Über die Anwendbarkeit der Komplementbindungsreaktion bei Uro-Tuberkulose.

II. Mitteilung.

Über die Herstellung des Immuserums von Tuberkelbazillen, womit
die Komplementbindungsreaktion ausgeführt werden solle.

Von

Dr. Med. Megumi Takahata.

(高 畑 惠)

*(Aus dem bakteriologischen Institute, Direktor Prof. Dr.
K. Aoki, und der chirurgischen Klinik von Prof.
Dr. Sh. Sugimura, Universität zu Sendai.)*

Die Komplementbindungsreaktion, welche für diagnostische Zwecke bei den verschiedenen Infektionskrankheiten benutzt worden war, blieb selbstverständlich bei Tuberkulose nicht unberücksichtigt. Sie wurde deshalb bei der allgemeinen Tuberkulose, und zwar bei der Lungentuberkulose vielfach angewendet, um sie zu diagnostizieren. Dabei wurde immer bezweckt, die Antikörper von Tuberkelbazillen im menschlichen Serum nachzuweisen. Es ergab sich, dass das Resultat bei einem sehr gut, dagegen bei anderen nicht gut ausfallen sollte. Infolgedessen bemühte man sich, möglichst gut wirkendes Antigen herzustellen. Sowohl Besredka,¹⁾ als auch Wassermann²⁾ soll es gelungen sein, bedeutend besser als bisher wirkendes Antigen auf verschiedene Weise herzustellen. Neuerdings fing man an, diese Reaktion bei Uro-Tuberkulose anzuwenden. In diesem Falle muss Antigen, entgegengesetzt dem obigen Falle, im Harn gesucht werden, welches aus dem tuberkulösen Herde auf dem Harnwege direkt in Harn gelangt ist. Infolgedessen bemühten sich einige Forscher, welche diese Reaktion bei Uro-Tuberkulose als ein diagnostisches Mittel zur Anwendung brachten, gut wirkende Antisera von Tuberkelbazillen zu gebrauchen. Doch scheint die Herstellung von sogenannten gut wirkenden

1) Besredka, A., Zeitschr. f. Imm., Orig., 1914, 21, 77.

2) v. Wassermann, A., Deutsche med. Wochenschr., 1923, 303.

Tuberkulosesera noch nicht rationell genug gelungen zu sein, da selbst die Autoren, welche durch die Anwendung dieser Reaktion bei Uro-Tuberkulose gute Resultate erhielten, wie sie behaupteten, darüber ganz undeutliche Angaben machten. So sollten Debré und Paraf³⁾ entweder eine oder mehrere gemischte Tuberkulosesera benutzt haben. Heitz-Boyer⁴⁾ benutzte ebenfalls dasselbe Verfahren. Chevassu⁵⁾ sollte einfaches Tuberkuloseserum gebraucht haben. Deshalb wurde immer beobachtet, ob das Resultat nicht übereinstimmend, nämlich bei einem Autor gut, bei anderen dagegen schlecht ausgefallen war.

Nach unserer Meinung muss man, um möglichst universal wirkende Sera herzustellen, zuerst die immunisatorischen Varianten bei Bakterienstämmen bestimmen, womit Antisera hergestellt werden sollen, weil Bakterienarten immunisatorische Varianten enthalten. So wurden Dysenterie- und Paratyphusbazillen und Meningokokken agglutinatorisch in viele Varianten oder Typen eingeteilt. Aoki^{6,7)} konnte auch durch die gekreuzte Agglutination *Proteus*, *Pyocyaneus*, *Faecalis alkaligenes* u. a. in viele agglutinatorische Unterarten differenzieren. Infolgedessen schien es uns rationell, anzunehmen, dass Tuberkelbazillen auch viele immunisatorische Varianten enthalten. Es scheint aber, dass viele Leute darauf noch nicht viel geachtet haben. Neuerdings wurde von einigen Autoren, wie Cock,⁸⁾ Harris und Lanford,⁹⁾ Schlossberger und Pfannenstiel,¹⁰⁾ und Twort, Todd und Perkins¹¹⁾ bemerkt, dass verschiedene säurefeste Bazillentypen, wie Typus *humanus*, *bovinus*, *gallinaceus* und *poikilothermosus* oder saprophytische Tuberkelbazillen, durch die Komplementbindungsreaktion nicht scharf differenziert werden können. Sie reagierten aber gegenseitig mehr oder minder übergreifend, so dass man behaupten kann, dass nicht die Typenspezifität bei säurefesten Bazillen, sondern nur die Gruppenspezifität vorhanden sei. Wenn auch die Typenspezifität unter diesen verschiedenen Typen der Tuberkelbazillen durch diese Reaktion nicht nachweisbar war, darf man doch noch nicht annehmen, dass nun alle

3) Debré, R. und Paraf, J., *Compt. rend. Soc. de Biol.*, 1911, **25**, 65.

4) Heitz-Boyer, *Journal d'urologie*. 1912, **1**, 71.

5) Chevassu, M., *Préssé méd.*, 1912, 28; zitiert nach *Urolog. Jahreshb.*, 1912, **8**, 107.

6) Aoki, K. und Iizuka, N., *Tohoku Journal of Exp. Med.*, 1920, **1**, 493.

7) Aoki, K., *Centralbl. f. Bakt., I. Abt. Orig.*, 1926, **98**, 186.

8) Cock, J. V., *Journal of Infect. Dis.*, 1919, **25**, 452.

9) Harris, Wm. M. und Lanford, J. A., *Journal of Infect. Dis.* 1913, **13**, 301.

10) Schlossberger, H. und Pfannenstiel, W., *Zeitschr. f. Hyg.*, 1922, **95**, 77.

11) Twort, C. C., Todd, E. W. und Perkins, R. J., *Brit. Journ. of Exp. Path.*, 1924, **5**, 171.

Stämme aus demselben Typus immunisatorisch sich immer gleich verhalten, weil einerseits andere Bakterienarten immer viele immunisatorische Varianten enthalten, wie oben bemerkt wurde, andererseits die obigen Autoren mit ganz wenigen Stämmen aus einzelnen Typen gearbeitet hatten. Falls irgendein immunisatorisch differenziertes Individuum unter vielen Stämmen aus demselben Typus von Tuberkelbazillen vorhanden wäre, müsste solcher Fall zustande kommen, wo die Komplementbindungsreaktion je nach den Stämmen, womit Antisera hergestellt waren, verschieden ausfällt. So erachtete ich es für notwendig, nicht nur unter verschiedenen Typen, sondern auch unter verschiedenen Stämmen aus demselben Typus die immunisatorischen Beziehungen genau zu studieren.

Infolgedessen war meine Absicht, möglichst viele Stämme der Tuberkelbazillen, welches aus verschiedener Erkrankung von Menschen herkam, durch die Komplementbindungsreaktion zu vergleichen, um zuerst festzustellen, was für eine Verschiedenheit zwischen einzelnen Stämmen vorhanden ist. Zu diesem Zwecke wurden recht viele Stämme hauptsächlich aus Sputa und Harn von mir rein gezüchtet, nämlich 37 aus Sputa, 4 aus Harn und 5 aus Reinkultur. Es waren im ganzen 46 Stämme. Sie wurden hauptsächlich auf Petroff'schem¹²⁾ Nährboden direkt aus Materialien gezüchtet. Dann wurden sie auf Glycerinbouillon fortgezüchtet. Alle Stämme zeigten typisches Wachstum in Bouillon und typisches mikroskopisches Verhalten. Sie wurden immer bei 37°C im Brutschrank aufbewahrt und einmal in einem Monate umgeimpft. Um Antigen aus diesen Stämmen herzustellen, wurden diese Kulturen von Bouillon getrennt und im Exikator so gut wie möglich ausgetrocknet. Diese getrockneten Kulturen wurden immer streng im Exikator wasserfrei aufbewahrt, damit man sie als Antigen möglichst exakt dosieren kann. Bei der Komplementbindungsreaktion muss die Stärke der Antigene streng konstant gehalten sein, sonst fällt die Reaktion ganz unzuverlässig aus. Diese ganz getrockneten Kulturen wurden sowohl zur Immunisierung, als auch zur Ausführung der Komplementbindungsreaktion gebraucht. Um zuerst die immunisatorische Individualität der einzelnen Stämmen zu prüfen, wurden zuerst mit diesen einzelnen Stämmen ihnen entsprechende Sera bei Kaninchen hergestellt.

Die getrockneten Kulturen wurden streng gemessen. Sie wurden im Achtmörser unter Befeuchtung möglichst fein zerrieben und in Kochsalzlösung aufgeschwemmt. Diese Aufschwemmungen wurden bei 60°C 30

12) Petroff, S. A., Journal of Exp. Med., 1915 21, 38.

Minuten lang erhitzt und den Kaninchen mit steigender Dose und in siebentägigen Intervallen intravenös eingespritzt. Die Kaninchen wurden nämlich anfangs mit kleiner Dose, 0,0002 g, dann steigend bis zur Dose von 0,1 g immunisiert. Diese Vorbehandlung vertrugen sie gut. Während dieser Immunisierung wurde die Blutprobe ab und zu vorgenommen. Das Blut entnahm man den Ohrvenen. Mit diesen Seren wurde die Stärke der Reaktion gegen die homologen Antigene titriert. Falls die Reaktion dabei, nämlich der Titer der Komplementbindungsreaktion hingegen so stark wurde, dass 0,1 ccm Serum gegen 0,001 ccm Antigen, d. h. 0,0002 g Tuberkelbazillen noch positive Reaktion hervorrufen kann, wurden sie verblutet. Dabei muss bemerkt werden, dass die normalen Blutproben vor der Immunisierung bei jeden einzelnen Tieren abgenommen wurden. Mit diesen Normalseren wurde die Reaktion ausgeführt, damit die Stärke der Reaktion der beiden Sera verglichen werden kann. Die dabei hergestellten Sera waren getrocknet und aufbewahrt, um mit ihnen den Bindungstiter bei einzelnen Stämmen zu vergleichen. Für die Ausführung der Komplementbindungsreaktion wurden die Aufschwemmungen der einzelnen Kulturen streng gleich stark hergestellt. Die gut getrockneten Kulturen wurden nämlich ganz genau gemessen. Zum Beispiel wurde 1,0 g getrockneter Tuberkelbazillen gut zerrieben und in 50 ccm von 0,5%iger Karbolsäure aufgeschwemmt. Diese originalen Aufschwemmungen wurden ferner in physiologischer Kochsalzlösung weiter verdünnt. Bei der Ausführung der Reaktion wurden die Immunsera konstant in einer bestimmten Menge, nämlich 0,1 ccm gebraucht. Die Antigene wurden bei den einzelnen Prüfungen der Reaktion variiert. Infolgedessen wurde der Titer der Komplementbindungsreaktion immer bei uns mit der minimalen Menge der Antigene ausgedrückt, welche mit 0,1 ccm Serum gerade noch minimale Hemmung der Hämolyse hervorrufen kann.

Auf diese Weise wurden 20 Kaninchen mit 20 Stämmen der Kulturen so vorbehandelt, wie es Tabelle 1 zeigt. Sie wurden meistens über 5 mal, höchstens 8 mal vorbehandelt. So konnten wir den Titer der Komplementbindungsreaktion nach unserer Methode bei den meisten Kaninchen von 0,0025 ccm bis 0,0001 ccm steigern lassen. Bei den Normalseren von demselben Kaninchen war der Titer dagegen bei den meisten Tieren 0,1 ccm oder noch schwächer aufgetreten. Deshalb muss angenommen werden, dass wir bei Kaninchen ziemlich stark wirkende Sera herstellen konnten. Mit diesen 20 Sera wurde die Komplementbindungsreaktion bei einzelnen Stämmen 46 ohne Ausnahme ausgeführt, um den Titer derselben bei einzelnen Stämmen festzustellen. Folgende Beobachtungen wurden dabei ge-

Tabelle

Nr. d. Kaninchen Nr. d. Antigen Mal d. Injektion	1984	1957	2011	1959	1960	1985	1986	1987	1988
	1	2	3	4	5	6	7	9	12
I	1,0 ccm (1=100)	1,0 ccm (1=100)	1,0 ccm (1=100)	1,0 ccm (1=100)	1,0 ccm (1=100)	1,0 ccm (1=100)	1,0 ccm (1=100)	1,0 ccm (1=100)	1,0 ccm (1=100)
II	4,0 ccm (1=100)	2,0 ccm (1=100)	2,0 ccm (1=100)	2,0 ccm (1=100)	2,0 ccm (1=100)	2,0 ccm (1=100)	1,0 ccm (1=10)	1,0 ccm (1=10)	1,0 ccm (1=10)
III	2,0 ccm (1=10)	4,0 ccm (1=100)	4,0 ccm (1=100)	4,0 ccm (1=100)	4,0 ccm (1=100)	4,0 ccm (1=100)	2,0 ccm (1=10)	2,0 ccm (1=10)	2,0 ccm (1=10)
IV	4,0 ccm (1=10)	1,0 ccm (1=10)	1,0 ccm (1=10)	1,0 ccm (1=10)	1,0 ccm (1=10)	1,0 ccm (1=10)	4,0 ccm (1=10)	4,0 ccm (1=10)	4,0 ccm (1=10)
V	1,0 ccm (Orig.)	2,0 ccm (1=10)	2,0 ccm (1=10)	2,0 ccm (1=10)	2,0 ccm (1=10)	2,0 ccm (1=10)	1,0 ccm (Orig.)	1,0 ccm (Orig.)	1,0 ccm (Orig.)
VI		4,0 ccm (1=10)	4,0 ccm (1=10)	4,0 ccm (1=10)	4,0 ccm (1=10)	4,0 ccm (1=10)			
VII		1,0 ccm (Orig.)	1,0 ccm (Orig.)	1,0 ccm (Orig.)	1,0 ccm (Orig.)	1,0 ccm (Orig.)			
VIII									

Verdünnung d. Antigen	Nr. d. Kaninchen		1984	1957	2011	1959	1960	1985	1986	1987
	Nr. d. Antigen		1	2	3	4	5	6	7	9
	Serum		I S	N S	I S	N S	I S	N S	I S	N S
	d. Antigen		I S	N S	I S	N S	I S	N S	I S	N S
0,5 (1=10)			##	—	##	—	##	—	##	—
0,25 (1=10)			##	—	##	—	##	—	##	—
0,1 (1=10)			##	—	##	—	##	—	##	—
0,5 (1=100)			##	—	##	—	##	—	##	—
0,25 (1=100)			##	—	##	—	##	—	##	—
0,1 (1=100)			##	—	##	—	##	—	##	—
0,5 (1=1000)			##	—	##	—	##	—	##	—

macht: Die Stämme, welche in allen Seren gleich reagierten, wurden als identisch betrachtet und in einer Stelle zusammengebracht. Auf diese Weise konnten 46 Stämme in 15 Gruppen eingeteilt werden. Alle Stämme, welche zu einer und derselben Gruppe gehörig betrachtet wurden, zeigten im grossen und ganzen gleiches Verhalten gegen dieselben Immunsere.

1.

1990	2028	2030	1989	1410	1411	1412	1413	1441	1357	1414
14	15	18	20	25	44	45	46	47	49	50
1,0 ccm (1=100)	1,0 ccm (1=100)	1,0 ccm (1=100)	1,0 ccm (1=100)	1,0 ccm (1=100)	1,0 ccm (1=100)	1,0 ccm (1=100)	1,0 ccm (1=100)	1,0 ccm (1=100)	1,0 ccm (1=100)	1,0 ccm (1=100)
1,0 ccm (1=10)	1,0 ccm (1=10)	1,0 ccm (1=10)	1,0 ccm (1=10)	2,0 ccm (1=100)	2,0 ccm (1=100)	2,0 ccm (1=100)	2,0 ccm (1=100)	2,0 ccm (1=100)	2,0 ccm (1=100)	2,0 ccm (1=100)
2,0 ccm (1=10)	2,0 ccm (1=10)	2,0 ccm (1=10)	2,0 ccm (1=10)	4,0 ccm (1=100)	4,0 ccm (1=100)	4,0 ccm (1=100)	4,0 ccm (1=100)	4,0 ccm (1=100)	4,0 ccm (1=100)	4,0 ccm (1=100)
4,0 ccm (1=10)	4,0 ccm (1=10)	4,0 ccm (1=10)	4,0 ccm (1=10)	1,0 ccm (1=10)	1,0 ccm (1=10)	1,0 ccm (1=10)	1,0 ccm (1=10)	1,0 ccm (1=10)	1,0 ccm (1=10)	1,0 ccm (1=10)
1,0 ccm (Orig.)	1,0 ccm (Orig.)	1,0 ccm (Orig.)	1,0 ccm (Orig.)	2,0 ccm (1=10)	2,0 ccm (1=10)	2,0 ccm (1=10)	2,0 ccm (1=10)	2,0 ccm (1=10)	2,0 ccm (1=10)	2,0 ccm (1=10)
	2,0 ccm (Orig.)	1,0 ccm (Orig.)		4,0 ccm (1=10)	4,0 ccm (1=10)	4,0 ccm (1=10)	4,0 ccm (1=10)	4,0 ccm (1=10)	4,0 ccm (1=10)	4,0 ccm (1=10)
				2,0 ccm (1=2,5)	2,0 ccm (1=2,5)	2,0 ccm (1=2,5)	2,0 ccm (1=2,5)	2,0 ccm (1=2,5)	1,0 ccm (Orig.)	2,0 ccm (1=2,5)
				4,0 ccm (1=2,5)	4,0 ccm (1=2,5)	4,0 ccm (1=2,5)	4,0 ccm (1=2,5)	4,0 ccm (1=2,5)		4,0 ccm (1=2,5)

[illegible]

Doch war immer noch zu bemerken, dass diese einzelnen Stämme aus diesen einzelnen Gruppen mehr oder weniger grössere Differenzierung aufwiesen, falls sie genau betrachtet wurden (Tab. 2).

Nach den obigen Ergebnissen muss also angenommen werden, dass Tuberkelbazillen, falls sie mittels dieser Reaktion beobachtet wurden, sich

Tabelle

Nr. d. Kaninchen Name d. Antigen		1984	1957	2011	1959	1960	1985	1986	1987
Gruppe d. Antigen		1	2	3	4	5	6	7	9
I Gruppe	1	0,0025	0,0025	0,0025	0,005	0,001	0,005	0,005	0,0025
	2	0,005	0,0025	0,001	0,005	0,001	0,0025	0,005	0,0025
	4	0,005	0,005	0,0025	0,005	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025
	5	0,005	0,01	0,0025	0,005	0,0025	0,005	0,0025	0,0025
	6	0,005	0,01	0,001	0,005	0,0025	0,005	0,0025	0,0025
	9	0,005	0,01	0,001	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025
	18	0,005	0,005	0,001	0,005	0,0025	0,0025	0,005	0,005
	20	0,005	0,01	0,0025	0,005	0,0025	0,005	0,005	0,005
	26	0,0025	0,005	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025	0,005	0,005
	43	0,005	0,0025	0,0025	0,005	0,0025	0,005	0,005	0,0025
	47	0,005	0,01	0,0025	0,005	0,0025	0,005	0,005	0,005
	49	0,0025	0,01	0,001	0,005	0,0025	0,005	0,0025	0,0025
	50	0,0025	0,005	0,001	0,0025	0,001	0,0025	0,005	0,0025
II Gruppe	8	0,025	0,025	0,005	0,025	0,0025	0,0025	0,005	0,005
	10	0,025	0,05	0,0025	0,05	0,0025	0,005	0,0025	0,0025
	11	0,05	0,01	0,001	0,025	0,0025	0,0025	0,0025	0,005
	13	0,05	0,01	0,001	0,025	0,001	0,0025	0,005	0,005
	14	0,05	0,05	0,0025	0,05	0,005	0,0025	0,0025	0,001
	19	0,025	0,025	0,0025	0,025	0,0025	0,005	0,0025	0,0025
	25	0,05	0,025	0,0025	0,01	0,0025	0,005	0,0025	0,0025
	40	0,025	0,025	0,0025	0,025	0,0025	0,0025	0,005	0,0025
	44	0,05	0,01	0,0025	0,01	0,0025	0,0025	0,005	0,0025
	46	0,025	0,025	0,0025	0,01	0,0025	0,005	0,0025	0,0025
III Gruppe	22	0,01	0,01	0,05	0,025	0,01	0,05	0,01	0,025
	23	0,025	0,01	0,025	0,01	0,01	0,05	0,025	0,05
	29	0,01	0,01	0,025	0,05	0,005	0,05	0,025	0,05
	39	0,025	0,01	0,025	0,05	0,025	0,05	0,025	0,025
IV Gruppe	7	0,005	0,01	0,0025	0,01	0,005	0,0025	0,0025	0,0025
	12	0,005	0,005	0,001	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025
	31	0,005	0,0025	0,0025	0,005	0,005	0,0025	0,005	0,001
	35	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025	0,005	0,0025	0,0025	0,005
V Gruppe	27	0,005	0,01	0,025	0,025	0,01	0,005	0,025	0,005
	30	0,0025	0,01	0,01	0,025	0,01	0,005	0,025	0,005
	42	0,0025	0,005	0,025	0,01	0,025	0,005	0,025	0,005
VI Gruppe	33	0,025	0,05	0,0025	0,05	0,005	0,001	0,0025	0,0025
	48	0,025	0,025	0,0025	0,05	0,005	0,001	0,005	0,001
VII Gruppe	15	0,05	0,025	0,01	0,005	0,005	0,01	0,0025	0,005
	17	0,05	0,01	0,025	0,005	0,005	0,01	0,005	0,01
VIII Gruppe	3	0,0025	0,025	0,001	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025	0,005
IX Gruppe	16	0,05	0,05	0,025	0,025	0,025	0,01	0,025	0,01
X Gruppe	21	0,025	0,001	0,005	0,0025	0,01	0,0025	0,0025	0,001
XI Gruppe	28	0,005	0,0025	0,025	0,0025	0,005	0,005	0,0025	0,001
XII Gruppe	32	0,0025	0,005	0,0025	0,01	0,005	0,005	0,005	0,005
XIII Gruppe	37	0,01	0,005	0,005	0,025	0,025	0,005	0,005	0,01
XIV Gruppe	38	0,025	0,025	0,01	0,025	0,0025	0,01	0,005	0,025
XV Gruppe	45	0,0025	0,01	0,0025	0,005	0,005	0,005	0,005	0,0025

2.

1988	1990	2028	2030	1989	1410	1411	1412	1413	1441	1357	1414
12	14	15	18	20	25	44	45	46	47	49	50
0,0025	0,005	0,0025	0,001	0,0025	0,05	0,025	0,005	0,005	0,01	0,005	0,025
0,001	0,005	0,0025	0,0025	0,001	0,05	0,05	0,01	0,005	0,01	0,01	0,025
0,0025	0,005	0,0025	0,0025	0,0025	0,05	0,05	0,005	0,01	0,025	0,01	0,025
0,0025	0,0025	0,0025	0,001	0,0025	0,05	0,05	0,005	0,01	0,025	0,01	0,025
0,0025	0,0025	0,001	0,001	0,001	0,01	0,01	0,005	0,005	0,01	0,005	0,01
0,001	0,0025	0,0025	0,001	0,001	0,01	0,01	0,005	0,005	0,01	0,005	0,005
0,0025	0,0025	0,0025	0,001	0,0025	0,01	0,025	0,01	0,005	0,01	0,005	0,005
0,0025	0,005	0,0025	0,0025	0,001	0,005	0,05	0,025	0,025	0,025	0,005	0,005
0,001	0,005	0,005	0,0025	0,0025	0,01	0,01	0,005	0,005	0,005	0,01	0,01
0,0025	0,005	0,0025	0,0025	0,0025	0,01	0,01	0,005	0,005	0,005	0,01	0,01
0,0025	0,005	0,005	0,0025	0,0025	0,005	0,025	0,01	0,005	0,01	0,005	0,025
0,0025	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025	0,025	0,025	0,01	0,005	0,01	0,01	0,025
0,0025	0,0025	0,0025	1,001	0,0025	0,025	0,025	0,01	0,005	0,01	0,005	0,01
0,001	0,0025	0,0025	0,0025	0,005	0,025	0,025	0,005	0,005	0,025	0,01	0,025
0,0025	0,0025	0,0025	0,005	0,0025	0,05	0,05	0,025	0,01	0,01	0,025	0,05
0,001	0,0025	0,001	0,001	0,0025	0,01	0,025	0,005	0,005	0,01	0,01	0,05
0,001	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025	0,05	0,05	0,025	0,005	0,01	0,01	0,025
0,001	0,0025	0,001	0,0025	0,0025	0,025	0,05	0,025	0,025	0,025	0,025	0,05
0,001	0,001	0,001	0,0025	0,0025	0,05	0,05	0,025	0,005	0,005	0,025	0,05
0,0025	0,005	0,0025	0,005	0,005	0,05	0,05	0,01	0,01	0,025	0,01	0,025
0,0025	0,0025	0,005	0,005	0,005	0,05	0,05	0,01	0,005	0,01	0,01	0,01
0,0025	0,001	0,0025	0,005	0,005	0,025	0,05	0,005	0,005	0,01	0,005	0,01
0,005	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025	0,025	0,025	0,025	0,01	0,025	0,025	0,05
0,025	0,01	0,025	0,01	0,005	0,025	0,01	0,01	0,01	0,005	0,01	0,01
0,025	0,025	0,01	0,005	0,0025	0,05	0,025	0,01	0,01	0,01	0,025	0,005
0,025	0,01	0,025	0,005	0,0025	0,025	0,01	0,01	0,01	0,025	0,025	0,01
0,025	0,01	0,01	0,005	0,005	0,01	0,01	0,005	0,005	0,01	0,01	0,01
0,001	0,0025	0,0025	0,005	0,0025	0,005	0,005	0,005	0,005	0,0025	0,0025	0,005
0,001	0,0025	0,0025	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,0025	0,005
0,001	0,005	0,005	0,005	0,0025	0,005	0,0025	0,001	0,001	0,005	0,001	0,005
0,001	0,0025	0,001	0,01	0,005	0,005	0,005	0,001	0,001	0,01	0,001	0,0025
0,005	0,01	0,0025	0,01	0,005	0,025	0,025	0,025	0,01	0,01	0,025	0,05
0,0025	0,01	0,005	0,01	0,0025	0,05	0,05	0,01	0,025	0,025	0,05	0,05
0,005	0,01	0,005	0,01	0,005	0,01	0,01	0,01	0,005	0,01	0,01	0,01
0,001	0,0025	0,0025	0,01	0,005	0,05	0,05	0,05	0,025	0,025	0,025	0,025
0,001	0,001	0,001	0,005	0,005	0,05	0,05	0,05	0,01	0,01	0,01	0,025
0,01	0,005	0,001	0,0025	0,005	0,025	0,025	0,05	0,05	0,025	0,05	0,025
0,025	0,0025	0,0025	0,001	0,005	0,005	0,025	0,01	0,025	0,025	0,025	0,01
0,001	0,0025	0,005	0,001	0,0025	0,05	0,05	0,005	0,025	0,01	0,025	0,05
0,01	0,01	0,005	0,025	0,025	0,05	0,05	0,05	0,025	0,025	0,05	0,05
0,01	0,0025	0,001	0,001	0,005	0,005	0,0025	0,001	0,001	0,001	0,001	0,005
0,005	0,0025	0,005	0,001	0,005	0,005	0,0025	0,01	0,005	0,005	0,01	0,01
0,0025	0,01	0,01	0,0025	0,005	0,01	0,01	0,005	0,0025	0,005	0,0025	0,01
0,025	0,01	0,0025	0,005	0,005	0,01	0,01	0,005	0,0025	0,01	0,0025	0,0025
0,025	0,025	0,0025	0,0025	0,025	0,05	0,05	0,025	0,025	0,025	0,05	0,01
0,0025	0,0025	0,001	0,001	0,0025	0,025	0,025	0,05	0,005	0,025	0,05	0,05

je nach den Stämmen sehr verschieden verhalten. Deshalb reagierte das Serum, welches von einem Stamme hergestellt war, gegen alle anderen Stämme nicht immer so stark, wie gegen homologe Stämme. Dieser Tatsache zufolge muss man zuerst vermeiden, mit solchen Seren zu arbeiten, welche von einem Stamme hergestellt waren. Einige Autoren hatten schon darauf aufmerksam gemacht und sich gemischter Sera bedient, wie Debré und Paraf und Heitz-Boyer. Doch war die Angabe darüber nicht eingehend, so dass ich hier nicht überflüssig fand, mit unseren Stämmen näher darauf einzugehen. Deshalb wurde hier versucht, noch generalisiert wirksame Sera bei den Kaninchen herzustellen. Zu diesem Zwecke wurden zuerst die polyvalenten Antigene hergestellt. Die Darstellung von polyvalenten Antigenen war folgende:

Da 46 Stämme der Tuberkelbazillen durch die gekreuzte Komplementbindungsreaktion in 15 Gruppen eingeteilt wurden, wurden je ein Stamm aus einzelnen 15 Gruppen herausgenommen. Die gleiche Menge von einzelnen getrockneten Kulturen wurde gemischt und gut zerrieben

Tabelle

Nr. d. Kaninchen Name d. Antigen Mal d. Injektion	2209	2210	2212	2247	2274
	I	I	I	I	I
I	1,0 ccm (1=100)	1,0 ccm (1=100)	1,0 ccm (1=100)	1,0 ccm (1=100)	1,0 ccm (1=100)
II	2,0 ccm (1=100)	2,0 ccm (1=100)	2,0 ccm (1=100)	2,0 ccm (1=100)	2,0 ccm (1=100)
III	4,0 ccm (1=100)	4,0 ccm (1=100)	4,0 ccm (1=100)	4,0 ccm (1=100)	4,0 ccm (1=100)
IV	1,0 ccm (1=10)	1,0 ccm (1=10)	1,0 ccm (1=10)	1,0 ccm (1=10)	1,0 ccm (1=10)
V	2,0 ccm (1=10)	2,0 ccm (1=10)	2,0 ccm (1=10)	2,0 ccm (1=10)	2,0 ccm (1=10)
VI	4,0 ccm (1=10)	4,0 ccm (1=10)	4,0 ccm (1=10)	4,0 ccm (1=10)	4,0 ccm (1=10)
VII	1,0 ccm (Orig.)	1,0 ccm (Orig.)	1,0 ccm (Orig.)	1,0 ccm (Orig.)	1,0 ccm (Orig.)
VIII	2,0 ccm (Orig.)	2,0 ccm (Orig.)	2,0 ccm (Orig.)	2,0 ccm (Orig.)	2,0 ccm (Orig.)
IX				4,0 ccm (Orig.)	4,0 ccm (Orig.)

und im Wasser aufgeschwemmt. Dadurch konnte ich ziemlich viele Varianten enthaltende Antigene herstellen. Um ferner vielleicht noch mehrere Varianten repräsentierende Antigene herstellen zu können, wurden andererseits alle 46 Stämme zusammengemischt, weil die einzelnen Stämme doch noch eine gewisse Differenz zeigten. Dieses erstere Antigen wurde als das Antigen II, und das letztere als das Antigen I der Bequemlichkeit halber genannt. Mit diesen zweiartigen Antigenen wurden 12 Kaninchen immunisiert. Sie bekamen im ganzen 9 bis 12 Einspritzungen in immer steigenden Dosen. Bei ihnen stieg der Titer der Komplementbindungsreaktion sehr hoch. Er war nämlich meistens 0,001–0,0005 ccm stark ausgefallen (Tab. 3). Mit diesen polyvalenten Sera wurde die Komplementbindungsreaktion den obigen 48 Stämmen gegenüber ausgeführt. Es wurde dabei bemerkt, dass die Sera, die in obiger Weise hergestellt waren, allen Stämmen gegenüber im allgemeinen noch viel mehr gleichstark reagierten, als die anderen Sera, welche mit einzelnen Stämmen, nämlich monovalenten Antigenen, hergestellt waren (Tab. 4). Um dieses Ver-

3.

2477	2226	2227	2228	2229	2230	2250
I	II	II	II	II	II	II
1,0 ccm (1=100)	1,0 ccm (1=100)	1,0 ccm (1=100)	1,0 ccm (1=100)	1,0 ccm (1=100)	1,0 ccm (1=100)	1,0 ccm (1=100)
2,0 ccm (1=100)	2,0 ccm (1=100)	2,0 ccm (1=100)	2,0 ccm (1=100)	2,0 ccm (1=100)	2,0 ccm (1=100)	2,0 ccm (1=100)
4,0 ccm (1=100)	4,0 ccm (1=100)	4,0 ccm (1=100)	4,0 ccm (1=100)	4,0 ccm (1=100)	4,0 ccm (1=100)	4,0 ccm (1=100)
1,0 ccm (1=10)	1,0 ccm (1=10)	1,0 ccm (1=10)	1,0 ccm (1=10)	1,0 ccm (1=10)	1,0 ccm (1=10)	1,0 ccm (1=10)
2,0 ccm (1=10)	2,0 ccm (1=10)	2,0 ccm (1=10)	2,0 ccm (1=10)	2,0 ccm (1=10)	2,0 ccm (1=10)	2,0 ccm (1=10)
4,0 ccm (1=10)	4,0 ccm (1=10)	4,0 ccm (1=10)	4,0 ccm (1=10)	4,0 ccm (1=10)	4,0 ccm (1=10)	4,0 ccm (1=10)
1,0 ccm (Orig.)	1,0 ccm (Orig.)	1,0 ccm (Orig.)	1,0 ccm (Orig.)	1,0 ccm (Orig.)	1,0 ccm (Orig.)	1,0 ccm (Orig.)
2,0 ccm (Orig.)	2,0 ccm (Orig.)	2,0 ccm (Orig.)	2,0 ccm (Orig.)	2,0 ccm (Orig.)	2,0 ccm (Orig.)	2,0 ccm (Orig.)
4,0 ccm (Orig.)						4,0 ccm (Orig.)

<div> <div>Nr. d. Kanin- chen</div> <div>Name d. Antigen</div> <div>Serum</div> </div> <div>Verdün- nung d. Antigen</div>	2209		2210		2212		2247		2474	
	I		I		I		I		I	
	I-S	N-S	I-S	N-S	I-S	N-S	I-S	N-S	I-S	N-S
0,5 (1=10)	##	##	##	##	##	##	##	—	##	—
0,25 (1=10)	##	+	##	+	##	+	##	—	##	—
0,1 (1=10)	##	—	##	—	##	—	##	—	##	—
0,5 (1=100)	++	—	++	—	##	—	##	—	##	—
0,25 (1=100)	++	—	++	—	++	—	##	—	##	—
0,1 (1=100)	+	—	+	—	++	—	##	—	##	—
0,5 (1=1000)	—	—	—	—	+	—	++	—	##	—
0,25 (1=1000)	—	—	—	—	—	—	++	—	##	—
0,1 (1=1000)	—	—	—	—	—	—	+	—	+	—
0,5 (1=10000)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Tabelle

<div> <div>Nr. d. Kanin- chen</div> <div>Name d. Antigen</div> </div> <div>Nr. d. Antigen</div>	2209	2210	2212	2247	2447
	I	I	I	I	I
1	0,001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001
2	0,0025	0,00025	0,00025	0,0001	0,0001
3	0,001	0,00025	0,00025	0,0001	0,00025
4	0,001	0,00025	0,00025	0,0001	0,0001
5	0,0025	0,0005	0,0001	0,0001	0,0001
6	0,001	0,00025	0,00025	0,00025	0,0001
7	0,0025	0,0005	0,00025	0,0001	0,0001
8	0,0025	0,00025	0,00025	0,0001	0,00025
9	0,001	0,00025	0,00025	0,0001	0,0001
10	0,0025	0,0005	0,00025	0,0001	0,0001
11	0,0025	0,0005	0,00025	0,00025	0,0001
12	0,001	0,00025	0,00025	0,0001	0,0001
13	0,0025	0,0005	0,0005	0,00025	0,00025
14	0,005	0,0005	0,00025	0,00025	0,0001
15	0,005	0,00025	0,00025	0,0001	0,0001
16	0,001	0,00025	0,00025	0,0001	0,0001
17	0,0025	0,00025	0,00025	0,0001	0,0001
18	0,0025	0,0005	0,00025	0,0001	0,0001
19	0,001	0,00025	0,00025	0,0001	0,0001
20	0,0025	0,0005	0,00025	0,0001	0,0001
21	0,001	0,00025	0,00025	0,0001	0,0001
22	0,001	0,00025	0,00025	0,00025	0,0001
23	0,0025	0,00025	0,00025	0,00025	0,0001
25	0,005	0,00025	0,00025	0,00025	0,0001
26	0,001	0,0005	0,0005	0,0001	0,0001
27	0,0025	0,0005	0,0005	0,00025	0,0001
28	0,005	0,0005	0,0005	0,00025	0,00025
29	0,001	0,00025	0,00025	0,00025	0,00025
30	0,0025	0,00025	0,0005	0,00025	0,0001
31	0,0025	0,00025	0,00025	0,0005	0,0001

Nr. d. Antigen	Nr. d. Kaninchen	2209	2210	2212	2247	2447
	Name d. Antigen	I	I	I	I	I
32		0,001	0,0005	0,00025	0,0005	0,0001
33		0,005	0,0005	0,0005	0,00025	0,0001
35		0,005	0,0005	0,0005	0,00025	0,00025
37		0,001	0,0005	0,00025	0,00025	0,0001
38		0,005	0,0005	0,0005	0,00025	0,0001
39		0,005	0,0005	0,0005	0,00025	0,0001
40		0,005	0,0005	0,0005	0,0001	0,0001
42		0,0025	0,0005	0,00025	0,0001	0,0001
43		0,001	0,0005	0,00025	0,00025	0,0001
44		0,001	0,00025	0,00025	0,0001	0,0001
45		0,001	0,0005	0,00025	0,00025	0,0001
46		0,001	0,0005	0,00025	0,0001	0,0001
47		0,001	0,00025	0,00025	0,0001	0,0001
48		0,0025	0,0005	0,0005	0,00025	0,00025
49		0,001	0,00025	0,00025	0,0001	0,0001
50		0,001	0,00025	0,00025	0,0001	0,0001
I		0,001	0,00025	0,00025	0,0001	0,0001
II		0,0025	0,0005	0,00025	0,00025	0,0001

halten sowohl bei monovalenten, als auch polyvalenten Sera noch genauer zu veranschaulichen, wurden diese zwei Resultate (Tab. 2 u. 4) auf folgende Weise vergleichend betrachtet: Der Titer der Komplementbindungsreaktion von einzelnen Seren den heterogenen Stämmen gegenüber wurde mit den Titer derselben dividiert, welche homologen Stämme gegenüber herausgestellt war. Falls der Wert des Index dabei 1 : 1 gross war, so muss angenommen werden, dass das betreffende Serum den beiden Stämmen gegenüber auf gleiche Stärke reagiert; falls dagegen der Wert des Index grösser als 1 : 1 ausfällt, so muss ferner angenommen werden, dass das Serum den heterogenen Stämmen gegenüber schwächer als den homologen Stämmen gegenüber reagiert. Falls ferner der Wert des Index dagegen kleiner als 1 : 1 ausfiel, muss angenommen werden, dass die heterogenen Stämme stärker als die homologen Stämme reagierten. Die den heterogenen Stämmen gegenüber stärker als den homologen Stämmen gegenüber auftretende Reaktion soll ebenso wenig Spezifität zeigen, wie die den heterogenen Stämmen gegenüber schwächer als den homologen Stämmen auftretende Reaktion. Auf diese Weise konnte man den reagierenden Grad der einzelnen Seren verschiedenen Stämmen gegenüber noch exakter darstellen. So konnte ich zwei Resultate aus zwei Bindungsversuchen erzielen, wie es die folgenden Tabellen zeigen. Die eine Tabelle stellt das Resultat dar, das sich aus dem Versuche mit monovalenten Seren ergab; die andere Tabelle dagegen das Resultat, das mit polyvalenten Seren herausgekommen

2477	2226	2227	2228	2229	2230	2250
I	II	II	II	II	II	II
0,00025	0,001	0,0005	0,001	0,0005	0,001	0,0005
0,0001	0,0025	0,0025	0,0025	0,001	0,005	0,00025
0,00025	0,0025	0,0025	0,0025	0,001	0,005	0,00025
0,0001	0,0025	0,0005	0,001	0,0005	0,0025	0,0001
0,00025	0,0025	0,0025	0,0025	0,001	0,005	0,0001
0,0001	0,0025	0,0025	0,0025	0,001	0,0025	0,0001
0,0001	0,0025	0,0025	0,0025	0,001	0,0025	0,0001
0,0001	0,0025	0,001	0,001	0,001	0,0025	0,0001
0,0001	0,0025	0,001	0,001	0,001	0,0025	0,00025
0,0001	0,0005	0,0005	0,001	0,001	0,001	0,0001
0,0001	0,0005	0,001	0,001	0,0005	0,001	0,0001
0,0001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,0025	0,0001
0,0001	0,0005	0,0005	0,005	0,00025	0,001	0,0001
0,00025	0,0025	0,0025	0,0025	0,001	0,005	0,00025
0,0001	0,0005	0,0005	0,0005	0,00025	0,001	0,0001
0,0001	0,0005	0,0005	0,0005	0,00025	0,001	0,0001
0,0001	0,0005	0,0005	0,0005	0,00025	0,0025	0,0001
0,0001	0,0005	0,0005	0,0005	0,00025	0,001	0,0001

war. Der Wert des Index, welcher oben grösser als 10 : 1, oder unten kleiner als 1 : 10 betrug, war in der Tabelle 5-a, nämlich bei den monovalenten Seren in vielen Prozentsätzen aufgetreten. Dieser Wert des Index war dagegen bei polyvalenten Seren gar nicht nachgewiesen. Bei ihnen fiel er in allen Fällen oben kleiner als 5 : 1, unten grösser als 1 : 5 aus. Bei den meisten Seren war er so gross wie 1 : 1, oder beinahe so gross wie 1/1 aufgetreten (Tab. 5 a-b).

Durch eine andere Beobachtungsweise konnte ich auch zu dem gleichen Resultate kommen. Wenn nämlich die polyvalenten Seren viel gleichmässiger als die monovalenten Seren auf die verschiedenen Stämme von Tuberkelbazillen reagieren sollen, muss die Differenz des Reaktionstiters, welche bei den verschiedenen Stämmen festgestellt war, bei den polyvalenten Seren viel kleiner als bei den monovalenten Seren auftreten. Deshalb muss der Wert des Verhältnisses, welcher zwischen dem maximalen und minimalen Titer bei den einzelnen Seren den verschiedenen Stämmen gegenüber gemacht worden war, bei den polyvalenten Seren mehr zur Grösse von 1 : 1 als bei den monovalenten Sera geneigt werden. So konnte ich hier nachweisen, dass der Wert des Index bei den polyvalenten Sera meist 1 : 2,5 betrug, dagegen bei den monovalenten Seren 1/50 stark auftrat. (Tab. 6). Dieses Resultat aus den obigen Untersuchungen muss folgendermassen erläutert werden: Die monovalenten Seren reagierten gegen die heterogenen Stämme in viel geringerem Masse als den poly-

Tabelle 5 a.

Art d. Serum Nr. d. Kaninchen Nr. d. Antigen			Monovalente Sera																			
			1984	1957	2011	1959	1960	1985	1986	1987	1988	1990	2028	2030	1989	1410	1411	1412	1413	1441	1357	1414
			Index	1	2	3	4	5	6	7	9	12	14	15	18	20	25	44	45	46	47	49
$\frac{60}{1}$			1							6		2	1	2								
$\frac{25}{1}$			6						2													
$\frac{20}{1}$	10	4																				
$\frac{10}{1}$	10	9	3	6	3	4	7	3	3	3	2	3	6									
$\frac{5}{1}$			3	10						5		11	12	18								
$\frac{4}{1}$	3	18			6		1	3			9											
$\frac{2,5}{1}$			23							19		22	15	22								
$\frac{2}{1}$	13	8		8	12	4	21	15			11											
$\frac{1}{1}$	12	8	12	14	22	17	17	19	15	15	23	10	14	6	16	17	7	10	21	16	13	
$\frac{1}{2}$				10		21									13	13	9	22	8	8	9	
$\frac{1}{2,5}$		1			5		2	6			3											
$\frac{1}{4}$																		4	1	3	2	
$\frac{1}{6}$						2									10	10	11			1		

Tabelle 5 b.

Polyvalente Sera													
Art d. Serum													
Nr. d. Kaulnchen													
Augen													
Index	2209	2210	2212	2247	2474	2477	2226	2227	2228	2229	2230	2250	
	I	I	I	I	I	I	II	II	II	II	II	II	
$\frac{5}{1}$	9						11	9	12		12		
$\frac{4}{1}$										31	24		
$\frac{2,5}{1}$	18												
$\frac{2}{1}$													
$\frac{1}{1}$		24	11				24	27	29	11			
$\frac{1}{1}$		23	35	26	40	39	13	12	7	6	11	33	
$\frac{1}{2}$											1		
$\frac{1}{2,5}$		1	2	20	8	9						14	
$\frac{1}{5}$				2								1	

valenten Seren gegenüber. Falls man deshalb mit den monovalenten Seren arbeitet, ist immer noch eine Möglichkeit vorhanden, dass solche Fälle vorkommen, wo diese Reaktion, wenn auch Antigen von Tuberkelbazillen in der Tat im geprüften Materiale vorhanden ist, doch nicht positiv auftreten kann.

Doch kann man in der Tat gegen diese Beobachtung folgenden einwenden. Wenn man genau die Tabellen 2 u. 4. betrachtet, so wird es zuerst klar, dass der Titer der Komplementbindungsreaktion bei den Seren, welche mit dem polyvalenten Antigen dargestellt waren, im allgemeinen viel stärker auftrat, als bei den Seren, die mit dem monovalenten Antigen dargestellt waren. Er trat nämlich bei den polyvalenten Seren manchmal bis zur Stärke von 0,00025 ccm, ja sogar 0,0001 ccm auf, während er bei den monovalenten Seren höchstens 0,0005 ccm stark nachweisbar war. Deshalb konnte man die Behauptung aufstellen, dass die Reaktionsdifferenz den einzelnen heterogenen Stämmen gegenüber, welche zwischen den beiden Seren in der obigen Beobachtung festgestellt worden war, nur durch die Differenz des Titers der Komplementbindungsreaktion den homologen Stämmen gegenüber zustande kommen könne. Infolgedessen kam ich durch obigen Versuchen noch zu folgender Beobachtung. Aus den beidenartigen Seren wurden je 6 Seren, nämlich bei monovalenten Seren Nr. 1985, 1986, 1987, 1988, 2030 und 1989, bei polyvalenten Seren Nr. 2209, 2210, 2212, 2226, 2227 und 2228 ausgewählt, welche gleichstarken Titer zeigten. Bei ihnen wurde der Wert des Index verglichen. Dabei stellte sich heraus, dass der so grosse Wert wie 1 : 1 bei den polyvalenten Sera doch entschieden mehr als bei den monovalenten Sera nachweisbar ist, wie wir schon in den obigen Beobachtungen feststellen konnten (Tab. 7). Durch die ausgedehnten Versuche und genaueren Beobachtungen wurde deutlich nachgewiesen, dass das Serum, welches mit recht vielen, nach dieser Reaktion sich differenzierten Stämmen dargestellt worden war, auf die anderen heterogenen Stämme in ausgedehnter Masse ebenso stark, wie auf die homologen Stämme reagieren kann.

Da schon von vielen Forschern solche Seren gebraucht wurden, die mit vielen monovalenten Seren gemischt zusammengestellt waren, wurde hier auch solcher Versuch ausgeführt, der darin bestand, dass die oben dargestellten monovalenten Seren einerseits und polyvalenten Seren anderseits einzeln gemischt wurden. Auf diese Weise konnte ich viererlei Zusammensetzungen von Seren herstellen. Die erste Mischung bestand nämlich aus 20 monovalenten Seren ; die zweite aus 6 Sera, welche mit Antigen II hergestellt waren ; die dritte aus anderen 6 Sera, welche mit An-

Tabelle 7.

Ari. d. Serum Nr. d. Kautschiken Antigen Index	Monovalente Sera						Polyvalente Sera					
	1985	1986	1987	1988	2030	1989	2209	2210	2212	2226	2227	2228
	6	7	9	12	18	20	I	I	I	II	II	II
25				6	1	2						
1			2									
20												
1												
10	4	7	3	3	6							
1												
5				5	12	18	9			11	9	12
1												
4		1	3									
1												
2,5				19	15	22	18					
1												
2												
1	4	21	15					24	11	24	27	29
1												
1	17	17	19	15	14	6		23	35	13	12	7
1	21											
2		2	6									
1								1	2			
2,5												
1	2											
5												

tigen I hergestellt war; die vierte einerseits aus 4 und anderseits aus 8 Seren, welche teils mit Antigen I, teils mit Antigen II hergestellt waren. Mit diesen vier Seren wurde die Komplementbindungsreaktion gegen einzelne 48 Stämme ausgeführt. Dabei wurde der Titer der Reaktion festgestellt. Dieses Resultat wurde auf die gleiche Weise beobachtet, wie oben. Hierbei wurde festgestellt, dass die Differenz des Titers zwischen den verschiedenen Stämmen bei den einzelnen Seren, welche entweder 1:1 gross oder beinahe so gross wie 1:1 werden muss, bei den gemischten polyvalen-

Art d. Serum	Monovalente Sera						Polyvalente Sera					
	Nr. d. Kaninchen											
	Antigen											
Index	1985	1986	1987	1988	2030	1989	2209	2210	2212	2226	2227	2228
	6	7	9	12	18	20	I	I	I	II	II	II
	$\frac{1}{20}$	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{50}$	$\frac{1}{25}$	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{25}$	$\frac{1}{5}$	$\frac{1}{5}$	$\frac{1}{5}$	$\frac{1}{5}$	$\frac{1}{5}$	$\frac{1}{5}$

ten 1:2,5, dagegen bei den gemischten monovalenten 1:50 zeigten (Tab. 8). Deshalb kommt man zu dem Schluss, dass selbst durch die einfache Mischung von monovalenten Seren doch noch nicht solche polyvalente Seren hergestellt werden können, die auf recht viele heterogene Stämme reagieren. Man muss vielmehr die polyvalenten Seren auf diese Weise darstellen, dass die Tiere mit nach der Komplementbindungsreaktion differenziert verschiedenen Stämmen vorbehandelt werden.

Nach den Ergebnissen meiner ganzen Versuche sei die Annahme gerechtfertigt, dass das ideal universal wirkende Immunsorum für Tuberkelbazillen dadurch hergestellt werden kann, dass man zuerst die immunisatorischen Typen, welche in der Natur vorkommen können, bestimmt, und dann die Tiere mit allen diesen vertretenden Varianten vorbehandelt.

Zusammenfassung.

(1) Die Stämme von Tuberkelbazillen (Typus humanus), welche von den verschiedenen Tuberkulose-Kranken herstammten, können durch die Komplementbindungsreaktion in vielen Varianten unterschieden werden. Die einzelnen Varianten reagieren

Tabelle 8.

Nr. d. gemischten Serum	I	II	III	IV a	IV b
Art d. zu mischenden Serum	Monovalent	Polyvalent	Polyvalent	Polyvalent	Polyvalent
Index	$\frac{1}{50}$	$\frac{1}{5}$	$\frac{1}{2,5}$	$\frac{1}{5}$	$\frac{1}{2,5}$

Name d. Antigen	Gruppe d. Serum	I	II	III	IV a	IV b
1		0,0025	0,00025	0,0001	0,0001	0,0001
2		0,005	0,0005	0,0001	0,0005	0,0001
3		0,005	0,00025	0,0001	0,0005	0,0001
4		0,0025	0,00025	0,0001	0,0005	0,0001
5		0,005	0,0005	0,0001	0,00025	0,0001
6		0,0025	0,00025	0,00025	0,00025	0,00025
7		0,01	0,00025	0,0001	0,0005	0,0001
8		0,001	0,00025	0,00025	0,0005	0,0001
9		0,005	0,00025	0,00025	0,0005	0,00025
10		0,01	0,0005	0,00025	0,0005	0,00025
11		0,05	0,00025	0,00025	0,0005	0,00025
12		0,0025	0,0001	0,0001	0,00025	0,0001
13		0,025	0,0005	0,00025	0,00025	0,0001
14		0,005	0,00025	0,00025	0,00025	0,0001
15		0,05	0,00025	0,0001	0,00025	0,0001
16		0,01	0,00025	0,00025	0,0001	0,0001
17		0,025	0,0001	0,0001	0,0005	0,0001
18		0,025	0,0001	0,0001	0,00025	0,0001
19		0,005	0,00025	0,0001	0,00025	0,0001
20		0,0025	0,0005	0,0001	0,00025	0,0001
21		0,025	0,0005	0,0001	0,0005	0,0001
22		0,01	0,00025	0,0001	0,00025	0,0001
23		0,025	0,0005	0,00025	0,0005	0,0001
25		0,025	0,0005	0,00025	0,0005	0,00025
26		0,0025	0,0005	0,0001	0,0005	0,0001
27		0,005	0,0005	0,00025	0,0005	0,0001
28		0,05	0,0005	0,00025	0,0005	0,0001
29		0,01	0,00025	0,00025	0,00025	0,00025
30		0,01	0,0005	0,0001	0,0005	0,0001
31		0,025	0,0005	0,00025	0,00025	0,0001
32		0,01	0,0005	0,00025	0,00025	0,00025
33		0,05	0,0005	0,00025	0,0005	0,00025
35		0,01	0,0001	0,00025	0,0005	0,0001
37		0,0025	0,00025	0,00025	0,00025	0,0001
38		0,05	0,0005	0,00025	0,00025	0,0001
39		0,025	0,00025	0,0001	0,00025	0,0001
40		0,025	0,00025	0,0001	0,00025	0,0001
42		0,01	0,00025	0,0001	0,00025	0,0001
43		0,01	0,0005	0,00025	0,0001	0,0001
44		0,005	0,00025	0,0001	0,0001	0,0001
45		0,01	0,00025	0,00025	0,00025	0,0001
46		0,025	0,00025	0,0001	0,00025	0,0001
47		0,025	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001
48		0,01	0,0005	0,00025	0,00025	0,0001
49		0,01	0,00025	0,0001	0,00025	0,0001
50		0,01	0,00025	0,0001	0,00025	0,0001
I		0,0025	0,00025	0,0001	0,00025	0,0001
II		0,0025	0,00025	0,00025	0,00025	0,0001

gegenseitig verschiedenstark.

(2) Wenn man mit diesen einzelnen Varianten, nämlich Monovarianten bei Kaninchen Immuns serum herstellt, so reagiert es gegen heterogenen Antigene, welche mit den anderen Varianten hergestellt sind, nicht mehr so, wie gegen homologe Antigene, welche mit den eigenen Varianten hergestellt sind.

(3) Falls man dagegen das Serum mit allen repräsentierenden Varianten bei Kaninchen darstellt, so kann man solches Serum bekommen, das für alle Varianten gleichmässig wirkt.

(4) Infolgedessen kann man folgendes annehmen: Um universal wirkendes Serum von

Tuberkelbazillen herzustellen, müssen zuerst die immunisatorischen Varianten von denselben Mikroben bestimmt, und dann mit diesen Varianten Immunsereen hergestellt werden. Auf diese Weise könnten erst ganz rationelle polyvalente Immunsereen hergestellt werden.