Aus dem k. ungarischen staatlichen Bakteriologischen Institut
in Budapest. (Direktor: Prof. A. Aujeszky.)

**Eine Reaktion der Kolloidlabilität des Serums bei Toxin-
bildung im Organismus, besonders bei aktiver Tuberkulose.**

Von Dr. J. v. Darányi, Oberbakteriolog.

Schon vor der Verbreitung der Wa.R., d.h. bevor man sich noch mit den kolloidalen Eigenschaften und der Zusammensetzung des Blutserums eingehender befaßt hat, haben verschiedene Forscher, wie Langstein und Meyer, Erben, Morawitz, P. Th. Müller, gefunden, daß sich das Verhältnis der Serumglobuline zu den Albuminen, der sog. Eiweißquotient, bei Infektionskrankheiten und bei Behandlung von Tieren mit Bakterien verändert, indem sich die Globuline auf Kosten der Albumine vermehren. P. Müller hat ferner gefunden, daß der Fibrinogengehalt des Blutplasmas bei vielen Infektionen, besonders mit Pneumokokken, Strepto- und Staphylokokken, zunimmt. Nach Entdeckung der Wa.R., bei der Suche nach einfacheren Methoden gaben Klausner, Elias, Neubauer, Herrman und Perutz, Porges, Torday und Wiener, Bruck verschiedene Reaktionen an, die darauf beruhen, daß luische Sera infolge der Anwesenheit besonders labiler Eiweißkörper durch physikalisch-chemische Einwirkungen leichter ausgeflockt werden. Diese Reaktionen treten, außer bei Lues, wie bei nachheriger Untersuchung festgestellt wurde, meistens auch bei solchen Krankheiten auf, die den ganzen Organismus stark beeinflussen, so bei schwerer Tuberkulose, Karzinom, Pneumonie usw., wo auch eine Vermehrung

von niedrig dispersen Eiweißkörpern, den hochmolekularen Globulinen, im Serum vorhanden ist.

Den Globulinreaktionen im Liquor hat man bisher eine viel größere Aufmerksamkeit zugewendet und durch verschiedene Reaktionen pathologische Globulinvermehrungen nachgewiesen (Lange, Jakobsthal und Kafka, Nonne-Apelt, Pandey, Weichbrodt).

In der letzten Zeit haben sich Sachs und Oettingen mit der Kolloidlabilität des Blutplasmas eingehender befaßt. Sie haben beobachtet, daß das Neugeborenenplasma bei physikalisch-chemischen Einwirkungen (Erhitzung auf 55° C, Alkohol, Ammoniumsulfat, Kochsalz) schwerer ausgeflockt wird, d. h. eine größere Kolloidstabilität besitzt als das Plasma Gravidar. Mit der Änderung des Dispersitätsgrades des Plasmas steht hauptsächlich die von Fahräus gefundene Senkungsbeschleunigung der roten Blutkörperchen in Zusammenhang. Nathan und Herold haben gefunden, daß bei Syphilis die Senkungsgeschwindigkeit ungefähr dem Grade der allgemeinen Durchseuchung und der Höhe der reaktiven Vorgänge entspricht.

Ich habe nun die Kolloidlabilität des Blutserums in 450 Fällen untersucht. Die Blutproben stammten von den Universitätskliniken, vom Krankenhaus „Königin Zita“ und dem Lungensanatorium „Elisabeth“. Den Leitern des Bakteriologischen Institutes und der obigen Anstalten, besonders den Proff. Aujeszky, Bárony, Basch und Szinnyei, spreche ich für die liebenswürdige Unterstützung herzlichsten Dank aus. Unter den 450 Seren waren 88 von Tuberkulotikern, hiervon 22 von genesenen inaktiven Fällen. Neben einer großen Zahl von gesunden Seren befanden sich 32 Sera von Gravidar. Die übrigen Fälle betrafen verschiedene bakterielle und nicht bakterielle Erkrankungen. Der Kürze halber fasse ich hier nur die wichtigsten Resultate meiner Untersuchungen zusammen.

Im allgemeinen geht aus meinen Versuchen hervor, daß bei allen Zuständen, wo Toxinbildung und Zellsersetzung in den Geweben stattfindet, eine Erhöhung der Kolloidlabilität des Blutserums besteht, welche mit der Ausdehnung des Prozesses ungefähr parallel verläuft. Diese Sera floccen auf verschiedene Eingriffe, wie Erhitzung, Ammonium-, Magnesiumsulfat, Alkohol, Karbol, Sublimat, leichter aus als gesunde. Durch diese Eingriffe allein ist aber keine genügende Schärfe und keine entsprechende Abstufung der Reaktionsgrade gegeben. Ich habe deshalb eine Kombination zweier Eingriffe angewendet, nämlich Alkohol und Erhitzung. Hierdurch wird eine allmählich einsetzende, gleichmäßige und nach verschiedenen Zeitintervallen leicht ablesbare Reaktion ermöglicht. Die Reaktion drückt den Kolloidlabilitätszustand des Blutserums aus und ist ein Maßstab für die Toxinerzeugung und den pathologischen Gewebszerfall.

Ausführung der Reaktion. 0,2 ccm Serum wird mit 1,1 ccm verdünntem Alkohol vermischt, gut aufgeschüttelt und 20 Minuten in ein Wasserbad von 60° C getaucht. Dann werden die Röhrchen bei Zimmertemperatur aufbewahrt und $\frac{1}{2}$, 1, 2, 3 und 24 Stunden nach der Erwärmung mit freiem Auge, ohne zu schütteln, in schiefer Lage gegen einen dunklen Hintergrund (Plafond) abgelesen. Dabei wird eine in $\frac{1}{2}$ und 1 Stunde auftretende Flockung mit „++++“, eine in 2 Stunden mit „+++“, eine in 3 Stunden mit „++“, eine in 24 Stunden mit „+“, und wenn nach 24 Stunden die Reaktion homogen bleibt, dann diese mit „—“ bezeichnet. Als Alkohol nehme man 96%igen, welchen man mit 2%iger Kochsalzlösung verdünnt, da bei Verwendung von destilliertem Wasser keine Flockungen entstehen. Eine 2%ige Kochsalzlösung kann man aus einer 10%igen NaCl-Stammlösung, welche haltbarer ist, immer frisch herstellen. Die Alkoholverdünnungen müssen immer frisch gemacht werden. Zu 1 ccm Alkohol nahm ich 4,1 ccm 2%ige NaCl-Lösung. Ich arbeitete mit geprüftem, genau 96%igem Alkohol und mit einem Thermometer, bei welchem der 60° C mit einem Präzisionsthermometer aus jenem Glas verglichen wurde. Da aber nicht immer möglich ist, mit genau 96%igem Alkohol und mit Präzisionsthermometern zu arbeiten (gewöhnliche Thermometer zeigen manchmal auch eine Differenz von 2° C), ist es notwendig, die zu gebrauchende Alkoholverdünnung einmal auszutitrieren. Es werden zu 1 ccm Alkohol steigende Mengen: 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2 ccm usw. 2%iger NaCl-Lösung hinzugesetzt und die Reaktion mit diesen Verdünnungen bei 4–5 negativen Kontrollseren ausgeführt. Bei den weiteren Versuchen ist die niedrigste Verdünnung, wo die normalen Sera nach 24 Stunden alle noch negativ reagieren, zu verwenden. Zu dieser Titrierung bewähren sich vorzüglich von gesunden weiblichen Individuen stammende Sera, da diese auch physiologisch etwas höhere Serumlabilität haben als die von Männern. Dieser Unterschied ist aber unbedeutend im Verhältnis zu der Erhöhung bei aktiven Krankheitsprozessen. Während der Erwärmung und Aufbewahrung verdunstet der Alkohol einigermaßen. Um dies zu verhüten, wählt man zur Reaktion lange (10 bis 12 cm) Epröuvetten mit engem Lumen (8–9 mm). Die Sera werden nicht inaktiviert, weil sich die Flockung hierdurch deutlich abschwächt. Diese dürfen auch keine Verunreinigungen (Blutkörperchen, bakterielle Trübungen) enthalten. Manche Sera sind normalerweise etwas opak. Dies stört aber die Reaktion nicht, da nicht Trübungen, sondern nur der Agglutination ähnliche Flockungen als positiv gelten. Ältere Sera als 24 Stunden nach der Blutentnahme untersuche man nicht, weil infolge der Autolyse sich die Menge der Abbauprodukte vermehrt, wodurch die Teilchen stabilisiert (Herzfeld und Klinger) und die Reaktionen deutlich schwächer werden.

Was das Vorkommen der Reaktion im einzelnen betrifft, so habe ich folgende Resultate zu verzeichnen. Bei Gesunden

tritt keine Reaktion auf. Gravidar, ferner solche mit oberflächlichen katarrhalischen Prozessen (26 Fälle), wie Zystitis, Bronchitis, Gastritis, Conjunctivitis catarrhalis (weil Conjunctivitis tbc. als aktiver Prozeß starke Reaktionen abgibt), Urethritis (auch gonorrhöisch), Cholezystitis (auch Cholelithiasis) weisen keine Reaktion auf oder manchmal höchstens eine erst nach 24 Stunden auftretende, ganz schwache Reaktion. Gegenüber den oberflächlichen Katarrhen zeigen tiefer ins Gewebe dringende Prozesse, Eiterungen, z. B. Appendicitis mit Eiterung (zwei Fälle), starke Reaktionen innerhalb 3 Stunden. Je mehr die Toxinbildung und der Gewebszerfall vordringen, desto stärker ist die Reaktion. Geringfügige Eiterungsherde, wie Akne, Hordeolum, kleine Follikulitiden, beeinflussen die Reaktion nicht. Gutartige stationäre Neubildungen reagieren negativ, progrediente, zerfallende Tumoren positiv. Während Ca. ventriculi stark positiv reagiert (3 Fälle), ergeben benigne Prozesse, wie Ulcus ventriculi (4 Fälle), negative oder höchstens ganz schwache „+“-Reaktionen. Neuralgische (Ischias [2 Fälle]), neurasthenische (6 Fälle), hysterische, funktionelle Veränderungen ergeben die Reaktion nicht, im Gegensatz von organischen, besonders bakteriellen Veränderungen. Die Karzinomtherapie (Uterus-) kann man in bezug auf die Heilung, die Metastasen durch die Reaktion kontrollieren. Geheilte und latente Luesfälle reagieren negativ, wenn keine Toxinproduktion mehr stattfindet. Die Stärke der Reaktion wächst bei Lues mit dem Durchseuchungsprozeß. Aus diesem Grunde könnte man die Reaktion neben den Luesreaktionen für die Bestimmung der Aktivität des Prozesses gut gebrauchen. Es gibt noch viele andere Verwendungsmöglichkeiten, z. B. in der Diagnose von akuten und chronischen Infektionskrankheiten, in der Kinderheilkunde, Psychiatrie usw. Diesbezüglich verfüge ich aber über zu wenige Erfahrungen.

Die meisten Versuche habe ich bei Tuberkulose gemacht, wo die Reaktion ebenfalls die Stärke der Toxinbildung und des Gewebszerfalles anzeigt. Man weiß, wieviel man in der letzten Zeit die Aktivität der Tuberkulose studiert hat, nachdem die Untersuchungen von Naegeli, Hart, Franz usw. bewiesen haben, daß die meisten Leute im Lebertuberkulose Infektion durchgemacht haben. Bei der Diagnose der Tuberkulose ist die Aktivität meistens wichtiger als die pathologisch-anatomischen Veränderungen allein. Zur Bestimmung der Aktivität wurden bisher verschiedene Methoden versucht. Hierzu gehören Nachweis von Antikörpern, Blutbild, Eigenharnreaktion, Tuberkulinreaktion, Veränderungen im Röntgenbild usw. (Marmorek, Maragliano, Debré, Paraf, Hammer, Arneht, Steffen, Romberg, Curschmann, Wildbolz, Knoll und Baumann, Preiß, Watkins und Boynton). Fraenkel sagt (D. m. W. 1921 Nr. 9 S. 235): „Erst wenn ein Abbau von Körpergewebe und eine Giftwirkung gegeben ist, sprechen wir von Aktivität. — Eine Tuberkulose ist aktiv, wenn wir entweder 1. auf physikalischem Wege die Bildung frischer Tuberkel und eine fortschreitende Einschmelzung oder 2. eine Giftwirkung auf den Organismus nachzuweisen vermögen.“ Diesen 2. Weg des Nachweises gehe ich mit meiner Reaktion.

Sicher inaktive Fälle, wo auch keine anderweitige Toxinbildung im Organismus vorhanden war, gaben immer negative Reaktionen, während sicher aktive Fälle (66 Fälle) (Blutung, Fieber, Bazillennachweis, ständige Rasselgeräusche, chirurgische Tuberkulose usw.) immer positiv reagierten, wobei Fälle mit positivem Bazillennachweis meistens sehr stark („++++“) positiv waren. Im allgemeinen war der Reaktionsgrad der Ausdehnung des Prozesses fast mathematisch proportional. Bei der Heilung wird die Reaktion negativ. Die Abschwächung und das Verschwinden der früher positiven Reaktion wäre daher als objektive therapeutische Kontrolle zu gebrauchen. Bei der Prognosestellung und bei der Trennung leichter und schwerer Fälle leistet die Reaktion gute Dienste. Die Reaktion ist ferner brauchbar für die Indikationsstellung der Schwangerschaftsunterbrechung bei aktiver Tuberkulose. Da aber manchmal das Serum von Schwangeren nach 24 Stunden schwach positiv reagiert, ist hier nur eine Reaktion, die spätestens in 3 Stunden auftritt („+++ — ++“), zu verwerten oder noch mehr, wenn sich die Reaktion im Laufe der Schwangerschaft verstärkt.

Schlußsätze. 1. Blutsera von Patienten, bei denen im Organismus Toxinbildung und pathologischer Gewebszerfall stattfinden, werden durch fallende Eingriffe (Erhitzung, Karbol, Sublimat, Alkohol usw.) leichter ausgeflockt als normale Sera.

2. Diese sogenannte Erhöhung der Kolloidlabilität des Serums bei toxinbildenden Prozessen läßt sich durch die angegebene, leicht ausführbare Reaktion bestimmen und quantitativ angeben.

3. Sera von Gesunden ergeben die Reaktion nicht. Diese kann verschiedene Anwendungen haben, z. B. in der Unterscheidung von malignen Tumoren (z. B. Ca. ventriculi) von gutartigen, nicht toxogenen Prozessen (z. B. Ulcus ventriculi); bei oberflächlichen Katarrhen und Eiterungen; zur Unterscheidung bei akuten und chronischen Krankheiten, ob noch Toxinbildung vorhanden ist; bei der Frage von Heilung, Metastase nach Operation oder anderen Therapien usw.

4. Besondere Wichtigkeit erlangt die Reaktion bei der Aktivität der Tuberkulose. In keinem Falle sicher aktiver Tuberkulose fehlt die Reaktion, deren Grad der Ausdehnung, Toxinbildung und Gewebszerfall proportional ist. Sie ist auch als therapeutische Kontrolle brauchbar, da sie bei der Heilung der Krankheit verschwindet.