

statura corporea e carattere psichico. Atti d. soc. med. Lucchese 1923. — ²⁸⁾ Degeneratie, eene copulativogene correlatiestoomnis. Psychiatr. en neurol. bladen 1907. — ²⁹⁾ Rassen- und Gesellschaftsprobleme in genetischer und medizinischer Betrachtung II. Hereditas 1, 163—177. — ³⁰⁾ Rassenmischung und Konstitution. Natur und Mensch 1921, S. 398. — ³¹⁾ Harmonic and disharmonic racecrossings, Engenics in Race and State 2, 41—61. — ³²⁾ Lehrbuch der Anthropologie. Jena 1914. — ³³⁾ Beiträge zur psychischen Erbliehkeits- und Konstitutionsforschung. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie 87, 94.

EINE NEUE HAUTREAKTION BEI „LYMPHOGRANULOMA INGUINALE“.

Von

Privatdozent Dr. WILHELM FREI.

Aus der Universitäts-Hautklinik Breslau (Dir.: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. JADASSOHN).

Als inguinale Lymphogranulomatose („Lymphogranulomatose inguinale subaiguë à foyers purulents intranglionnaires“) wird nach dem Vorgang von DURAND, NICOLAS und FAVRE neuerdings ein Krankheitsbild bezeichnet, dessen hervorstechendstes Merkmal eine hartnäckige Inguinaldrüsenentzündung — meist mit Adhäsion der bedeckenden Haut und multizentrischer Erweichung — darstellt. Der Name ist insofern nicht glücklich gewählt, als er einen näheren Zusammenhang mit dem Paltauf-Sternbergschen Lymphogranulom vermuten läßt. Dieser besteht jedoch, soweit bisher übersehen werden kann, keineswegs. Vielmehr scheint es sich um Erkrankungen zu handeln, die auch von allen anderen Bubonen, z. B. bei Ulcus molle, Gonorrhöe, Lues, Tuberkulose, abgetrennt werden müssen. Solche Erkrankungen sind in der Dermatologie seit langem, gewöhnlich unter dem Namen „strumöse Bubonen“, bekannt, haben aber erst in den letzten Jahren besondere Beachtung gefunden, und zwar vor allem bei den französischen Autoren, die auch ihren genitalen Ursprung und ihre Kontagiosität zuerst behauptet haben („chancre lymphogranulomateux“). Auf der Suche nach ihrem Erreger hat man teils negative Befunde erhoben, teils die verschiedensten Mikroorganismen — Pilze, Bacillen, Kokken, Amöben usw. — entdeckt, von denen die einen („Korynebakterien“) nach MONTEMARTINI sogar positive Hautreaktionen bei 2 Kranken gegeben haben. Ob sich unter diesen Keimen tatsächlich der oder die Erreger der Affektion befinden, bleibt abzuwarten. Ebenso ist die Frage der Identität mit dem vorzugsweise in den Tropen oder Subtropen auftretenden „klimatischen Bubo“ noch nicht gelöst. (Weitere Einzelheiten über Lymphogranuloma inguinale s. FISCHL; dem auch ich in meinen literarischen Angaben folge.)

Während wir die Erkrankung an unserer Klinik früher verhältnismäßig selten zu Gesicht bekommen haben, sind in den letzten Monaten 5 derartige Fälle eingeliefert worden. Ferner haben sich durch Rundfrage bei den ortsansässigen Dermatologen noch weitere 9 ermitteln lassen, so daß man den Eindruck einer zeitlichen Häufung in unserer Gegend gewinnt. Über unsere Beobachtungen an diesen Fällen wird im übrigen H. HOFFMANN aus unserer Klinik berichten; ich möchte nur kurz auf eine anscheinend bisher noch nicht bekannte Hautreaktion hinweisen, die ich bei einer Anzahl von ihnen festgestellt habe. Sie an allen Fällen auszuführen, war aus äußeren Gründen nicht möglich. Mein Material ist daher nicht sehr groß und müßte, wie das ja bei seltenen Krankheiten fast selbstverständlich ist, noch durch Untersuchungen von anderer Seite ergänzt werden.

Bei einem der Kranken mit einem Erweichungsherd im Bubo (und gleichzeitiger frischer Lues) habe ich durch Punktion etwas Eiter entnommen, habe diesen mit physiologischer Kochsalzlösung etwa auf das 10fache verdünnt und dann 2 Stunden bei 60°, am nächsten Tage nochmals eine Stunde bei 60° erhitzt. Nach Vornahme von Sterilitätsproben auf gewöhnlichen Nährböden injizierte ich je 0,1 dieser Aufschwemmung dem Patienten selbst, 2 weiteren Lymphogranulomkranken (1 davon mit latenter Lues) und 3 gesunden Kontrollen (2 Kollegen und mir) intracutan in die Haut des Oberarms. Unmittelbar im Anschluß an die Einspritzung und auch noch mehrere Stunden danach verhielt sich die

Injektionsstelle von Gesunden und Kranken gleich. Nach 24 Stunden dagegen traten erhebliche Unterschiede hervor: *Bei den 3 Gesunden keinerlei Reaktion* außer einem Blutkrüstchen und einer Spur Rötung an der Einstichstelle; *bei den 3 Kranken papulöse Entzündungen*, in der Größe etwa zwischen $\frac{3}{4}$ und 1 cm Durchmesser variierend. Nach 36 bis 48 Stunden hatte sich die Reaktion bei den Kranken noch wesentlich verstärkt, vor allem durch einen roten entzündlichen Hof von ungefähr 2—3 cm Durchmesser, der sich um die Papel ausgebildet hatte; bei den Gesunden war sie negativ geblieben. In den folgenden Tagen nahm die Reaktion ganz langsam — teilweise noch unter Ausbildung einer geringfügigen oberflächlichen Nekrose — an Stärke wieder ab.

Ich habe die Reaktion noch mehrfach bei diesen drei Patienten und bei den Kontrollen mit anderen Eiterproben von inguinaler Lymphogranulomatose wiederholt, und zwar mit einer Probe von demselben Patienten, die außer 2 + 1 Stunde auf 60° noch 1 Stunde auf 80° erhitzt war, ferner mit dem Eiter von den beiden anderen Kranken sowie von einem weiteren Fall. *Bei allen diesen Proben ergaben sich qualitativ dieselben Verhältnisse wie das erstmal.* Quantitativ kamen aber insofern Unterschiede zum Ausdruck, als mit der auf 80° erhitzten Probe und mit 2 von den 3 anderen die Reaktionen — z. T. auch in der Verdünnung 1 : 5 — etwas schwächer als im ursprünglichen Versuch ausfielen, mit der dritten aus einem ganz frischen Prozeß stammenden dagegen stärker. Letztere führte auch zu einer geringfügigen maculösen Entzündung bei einigen Kontrollen, die aber mit der Reaktion der Kranken nicht auf eine Stufe zu stellen war. *Das Maximum der Erscheinungen lag in allen Fällen am 2. Tage nach der Einspritzung, an dem also die Hauptablesung vorzunehmen wäre.* Für das Ergebnis schien die Individualität des Antigens eine größere Rolle zu spielen als die der Versuchspersonen.

Ich habe dann noch bei 5 weiteren mir von verschiedenen Seiten freundlichst zugewiesenen Lymphogranulomatosekranken sowie bei einem seit etwa 1½ Monaten abgeklungenen Fall Injektionen vorgenommen (bei 3 von ihnen mit je 2 Antigenen) und auch bei diesen stets positive Reaktionen erhalten (Ablesung nach 2 Tagen); nur war bei dem abgelaufenen Fall die eine der beiden Reaktionen ziemlich schwach — aber immerhin noch deutlich — entwickelt.

Im Serum der 3 klinischen Kranken konnten komplementbildende Antikörper gegen das Antigen nicht nachgewiesen werden*).

Die Spezifität der Hautprobe ließ sich bisher in folgenden Befunden feststellen:

a) Die 3 Lymphogranulomatosekranken der Klinik reagierten auf andere Antigene nicht anders als Gesunde. Geprüft wurde Staphylokokkeneiter, Eiter aus einer tuberkulösen Lymphdrüse (2 Stunden 60°, 1 Stunde 60°, 1 Stunde 80°), Lymphdrüsenewebe von einem fraglichen Paltauf-Sternbergschen Granulom, Luesleberextrakt, Ducreybacillen-Vaccine.

b) Das Antigen aus Lymphogranulomatoseeiter gab bei Personen mit andersartigen Drüsenaffektionen keine Reaktion, und zwar bei Lues (2 Fälle), tuberkulösen Lymphomen (1 Fall), Halsdrüsenvereiterung durch Anaerobier (1 Fall), Paltauf-Sternbergschem Granulom (1 sicherer und 1 Verdachtsfall), lymphatischer Leukämie (1 Fall); ebensowenig bei stark tuberkulinempfindlichen Lupösen (3 Fälle).

Diese Spezifität, die besonders noch gegenüber Ulcus molle-Bubonen zu erhärten wäre**), legt die Annahme nahe, daß im Drüseneiter vorhandene Krankheitserreger bzw. deren Zerfalls- oder Ausscheidungsprodukte die Reaktion verursachen. Wenn sich die Reaktion und ihre Spezifität an einem größeren einwandfreien Material als konstant erweisen würde, könnte man mit ihrer Hilfe der Frage nachgehen, ob manche vom Typus abweichende (vgl. römische Epidemie) oder auch

*) Ebenso verhielt sich Antigen im Gemisch mit Lymphogranulomserum beim Intracutanversuch nicht anders als mit Normalserum.

**) Ulcus molle-Bubonen sind — ebenso wie unkomplizierte Ulcera mollica — seit längerer Zeit bei uns kaum noch vorgekommen, haben daher zur Spezifitätsprüfung nicht herangezogen werden können. — Zusatz bei der Korrektur: 2 Fälle von akuter Leistendrüsenentzündung — der eine im Anschluß an eine entzündliche Phimose entstanden, der andere unbekannter Ätiologie, aber klinisch auf Lymphogranulom unverdächtig — reagierten negativ.

anders lokalisierte (RAVANT und BABEAU) Drüsenerkrankungen zum inguinalen Lymphogranulom gehören, und ferner, ob die Krankheit mit den „klimatischen Bubonen“ identisch ist. Schon die Verwendung von Eigen- bzw. Gruppeneiter könnte hier unter Umständen zu instruktiven Feststellungen führen. Noch mehr versprechen aber Über-Kreuz-Versuche mit solchen Antigenen, die sich bereits im Eigenversuch als besonders wirksam erwiesen haben, wobei allerdings deren Haltbarkeit Voraussetzung wäre*). Würden die Antigene sich haltbar zeigen, so könnte man weiterhin daran denken, sie ähnlich wie die Ducreybacillen-Vaccine (vgl. meinen Vortrag über Ducreybacillen auf dem 14. deutschen Dermatologen-Kongreß) bei unklaren entzündlichen Drüsenaffektionen als diagnostisches Hilfsmittel zu benutzen. Endlich liegt auch der Gedanke nahe, systematisch bei Erkrankungen mit unbekanntem und auch mit bekannten Erregern analoge Reaktionen nachzugehen. Ansätze auf diesem Wege stellen z. B. schon dar: die Leprin-, die Luetin-Reaktion (mit Organluetin), die Versuche von SELLEI bei Psoriasis, die Gonokokken-eiterprobe von PETERS und bis zu einem gewissen Grade auch die Cutanimpfung von tuberkulinüberempfindlichen Menschen mit Extrakten aus Lupus erythematodes durch B. BLOCH und FUCHS oder die Autodrüsenextrakt-Impfung bei Haut- und Schleimhauttuberkulose von WICHMANN. Ich habe — zusammen mit H. BAER an unserer Klinik — in dieser Richtung einige Versuche unternommen, und zwar bisher an tuberkulösen Lymphomen, Staphyloдерmien, Acne necrotica, Pemphigus, Dermatitis herpetiformis, habe aber vorläufig keine verwertbaren Resultate erhalten.

Zusammenfassung. 8 Fälle von Lymphogranuloma inguinale sowie 1 abgelaufener Fall bekamen nach intracutaner Verabreichung von verschiedenen, aus Buboneneiter der gleichen Krankheitsgruppe hergestellten Antigenen an den Injektionsstellen deutliche entzündliche Reaktionen, die sich bei einer Anzahl von Kontrolluntersuchungen bisher als spezifisch erwiesen haben. Das Serum der Kranken gab mit diesen Antigenen keine Komplementbildung. Die Konstanz der Hautreaktion und die Haltbarkeit der Antigene vorausgesetzt, könnte man den Versuch machen, die Probe zur weiteren Klärung des Krankheitsbildes und zu seiner Differenzierung gegenüber den klimatischen Bubonen heranzuziehen.

Literatur: FISCHL, Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 16, 1. 1925. — FREI, Verhandl. d. dtsh. dermatol. Ges. 14. Kongreß. Dresden 1925. — SELLEI, Wien. klin. Wochenschr. 1909. — PETERS, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 131, 329. 1921. — B. BLOCH und FUCHS, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 116, 742. 1913. — WICHMANN, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 139, 10. 1922.

ZWEI VERSCHIEDENE TYPEN DES PHÄNOMENS BEI DER SPEZIFISCHEN ANTIGEN-ANTIKÖRPERREAKTION DURCH MONOGENE ANTIEIWEISSERA UND HOMOLOGE ANTIGENE IN VITRO.

Von

Prof. Dr. E. FRIEDBERGER,

o. ö. Prof. der Hygiene an der Universität Greifswald
und

Dr. T. IKEDA, Chirurg aus Tokio.

Anlaß zu den Untersuchungen, über die im nachstehenden berichtet werden soll, gab eine zufällige vor einiger Zeit erfolgte Beobachtung des einen von uns (FRIEDBERGER) bei Anstellung von spezifischen Präcipitinreaktionen.

Bei dieser spezifischen Eiweiß-Antieiwweißreaktion nach UHLENHUTH verfährt man bekanntlich so, daß man Antiserum und Antigen mischt oder das Antigen auf das Antiserum schichtet (M. ASCOLI). Im einen Fall entsteht eine diffuse Trübung, im anderen eine Ringbildung an der Berührungsstelle der beiden Komponenten.

Bei dem letzteren Verfahren, das in der Regel in unserem Laboratorium angewendet wird, beobachtete nun FRIEDBERGER unter gewissen Mengenverhältnissen (Überschichtung des Antiserums mit stärkeren Antigenkonzentrationen, als bei der Anstellung der Reaktion für praktische diagnostische

*) Anmerkung bei der Korrektur: 4 Wochen altes Antigen gab noch eine deutliche, wenn auch schon etwas abgeschwächte Hautreaktion.

Zwecke üblich) an der Grenzfläche von Antigen-Antikörper eine ausgesprochene Bildung von zwei übereinanderliegenden und durch eine dünne Flüssigkeitsschicht scharf getrennten Ringen, eine „Doppelringbildung“.

Nachdem die Aufmerksamkeit einmal auf dieses Phänomen gelenkt war, haben wir die Doppelringbildung regelmäßig mit zahlreichen spezifischen Antiseris gegenüber den verschiedensten homologen Antigenen beobachtet, sofern die Verdünnung des überschichteten homologen Antigens nicht über etwa 1 : 1000 hinausging. Die Doppelringbildung scheint bei allen hochwirksamen Antieiwweißseris mit dem homologen Antigen zu erfolgen. Geprüft wurden bisher Antieiwweißsera des Kaninchens gegen Eiweiß von Mensch, Hammel, Rind, Pferd, Schwein, Hund, Huhn und Katze. Auch Antiserum des Meerschweinchens gibt mit dem Antigen der Vorbehandlung Doppelringbildung. Gegenüber heterogenetischen Antigenen tritt nur ein Ring auf. Am deutlichsten zeigt sich die Doppelreaktion bei der Antigenverdünnung $\pm 1 : 10$. Wird das Antiserum stärker verdünnt, so tritt die Doppelringbildung nicht mehr so markant in Erscheinung. Sie erfolgt zuweilen unmittelbar nach der Aufschichtung des Antigens, zuweilen zeigt sich die Trennung in zwei deutlich differenzierte Schichten (Ringe), aber auch erst nach 5—15 Minuten (Zimmertemperatur). Bei Seris mittleren Titers wird das Doppelringphänomen früher sichtbar als bei schwach oder allzustark wirksamen. Es ist aber in jedem Fall zu beobachten. Grundvoraussetzung ist nur, daß die Überschichtung des Antiserums mit dem Antigen in engen Röhrchen*) auf das sorgfältigste erfolgt, so daß jede Vermengung der Komponenten an der Berührungsstelle vermieden wird. Das verdünnte Antigen muß mit haarscharfer Trennungslinie auf dem konzentrierten Antiserum schwimmen.

Auffallend ist es, daß dieses Phänomen der Doppelringbildung anscheinend bisher noch nie beobachtet worden ist, obwohl doch die Präcipitinreaktion seit ihrer Entdeckung vor nunmehr über 25 Jahren zu den am meisten ausgeübten Immunitätsreaktionen gehört. Auch der eine von uns selbst, der von Anbeginn an sich mit dieser Reaktion ständig beschäftigt hat und fast ein Jahrzehnt in der Greifswalder Zentrale zur Herstellung hochwertiger präcipitierender Sera für forensische Zwecke sozusagen täglich die Reaktion abgelesen hat, ist erst in der letzten Zeit auf dieses Phänomen gestoßen.

Das liegt eben daran, daß unter den zeitlichen und quantitativen Bedingungen, unter denen die Reaktion zu praktischen Zwecken ausgeführt wird, die Doppelringbildung in der Regel nicht in Erscheinung tritt, namentlich dann nicht, wenn man die Überschichtung nicht mit absoluter Exaktheit ausführt.

Wir haben hier ein Schulbeispiel dafür, wie die Ausführung einer Methode lediglich aus rein praktischen Gesichtspunkten heraus die theoretische Erkenntnis der dabei in Betracht kommenden feineren Vorgänge unwillkürlich hindert. So sind neuere Tatsachen über die präcipitierenden Antikörper durch 2 Jahrzehnte nach ihrer Entdeckung trotz der mannigfachen Anwendung der Reaktion kaum beigebracht worden. Erst die systematische Untersuchung übergreifender, für die forensische Praxis unbrauchbarer und deshalb früher kurz beiseite geworfener Sera durch FRIEDBERGER und seine Schüler**) hat uns hier völlig neue, theoretisch wichtige Tatsachen von großer Bedeutung für die Erkenntnis der Präcipitation und der Immunitätsvorgänge überhaupt vermittelt.

An diese früheren Untersuchungen, die aus äußeren Gründen fast 3 Jahre lang unterbrochen werden mußten, schließen sich nun unsere jetzigen Befunde über das Doppelringphänomen bei der Präcipitation in gewissem Sinne an.

Wir wollen bei der gedrängten Darstellung der beim Studium des Doppelringphänomens***) erhobenen Befunde und

*) Wir benutzten Mikroreagensgläser von 30 mm Länge und 6 mm lichter Weite.

**) Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 1919/23. Arbeiten: Von FRIEDBERGER mit SUTO, COLLIER, JARRE, MEISSNER und SCIMONE.

***) Wenn wir die übliche Bezeichnung „Ringbildung“ entsprechend dem äußeren Aspekt des Phänomens in vitro beibehalten, so dürfen wir doch nicht vergessen, daß es sich hier strenggenommen nicht um eine Ringbildung, sondern um eine Scheibenbildung an der Berührungsstelle der Grenzfläche von Antigen und Antikörper handelt, was man besonders schön bei intensiver seitlicher Beleuchtung unter partieller Abblendung erkennen kann.