

## Über Eigenhemmungen in den klassischen Lues-Reaktionen bei neurologisch-psychiatrischen Kranken

JUTTA BERNDT und HANNS HIPPIUS

Psychiatrische und Neurologische Klinik der Freien Universität Berlin  
(Direktor: Prof. Dr. med. H. SELBACH)

Eingegangen am 29. August 1967

### Einleitung

Die diagnostische Erfäßbarkeit neurologischer Krankheitsbilder durch einzelne serologische Reaktionen ist oft erstaunlich unsicher. Um diesen Nachteil der serologischen Neurolues-Diagnostik möglichst klein zu halten, sollten daher von vornherein immer mehrere Lues-Reaktionen gleichzeitig durchgeführt werden. Durch ein solches „serologisches Gesamtbild“ wächst die Wahrscheinlichkeit, daß bei positivem Ausfall wenigstens einer Luesreaktion die Neurolues differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen wird. Bedauerlicherweise kann nun der diagnostische Aussagewert mehrerer Reaktionen in verschiedener Hinsicht geschmälert werden. So gelten die im Rahmen des serologischen Gesamtbildes besonders wichtigen Befunde der *Komplementbindungsreaktionen* als nicht verwertbar, wenn eine *Eigenhemmung* auftritt.

Allgemein wird unter Eigenhemmung eines Serums Komplement-inaktivierung ohne Zusatz von Antigen verstanden. Eigenhemmung kann auch zwischen Antigen und Komplement beobachtet werden, doch spielt diese Art der Eigenhemmung für die klinische Diagnostik keine Rolle [3]. Beim Auftreten von Eigenhemmung kommt es also zum Bilde einer Komplementinaktivierung, ohne daß die diagnostisch relevante Antigen-Antikörperreaktion hätte ablaufen können.

Die Angaben der Literatur über Häufigkeit und Ursachen der Eigenhemmung sind unterschiedlich. So berichtet JADASSOHN [7] von einer Häufigkeit der Eigenhemmung im Serum von 0,18%, ZÜNDEL u. SCHÄLER [16] hingegen von 1,8%. VOHWINKEL [15] ist der Ansicht, daß echte Eigenhemmungen außerordentlich selten auftreten; gehäufte Eigenhemmungen in einem Untersuchungsgut seien auf „künstliche Ursachen“ (z. B. auf Fehler bei der Blutentnahme oder auf eine fehlerhafte Untersuchungstechnik) zurückzuführen. Bei der Lues käme Eigenhemmung nicht häufiger als bei anderen Krankheiten vor. ADAM [1] schließt sich dieser Auffassung an; es sei bei Lues nicht überzufällig häufig mit Eigenhemmung zu rechnen. Demgegenüber hebt EH RMANN [3] hervor, daß bei vielen Infektionskrankheiten (z. B. Malaria, Tuberkulose und auch bei der Lues) Eigenhemmung gehäuft zu finden sei; GOUGEROT [5] ist der Ansicht, daß Eigenhemmung gehäuft

bei allen fieberhaften Zuständen auftreten kann. Andere Autoren berichten schließlich über das Auftreten von Eigenhemmung bei ganz unterschiedlichen Krankheiten [8, 9, 10, 14].

Als Ursache von Eigenhemmung sieht PELS LEUSDEN [11] die bei chronischen Infektionskrankheiten auftretenden Autoantikörper an und spricht von einem natürlichen Vorkommen bei Lues. Zu den immunologischen Vorgängen der Eigenhemmung führt RUGE [12, 13] aus, daß die Fähigkeit zur Eigenhemmung an einen bei der Elektrophorese im Bereich der  $\gamma$ -Globuline wandernden Faktor gebunden sei. GELPERIN [4] nimmt an, daß eine Zustandsänderung der Serumlipide Eigenhemmung bewirke, weil freigesetzte Lipide Antigen-Charakter bekämen. DENCKE [2] führt das Auftreten von Eigenhemmung im Serum von Luikern auf das Vorhandensein besonders hoher Reaginmengen zurück.

Die diagnostische Relevanz der Eigenhemmung ist also bisher umstritten. Falls jedoch nachgewiesen werden könnte, daß Eigenhemmung im Rahmen der serologischen Lues-Diagnostik mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit als Hinweis auf eine abgelaufene Infektion verwertet werden dürfte, so wäre dies für die serologische Diagnostik ein Fortschritt. Jeder nur einigermaßen zuverlässige zusätzliche diagnostische Hinweis ist eine Bereicherung der Neurolues-Diagnostik.

Die vorliegenden Untersuchungen hatten zum Ziel, die *diagnostische Relevanz der Eigenhemmung* bei neurologisch-psychiatrischen Kranken genauer zu definieren. Sie dienten dem Zweck, die unterschiedlichen Ansichten über Häufigkeit der Eigenhemmung und die Zusammenhangsfrage zwischen Lues und dem Auftreten von Eigenhemmung bei *neurologisch-psychiatrischen Kranken* zu klären.

## Eigene Untersuchungen

### Methodik und Befunde

Innerhalb eines Zeitraumes von 9 Jahren (1.1.1957—31.12.1965) wurden in der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin 14934 Kranke aufgenommen und behandelt. Bei jedem dieser Kranken wurde routinemäßig mindestens einmal bei der Aufnahme eine Lues-serologische Untersuchung durchgeführt. Das serologische Gesamtbild umfaßte hierbei folgende Reaktionen:

1. Klärungsreaktion II nach MEINICKE.
2. Flockungsreaktion nach KAHN.
3. Original-Reaktion nach WASSERMANN<sup>1</sup>.

Methodik der verschiedenen Komplementbindungsreaktionen:

<sup>1</sup> *Original Wassermann-Reaktion.* 0,25 ml inakt. Serum 1 : 5 + 0,25 ml Wa.Ag. (Rinderherz oder Menschenherzextrakt) + 0,25 ml Komplement Gebrauchsdosis. 1 Std Wasserbad bei 37° C + 0,5 ml hämolytisches System. Bis zur Hämolyse der negativen Seren ca. 30 min Wasserbad bei 37° C. Serumkontrolle („Wärme-Kurzzeit-Bindung“).

Tabelle 1. *Anteilige Häufigkeit von Eigenhemmung bei neurol.-psychiat. Krankheiten mit Signifikanzberechnung und anteilige Häufigkeiten neurol.-psychiat. Krankheiten an der Gesamtheit aller beobachteten Eigenhemmungen mit Vertrauensgrenzen*

Diagnose	Zahl der Kranken	Zahl der Eigenhemmungen	Relative Häufigkeit der Eigenhemmung bezogen auf Diagnosen	$\chi^2$ (Signifikanz)	Relative Häufigkeit bez. a. d. Gesamtzahl aller Eigenhemmungen	1% Vertrauensgrenze
Gesamtheit der Kranken	14814	210	1,4	—	—	—
Luets	724	78	10,8	476,792***	37,1	26,5—44,2
Depressive Syndrome	1130	31	2,7	15,386***	14,8	9,1—22,5
Abnorme Erlebnisreaktionen	2124	19	0,9	4,974 —	9,0	*
Cerebralsklerose u. a. cerebrale Gefäßprozesse	703	16	2,3	3,891	7,6	*
Schizophrenien	1818	10	0,5	11,298 —	4,8	*
Andere Psychosen	1320	14	1,1	1,3213	6,7	*
Periphere neurolog. Syndrome, Polynurritiden, Trigeminiis-Neuralgien, HWS-Syndrome	396	7	1,8	0,357	3,3	*
Abnorme Persönlichkeiten und Alkoholismus	708	7	1,0	0,9782	3,3	*
Cerebrale Krampfleiden	649	6	0,9	1,1808	2,9	*
Multiple Sklerose	402	5	1,2	0,08931 —	2,4	*
Neurol. Systemerkrankungen und Myopathien	187	5	2,7	—	2,4	*

Raumfordernde Prozesse des Gehirns und Rückenmarks	271	5	1,8	—	2,4	*
Neurolog.-psychiat. Syndrome nach Schädel-Hirntrauma	164	2	1,2	—	1,0	*
Hirnatrophie	278	1	0,3	—	0,5	*
Parkinson-Syndrom	220	1	0,4	—	0,5	*
Übrige	3720	3	0,08	63,533	1,4	*

\*\*\* bedeutet  $p < 0,001$ ; statistisch sehr signifikant auf 0,1%-Niveau.

Bei den \*-Krankheitsgruppen erübrigte sich die Berechnung der Vertrauensgrenze, da bei diesen niedrigen prozentualen Werten von vornherein nicht damit zu rechnen war, daß die obere Vertrauensgrenze in den Bereich der Vertrauensgrenzen für Lues kommen könnte.

4. Cardiolipin-Komplement-bindungsreaktion<sup>2</sup>.
5. Pallida-Reaktion<sup>3</sup>.
6. Cardiolipin-Mikroflokkung.
7. Spirochäten-Agglutinationsreaktion.

Im Rahmen eines serologischen Gesamtbildes wurden also jeweils gleichzeitig drei Komplementbindungsreaktionen [3—5] durchgeführt.

Als erstes wurde überprüft, wie häufig in unserem Krankengut Eigenhemmung überhaupt beobachtet wurde. Hierzu wurden die drei Komplementbindungsreaktionen zusammengefaßt, und es blieb unberücksichtigt, ob beim einzelnen Kranken Eigenhemmung in einer, zwei oder allen drei durchgeführten Komplementbindungsreaktionen nachweisbar war. Bei 210 der 14934 untersuchten Patienten wurde eine Eigenhemmung bei der Lues-serologischen Untersuchung festgestellt.

Die relative Häufigkeit von Eigenhemmung bei unserem unausgelesenen neurologisch-psychiatrischen Krankengut beträgt also 1,4%. In der Literatur finden sich sowohl höhere als auch wesentlich niedrigere relative Häufigkeiten (siehe Seite 1).

<sup>2</sup> *Cardiolipin-Komplementbindungsreaktion.* 0,25 ml inakt. Serum 1 : 2 $\frac{1}{2}$  + 0,25 ml Cardiolipin-Antigen + 0,5 ml Komplement Gebrauchsdosis. 16—18 Std Kühlschrank bei Temperatur zwischen + 4° und + 6° C. Am nächsten Tag 10 min Zimmertemperatur und 15 min Wasserbad bei 37° C + 0,5 ml hämolytisches System. Serumkontrolle („Kälte-Langzeit-Bindung“).

<sup>3</sup> *Pallida-Reaktion.* 0,25 ml inakt. Serum 1 : 5 + 0,25 ml Pallida-Ag. 1 + 3 + 0,25 ml Komplement Gebrauchsdosis. Weitere Arbeitsgänge dann wie bei der Cardiolipin-Komplementbindungsreaktion („Kälte-Langzeit-Bindung“).

Sucht man nach Gründen dieser unterschiedlichen Häufigkeiten, sind folgende Gesichtspunkte zu berücksichtigen:

1. Zusammensetzung des Krankengutes;
2. Art der durchgeführten Komplementbindungsreaktion;
3. Anzahl der gleichzeitig im Rahmen eines serologischen Gesamtbildes durchgeführten Komplementbindungsreaktionen.

### *1. Häufigkeit der Eigenhemmung bei verschiedenen neurologisch-psychiatrischen Krankheiten*

Für die Häufigkeit eines diagnostischen Kriteriums in einer unausgelesenen Patienten-Stichprobe ist immer deren diagnostische Zusammensetzung ausschlaggebend. Die Häufigkeit der Eigenhemmung bei verschiedenen neurologisch-psychiatrischen Krankheiten ist unterschiedlich (siehe Tab.1). Zur Beurteilung, ob Eigenhemmung bei einer dieser Krankheiten signifikant häufiger als bei anderen auftritt, wurde im  $\chi^2$ -Test in Anlehnung an eine Vierfeldertafel jede einzelne neurologisch-psychiatrische Krankheitsgruppe gegen alle übrigen geprüft. Dabei ergibt sich, daß Eigenhemmung hochsignifikant *überzufällig häufig bei luischen Krankheiten und depressiven Syndromen* vorkommt.

Es ergibt sich außerdem, in wie weiten Grenzen die Häufigkeit der Eigenhemmung bei unterschiedlich zusammengesetzten Stichproben variieren könnte: Je mehr Lues-Fälle in einem gemischten Krankengut vertreten sind, desto mehr wird die Häufigkeit der für das Gesamtkrankengut ermittelten Eigenhemmung dem Wert von 10,8% nahekommen. Umgekehrt wird die Häufigkeitsrate der Eigenhemmung um so niedriger werden, je mehr z. B. Hirnatrophien oder extrapyramidal-motorische Krankheiten im Gesamt-Krankengut vertreten sind.

In unserem Krankengut haben von den 14814 diagnostisch abgeklärten Patienten 724 eine luische Infektion durchgemacht. Die relative Häufigkeit der Lues betrug also 4,9%. Diese Häufigkeitsziffer liegt in der Größenordnung, wie sie trotz häufig vertretener gegenteiliger Meinung bei allen Patientengruppen aus neurologisch-psychiatrischen Kliniken zu finden ist [6].

Um nun den diagnostischen Aussagewert einer Eigenhemmung näher charakterisieren zu können, wurde als nächstes untersucht, welchen Anteil verschiedene neurologisch-psychiatrische Krankheiten an der Gesamtheit aller beobachteten Eigenhemmungen in einem Krankengut definierter Zusammensetzung haben (siehe Tab.1). Für unser Krankengut ergibt sich, daß bei Kranken mit Eigenhemmung im Serum am häufigsten eine Lues (37,1%) vorliegt. Berücksichtigt man hierbei, daß die 1%-Vertrauensgrenze für 37,1% bei Lues auch mit dem untersten Grenzwert von 26,4% noch eindeutig über dem oberen Grenzwert bei depressiven Syndromen (22,5%) liegt, so ist zu sagen, daß *die Beob-*

*achtung einer Eigenhemmung bei einem Patienten aus einem neurologisch-psychiatrischen Krankengut, das diagnostisch ähnlich wie unser Krankengut zusammengesetzt ist, differentialdiagnostisch in erster Linie auf eine Lues hinweist.*

War eine Eigenhemmung bisher nicht nur diagnostisch wertlos, sondern sogar für die serologische Lues-Diagnostik in der klinischen Praxis mitunter erheblich erschwerend, so kann man dem Befund einer Eigenhemmung aufgrund der vorliegenden Ergebnisse jetzt doch einen gewissen diagnostischen Wert zuerkennen.

## *2. Einfluß der Art der durchgeführten Komplementbindungsreaktionen auf das Auftreten von Eigenhemmung*

Bei jeder serologischen Untersuchung wurden gleichzeitig drei Komplementbindungsreaktionen durchgeführt: Original-Reaktion nach WASERMANN, Pallida-Reaktion (Kälte-Langzeit-Bindung) und Cardiolipin-Komplementbindungsreaktion (Kälte-Langzeit-Bindung). Bei diesen drei Komplementbindungsreaktionen fanden sich unterschiedliche Häufigkeiten der Eigenhemmung (Tab.2). Wir beobachteten die Eigenhemmung am häufigsten in der Cardiolipin-Komplementbindungsreaktion.

Tabelle 2. *Eigenhemmung in verschiedenen Komplementbindungsreaktionen bei insgesamt 210 Patienten, die überhaupt eine Eigenhemmung haben*

Reaktion	Anzahl der beobachteten Eigenhemmungen	Häufigkeit der Eigenhemmung bezogen auf das Gesamtkrankengut (14934) %	Anteil der einzelnen Reaktionen an der Gesamtheit aller beobachteten Eigenhemmungen (210) %
Wassermann-Reaktion	8	0,05	3,8
Cardiolipin-KBR	202	1,4	96,1
Pallida-Reaktion	161	1,1	76,7

Im Unterschied zu diesem Befund sah ADAM bei seinen Untersuchungen, daß die Pallida-Reaktion am häufigsten am Auftreten von Eigenhemmungen beteiligt ist [1]. Von seinen insgesamt 37 Kranken mit Eigenhemmung aus einem Gesamt-Krankengut von 10000 Patienten trat die Eigenhemmung in der Pallida-Reaktion bei ausnahmslos allen 37 Kranken auf (100%). In der Cardiolipin-Komplementbindungsreaktion ließ sich Eigenhemmung nur bei 22 (59,5%) und in der Wassermann-Reaktion nur bei 25 (68,5%) dieser 37 Patienten nachweisen [1].

Ein Vergleich der Befunde aus verschiedenen Untersuchungen zeigt also, daß neben dem Auftreten von Eigenhemmung überhaupt auch die

Beteiligung der verschiedenen Komplementbindungsreaktionen an der Häufigkeit der Eigenhemmung unterschiedlich beurteilt wird. Diese Diskrepanzen sind wahrscheinlich dadurch zu erklären, daß die Untersuchungstechniken für alle Komplementbindungsreaktionen vielfältig modifiziert worden sind. Am ehesten ausschlaggebend scheinen zu sein:

1. Unterschiede in der Komplement-Konzentration bei verschiedenen Techniken und
2. Unterschiede in der Bindungstechnik (z. B. Kälte-Langzeit-Bindung und Wärme-Kurzzeit-Bindung).

Ob und inwieweit die genannten Faktoren tatsächlich für die Erklärung der Befund-Diskrepanzen in Betracht kommen, soll im Rahmen dieser Arbeit nicht näher untersucht werden. Es sei aber erwähnt, daß bei den von uns durchgeführten Untersuchungen Cardiolipin-Komplementbindungsreaktion und Pallida-Reaktion jeweils in der Kälte-Langzeit-Bindung ausgeführt wurden, während bei der Original-Reaktion nach WASSERMANN die Wärme-Kurzzeit-Bindung beibehalten wurde.

*Tabelle 3. Reaktionskonstellationen der Eigenhemmung bei drei gleichzeitig durchgeführten Komplementbindungsreaktionen. Befunde von der Gesamtheit aller Patienten (210), bei denen Eigenhemmung in wenigstens einer Komplementbindungsreaktion gefunden wurde*

Reaktion	Anzahl der Kranken mit Eigenhemmung	Relative Häufigkeit %
Wassermann-Reaktion allein	2	1
Cardiolipin-KBR allein	47	22
Pallida-Reaktion allein	6	2,9
Cardiolipin-KBR und Pallida-Reaktion gleichzeitig ohne Wassermann-Reaktion	149	71
Wassermann-Reaktion, Cardiolipin-KBR und Pallida-Reaktion gleichzeitig	6	2,9

Im Rahmen unseres serologischen Gesamtbildes konnte Eigenhemmung in einer, in zwei oder in drei Komplementbindungsreaktionen gleichzeitig auftreten. Von den bei der Durchführung von drei Reaktionen möglichen sieben verschiedenen Reaktionskonstellationen wurden allerdings nur fünf beobachtet (Tab.3). Der hohe Anteil der Cardiolipin-Komplementbindungsreaktion und der Pallida-Reaktion am Auftreten von Eigenhemmung ergibt sich aus Tab.2 und 3. Besonders auffallend ist, daß hierbei Cardiolipin-Komplementbindungsreaktion

und Pallida-Reaktion bei insgesamt 155 Kranken (149 und 6 Patienten der vierten und fünften Zeile der Tab.5; = 74 $\frac{0}{0}$ ) *gleichzeitig* Eigenhemmung haben.

### *3. Einfluß der Anzahl der gleichzeitig im Rahmen eines serologischen Gesamtbildes durchgeführten Komplementbindungsreaktionen auf das Auftreten von Eigenhemmung*

Aus dem Vorhergesagten hat sich ergeben, daß die Häufigkeit der Eigenhemmung neben der Art der durchgeführten Komplementbindungsreaktionen auch von der *Zahl* der Komplementbindungsreaktionen abhängt, die in einem serologischen Gesamtbild gleichzeitig durchgeführt werden. Es ist zu erwarten, daß bei einer serologischen Untersuchung mit nur einer Komplementbindungsreaktion wesentlich seltener mit dem Auftreten von Eigenhemmung zu rechnen ist, als bei serologischen Gesamtbildern mit drei Komplementbindungsreaktionen gleichzeitig. Daher können die Häufigkeiten von Eigenhemmungen in verschiedenen Patienten-Populationen nur dann miteinander verglichen werden, wenn bei beiden Gruppen die gleiche Anzahl von Komplementbindungsreaktionen durchgeführt wurde.

### **Eigenhemmung als diagnostisches Hinweiszeichen auf Lues**

Mit der Angabe „Eigenhemmung“ im Rahmen eines serologischen Befundes wird das Phänomen der Komplement-Inaktivierung ohne Serum-Zusatz nur unzureichend beschrieben. So bleibt bei einer so summarischen Angabe unberücksichtigt, daß die Intensität der Eigenhemmung Unterschiede aufweisen kann. Das wird besonders deutlich bei quantitativen Auswertungen, bei denen die Eigenhemmung ausstitriert werden kann. Außerdem gibt es Kranke, bei denen Eigenhemmung bei jeder serologischen Untersuchung über Jahre hinweg immer wieder nachgewiesen werden kann. Hierbei handelt es sich womöglich um etwas anderes als bei den Kranken, bei denen Eigenhemmung einmal bestand, bei Kontrolle jedoch schon kurze Zeit später nicht mehr nachweisbar war.

Um solche Besonderheiten der Eigenhemmung gegebenenfalls zur Erkennung luischer Krankheiten heranziehen zu können, wurden folgende Probleme untersucht:

1. Diagnostischer Aussagewert der Eigenhemmung in bestimmten Reaktionskonstellationen.
  2. Diagnostischer Aussagewert der Intensität der Eigenhemmung.
  3. Diagnostischer Aussagewert der „Chronizität“ der Eigenhemmung.
1. Zur Beantwortung der Frage, ob und in welcher Konstellation Eigenhemmung als diagnostischer Hinweis auf luische Krankheiten Verwendung finden könnte, wurde untersucht, ob das *gleichzeitige* Auf-



treten von Eigenhemmung in mehreren Komplementbindungsreaktionen ein Kriterium ist, das im Unterschied zum Auftreten von Eigenhemmung in nur *einer* Reaktion als Hinweis auf luische Krankheit gedeutet werden darf.

Aus Tab.3 ergibt sich, daß die Wassermann-Reaktion sowohl als Einzelreaktion (zweimal) wie auch im Rahmen von Reaktionskonstellationen (sechsmal) im Vergleich zu der Cardiolipin-Komplementbindungsreaktion und der Pallida-Reaktion selten Eigenhemmung hat (insgesamt achtmal). Diese kleine Zahl verbot die Einbeziehung der Wassermann-Reaktion in die statistische Auswertung. Daher beschränkt sich die statistische Berechnung zur Beantwortung der eingangs gestellten Frage auf die Cardiolipin-Komplementbindungsreaktion und die Pallida-Reaktion. So wurde bei 208 Kranken untersucht, welchen diagnostischen Aussagewert das Auftreten von Eigenhemmung in der Cardiolipin-Komplementbindungsreaktion oder der Pallida-Reaktion jeweils *allein* im Vergleich zum *gleichzeitigen* Auftreten von Eigenhemmung in beiden Reaktionen besitzt. Die diagnostische Aufgliederung dieser 208 Patienten in Luiker und Nicht-Luiker führte zu folgender Vierfelder-Tafel (Tab.4). Aus dieser Vierfelder-Tafel ergibt sich für  $\chi^2$  ein Wert von 17.900; dieser Wert ist als sehr signifikant auf 0,1<sup>0</sup>/<sub>0</sub>-Niveau anzusehen.

Tabelle 4. *Eigenhemmungsbefunde von 208 Patienten, bei denen Eigenhemmung vorlag in der Cardiolipin-KBR und/oder in der Pallida-Reaktion*

	Befund der Eigenhemmung		
	in beiden Reaktionen gleichzeitig	in nur einer der beiden Reaktionen	
Lues +	71	7	78
Lues ∅	84	46	130
	155	53	208

Nach unseren Befunden treten also Eigenhemmungen in mehreren Reaktionen *gleichzeitig* signifikant häufiger bei Lues-Kranken als bei neurologisch-psychiatrischen Patienten ohne Lues auf.

2. Wenn Komplementbindungsreaktionen in der Standardverdünnung nicht eindeutig negativ sind, werden die Seren im allgemeinen „titriert“. Das geschieht, um ein quantitatives Maß von den qualitativ nachgewiesenen Immunkörpern zu erhalten. Ähnlich kann man vorgehen, um die Intensität einer Eigenhemmung genauer zu definieren. Hierzu werden auch die Kontrollen in einer Verdünnungsreihe angesetzt. Seren mit Eigenhemmung, die in der Serumkontrolle der Standard-Verdünnung weniger stark ausfallen als in dem Röhrchen mit

Antigenzusatz, werden in der Verdünnungsreihe der Serumkontrolle oft eher negativ als in der Verdünnungsreihe mit Antigenzusatz. Nach Ansicht mancher Autoren sprechen diese Befunde mehr für die Spezifität des Gesamtbefundes als solche Befunde, bei denen die Komplementhemmung mit und ohne Antigen im wesentlichen gleich stark ist. Solche Seren können übrigens eine Eigenhemmung haben, die auch in höheren Verdünnungen nachweisbar bleibt.

Bei der Auswertung von Befunden mit Differenzen der Intensität und der „Länge“ des positiven Ausfalls bei Titration einerseits und von Befunden gleicher Intensität und „Länge“ bei der Titration andererseits, wurden nur die Intensitätsdifferenzen berücksichtigt und die Art und Chronizität der Reaktion außer acht gelassen. Eine Intensitätsdifferenz wurde immer dann angenommen, wenn der Reaktionsausfall im Reaktionsröhrchen im Vergleich zum Kontrollröhrchen mindestens um eine Ablesestufe höher lag. Bei diesem Befund war dann auch regelmäßig die Titration der Eigenhemmung im Kontrollröhrchen *mindestens* um eine Verdünnungsstufe kürzer als in der Verdünnungsreihe der Reaktionsröhrchen.

Tabelle 5. *Eigenhemmungsbefunde bei insgesamt 210 Patienten*

	Intensitätsdifferenzen zwischen Reaktionsröhrchen und Kontrollröhrchen		
	+	Ø	
Lues +	42	36	78
Lues Ø	30	102	132
	72	138	210

Unter diesen Voraussetzungen ergab sich, daß von 210 Kranken mit Eigenhemmung 72 (= 34%) eine Intensitätsdifferenz zwischen dem positiven Befund im Reaktionsröhrchen und der Kontrolle hatten, während bei 138 (= 66%) aller Kranken keine Intensitätsdifferenz zwischen Reaktionsröhrchen und Kontrolle bestand. Um die Relevanz dieses Befundes zu überprüfen, wurde statistisch untersucht, ob Eigenhemmungen mit Intensitätsdifferenzen in den Kontrollen bei Luikern signifikant häufiger zu finden sind als bei Kranken ohne Lues (Tab. 5).

Für  $\chi^2$  läßt sich ein Wert von 21,07 errechnen. Unter Zugrundelegung des 0,1%-Niveaus ist dieser Wert als statistisch sehr signifikant anzusehen.

Hieraus ergibt sich, daß Eigenhemmungen mit Intensitätsdifferenzen in den Kontrollen in einem neurologisch-psychiatrischen Krankengut signifikant häufiger bei Kranken *mit* Lues als bei Kranken *ohne* Lues auftreten.

3. Manche Autoren [15] weisen auf technische Fehler hin, die das Auftreten von Eigenhemmung begünstigen können. Um die Möglichkeit zu haben, technische Fehler ausschließen zu können, wurde zunächst daran gedacht, nur solche Eigenhemmungsbefunde zu berücksichtigen, die auch bei Kontrolluntersuchungen mehrfach zu finden waren.

Tabelle 6. *Untersuchung der Chronizität der Eigenhemmungsbefunde durch serologische Kontrollen bei 159 Patienten*

	Ergebnis der Kontrolluntersuchung nach vorausgehender Eigenhemmung		
	Kontrollbefund Eigenhemmung	Kontrollbefund o. B.	
Lues +	51	13	64
Lues ∅	70	25	95
	121	38	159

Ausgehend von den insgesamt 210 Kranken mit Eigenhemmung wurden bei 159 Kranken die serologischen Untersuchungen mehrfach durchgeführt. Hierbei ergab sich, daß bei 121 Kranken (= 76%) die Eigenhemmungsbefunde wiederholt zu finden waren und bei 38 Kranken (= 24%) nur einmal Eigenhemmung bei serologischen Kontrollen aufgetreten war. Diese Daten dienten als Unterlage für eine statistische Überprüfung der Frage, ob in unserem Krankengut chronische Eigenhemmungsbefunde bei Luikern signifikant häufiger zu finden sind, als bei Kranken ohne Lues (Tab.6). Bei der Signifikanzberechnung ergibt sich für  $\chi^2$  ein Wert von 0,63503; das bedeutet, daß bei neurologisch-psychiatrischen Kranken, die „Chronizität“ der Eigenhemmung *keinen* diagnostischen Aussagewert hat.

### Zusammenfassung

1. An den Seren von 14934 Kranken wurde das Auftreten von Eigenhemmungen, ihre Häufigkeit und ihre Bedeutung als diagnostisches Kriterium zur Erkennung luischer Krankheiten untersucht. Die Häufigkeit von Eigenhemmungen ist abhängig von der *Zusammensetzung* des untersuchten Krankengutes, der *Anzahl* und der *Art* der in einem serologischen Gesamtbild durchgeführten Komplementbindungsreaktionen. Bei Durchführung von drei Komplementbindungsreaktionen beobachteten wir Eigenhemmung bei 1,4% der untersuchten Patienten.

2. *Bei Lues tritt Eigenhemmung signifikant häufiger auf als bei anderen Krankheiten.*

3. Der Nachweis einer Eigenhemmung bei Patienten mit neurologisch-psychiatrischen Krankheitsbildern ist als wichtiger differential-diagnostischer Hinweis auf eine luische Krankheit zu bewerten.

4. Die diagnostische Bedeutung der Eigenhemmung für die Erfassung luischer Krankheitsbilder wächst, wenn a) bestimmte *Reaktionskonstellationen* (Eigenhemmung in der Cardiolipin-KBR und Pallida-Reaktion gleichzeitig) und b) *Intensitätsdifferenzen* zwischen dem Befund in den Reaktionsröhrchen und dem Befund in den Kontrollröhrchen berücksichtigt werden.

### Summary

The sera of 14,934 patients were tested for the occurrence of auto-inhibition, its frequency and its significance as a diagnostic criterium in recognition of syphilis.

The results show:

1. Three separate complement fixation tests gave the frequency of auto-inhibition to be 1.4%. This is dependent on the *composition* of the examined material, the *number* and the *type* of complement fixation tests applied, taking the entire serological picture into consideration.

2. *Auto-Inhibition occurs significantly more often by syphilis than by other neurological and psychiatric illnesses.*

3. The *diagnostic importance of auto-inhibition* is that its occurrence in serum makes one think of syphilis in the first place, when considering neurological-psychiatric illnesses. For this reason the demonstration of auto-inhibition in neuro-psychiatric patients should be taken as an important differential diagnostic criterium of infection with syphilis.

4. The diagnostic importance of auto-inhibition in the identification of syphilitic symptoms increases when

a) a *constellation* of certain definite *reactions* (auto-inhibition in cardiolipin complement fixation test and the pallida reaction simultaneously) and

b) *differences in intensity* between the findings in the test and in the control are considered.

Wir danken Fräulein EDITH ZICKENDRAHT für ihre Mitarbeit.

### Literatur

1. ADAM, W.: Eigenhemmungen bei den serologischen Lues-Reaktionen und Nebenreaktionen. Dtsch. med. Wschr. **1961**, 453.
2. DENCKE, K.: Qualitative und quantitative titrimetrische Serumuntersuchungen mit Cardiolipin und Kahn-Antigen zur Syphilisdiagnose. Arch. Hyg. (Berl.) **133**, 69—78 (1950).
3. EHLMANN, G.: Klassische Serologie der Syphilis. In: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Hrsg.: A. MARCHIONINI u. A. WIEDEMANN. J. JANDASSOHN-Ergänzungswerk, Bd. 6/II, Bandteil A: Syphilis und Ulcus Molle, S. 337—599. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1962.
4. GELPERIN, A.: The anticomplementary reaction in syphilis diagnosis. Amer. J. Syph. **38**, 304—307 (1954).
5. GOURGEROT, H., et E. PEYRE: Hypothèse pathogénique de la fonction anticomplémentaire d'un sérum. Ann. Mal. vénér. **27**, 524—525 (1932).

6. HIPPIUS, H.: Klinische Untersuchungen zur serologischen Diagnostik der Neurolues. Habil.-Schrift, Med. Fakultät der Freien Universität Berlin (1963).
7. JADASSOHN, W.: Quelques réflexions sur deux problèmes concernant la syphilis. *Minerva dermat.* **30**, 336—340 (1955).
8. MACKENZIE, R. D., and R. S. MARSHALL: Some observations on anticomplementary sera. *J. Path. (Chic.)* **35**, 175—182 (1932).
9. MONTILLI, G.: Anticomplementarita sierica in varie dermatosi. *Atti Soc. ital. Derm. Sez. Reg. Suppl. ad vol. 2*, 129 (1955); zit. in [3].
10. OLHAGEN, B.: Auto-inhibition in Wassermann's reaction. Preliminary report on clinical and experimental investigations. *Acta med. scand.* **102**, 654—655 (1939).
11. PELS LEUSDEN, D., u. W. MÜLLER-RUCHHOLTZ: Eigenhemmungen infolge von Autoantikörpern? *Z. Immun.-Forsch.* **118**, 466—481 (1959).
12. RUGE, H.: Eigenhemmungen bei der Wa.R. und ihre Beseitigung. *Dtsch. med. Wschr.* **1951**, 990—991.
13. RUGE, H. G. S.: Removal of anticomplementary properties of serum with kaolin. *Amer. J. clin. Path.* **26**, 98—102 (1956).
14. TRENTI, E.: Sieri autodevianti e reazione di Wassermann. *Boll. Accad. med. Roma* **57**, 147—152 (1931); zit. in [3].
15. VOHWINKEL, K. H.: Störungen der Wassermann-Reaktion und ihre Ursachen. (Eigenhemmungen und Fehlresultate.) *Derm. Wschr.* **101**, 1187—1191 (1935).
16. ZÜNDEL, W., u. J. SCHAELE: Über Eigenhemmungen der Wassermannschen Reaktion. *Derm. Wschr.* **104**, 541—547 (1937).

Dr. JUTTA BERNDT und  
Priv.-Doz. Dr. HANNS HIPPIUS  
Psychiatrische und Neurologische Klinik  
der Freien Universität Berlin  
1000 Berlin 19, Nußbaumallee 30—38