Über die physikalisch-chemische Beeinflussung des Blutes durch Tuberkulin, gemessen an der Suspensionsstabilität der Erythrocyten und dem Flockungsvermögen des Plasmas.

Von

Wilhelm Starlinger.

(Aus der II. medizinischen Universitätsklinik in Wien [Vorstand: Hofrat Professor N. Ortner].)

(Eingegangen am 6. Februar 1922.)

Schon öfters waren die Beziehungen des Tuberkulins zum Blutserum Gegenstand physikalisch-chemischer Forschung: *Izar*¹⁾ verwandte die Bestimmung der Oberflächenspannung nach dem Vorgange *Ascoli*²⁾, *Csepai* und *Torday*³⁾ u. a. bedienten sich der Viscosimetrie, *Obermayer* und *Pick*⁴⁾ u. a. der Refraktometrie und schließlich wurde nach *Abderhalden*⁵⁾ sowohl das Dialysier- als auch das optische Verfahren als Untersuchungsmethode vielfach herangezogen. Das Verhalten des Blutplasmas jedoch wurde, wie auch sonst, nicht näher studiert, obwohl gerade bei physikalisch-chemischer Fragestellung der Einfluß des Fibrinogens auf das Resultat der Untersuchung von größter Bedeutung sein mußte, was aus seiner Eigenschaft als labilster Blut-eiweißkörper ohne weiteres hervorgeht. Dazu kommt noch, daß das Fibrinogen nach den Untersuchungen *Herzfeld* und *Klingers*⁶⁾ als erste Abbaustufe des Körpereißes anzusehen ist und so auch von diesem Standpunkte besonders Bedeutung gewinnt, wie namentlich auch aus einer Arbeit von *Frisch*⁷⁾ über den differentialdiagnostischen Wert der Fibrinogenbestimmung bei der Lungentuberkulose hervorgeht. Von besonderem Einflusse hat sich schließlich das Verhalten des Blutplasmas bei dem Studium der in jüngster Zeit vielfach untersuchten Suspensionsstabilität der Erythrocyten erwiesen und wurde im An-

¹⁾ *Izar*, Münch. med. Wochenschr. **16**. 1910.

²⁾ *Ascoli*, Münch. med. Wochenschr. **8**, **18**, **22**. **41**. 1910.

³⁾ *Csepai* und *Torday*, Dtsch. med. Wochenschr. **52**. 1911.

⁴⁾ *Obermayer* und *Pick*, Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **7**. 1906.

⁵⁾ *Abderhalden*, Abwehrfermente. Springer, Berlin 1914.

⁶⁾ *Herzfeld* und *Klinger*, Biochem. Zeitschr. **83**. 1917.

⁷⁾ *Frisch*, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **123**. 1921.

schluß daran auch als selbständiges Problem eingehender geprüft [*H. Sachs* und *v. Oettingen*¹⁾, *W. Starlinger*²⁾].

Was nun das Studium der Beziehungen zwischen Tuberkulin und Serum anlangt, so war es nach zweierlei Richtung hin in gewissem Sinne einseitig: Einerseits wurden in dem Bestreben, möglichst spezifische Reaktionen ausfindig zu machen, die gegenseitigen unspezifischen, also auch bei Prüfung von Seren nichttuberkulöser Herkunft zum Ausdruck kommenden Wechselverhältnisse vielfach vernachlässigt, andererseits gingen die Autoren meist schon bei Wahl der Methodik von der Ansicht aus, daß die Reaktion: Tuberkulin $\rightleftharpoons$ Serum im Sinne eines Abbaues, also einer Begünstigung der Dispergierung verlaufen müsse, obwohl a priori die Auffassung einer gegenseitigen Bindung zu einem größeren Komplex zum mindesten ebenso viele Gründe für sich geltend machen könnte; eine Ansicht, wie sie erst jüngst wieder *Löwenstein*³⁾, namentlich gestützt auf seine Arbeiten über die Antikutine, nachdrücklich vertreten hat.

Im folgenden soll nun über Versuche berichtet werden, die sich vor allem die Aufgabe stellten, über die Art der Reaktion zwischen Plasma und Tuberkulin sowohl nach spezifischer als auch unspezifischer Richtung im Sinne eines Abbaues oder einer Bindung Aufschlüsse zu gewinnen.

Als Methode brachte ich in erster Linie die Prüfung der Suspensionsstabilität der Erythrocyten in Anwendung und zwar deshalb, weil sich mir diese Reaktion bei verschiedenen Arbeiten als besonders geeignet erwiesen hat, auch die feinsten Dispersitätsänderungen der Plasmabestandteile in deutlichen Ausschlägen widerzuspiegeln. Da nun zum Verständnis des Folgenden eine genauere Kenntnis der Reaktion unumgänglich notwendig erscheint, sei sie zuerst in möglichster Kürze besprochen:

Nachdem *Fahräus*⁴⁾ das alte, aber wieder in Vergessenheit geratene Phänomen der um vieles schnelleren Erythrocytensenkung der schwangeren gegenüber der normalen Frau gewissermaßen wiederentdeckt hatte und ähnliche Verhältnisse nach anderen Untersuchern im Laufe der letzten Zeit auch bei einer ganzen Reihe anderer Krankheiten festgestellt werden konnten, wurden Versuche zur theoretischen Klärung des Vorganges von drei Richtungen aus unternommen: Daß die Ursache der abnorm schnellen Sedimentierung, die unter Umständen das Hundertfache der normalen Geschwindigkeit erreicht, eine Autoagglutination der roten Blutkörperchen sei, die dann eben infolge der Oberflächenverkleinerung der Aggregate gegenüber der der einzelnen roten Blutkörperchen die raschere Senkung bedingt, kann jederzeit durch das Mikroskop, oft sogar mit bloßem Auge erkannt werden, und stimmen in dieser Auffassung auch alle Autoren überein. Der nächste

¹⁾ *H. Sachs* und *v. Oettingen*, Münch. med. Wochenschr. **12**. 1921.

²⁾ *W. Starlinger*, Biochem. Zeitschr. **123**. 1921.

³⁾ *Löwenstein*, Vorlesg. über Bakt. usw. der Tbk. Fischer. Jena 1920.

⁴⁾ *Fahräus*, Biochem. Zeitschr. **89**. 1918.

Schritt mußte aber die Ergründung dieser Autoagglutination sein, und wurde von der Schule Höbers¹⁾, Fahräus (l. c.), Linzenmeier²⁾ in der Richtung unternommen, daß die elektrophysikalische Komponente des Vorganges dominierend in den Vordergrund geschoben wurde, indem die verminderte Aufladung der negativ elektrischen roten Blutzellen eine Herabsetzung der gegenseitigen Abstoßung mit dadurch begünstigter Aggregation herbeiführen sollte, welche Auffassung aber nicht mehr instande ist, in ihrem Rahmen *alle* bis jetzt zu dieser Frage bekannt gewordenen experimentellen Ergebnisse zu erklären (Linzenmeier, II. Mitt.³⁾). Unter besonderer Berücksichtigung der Eiweißkörper des Blutplasmas kam *ich selbst*⁴⁾ zu dem Ergebnis, daß die Schnelligkeit der Senkung in erster Linie von dem quantitativen Gehalt des Plasmas an grobdispersen, hochlabilen Eiweißkörpern, vor allem an Fibrinogen in dem Sinne bedingt werde, daß ein hoher Gehalt des Blutes an solchen Bestandteilen eine starke Autoagglutination und demgemäß schnelle Senkung, ein niedriger Gehalt an solchen eine herabgesetzte oder fehlende Aggregation und infolgedessen langsame Senkung nach sich ziehen: ein Ergebnis, zu dem inzwischen unabhängig auch Fahräus⁵⁾ gekommen war, und dem auch v. Oettingen⁶⁾, allerdings unter anderer theoretischer Deutung, auf die noch zurückzukommen sein wird, in einer kürzlich erschienenen Arbeit beistimmte. Da ich nun auf mannigfache Weise ferner den Nachweis führen konnte, daß hochdisperse Eiweiß- und Lipidspaltstücke eine starke Hemmung der Agglutination und Senkung zur Folge haben, ließ sich die theoretische Verknüpfung dieser Befunde leicht in der Weise bewerkstelligen, daß nach der Theorie von Herzfeld und Klinger (l. c.) über den Vorgang der Lösung und Ausflockung kolloidalen Eiweißes und der Hämagglutination, auf die hier nicht näher eingegangen werden kann, die Labilisierung der Erythrocytensuspension bei Anwesenheit großer Mengen von Fibrinogen oder grobdisperser Serumglobuline auf die Beraubung der Erythrocytenoberflächen an lösungsvermittelnden Abbauprodukten zugunsten der hochlabilen Eiweißkörper bezogen wurde, während die Anreicherung solcher Spaltstücke das Gegenteil zur Folge haben mußte; eine Theorie, die instande ist, den bis jetzt beschriebenen experimentellen Befunden als verbindende Grundlage zu dienen, in welchem Zusammenhang kurz einige Bemerkungen zur letzten Arbeit von Fahräus (l. c.) und zur Arbeit von v. Oettingen (l. c.) erlaubt seien.

Was die experimentellen Ergebnisse von Fahräus anlangt, die, soweit sie der Ermittlung des Einflusses der Eiweißkörper dienen, vollkommen mit meinen Befunden übereinstimmen, möchte ich nur auf die einfache Erklärung hinweisen, die die von mir vertretene Theorie für die schönen Versuche über die kombinierte Beeinflussung des Plasmas durch Schütteln und Wärme, die Fahräus selbst nicht zu deuten unternahm, an die Hand gibt. Fahräus beobachtete nämlich, ebenso wie Linzenmeier und *ich* (l. c.), eine bedeutende Agglutinations- und Senkungshemmung bei mäßigem vorherigem Erwärmen des Plasmas bis etwa 42°, während bei weiterer steigender Temperatur die Hemmung wieder abnahm, um schließlich bei Erhitzung auf über 48° einer Begünstigung der Agglutinations- und Senkungstendenz Platz zu machen. Wurde das Plasma aber außerdem noch geschüttelt, so trat die erste Phase des Phänomens nicht in Erscheinung. Die Deutung im Rahmen meiner Auffassung läßt sich ungezwungen etwa folgendermaßen geben: Da die anfängliche leichte Erwärmung im Sinne einer Begünstigung der durch den

¹⁾ Höber, Dtsch. med. Wochenschr. **16**. 1920.

²⁾ Linzenmeier, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **181**. 1920.

³⁾ Linzenmeier, ebendort **186**. 1921.

⁴⁾ W. Starlinger, Biochem. Zeitschr. **114**, **122**. 1921.

⁵⁾ Fahräus, Acta med. scandinav. **58**. 1921.

⁶⁾ v. Oettingen, Biochem. Zeitschr. **118**. 1921.

gerinnungsverhindernden Salzzusatz noch überdies geförderten Eiweißautolyse wirkt, wird eine Stabilisierung der grobdispersen Eiweißkörper und Erythrocyten durch die dabei frei werdenden Abbauprodukte eintreten müssen, welchem Resultat aber bei weitergehender Temperatureinwirkung, die sich schon der Koagulationstemperatur der labilsten Eiweißfraktionen nähert, die dadurch bedingte beginnende Polymerisation der großen Eiweißkolloide entgegenwirkt und so die Hemmung wieder herabsetzt. Wird schließlich die Temperatur noch mehr erhöht, so muß allmählich der in letzter Richtung verlaufende Prozeß die Oberhand über den ersteren gewinnen und so die ursprüngliche Hemmung in eine Förderung verwandeln. Wird aber von vornherein mit dem Erwärmen das Schütteln verbunden, das ja ebenfalls zu einer Labilisierung der Eiweißkolloide führt, so wird die erste Phase der Hemmung überhaupt nicht in Erscheinung treten, weil die einsetzende Spaltung in der gleichzeitig hervorgerufenen Polymerisation ihre Kompensation findet.

Zur Arbeit von *v. Oettingen*, der bei prinzipiell ähnlichen Ansichten teilweise gegen meine Auffassung Stellung nimmt, möchte ich bemerken, daß der Grund für die starke Agglutinations- und Senkungshemmung der roten Blutkörperchen bei Aufschwemmung in isotonischer NaCl-Lösung, welche Erscheinung *v. Oettingen* gegen meine Theorie anführt, da hier doch die lösungsvermittelnden Abbauprodukte fehlten, darin gegeben ist, daß man doch nicht annehmen kann, das kurze Waschen der Erythrocyten würde ihre Oberflächen aller anhaftenden Abbauprodukte, die doch vielfach nicht nur physikalisch, sondern auch chemisch verankert sind, berauben; kommen aber nun diese Zellen in die NaCl-Lösung, so werden nach den Anschauungen *Pfeifers* und *Modelskis*¹⁾, denen auch *Herzfeld* und *Klinger* (l. c.) folgen, die endständigen Aminosäuren in ihre Alkalisalzform verwandelt, welcher Vorgang ihre Hydrophilie außerordentlich verstärkt und so die erhöhte Suspensionsstabilität der Erythrocyten bedingt. Was ferner die von mir supponierte Förderung der Eiweißautolyse durch Hypertonie des Mediums anlangt, die *v. Oettingen* zwar nicht ablehnt, immerhin aber in Zweifel zieht, so finden meine diesbezüglichen Beobachtungen gerade in einer jüngst erschienenen Arbeit von *Rosenmann*²⁾, in der er eingehende Versuche über die Salzbegünstigung der Fibrinautolyse beschreibt, eine ausgezeichnete Bestätigung. Wenn schließlich *v. Oettingen* meint, die Agglutinationstendenz sei nicht eine Funktion der *Quantität* der grobdispersen Plasmaeiweißkörper, sondern *nur* ihrer *Qualität*, und hinzusetzt, daß allerdings in den Fällen, wo man bei schneller Senkung einen hohen Fibrinogengehalt findet, als „Ausdruck der erhöhten Labilität ein größeres Verschwinden des Eiweißgehaltes bei der Defibrinierung stattfindet“, so glaube ich, daß das mit anderen Worten eigentlich dieselbe Tatsache feststellt. Denn der angeblich „wesentliche Unterschied zwischen diesen beiden Betrachtungsweisen, daß bei Annahme verschiedener Labilität die im Plasma vorhandenen Differenzen, wenn auch in stark vermindertem Ausmaße, auch im Serum vorhanden sein müssen, was auch tatsächlich der Fall sei“, wie übrigens auch ich immer betonte, fällt weg, wenn man sich mit *Herzfeld* und *Klinger* (l. c.) auf den Standpunkt stellt, daß die Bluteiweißkörper eine kontinuierliche Abbaureihe bilden, so daß derart ein hoher Fibrinogengehalt meist auch einen hohen Serumglobulingehalt nach sich zieht.

Auf einem dritten Wege suchten schließlich *Kürten*³⁾ und *Gabbe*⁴⁾ eine Lösung, indem sie vor allem den Einfluß der Lipoide geltend machten, auf den schon

¹⁾ *Pfeifer* und *Modelski*, Zeitschr. f. physikal. Chem. **81**. 1912; **85**. 1913.

²⁾ *Rosenmann*, Biochem. Zeitschr. **112**. 1920.

³⁾ *Kürten*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **185**. 1921.

⁴⁾ *Gabbe*, Vortrag d. ärztl. Vereins Köln. Zit. Münch. med. Wochenschr. **35**. 1921.

Linzenmeier hinsichtlich des Lecithins aufmerksam gemacht hatte und den später auch *György*¹⁾ einer Prüfung unterzog. Da aber der Einfluß der Lipide, obwohl er unter Umständen sehr bedeutungsvoll werden kann, wie auch ich bei Versuchen mit dem Lipoidsaltstück Glycerin hervorhob, gegenüber dem der Eiweißkörper doch gewaltig zurückbleibt, schon in Anbetracht der großen quantitativen Unterschiede zwischen dem Eiweiß- und Lipidgehalt des Blutes, kann er zwar hohes theoretisches Interesse, wohl aber, außer bei künstlicher Lipidvermehrung, keine große praktische Bedeutung beanspruchen.

Nachdem auf solche Weise über das Wesen der Autoagglutination der Erythrocyten genügend Aufschlüsse gewonnen sind und jedenfalls nach übereinstimmender Auffassung aller Autoren diese Reaktion einen außerordentlich feinen Indicator für sonst vielfach nur schwer nachweisbare physikalisch-chemische Veränderungen im Plasma darstellt, scheint es nicht unangebracht, sie als neue, gewissermaßen biologische Maßmethode in Anwendung zu bringen.

Vorausgeschickt sei noch, daß ich den aus den folgenden Versuchen gezogenen Schlüssen meine Auffassung über den Agglutinations- und Senkungsvorgang zugrunde legte; doch mögen zuerst nur die experimentellen Ergebnisse für sich allein Darstellung finden und ihre theoretische Verknüpfung erst nachher in Erwägung gezogen werden.

Als zweite Methode brachte ich die Prüfung des Flockungsvermögens des Blutplasmas zur Anwendung (*Sachs* und *v. Oettingen*; *W. Starlinger l. c.*), deren Ausfall im allgemeinen dem der Senkungsprobe analog zur Beobachtung gelangt, da er ebenfalls in dem Gehalt an Fibrinogen seine Bedingungen findet, indem das Reaktionsresultat um so ausgeprägter in Erscheinung tritt, je mehr Fibrinogen das Plasma gelöst enthält.

Die Versuche wurden an 62 tuberkulösen und 37 nichttuberkulösen, im ganzen also 99 Personen durchgeführt, von denen 38 außerdem im Verlaufe eines Jahres einer oder mehreren Nachprüfungen unterzogen werden konnten.

Die Technik im allgemeinen gestaltete sich derart, daß das Blut jeweils mit paraffinierter Spritze aus der möglichst kurz und schwach gestauten Armvene entnommen und sofort in die Senkungsgläschen gefüllt wurde, die vorher mit 0,2 cem einer 5proz. Natriumcitricumlösung beschickt werden. Sie tragen bei 5 mm lichter Weite vier Marken, deren oberste einer Auffüllung auf 1,0 cem entspricht, während die folgenden Senkungsstrecken von 6, 12, 18 mm anzeigen. Nach guter Durchmischung durch zehnmaliges Wenden der Röhren erfolgt die Spontansedimentierung und wird in Minuten nach 6, 12, 18 mm abgelesen. Wichtig ist, daß der zu prüfende Zusatz erst nach erfolgter Erstsedimentierung vor der zweiten Sedimentierung zugesetzt wird, da nur auf diese Weise eine große Fehlerquelle ausgeschaltet werden kann, die darin besteht, daß manchmal ohne Beeinflussung in einem Röhren die Senkung schneller oder langsamer vonstatten geht als in den anderen von der gleichen Blutentnahme. Schaltet man aber eine Probesedimentierung vorher ein, so kann man vor der zweiten Senkung derartige Röhren

¹⁾ *György*, *Biochem. Zeitschr.* **35**. 1921.

eliminieren. Die Flockung wurde in der Weise durchgeführt, daß gleiche Mengen des zu untersuchenden Citratplasmas, das durch Zusatz von 1 Teil 5proz. Natriumcitricumlösung zu 4 Teilen Blut gewonnen wurde, und gesättigter NaCl-Lösung gemischt wurden, wodurch eine elektive Fällung der Fibrinogenfraktion zustande kommt.

Ersetzt man nun vor der zweiten Sedimentierung eine kleine Menge des Citratplasmas durch Alttuberkulin (ATK), mischt durch 20 maliges Wenden der Gläschen gut durch und läßt neuerdings sedimentieren, so ist eine ausgesprochene Hemmung der Senkung die Folge und zwar um so ausgeprägter, je größer die zugesetzte Tuberkulinmenge war.

Tabelle I.

Prot. Nr.	Probe	I. Sedimentierung		II. Sedimentierung			
		Versuchsanordnung	SMW ₁	Versuchsanordnung		SMW ₂	RHQ AHQ
28.	1.	0,2 5% Na citr. 0,8 Blut	21	wiederaufgeschüttelt nach Ersatz von	0	26	1,2 1,0
	2.	dgl.	20		0,05 Plasma durch 0,05 ATK	230	11,5 9,6
	3.	dgl.	20		0,025 Plasma durch 0,025 ATK	76	3,8 3,2
	4.	dgl.	21		0,01 Plasma durch 0,01 ATK	45	2,1 1,8

Zum Verständnis dieser und der folgenden Tabellen sei bemerkt, daß der Senkungsmittelwert (SMW) das arithmetische Mittel aus den drei Minutenwerten für 6, 12, 18 mm darstellt: Wenn also die Sedimentierung für 6 mm 14, für 12 mm 19, für 18 mm 30 Minuten beansprucht, ergibt die Rechnung als SMW 21. Da aber bei der zweiten Senkung auch die unbeeinflusste Kontrolle gegenüber der ersten Sedimentierung eine leichte Hemmung aufweist, bezüglich derer ich auf meine früher zitierten Mitteilungen verweisen muß, so ist ein zahlenmäßiger Ausdruck für die Größe der jeweiligen Hemmung notwendig; er sei als relativer Hemmungsquotient (RHQ) eingeführt und wird durch Division des SMW₂ durch den SMW₁ ermittelt: in unserem Falle also z. B. 26:21 = 1,2. Um nun absolute Vergleichszahlen zu gewinnen, die die Kontrollhemmung ausschalten und erst so den exakten Vergleich mit anderen Blutproben ermöglichen, erwies sich noch ein zweiter Quotient als nötig, der absolute Hemmungsquotient (AHQ), der aus der Division der einzelnen RHQ durch den RHQ der Kontrolle hervorgeht, diesen also gleich 1 setzt: in unserem Beispiel also 11,5:1,2 = 9,6.

In durchaus gleicher Weise wird auch das Flockungsvermögen des Plasmas durch ATK um so stärker verringert, je größere Dosen zur Anwendung gebracht werden.

Tabelle II.

Prot. Nr.	Probe	Versuchsanordnung			Flockung
		Citratplasma	Zusatz	ges. NaCl-Lösg.	
28.	1.	1,0	0	1,0	++++
	2.	1,0	0,05 ATK	1,0	+
	3.	1,0	0,025 ATK	1,0	++
	4.	1,0	0,01 ATK	1,0	++

Die Ursache für diese Beeinflussung der Suspensionsstabilität der Erythrocyten und der Plasmaflockung durch ATK ist darin gelegen, daß sich, wie ich schon früher hervorhob (Biochem. Zeitschr. 1921, 122), das Tuberkulin aus Bestandteilen zusammensetzt, von denen jeder einzelne schon für sich allein eine hemmende Wirkung auf den Ablauf der hier in Anwendung gebrachten Reaktionen ausübt: 40% Glycerin und auf ein Zehntel ihres Volumens eingedampfte Bouillon hemmen ungefähr gleichstark, aber auch bei gegenseitiger Summation noch ungleich schwächer als Tuberkulin selbst, das eben außerdem noch die wasser- und glycerinlöslichen Spaltstücke des Tuberkelbacillus enthält.

Tabelle III.

Prot. Nr.	Probe	I. Sedimentierung		II. Sedimentierung		RHQ	AHQ
		Versuchsanordnung	SMW ₁	Versuchsanordnung	SMW ₂		
94.	1.	0,2 5% Na citr. 0,8 Blut	178	0	231	1,3	1,0
	2.	dgl.	177	wiederauf- geschüttelt	0,05 Plasma durch 0,05 ATK	697	4,0
	3.	dgl.	178	nach Er- satz von	0,05 Plasma d. 0,05 40% Glycerin	313	1,8
	4.	dgl.	178		0,05 Plasma d. 0,05 auf $\frac{1}{10}$ Vol. einge- dampfte Bouillon	286	1,6

Tabelle IV.

Prot. Nr.	Probe	Versuchsanordnung			Flockung
		Citratplasma	Zusatz	ges. NaCl-Lösg.	
94.	1.	1,0	0	1,0	++
	2.	1,0	0,05 ATK.	1,0	+
	3.	1,0	0,05 40% Glycerin	1,0	++
	4.	1,0	0,05 auf $\frac{1}{10}$ Volum einged. Bouillon	1,0	++

Schon in Anbetracht der Herstellungsweise des Tuberkulins, die ja nur eine ungefähre Konstanz der zusammensetzenden Bestandteile gewährleisten kann und der biologischen Wertbestimmung im Tierversuch, die den Grad der Wirksamkeit nur annähernd genau fest-

zusetzten imstande ist, ist leicht einzusehen, daß ATK aus verschiedenen Herstellungsserien auch bei den hier verwandten Prüfungsmethoden oft durchaus verschiedene Wirkung erkennen läßt, was ja hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit schon längst bekannt ist. Im folgenden sei ein Versuchsprotokoll wiedergegeben, wo diese Differenz besonders deutlich in Erscheinung trat.

Tabelle V.

Prot. Nr.	Probe	I. Sedimentierung		II. Sedimentierung			RHQ	AHQ
		Versuchsanordnung	SMW.	Versuchsanordnung	SMW.			
76.	1.	0.2 5% Na citr. 0,8 Blut	157	wieder aufge- schüttelt	0	197	1,3	1,0
	2.	dgl.	157	nach Er- satz von	0,05 Plasma durch 0,05 ATK ₁	757	4,8	3,7
	3.	dgl.	160		0,05 Plasma durch 0,05 ATK ₂	425	2,7	2,1

Tabelle VI.

Prot. Nr.	Probe	Versuchsanordnung			Flockung
		Citratplasma	Zusatz	ges. NaCl-Lösg.	
76.	1.	1,0	0	1,0	++
	2.	1,0	0,05 ATK ₁	1,0	+
	3.	1,0	0,05 ATK ₂	1,0	+

Es erwies sich deshalb als notwendig, um auf derselben Vergleichsbasis zu bleiben, immer ein Tuberkulin von der gleichen Wertigkeit als Ersatz einzustellen, wenn das alte verbraucht war, was auf einfache Weise derart durchgeführt wurde, daß in zwei oder drei Versuchsreihen das neue Tuberkulin denselben AHQ ergeben mußte wie das alte.

Um über die physikalisch-chemischen Eigenschaften der hemmenden Bestandteile des Tuberkulins Aufschlüsse zu gewinnen, wurden folgende Versuche durchgeführt, deren Ausfall im Zusammenhang mit den Ergebnissen früherer Arbeiten Schlüsse über den Grad der Dispersität der gelösten Elemente gestattet.

Wenn man Citratplasma mit Kaolin oder Bolus alba ausschüttelt und es nach scharfem Abzentrifugieren des Zusatzes untersucht, so findet man, daß die gröbstdispersen Kolloide, also die der Fibrinogenfraktion, zum größten Teil verschwunden sind, offenbar durch Adsorption an die Schüttelsubstanzen. Die Folge davon ist, daß in einem solchen Plasma sowohl die Senkung von sekundär zugesetzten Erythrocyten sehr langsam vonstatten geht, als auch die Flockung bei elektiver Fibrinogenfällung aufgehoben oder zum mindesten stark herabgesetzt erscheint. Bei Stärke ist diese Fähigkeit, vorwiegend grobdisperse Kolloide zu adsorbieren, nicht mehr vorhanden, sie nimmt mehr die hochdispersen Spaltstücke in Beschlag (W. Starlinger, l. c.).

Wird nun Tuberkulin mit den drei erwähnten Substanzen ausgeschüttelt und nun seine Wirksamkeit unter den früher geschilderten Bedingungen, verglichen mit dem Einfluß von unausgeschütteltem Tuberkulin, untersucht, so sind von vornherein folgende Extreme im Bereich der Möglichkeit: Besitzt das Tuberkulin vorwiegend grob-disperse Eiweißkolloide, so muß sein Zusatz nach Ausschüttelung mit Kaolin oder Bolus infolge der dadurch bedingten Entfernung seiner niedrig-dispersen Bestandteile eine noch größere Hemmung der Häm-agglutination und Fibrinogenflockung zur Folge haben als der von unvorherbehandeltem Tuberkulin. Enthält es aber in erster Linie hochdisperse Spaltstücke, so wird Kaolin- und Bolustuberkulin *etwas* weniger, Stärketuberkulin *bedeutend* weniger hemmen als das Kontroll-tuberkulin, da im ersten Fall eine unbedeutende Adsorption von Abbauprodukten auch an Kaolin und Bolus eintritt, im letzteren Falle aber eine umfangreiche Anlagerung von solchen an Stärke resultiert. Letzteres ist nun tatsächlich der Fall.

Tabelle VII.

Prot.-Nr.	Probe	I. Sedimentierung			II. Sedimentierung		RHQ	AHQ
		Versuchsanordnung	SMW ₁		Versuchsanordnung	SMW ₂		
39.	1.	0,2 5% Natr. citr. 0,8 Blut	38	Wieder aufgeschüttelt nach Ersatz von	0	43	1,2	1,0
	2.	dgl.	40		0,05 Plasma durch 0,05 ATK	149	3,7	3,1
	3.	dgl.	40		0,05 Plasma durch 0,05 Bolus ATK	140	3,5	2,8
	4.	dgl.	41		0,05 Plasma durch 0,05 Kaolin ATK	144	3,5	2,8
	5.	dgl.	43		0,05 Plasma durch 0,05 Stärke ATK.	135	3,0	2,5

Mit der Flockung lassen sich diese Ausschläge nicht einwandfrei feststellen, weil die Differenzen für diese gegenüber der Senkungsprobe ungleich größere Reaktion offenbar zu klein sind, um sich deutlich zu manifestieren.

Nachdem auf diese Weise dargetan war, daß das Tuberkulin vermöge seines Gehalts an hochdispersen Abbauprodukten imstande ist, den physikalisch-chemischen Zustand der Plasmakolloide im Sinne einer hochgradigen Stabilisierung derselben zu beeinflussen, konnte darangegangen werden, diese Wirksamkeit näher zu analysieren.

Vor allem mußte festgestellt werden, welche Folgen eine längere Einwirkung des Tuberkulins auf das Blutplasma bedingen würde, wobei in Anbetracht der Ausschlagsrichtung unserer Reaktionen folgende Ergebnisse zu erwarten waren: Beeinflußten sich Plasma und

Tuberkulin bei längerer Reaktionszeit wechselseitig nach der schon festgestellten anfänglichen Hemmung im Sinne einer noch weitergehenden Stabilisierung, so mußte dieses Resultat durch die dabei erfolgte Verminderung der großen Kolloide einerseits, die Anreicherung mit Spaltstücken andererseits in einer verstärkten Hemmung der Häm-agglutination und Fibrinogenflockung zum Ausdruck kommen, während eine Reaktion im Sinne einer Labilisierung zu einer Vergrößerung der Dispersion führen und so eine verminderte Hemmung der Agglutination und Flockung nach sich ziehen mußte. Das Experiment entschied nun ausnahmslos in letzterer Richtung, indem die schließlich resultierende Hemmung um so geringer war, je länger das Tuberkulin Gelegenheit hatte, auf das Plasma einzuwirken.

Tabelle VIII.

Prot.-Nr.	Probe	I. Sedimentierung		II. Sedimentierung				RHQ	AHQ	
		Versuchsanordnung	SMW ₁	Versuchsanordnung		SMW ₂				
34.	1.	0,2 5% Nacitr. 0,8 Blut	55	Wiederaufgeschüttelt nach Ersatz von	0	Einwirkungszeit in Stunden	0	59	1,2	1,0
	2.	dgl.	60		0,05 Plasma durch 0,05 ATK		20	192	3,2	2,7
	3.	dgl.	58		dgl.		13	270	4,8	4,4
	4.	dgl.	61		dgl.		1	337	5,5	5,0
	5.	dgl.	60		dgl.		0	370	6,2	5,6

Das gleiche Resultat ergaben auch die Flockungsversuche:

Tabelle IX.

Prot.-Nr.	Probe	Versuchsordnung				Flockung
		Citratplasma	Zusatz	Einwirkungszeit	ges. NaCl-Lösung	
105.	1.	1,0	0	0	1,0	++
	2.	1,0	0,05 ATK	4 ^h	1,0	+
	3.	1,0	dgl.	0	1,0	±±

Erlitt nun der in Tab. VIII dargestellte Versuch eine Modifikation in dem Sinne, daß das Tuberkulin nicht auf Plasma und Blutkörperchen zusammen, sondern auf das Plasma allein während gleichlanger Reaktionszeit einwirkte, so resultierte im letzteren Falle eine noch ausgeprägtere Hemmungsverminderung, die wohl in der Richtung gedeutet werden kann, daß bei der ersten Versuchsanordnung ein Teil der hemmenden Abbauprodukte sofort an die roten Blutkörperchen gebunden wurde und daher für die Reaktion, die durch Labilisierung der Plasmakolloide zum eben beschriebenen Phänomen führt, nicht mehr frei war, während bei der zweiten Versuchsanordnung *alle* Spaltstücke dafür in Betracht kamen.

Tabelle X.

Prot.-Nr.	Probe	I. Sedimentierung		II. Sedimentierung				RHQ	AHQ	
		Versuchsanordnung	SMW ₁	Versuchsanordnung		SMW ₂				
81.	1.	0,25% Natr. citr.	40	Wiederaufgeschüttelt nach Ersatz von	0	Einwirkungszeit in Stunden	0	49	1,2	1,0
		0,8 Blut								
	2.	dgl.	38		0,05 Plasma durch 0,05 ATK		0	149	3,9	3,3
	3.	dgl.	37		dgl.		5	132	3,6	3,0
	4.	dgl.	37		nach vorh. Abtrennung v. Sediment		5	114	2,9	2,4

Nachdem auf diese Weise das besprochene Versuchsergebnis ausnahmslos und regelmäßig festgestellt worden war, mußte vor allem ergründet werden, welcher von den drei Bestandteilen des Tuberkulins die Ursache dieses Reaktionsablaufes darstellt. Dabei zeigte sich, daß sowohl 40 proz. Glycerin als auch auf $\frac{1}{10}$ ihres Volums eingedampfte Bouillon ein ähnliches Resultat bewirken, aber auch noch bei Summation um vieles schwächer Einfluß nehmen, als das Tuberkulin selbst, so daß daraus der Schluß gezogen werden konnte, daß das erwähnte Ergebnis hauptsächlich durch die wasser- und glycerinlöslichen Extraktivstoffe des Tuberkelbacillus bedingt werde. Dieser Schluß fand eine weitere Stütze noch in jenen Versuchen, wo die Hemmungsverminderung zwar wie immer ausgeprägt beim Tuberkulin selbst, nicht aber bei Glycerin und Bouillon in Erscheinung trat, wie z. B. im folgenden Protokoll hinsichtlich des ersteren zu beobachten war.

Tabelle XI.

Prot.-Nr.	Probe	I. Sedimentierung		II. Sedimentierung				RHQ	AHQ	
		Versuchsanordnung	SMW ₁	Versuchsanordnung		SMW ₂				
95.	1.	0,25 % Natr. citr.	97	wieder aufgeschüttelt nach Ersatz von	0	Einwirkungszeit in Stunden	0	109	1,1	1,0
		0,8 Blut								
	2.	dgl.	98		0,05 Plasma durch		0	345	3,5	3,2
	3.				0,05 ATK					
		dgl.	92		dgl.		3	265	2,8	2,5
	4.	dgl.	98		0,05 Plasma durch		0	152	1,6	1,5
					0,05 auf $\frac{1}{10}$ Vol. einged. Bouillon					
	5.	dgl.	96	dgl.	3	133	1,4	1,3		
	6.	dgl.	92	0,05 Plasma durch	0	137	1,5	1,4		
				0,05 40 proz. Glycerin						
	7.	dgl.	92	dgl.	3	136	1,5	1,4		

Als zweites Ergebnis konnte also nachgewiesen werden, daß das Tuberkulin, falls es innerhalb längerer Reaktionszeit auf das Blut-

plasma einwirken kann, imstande ist, die primäre hohe Stabilisierung in ausgedehntem Maße rückgängig zu machen, und zwar so, daß diese Wirkung in erster Linie durch die Einflußnahme der Leibesextraktivstoffe des Tuberkelbacillus bedingt wird.

Dabei sei festgestellt, daß die bis jetzt geschilderten Reaktionstypen in prinzipiell gleicher Weise bei Verwendung von Plasma tuberkulöser als auch nichttuberkulöser Versuchspersonen zur Beobachtung gelangten, ein spezifischer Unterschied also nicht gefunden werden konnte.

Nachdem derart der Charakter von spezifischen Reaktionen nicht nachgewiesen werden konnte und ihr Wesen, wie später noch zu zeigen sein wird, in ganz einfachen Annahmen eine befriedigende Erklärung findet, so nahmen die großen quantitativen Unterschiede zwischen den einzelnen AHQ das nächste Interesse für sich in Anspruch und es mußte ermittelt werden, ob sich ein sinngemäßer Zusammenhang mit den Ergebnissen der Beurteilung von anderen Gesichtspunkten aus erweisen würde.

Da nun über die klinische Aktivität eines tuberkulösen Prozesses nach den Erfahrungen, die einerseits *Westergren*¹⁾, andererseits gleichzeitig und unabhängig *A. Frisch* und *W. Starlinger*²⁾ gesammelt hatten und die inzwischen auch von anderen Untersuchern bestätigt wurden, gerade die Prüfung der Hämagglutination, gemessen an der Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen, ausgezeichnete Aufschlüsse zu geben imstande ist, so mußte die einfache Nebeneinanderstellung der SMW und der AHQ darüber Klarheit schaffen, ob beide Reaktionen aus ihren Ausschlägen gleiche Annahmen erlaubten oder etwa sich gegenseitig zu ergänzen in der Lage wären.

Dabei zeigte sich nun, daß im allgemeinen niedere SMW, also große Senkungsgeschwindigkeiten, von hohen AHQ begleitet sind, mit Ausnahme der exzessiv niederen SMW, denen nicht selten niedere AHQ koordiniert erscheinen.

Auch hier ergab sich kein Unterschied in der Reaktionsweise von Versuchen an tuberkulösen und nicht tuberkulösen Personen.

Tabelle XII.

AHQ	10,0	9,2	8,4	8,3	8,2	8,2	7,5	6,7	6,2	5,6	5,6	5,6	5,5
SMW	19	18	17	20	20	17	28	27	31	43	57	52	58
AHQ	5,1	5,1	4,9	4,9	4,5	4,3	4,3	4,3	4,0	4,0	3,7	3,7	3,7
SMW	59	58	55	65	59	91	99	85	147	144	157	178	187
AHQ	3,4	2,5	2,4	2,3	2,3	1,6	1,9	1,8	1,4	1,3	1,4		
SMW	148	195	205	196	192	307	11	16	14	13	7		

¹⁾ *Westergren*, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. 1921.

²⁾ *A. Frisch* und *W. Starlinger*, Med. Klinik 1921.

Entsprechende Ausschläge der Flockungsprobe in dem Sinne, daß ein grobflockendes Plasma durch Tuberkulin leichter stabilisiert würde als ein fein flockendes, ließen sich hingegen nicht feststellen und waren auch, wie aus dem Späteren noch hervorgehen wird, nicht zu erwarten.

Daß SMW und AHQ das beschriebene gegensätzliche Zahlenmäßige Verhalten zeigen, ließ sich auch durch Reihenversuche sowohl an verschiedenen Tagen innerhalb längerer Zeitabschnitte als auch innerhalb ein und desselben Tages erweisen. Änderte sich der SMW nicht oder nur ganz unbedeutend, so ließen sich auch am AHQ keine ausgiebigeren Schwankungen beobachten, wie z. B. folgende Protokolle zeigen, die an derselben Versuchsperson an verschiedenen Tagen aufgenommen wurden.

Tabelle XIII.

Prot.-Nr.	Datum der Untersuchung	SMW	AHQ bei Ersatz von 0,05 Plasma durch 0,05 ATK
98.	26. XI.	13	1,3
105.	2. XII.	14	1,4

Änderte sich aber der SMW entweder auf künstliche Beeinflussung hin oder spontan infolge des Krankheitsverlaufes, so variierte auch der AHQ in zahlenmäßig entgegengesetzter Richtung.

Tabelle XIV.

Prot.-Nr.	Datum der Untersuchung	SMW	AHQ bei Ersatz von 0,05 Plasma durch 0,05 ATK
49.	15. X.	106	4,3
52.	16. X.	126	3,8
65.	30. X.	233	2,9
76.	31. X.	157	3,6

Doch konnte auch hier, wie schon in Tab. XII geschildert wurde, unter Verhältnissen, unter denen sich die SMW den untersten Extremen näherten, manchmal eine paradoxe Reaktion in dem Sinne beobachtet werden, daß bei sinkendem SMW auch der AHQ eine fallende Kurve einschlug.

Tabelle XV.

Prot.-Nr.	Datum der Untersuchung	SMW	AHQ bei Ersatz von 0,05 Plasma durch 0,05 ATK
86.	10. XI.	28	7,5
97.	5. XII.	19	5,1

Besonders einwandfrei und deutlich konnte die geschilderte Korrelation zwischen SMW und AHQ in solchen Reihenversuchen dargetan werden, bei denen sich der SMW auf künstliche Beeinflussung hin im

Laufe des *gleichen* Tages in über die Normalschwankungen hinausgehenden Ausschlägen änderte, was auf einfache Weise durch Zufuhr von Tuberkulin zu erreichen war, die meist eine beschleunigte, manchmal aber auch eine verlängerte Senkung nach sich zieht, je nachdem der Organismus mit einer Vermehrung oder Verminderung seines Fibrinogengehaltes reagiert; worüber an anderer Stelle in einer *gemeinsamen Arbeit mit Frisch*¹⁾ ausführlich berichtet wurde.

Tabelle XVI.

Prot.-Nr.	Zeit der Blutentnahme	Zeit und Art der künstlichen Beeinflussung	SMW	AHQ
57.	9 ^h	9 ^h 10' 0,45 cmm ATK	117	2,1
	12 ^h		95	2,8
60.	9 ^h	9 ^h 10' 0,45 cmm ATK	192	2,3
	12 ^h		163	3,1
62.	10 ^h	10 ^h 10' 10 cmm ATK	75	3,5
	4 ^h		86	2,8
94.	8 ^h	8 ^h 10' 0,2 cmm ATK	148	3,4
	4 ^h		177	3,1

Damit war als drittes Resultat festgestellt, daß großen SMW kleine, kleinen SMW große AHQ zugeordnet sind, daß also einem hohen Agglutinationsvermögen des Plasmas auch ein hohes Vermögen desselben durch Tuberkulin stabilisiert zu werden entspricht.

Schließlich mußten noch die Beziehungen zwischen den AHQ einerseits und dem Rückgang der Stabilisierung bei längerer Einwirkung von Tuberkulin andererseits klargelegt werden und wurde dabei ein Ergebnis derart gefunden, daß einer primär hohen Stabilisierung auch ein starker Hemmungsrückgang entspricht, während einer anfänglichen geringen Hemmung eine schwache Labilisierung koordiniert zur Feststellung gelangt.

Tabelle XVII.

AHQ bei Ersatz von 0,05 Plasma durch 0,05 ATK		Hemmungs- rückgang
Einwirkungszeit des ATK in Stunden		
0	5	
9,8	4,4	5,4
5,3	3,2	2,1
4,1	2,8	1,3
4,1	2,8	1,3
3,6	2,9	0,7
3,3	2,7	0,6
3,0	2,4	0,6
2,7	2,3	0,4
2,3	2,1	0,2
2,1	1,9	0,2
1,3	1,	0,1

¹⁾ A. Frisch und W. Starlinger, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1921.

Vergleichshalber wurden die geschilderten Versuche auch mit anderen Tuberkulinen vorgenommen, mit der Fragestellung, wieweit sich ihre Reaktionsweise der des ATK näherte. Es wurden dabei folgende Tuberkuline einer Prüfung unterzogen: Albumosenfreies Tuberkulin, Bacillenemulsion, Eisentuberkulin, Tuberkulol, Tuberkulomucin, Perlsucht-tuberkulin und Tuberkulin Rosenbach. Das Ergebnis war prinzipiell durchaus analog dem bei Anwendung von ATK erhaltenen, wozu, ohne auf Einzelheiten einzugehen, nur folgendes bemerkt sei: Alle untersuchten Tuberkuline haben ein ausgesprochenes Stabilisierungsvermögen des Blutplasmas, hemmen also einerseits die Agglutination und Senkung der Erythrocyten, andererseits die Flockung des Fibrinogens, und zwar in untereinander durchaus verschiedenem Grade. Wenn von einer stufenweisen Reihenaufstellung in diesem Sinne abgesehen werden soll, so geschieht dies deshalb, weil auch hier verschiedene Seriennummern des gleichen Tuberkulins eine differente Wertigkeit aufweisen. Festgestellt sei nur, daß das Hemmungsvermögen keines der untersuchten Tuberkuline das des ATK erreicht, meist sogar ein beträchtliches Zurückbleiben zu beobachten ist. Demgemäß bleiben auch die anderen Ausschläge, wie sie früher hinsichtlich des ATK beschrieben wurden, quantitativ stark zurück: Während z. B. die AHQ auf ATK zwischen 10,0 und 1,3 schwankten, wurden als entsprechende Werte für albumosefreies Tuberkulin 2,1 und 1,0 festgestellt. Das gleiche gilt auch hinsichtlich der anderen Versuche.

Schließlich wurden auch die Partigene nach *Deycke* und *Much*, sowohl einzeln als N, F und A, als auch im Verein als MTbR der Prüfung zugeführt und auch hier ausnahmslos ein zwar hinter der Wirkung von ATK zurückbleibendes, jedoch ausgeprägtes Hemmungsvermögen beobachtet: am stärksten bei MTbR, schwächer und gleichstark bei F und N und am schwächsten bei A, welche Reihenfolge in allen diesbezüglichen (12) Versuchen zur Feststellung gelangte.

Tabelle XVIII.

Prot.-Nr.	Probe	I. Sedimentierung			II. Sedimentierung		RHQ	AHQ
		Versuchsanordnung	SMW ₁		Versuchsanordnung	SMW ₂		
106.	1.	0,25 % Natr. citr. 0,8 Blut	69	wieder aufgeschüttelt nach Ersatz von	0	86	1,2	1,0
	2.	dgl.	70		0,05 Plasma durch 0,05 MTbN 1:10 Mill.	223	3,2	2,7
	3.	dgl.	71		0,05 Plasma durch 0,05 MTbF 1:10 Mill.	225	3,2	2,7
	4.	dgl.	71		0,05 Plasma durch 0,05 MTbA 1:10 Mill.	212	3,0	2,5
	5.	dgl.	69		0,05 Plasma durch 0,05 MTbR 1:10 Mill.	228	3,3	2,8

Kurz zusammengefaßt konnten also folgende experimentellen Ergebnisse festgestellt werden:

1. Alttuberkulin, in vitro zum Plasma zugesetzt, hat die Fähigkeit, einerseits die Agglutination und Senkung der roten Blutkörperchen, andererseits das Flockungsvermögen des Blutplasmas in ausgedehntem Maße zu hemmen, und zwar infolge seiner Zusammensetzung aus Bestandteilen, deren jeder einzelne diese Reaktionsweise besitzt. Da nun 40 proz. Glycerin und auf $\frac{1}{10}$ ihres Volumens eingedampfte Bouillon bei Summation in ihrem Hemmungsvermögen noch weit hinter dem des ATK selbst zurückbleiben, ergibt sich, daß den Extraktivstoffen des Tuberkelbacillus ein hervorragender Anteil an der Gesamtwirkung zufällt. Das Hemmungsvermögen nimmt mit der Größe des Zusatzes zu und wechselt bei Herkunft des Tuberkulins aus verschiedenen Serien in hohem Grade. Vorher mit Kaolin, Bolus alba oder Stärke ausgeschütteltes Tuberkulin hemmt weniger stark, und zwar geordnet nach dem Hemmungsvermögen in folgender Reihe: $\text{ATK} \succ \text{Kaolin ATK} = \text{Bolus ATK} \succ \text{Stärke ATK}$, woraus nach früheren Ergebnissen auf eine Adsorption von hochdispersen Spaltstücken durch die Schüttelsubstanzen geschlossen werden kann.

2. Wirkt jedoch ATK auf Plasma während längerer Zeit ein, so wird dadurch die primäre Stabilisierung weitgehend rückgängig gemacht, und zwar um so mehr, je länger die Reaktionszeit andauert. Auch hier ergibt die Analyse der Wirkungsweise der einzelnen Bestandteile, daß die Leibsextraktivstoffe des Tuberkelbacillus in erster Linie an dem Ergebnis beteiligt sind.

3. Je ausgeprägter das ursprüngliche Agglutinationsvermögen des Plasmas an der Schnelligkeit der Erythrocytensenkung in Erscheinung tritt, desto deutlicher gelangt auch die durch ATK bedingte Stabilisierung zur Beobachtung, mit Ausnahme bei sehr kurzen Senkungszeiten, denen manchmal eine sehr geringe Hemmung auf Tuberkulin zugeordnet ist. Besonders deutlich lassen sich diese Reaktionstypen bei Reihenversuchen an derselben Person und an Tageskurven nachweisen. Die Hemmung der Fibrinogenflockung steht jedoch zur ursprünglichen Flockungsstärke nicht in diesem Verhältnis.

4. Je stärker durch Tuberkulin die Sedimentierung gehemmt wird, desto größeren Hemmungsrückgang zieht ein längeres Einwirken desselben auf Plasma nach sich.

5. Die Wirkungsweise von ATK gelangt auch bei Prüfung anderer Tuberkuline und der Partigene zur Beobachtung, jedoch in weit geringerem Ausmaße.

Im folgenden soll nun versucht werden, diese Resultate auf gemeinsame theoretische Grundlagen zu bringen, um gemäß der eingangs

gegebenen Fragestellungen über die Beziehungen zwischen Plasma und Tuberkulin Aufschlüsse zu gewinnen.

1. Daß ATK die Fähigkeit besitzt, sowohl die roten Blutkörperchen als auch die grobdispersen Fibrinogenkolloide weitgehend zu stabilisieren, kann nicht wundernehmen, wenn man seine Zusammensetzung aus hochdispersen Eiweiß- und Lipoidspaltstücken in Betracht zieht, die nach den eingangs geschilderten Anschauungen geeignet sind, durch Adsorption an die erwähnten labilen Elemente deren Hydrathülle zu verstärken. Nach außen tritt dann diese Stabilisierung einerseits infolge der verminderten Agglutinationstendenz der roten Blutkörperchen in einer verminderten Senkung derselben, andererseits in einem abgeschwächten Flockungsvermögen des Fibrinogens in Erscheinung. Hervorzuheben ist dabei die Tatsache, daß an der Reaktion die Bestandteile des Tuberkelbacillus selbst in hervorragendem Maße beteiligt sind.

2. In welcher Weise nun Tuberkulin und Plasma reagieren, wenn sie längere Zeit aufeinander einzuwirken Gelegenheit haben, darüber gibt die zweite Versuchsreihe Aufschluß. Daß eine solche Reaktion stattfindet, geht aus der Tatsache hervor, daß die hier verwandten Maßmethoden deutliche Ausschläge verzeichnen, denn wenn es bei der primären einfachen Adsorption, die die eben beschriebene anfängliche Hemmung bedingt bliebe, dürfte auch nach mehreren Stunden keine ausgeprägte Änderung mehr eintreten. Die Frage muß also nach der Art der eingetretenen Wechselbeziehungen lauten, die zweierlei Charakter aufweisen können: entweder den der Spaltung oder den der Bindung. Im ersten Fall muß die Aufspaltung grobdisperser Kolloide zu hochdispersen durch die Anreicherung an solchen eine ausgesprochene Verstärkung der Stabilisierung bewirken, im letzteren Fall muß die Vergrößerung der Dispersion eine Labilisierung nach sich ziehen. Da nun, wie geschildert, sowohl die Senkung der Erythrocyten gegenüber der primären Hemmung beschleunigt als auch die Flockung verstärkt wird, kann wohl der experimentelle Entscheid zugunsten der zweiten Ansicht aufgefaßt werden, also derart, daß sich Bestandteile des Plasmas und Bestandteile des Tuberkulins zu einem größeren Komplex vereinigen. Daß die ersteren vorwiegend grobdisperse Eiweißkolloide darstellen und die letzteren hauptsächlich aus dem Körper des Tuberkelbacillus stammen, geht daraus hervor, daß einerseits die Hämagglutination und Fibrinogenflockung in ihrem Ausfall fast ausschließlich von der gröbstdispersen Eiweißfraktion beeinflusst werden, während andererseits die summierte Wirkung der nicht spezifischen Tuberkulinkomponenten weit hinter der des Gesamttuberkulins zurückbleibt.

3. Damit ist auch das Verständnis für das nächste Versuchsergebnis, daß die ursprünglich schnellsten Senkungsproben auch am stärksten

durch Tuberkulin gehemmt werden, gefunden, denn wenn die Sedimentierung schnell vor sich geht, bleibt nicht genügend Zeit für den erst sekundär einsetzenden reversiblen Prozeß, der hingegen bei langer Senkungszeit die primäre Hemmung herabsetzt und so die resultierende Endhemmung stark vermindert. Dafür spricht auch, daß diese Unterschiede nur bei der Senkungsprobe, nicht aber bei der Flockungsreaktion nachzuweisen sind, weil bei der letzteren, die in wenigen Augenblicken zur Durchführung gelangt, die Zeitdifferenz wegfällt, die den reversiblen Vorgang ermöglicht. Daß bei einer exzessiv schnellen Senkung trotzdem die Hemmung nur gering eintritt, findet seine Ursache wohl darin, daß in solchen Fällen der Fibrinogengehalt des Plasmas zu groß ist, um durch die relativ geringe Tuberkulinmenge stabilisiert zu werden, und deshalb seinen agglutinationsfördernden Einfluß auf die Erythrocyten auch weiter aufrechterhält.

4. Im gleichen Sinne erscheint auch die Feststellung verwertbar, daß einer primär hochgradigen Hemmung eine sekundär starke Hemmungsverminderung zugeordnet ist, da ein hoher Fibrinogengehalt auch eine größere Möglichkeit zur Bildung der Komplexbindung mit Tuberkulinbestandteilen bietet.

Die eingangs gegebene Fragestellung, ob Plasma und Tuberkulin miteinander in Reaktion träten und welcher Art diese sei, kann somit derart beantwortet werden, daß eine sich deutlich ausprägende wechselseitige Beeinflussung zustande kommt, und zwar im Sinne einer Bindung vorwiegend der gröbstdispersen Eiweißkolloide und der Körperbestandteile des Tuberkelbacillus zu einem größeren Komplex, welche Reaktion bei Anwendung von Plasma sowohl tuberkulöser als auch nicht tuberkulöser Personen zur Beobachtung gelangt, einen spezifischen Charakter also nicht erkennen läßt.