die Ka.R. erwies sich also bei mehr als einem Fünftel unserer Paralytiker als unzuverlässig. Eine so wichtige und mit so weittragenden Folgen verbundene Diagnose wie die der progressiven Paralyse muss sich aber auf eine unbedingt verlässliche Untersuchung stützen. Während bei

negativer Wa.R. progressive Paralyse zum mindesten sehr unwahrscheinlich ist, trifft das für die Ka.R. nicht zu. Im übrigen stimmen die Resultate der beiden Reaktionen in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle vollkommen überein.

Erwähnt seien noch einige Untersuchungen von Ehegenossen und Kindern paralytischer Individuen.

Seit an der Klinik für Nerven- und Geisteskrankheiten die Wa.R. verwendet wird, hat der eine von uns bei weitem zahlreichere Untersuchungen dieser Art ausgeführt als die Tabelle enthält. Im grossen und ganzen stimmen ihre Resultate mit den von anderen, z. B. Plaut, an viel zahlreicheren Fällen gewonnenen Erfahrungen überein, so dass sich ein weiteres Eingehen darauf erübrigt. Die Tabelle enthält nun solche Falle, die zugleich mittels Ka.R. untersucht wurden. In keinem von diesen waren jemals vorher manifeste syphilitische Symptome aufgetreten, soweit sich das durch die klinische Untersuchung und Fragen feststellen liess, auch waren zur Zeit der Entnahme der Sera weder syphilitische noch metasyphilitische Symptome vorhanden. So konnte es sich also in allen diesen Fällen höchstens um Lues latens handeln.

Diagnose	Ka.R.		Wa.R.		Ka.R.		Wa.R.		Ka.R.		Wa.R.		Ka.R.		Wa.R.		Zusammen
	positiv	%	+	—	negativ	%	+	—	schwach	%	+	—	autotrop	%	+	—	
Ehegenossen paralytischer Individuen	2	20		2	4	40		4	3	30	1	2	1	10		1	10
Kinder paralytischer Individuen	1	16,6		1	3	49,8		3	2	32,2		2					6

Nur in einem von den 10 ersten Fällen (Ehegenossen paralytischer Individuen) war die Wa.R. positiv. Das entspricht also 10 pCt. Diese niedrige Verhältniszahl kann nur durch die geringe Zahl und die infolgedessen grosse Rolle des Zufalls erklärt werden. Die Ka.R. war hier fast negativ. 20 pCt. waren nach Karvonen positiv, was den tatsächlichen Verhältnissen schon etwas besser entspricht. Dagegen war hier wieder die Wa.R. negativ. Es macht auch hier den Eindruck, als ob bei Lues latens die Konglutinationsreaktion empfindlicher wäre; wenigstens ist für Ehegenossen paralytischer Individuen die Möglichkeit einer Infektion mit Lues so gross, dass man dafür 20 pCt. wohl annehmen darf. Verglichen mit den übrigen Untersuchungen des einen von uns ist diese Zahl sogar viel zu niedrig.

Warum sich die beiden Reaktionen verschieden verhalten und die Wa.R. bei Paralyse, die Ka.R. bei Lues latens häufiger positiv ist,

können wir nicht erklären. Wir halten es nicht für wahrscheinlich dass die Ursache vielleicht in fehlerhafter Ausführung der Untersuchung oder in der schwierigeren Ablesung der Ka.R. zu suchen ist.

Kinder haben wir im ganzen 6 untersucht, die 2 Familien angehörten. Von zweien, deren Mutter an Paralyse gestorben war, war das eine nach Karvonen deutlich positiv, das andere hemmte die Konglutination nur teilweise und nicht viel stärker als im Kontrollröhrchen, weshalb wir diesen Fall für negativ betrachten. Die übrigen 4 Kinder hatten einen Paralytiker zum Vater. 3 Sera waren vollkommen negativ, das vierte verhinderte die Konglutination nur schwach. Hier waren also 16 pCt. der Ka.R. positiv, während dieselben Sera nach Wassermann alle negativ waren. Tatsächlich liegen die Verhältnisse anders. Die Ka.R. ist, soweit eine so geringe Zahl von Fällen Folgerungen zulässt, auch in dieser Hinsicht empfindlicher.

Es fragt sich nun, ob es sich in den Fällen, in denen die Ka.R. positiv war, trotzdem angeblich manifeste Symptome nie aufgetreten waren, tatsächlich um Lues latens handelt. Wir möchten es vorläufig eher behaupten als bezweifeln. Wie sich die Wa.R. als nicht spezifisch erwies, so ist es sehr wahrscheinlich, dass es sich auch mit der Ka.R. nicht anders verhält. Man kann nun für einen Teil der Fälle annehmen, dass Sera von Ehegenossen bzw. Kindern paralytischer Individuen Substanzen enthalten kann, die bei dieser Reaktion in Aktion treten. Allerdings ist Lues latens eben nicht ausgeschlossen.

Ausser dem Serum wurde einige Male auch zerebrospinale Flüssigkeit untersucht.

In einem Fall wurde der Liquor eines Epileptikers, in 4 anderen von Dementia praecox untersucht. Alle 5 konglutinierten vollständig.

Auch 11 Paralytikern wurde Liquor entnommen. Nach Karvonen waren 6 positiv (54,5 pCt.), 3 vollständig negativ (27,2 pCt.), 2 konglutinierten nur schwach (18,2 pCt.). Die Wa.R. war durchweg positiv. Bei so wenig Fällen ist das erklärlich. Auffallend ist dagegen auch hier, dass die Konglutinationsreaktion nur zu 54,5 pCt. positiv ist. Sie zeigt hier also dasselbe Verhalten wie gegenüber den Sera der Paralytiker. Die Wa.R. ist also auch für paralytischen Liquor viel verlässlicher.

Im Prinzip stimmen die beiden Reaktionen zwar überein, doch ist bei Lues das Konglutinationssystem, bei Paralyse die Hämolyse der verlässliche Indikator. Das führt zu der auch sonst nicht unwahrscheinlichen Vermutung, dass die bei der serologischen Untersuchung in Aktion tretenden Substanzen paralytischer und luetischer Sera chemisch verschieden sein können, wenn sie auch diese Reaktionen in ähnlicher

Weise beeinflussen; oder es enthält das Blut vielleicht noch andere Substanzen, in welchen die Ursache des manchmal augenfällig abweichenden Verhaltens zu suchen ist.

Autotrop war Liquor cerebrospinalis kein einziges Mal. Dies stimmt mit den Erfahrungen überein, die mit der Wa.R. gemacht wurden.

Bemerkt sei, dass wir sowohl bei der Wa.R. auch bei der Ka.R. doppelt so viel Liquor cerebrospinalis verwendeten als Serum.

Schlussfolgerungen.

1. Die Resultate der Konglutinationsreaktion stimmen im allgemeinen mit der Wa.R. überein.

2. Bei primärer Syphilis ist die Konglutinationsreaktion früher positiv als Wa.R.

3. Sowohl die Ka.R. als auch die Wa R. sind bei sekundärer und tertiärer Lues überwiegend positiv.

4. Bei Lues latens ist die Konglutinationsreaktion häufiger positiv als die Wa.R.

5. Bei heilender Syphilis ist die Ka.R. sehr oft auch dann noch positiv, wenn Wa.R. bereits negativ ist.

6. Bei echter Lues des Nervensystems (Lues cerebrospinalis) sind beide Reaktionen gleich häufig positiv.

7. Wa.R. ist bei Paralyse fast stets positiv, dagegen sind 20 pCt. der Ka.Reaktionen nicht positiv.

8. Bezüglich der wenigen von uns untersuchten Fälle von Tabes dorsalis können wir nur feststellen, dass neben positiven auch negative Resultate vorkommen können.

9. Bei Ehegatten und Kindern paralytischer Individuen gibt die Konglutinationsreaktion ähnliche Resultate wie bei Lues latens (Nr. 4), sie ist häufiger positiv als die Wa.R.

10. Mit paralytischem Liquor cerebrospinalis vorgenommene Karvonenreaktionen sind ähnlich der Wa.R. meist positiv, aber in geringen Prozenten.

11. Bei vollständig gesunden oder an Syphilis nie erkrankten Personen ist die Ka.R. ohne Ausnahme negativ.

12. Konglutinationsreaktionen lassen sich leichter ausführen als Wa.R., weil sie die Verwendung eines natürlichen Ambozeptors gestatten; sie sind billiger, weil ein Thermostat entbehrlich ist.

13. Dagegen hat die Ka.R. den Nachteil, dass sie frisches Pferdeserum erfordert, das unter Umständen schwer zu beschaffen ist. Für diesen Zweck ein ständiges Versuchspferd

zu halten, kommt zu teuer; da weiterhin auch Meerschweinchenblut verwendet werden muss, ist das Halten von Tieren unvermeidlich.

14. Gegenüber den oben erwähnten Vorzügen der Ka.R. heben wir hervor, dass die Resultate in einigen Fällen zweifelhaft, in andern manchmal schwer abzulesen sind; überdies sind Autotropien viel häufiger als bei der Wa.R.

15. Die Autotropien (durchschnittlich 5 pCt.) sowie der Umstand, dass die Resultate ziemlich häufig unsicher sind und subjektive Beurteilung zulassen, machen die Ka.R. für die allgemeine Praxis ungeeignet.

16. Trotzdem halten wir die Konglutinationsreaktion für so wertvoll, dass es sich für Laboratorien lohnt, sie parallel mit der Wa.R. auszuführen.

17. Wir halten ihre Anwendung für wichtig in Fällen, wo die Heilung der Lues festgestellt werden soll, weil die Ka.R. empfindlicher ist und auf geheilte Lues erst später negativ reagiert als Wa.R.

18. Da die Wa.R. bei progressiver Paralyse weit häufiger positiv ist als die Ka.R., bei Syphilis dagegen eben umgekehrt seltener, könnte man die Frage aufwerfen: ob bei den beiden Krankheiten nicht zwei voneinander chemisch verschiedene Substanzen die Reaktion veranlassen.

Literaturverzeichnis.

1. Bordet-Streng, Les phénomènes d'adsorption et la conglutinine dusérum de boeuf. Zentralbl. f. Bakteriol. 1909. 49. Bd.
2. Bordet-Gay, Sur les relations des sensibilisatrices avec l'alexine. Annal. de l'Inst. Pasteur. 1906. 20. Bd. S. 467.
3. Streng, Zeitschr. f. Immunitätsforschung. 1909.
4. Sauli, Ueber den Nachweis von verschiedenartigem pflänzlichen Eiweiss durch Konglutination. Zeitschr. f. Immunitätsforschung. 1911. 9. Bd. Origin. I. S. 359.
5. Bail, Ueber die Agglutinationswirkung des normalen Rinderserums. Zentralbl. f. Bakteriol. 1909. 51. Bd. Origin. I. S. 170.
6. Streng, Studien über das Verhalten des Rinderserums gegenüber den Mikroben. Versuch einer neuen serodiagnostischen Methode. Zentralbl. f. Bakteriol. 1909. 50. Bd. Origin. S. 47.
7. Streng, Agglutinin oder Konglutinin? Zentralbl. f. Bakteriol. 1909. 52. Bd. S. 523.

8. Spät, Ueber Agglutinationsversuche mit normalem Rinderserum. Zentralbl. f. Bakteriol. 1910. 54. Bd. Origin. I. S. 361.
9. Barikine, Contribution à l'étude sur la conglutination du précipité specifique. Zentralbl. f. Bakteriol. 1910. 56. Bd. Origin. I. S. 150.
10. Karvonen, Ueber Serodiagnose der Syphilis mittels Konglutinationsreaktion. Arch. f. Dermatol. 1911.
11. Jakobaeus, Ueber die Anwendungsmöglichkeit von Konglutinationsreaktion mit Ochsenserum usw. Zeitschr. f. Immunitätsforschung. 1911. 8. Bd. Origin. S. 445.
12. Hecht, Konglutinationsreaktion nach Karvonen. Berl. klin. Wochenschr. 1912. Nr. 2.
13. Streng, Die Konglutination und die Diagnose der Syphilis. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allgem. Pathol. 1911. 51. Bd. S. 277.
14. Siebert-Mironescu, Ueber die Brauchbarkeit der Syphilisreaktion nach Karvonen. Deutsche med. Wochenschr. 1911. Nr. 45. S. 2084.
15. Bernhardt, Ueber neuere Modifikationen (Karvonen-Manoiloff) und zur Technik der Wassermannschen Reaktion. Dermatol. Wochenschr. 1912. 55. Bd. S. 907.
16. Siebert, Weitere Untersuchungen über die Syphilisreaktion nach Karvonen. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. 1912. Bd. 113. 1032.
17. Luger, Verwertbarkeit der Konglutinationsreaktion. Zentralbl. f. Bakteriol. 1912. 65. Bd. Origin. I. S. 390.