DEUTSCHE MEDICINISCHE WOCHENSCHRIFT.

Mit Berücksichtigung des deutschen Medicinalwesens nach amtlichen Mittheilungen, der öffentlichen Gesundheitspflege und der Interessen des ärztlichen Standes.

Begründet von Dr. Paul Börner.

XXVII. Jahrgang.

Redaction: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. A. Eulenburg und Dr. J. Schwalbe, Berlin. — Verlag: Georg Thieme, Leipzig.
W. Lichtensteinallee 3. W. Am Karlsbad 5. Rabensteinplatz 2.

INHALT.

- I. Aus der medizinischen Universitätsklinik in Marburg: Zur Serumdiagnose der Tuberkulose. Von Prof. Dr. E. Romberg. S. 273.
- II. Aus dem staatlichen hygienischen Institut in Hamburg: Ueber die von Danysz gefundenen, für Ratten pathogenen Bazillen. Von Dr. J. Kister und Dr. P. Köttgen. S. 275.
- III. Aus dem allgemeinen Krankenhause St. Georg in Hamburg: Ueber einen geheilten Fall von otogener Meningitis. Von Dr. Bertelsmann. S. 277.
- IV. Die Ziele der funktionellen Diagnostik, nebst Bemerkungen über das Blut als Organ und die regulatorische Funktion der Nieren. (Schluss.) Von Dr. O. Rosenbach in Berlin. S. 278.
- V. Ueber die Veränderungen der Malaria Parasiten während der Methylenblaubehandlung. Von Dr. A. Iwanoff in Moskau. S. 281.

Standesangelegenheiten: Zur Reform des ärztlichen Unterstützungswesens in Berlin und der Provinz Brandenburg. Von Dr. S. Davidsohn in Berlin. S. 282. — Der Leipziger Aerztestreik. (Schluss.) Von Dr. J. Thiersch in Leipzig. S. 284.

Max v. Pettenkofer. Ein Lebensbild. (Fortsetzung.) Von Prof. Dr. F. Erismann in Zürich. S. 285.

Giulio Bizzozero. Von Prof. Dr. K. v. Bardeleben in Jena. S. 288.

Zur preussischen Arzneytaxe 1901. S. 288.

Kleine Mittheilungen. S. 288.

I. Aus der medizinischen Universitätsklinik in Marburg.

Zur Serumdiagnose der Tuberkulose.¹⁾

Von Prof. Dr. Ernst Romberg.

Nach den zahlreichen Arbeiten von Arloing und Courmont durfte man hoffen, in der Agglutination der Tuberkelbazillen durch das Blutserum Tuberkulöser und durch tuberkulöse Exsudate ein neues werthvolles Hilfsmittel zur Erkennung der Krankheit zu besitzen. Man musste diese Hoffnung mit um so grösserer Freude begrüssen, als die Serumreaktion die Diagnose gerade in den Fällen sichern und bisweilen erst ermöglichen sollte, bei welchen der Feststellung des Leidens die grössten Schwierigkeiten erwachsen und bei welchen andererseits die Therapie die meisten Aussichten auf Erfolg bietet. Die französischen Forscher fanden die Reaktion hauptsächlich in den beginnenden und gutartig verlaufenden Fällen positiv, während sie in den vorgeschrittenen und in den rasch zum Tode führenden Fällen versagte. Der Ausfall der Serumprobe hatte demnach nicht nur einen diagnostischen, sondern auch einen gewissen prognostischen Werth. Nach der letzten Mittheilung²⁾ vom 1. Dezember 1900 haben Arloing und Courmont jetzt über 400 Kranke untersucht.

Sie fanden bei 191 mit sicherer Tuberkulose innerer Organe die Reaktion

positiv 168mal (in 87,9%),
negativ 23mal (in 12,1%).

Bei 45 Patienten mit Tuberkulose der Knochen, Gelenke u. dgl. war die Reaktion in 70,6—76,6% positiv.

Bei 130 Kranken verschiedener Art, die keine nachweisbare Tuberkulose zeigten, war die Reaktion

positiv 45mal (in 34,6%),
negativ 85mal (in 65,4%).

20 dieser Patienten, die positiv reagirt hatten, zeigten autopsisch geringfügige tuberkulöse Erkrankungen. Zwei andere liessen dagegen keine Veränderung erkennen. Ist die Möglichkeit, dass eine geringfügige Veränderung übersehen wurde, ohne weiteres zuzugeben, so ist bei der grossen Häufigkeit derartiger latenter Tuberkulosen doch zu bedauern, dass die Autoren nichts über etwaige Sektionsergebnisse bei den nicht reagirenden Kranken berichten.

¹⁾ Korrektur am 14. April eingegangen.

²⁾ Wichtigste Litteratur über Agglutination bei Tuberkulose s. am Schlusse der Arbeit.

Endlich wurden 41 Gesunde untersucht. Die Reaktion war
positiv 11mal (in 26,8%),
negativ 30mal (in 73,7%).

Courmont berichtet ferner in den Archives de médecine experimentale et d'anatomie pathologique vom November 1900 auf S. 697 von seinen Untersuchungen bei tuberkulösen Exsudaten.

Er hatte bei 31 sicher tuberkulösen pleuritischen Ergüssen 23mal ein positives, 8mal ein negatives Resultat mit der Exsudatflüssigkeit; das Blutserum von 22 dieser Fälle agglutinierte 18mal. Von den 8 Kranken mit nicht reagirenden Exsudaten starben 6, von 16 mit schwach reagirenden 4; die übrigen stärker agglutinirenden Ergüsse heilten rasch. In einem Fall agglutinierte das Exsudat schwach, das Blutserum garnicht. Die Pleuritis heilte, aber eine galoppirende Phthise führte rasch zum Tode.

Von 16 der Tuberkulose verdächtigen Exsudaten reagierten nur 3 nicht, obgleich bei 6 auch die intraperitoneale Impfung von Meeresschweinchen mit 20—30 ccm des Ergusses negativ ausfiel.

Bei 11 Fällen von Hydrothorax, bei 6 von Pleuritis bei Herzkranken, bei 9 anderweitigen Pleuritiden fiel die Agglutination mit dem Ergüsse stets negativ aus. In einem dieser Fälle agglutinierte das Blutserum schwach, und hier zeigte die Autopsie alte Tuberkel in den Lungenspitzen.

Von 13 Kranken mit tuberkulösem Ascites hatten 11 ein agglutinirendes Exsudat, 20 nicht tuberkulöse gaben sämtlich ein negatives Resultat. Nur bei einem durch die Sektion sichergestellten Ascites in Folge von Ovarialcarcinom fiel die Agglutination positiv aus.

Bei tuberkulöser Meningitis agglutinierte der Liquor cerebrospinalis und bei Kindern auch das Blutserum nicht, während bei zwei Erwachsenen das letztere ein positives Resultat gab.

Die Arloing-Courmont'sche Probe hat sich also in den Händen der beiden Autoren vortrefflich bewährt. Sogar latente kleine Erkrankungsheerde wurden in einer Anzahl von Fällen dadurch ermittelt.

Die Lyoner Forscher haben weiter ausgedehnte Therversuche angestellt.

Bei 70 tuberkulösen erwachsenen Rindern versagte die Agglutination nur einmal. Bei Hunden bekam das Blutserum durch eine experimentell herbeigeführte ganz leichte, spontan ausheilende Tuberkulose schon im ersten Monat nach der Impfung agglutinirende Eigenschaften, die mehrere Monate hindurch anhielten. Bei der Impfung mit stark virulenten, in weniger als einem Monat tödtlichen Dosen entwickelte sich das Agglutinationsvermögen überhaupt nicht. Es wurden weiter auch noch andere Thiere untersucht.

Ich habe die interessanten Ergebnisse kurz rekapituliert, weil sie mir in Deutschland bisher nicht genügend bekannt zu sein scheinen. Bewährte sich die Methode allgemein, so war damit zweifellos ein grosser Fortschritt in der Erkennung der Anfänge der Tuberkulose angebahnt. Es konnte nicht zweifelhaft sein, dass die Arloing-Courmont'sche Reaktion dann viel allgemeiner anwendbar war als die Tuberkulinprobe, die uns jetzt allein zur Feststellung zweifelhafter beginnender Fälle mit unsicheren physikalischen Symptomen, ohne Tuberkelbazillen im Auswurf, vielleicht noch überhaupt ohne Sputum zur Verfügung steht. Der Tuberkulineinspritzung zu diagnostischen Zwecken wird sich für absehbare Zeit in weiteren Kreisen bei der grossen Abneigung des Publikums dagegen nicht Eingang verschaffen lassen. Die durchschnittlich dreimalige Anwendung des Mittels, die M. Beck (Deutsche medizinische Wochenschrift 1899, No. 9, S. 137) auf Grund der maassgebenden Erfahrung des Institutes für Infektionskrankheiten fordert, die zur Controlle des Erfolges nothwendige häufige Temperaturmessung erhöhen die Schwierigkeiten. Zudem fehlt noch ein ausreichendes autoptisch controllirtes Material über die Zuverlässigkeit der Tuberkulinprobe bei dem Menschen. Ihre Ergebnisse sind sogar noch nicht einmal mit den allgemeinen pathologisch-anatomischen Erfahrungen verglichen worden, wie sie sich aus genügend zahlreichen Sektionsbefunden ableiten lassen. Es ist abzuwarten, ob sie sich ebenso zuverlässig oder noch zuverlässiger erweist als beim Rinde, bei dem Bang (Deutsche Zeitschrift für Thiermedizin 1895/96, Bd. XXII, Heft 1) unter 515 Sektionen 9,7%, Voges (Der Kampf gegen die Tuberkulose des Rindviehs, Jena, Fischer, 1897) unter 7327 Fällen sogar nur 2,78% Fehlresultate sah und Eber (Tuberkulinprobe und Tuberkulosebekämpfung beim Rinde, Berlin, Parey, 1898) unter 79 tuberkulös gefundenen Thieren nur ein nicht reagirendes hatte. Endlich scheint mir zweifelhaft, ob die Tuberkulinprobe im Kindesalter, für das die frühzeitige Erkennung der Tuberkulose so wünschenswerth ist, ebenso verwendbar ist wie bei Erwachsenen. M. Beck giebt in seiner umfassenden Mittheilung zwar die für Kinder geeigneten Tuberkulindosen an, spricht sich aber nicht näher über diesen Punkt aus. Ich hatte gelegentlich den Eindruck, den ich natürlich nicht als allgemein gültige Regel hinstellen möchte, dass Kinder erst auf relativ grössere Dosen reagieren als Erwachsene und dass bei ihnen bisweilen die lokale Reaktion schon nach einer kleineren Giftmenge eintritt als die Temperatursteigerung. Geschieht das auch an inneren, der Beobachtung unzugänglichen Theilen, so könnte doch die weitere Anwendung des Mittels in gesteigerten Dosen bedenklich erscheinen.

Alle diese Schwierigkeiten würden bei der Serumdiagnose fortfallen. Die Entnahme der geringen zur Ausführung der Agglutinationsprobe nothwendigen Blutmenge ist völlig indifferent. Die Patienten dürften nur ganz vereinzelt Bedenken dagegen haben. Dass die Serumreaktion nach Arloing und Courmont bei vorgeschrittenen und floriden Prozessen öfters versagt, würde praktisch nicht allzuschwer in das Gewicht fallen. Auch die Tuberkulinprobe soll bei vorgeschrittener Phthise nicht selten negative Resultate geben.

Fragen wir nun, wie die Arloing-Courmont'sche Methode sich in anderen Händen bewährt hat, so gehen die Urtheile der Autoren weit auseinander. Rothamel, Mongour und Buard in Bordeaux, Knopf in Nordamerika und Bendix auf der Klinik v. Leyden's sind zu Resultaten gekommen, welche sich im wesentlichen mit den Ergebnissen Arloing's und Courmont's decken. Dagegen sind M. Beck und L. Rabinowitsch im Koch'schen Institut und Dieudonné in Würzburg zu einem völlig absprechenden Urtheil über den Werth der Methode gelangt, und äussern sich C. Fraenkel, Lubowsky, M. Neisser und Horcicka sehr reservirt. M. Beck und Rabinowitsch hatten eine positive Reaktion unter 17 beginnenden Tuberkulösen nur in 35,3%, unter 16 vorgeschrittenen nur in 25% und unter 5 suspekten auf Tuberkulin reagirenden Fällen nur in 20%. Auch bei Rindern kamen sie nicht zu befriedigenden Resultaten. Sie schliessen aus ihren Ergebnissen, dass die Serumreaktion keine spezifische Bedeutung für die Tuberkulose habe. Wir sehen also völlig entgegengesetzte Anschauungen über den Werth der Agglutinationsprobe.

An der Zuverlässigkeit der Untersuchung ist auf beiden Seiten nicht zu zweifeln. Die Ursache der verschiedenen Ergebnisse muss also andere Gründe haben.

Man könnte zunächst an eine Verschiedenheit des Kranken-

materials denken. Da auch Arloing und Courmont einen gewissen Prozentsatz von Kranken hatten, bei denen die Agglutination versagte, könnten bei kleineren Untersuchungsreihen die negativen Resultate sich zufällig gehäuft haben. Das allein kann aber die Verschiedenheiten nicht bedingen. Nach allem, was wir über Agglutinationsvorgänge bei anderen Infektionskrankheiten, namentlich bei dem Unterleibstypus und der Pest wissen, ist das Auftreten agglutinirender Eigenschaften im Blutserum an ein gewisses Stadium der Krankheit gebunden. Die Tuberkulose verhält sich schwerlich anders. Ganz abgesehen von dem mit unseren bisherigen Hilfsmitteln gar nicht zu beurtheilenden Verhalten latenter tuberkulöser Herde ist auch bei klinisch erkennbarer Tuberkulose die Feststellung ihres Entwicklungsstadiums, ja nur ihrer Dauer, recht oft unmöglich, wenn nicht zuverlässige anamnestiche Angaben eine Schätzung gestatten. Nehmen wir als Beispiel eine Lungentuberkulose, die sich nach der praktisch so brauchbaren Turban'schen Eintheilung im ersten Stadium befindet, so ist sie trotz ihrer geringfügigen Veränderungen keineswegs immer incipient. Wir haben bei so wenig ausgebildeten physikalischen Symptomen unter Umständen denselben Befund bei einer ganz frischen Affektion, bei einer schon seit Jahren bestehenden und bei einer gänzlich ausgeheilten Tuberkulose. Solche Verschiedenheiten können aber für den Ausfall der Serumreaktion maassgebend sein. Das Stadium, nicht nur die Ausdehnung der Krankheit muss also ausreichend berücksichtigt werden.

Noch ein zweiter Punkt ist hervorzuheben. Für den Ausfall der Serumreaktion muss es von grösster Bedeutung sein, wie sich die spezifisch tuberkulöse Infektion verhält. Auch das ist klinisch nicht immer leicht zu beurtheilen. Denn wohl bei wenigen Infektionskrankheiten spielen Mischinfektionen eine so grosse, vielfach sogar völlig überwiegende Rolle wie bei der Lungentuberkulose. Bei sehr ausgedehnten physikalischen Veränderungen, bei schweren Allgemeinerscheinungen kann der eigentlich tuberkulöse Prozess nur mässig stark entwickelt sein. Ich erinnere z. B. nur an die so häufigen, nach einiger Zeit schwindenden Katarrhe und Bronchopneumonien in tuberkulös erkrankten Lungenabschnitten, in denen der spezifische Prozess schon seit Jahren und Jahrzehnten zum Stillstand gekommen ist. Auch hier entscheidet oft erst der Verlauf, in anderen Fällen erst eine eingehende anatomische und bakteriologische Untersuchung. Verschiedenheiten in dieser Beziehung würden abweichende Resultate erklären können, auch wenn über Kranke berichtet wird, die in ihrem augenblicklichen physikalischen Lungenbefunde und im Verhalten ihrer Temperatur völlig übereinstimmen. Zur richtigen Abschätzung der Agglutinationsresultate muss also auch der Verlauf der Krankheit berücksichtigt werden.

Durch die interessanten Untersuchungen Courmont's (Revue de médecine 1900, S. 317 und 483) haben wir ferner die grossen Schwankungen des Agglutinationsvermögens im Verlaufe eines Unterleibstypus kennen gelernt. Es ist sehr wohl möglich, dass sich bei der Tuberkulose ähnliche Verhältnisse finden. Die Zuverlässigkeit der Serumreaktion kann weiter nicht an der Uebereinstimmung mit der Tuberkulinprobe gemessen werden. Beide versagen in einer Anzahl von Fällen. Nach dem ganzen Wesen der beiden Reaktionen muss es zunächst fraglich erscheinen, ob sie unter denselben Verhältnissen negativ ausfallen. Es ist auch sehr wohl möglich, dass sich bei einer Thierart, je nach der Form ihrer Tuberkulose, die eine Probe zuverlässiger erweist als die andere. Und wenn wir auch mit noch so gutem Rechte annehmen dürften, dass die Tuberkulinprobe bei dem Menschen nur verhältnissmässig wenige Fehlresultate giebt, wir können sie nicht als einen zuverlässigen Maassstab für die Werthschätzung der Arloing-Courmont'schen Probe betrachten.

Dass der Nachweis von Tuberkelbazillen im Auswurf im wirklichen Frühstadium der meisten Fälle nicht gelingt, dass er also zur Beurtheilung der Sicherheit einer diagnostischen Methode völlig ungeeignet ist, dürfte allgemein anerkannt sein. Die Mehrzahl der beginnenden Phthisen würde übersehen werden, wenn wir mit der Stellung der Diagnose auf das Erscheinen der Tuberkelbazillen im Auswurf warten wollten.

Alle diese Momente können aber allein die Widersprüche nicht aufklären. Viel wichtiger dürften Verschiedenheiten in der Beschaffenheit der zur Agglutination verwendeten homogenen Tuberkelbazillenkulturen sein. Die Gewinnung der homogenen Kulturen, die für die Serumprobe geeignet sind,

ist nach den Angaben Arloing's und Courmont's offenbar ganz ausserordentlich schwierig. Die Züchtung der zur Agglutination geeigneten, schwach virulenten, isolirt liegenden, beweglichen Tuberkelbazillen aus den Bazillen der gewöhnlichen Beschaffenheit erfordert fortgesetzte sorgfältige Ueberwachung. Bazillenreichthum, Alter und Viskosität der verwendeten Kulturen sind von Wichtigkeit. Schon geringfügige Abweichungen vereiteln das Resultat. Es würde auch nicht wunderbar sein, wenn bei den so schwierig zu gewinnenden und erhaltenden agglutinirbaren Kulturen schon ein Transport durch differente Temperatur, durch das Schütteln die Agglutinirbarkeit vernichtete oder herabsetzte. So würde es sich erklären, dass selbst mit einer von Lyon nach Berlin gesandten Originalkultur von Arloing und Courmont nicht bessere Resultate erhalten wurden. Wenn aber nach dem Gesagten selbst für erprobte Bakteriologen die Herstellung des Ausgangsmaterials schwierig ist, so bildet das ein sehr schwerwiegendes Hinderniss für die allgemeinere Einbürgerung der Methode.

Fasst man die Eindrücke aus dem Studium der vorliegenden Litteratur zusammen, so muss man sagen: Die Bedeutung einer zuverlässigen Serumreaktion für die Tuberkulose würde sehr gross sein. Die Aussichten für die allgemeinere Einführung des Arloing-Courmont'schen Verfahrens zu diesem Zwecke sind aber gering, weil die Schwierigkeit, geeignetes Kulturmateriale für die Prüfung zu beschaffen, zu gross ist und deshalb das völlig gleichmässige Testobjekt fehlt, welches für die Beurtheilung der an sich schon verwickelten Verhältnisse unbedingt nothwendig ist.

Die Beschaffung eines in grösseren Mengen gleichmässig verstellbaren und längere Zeit haltbaren Materials zur Ausführung der Agglutinationsprobe war demnach ein nothwendiges Erforderniss für die weitere Prüfung des Werthes der Serumdiagnose. Herr Geheimrath von Behring hat dieses Material in abgetödteten Tuberkelbazillen gefunden, welche zunächst zerkleinert und dann in alkalischem Wasser emulsionirt waren. Die Einwirkung von 1 Liter $\frac{1}{2}\%$ Natronlauge auf 10 g getrockneter und zerkleinerter Tuberkelbazillen während acht Tagen bei 37° hat sich zur Gewinnung der Emulsion (Tb. G.) am zweckmässigsten erwiesen. Die alkalische Reaktion wird nachträglich durch Essigsäure abgestumpft, was die Haltbarkeit der Emulsion nur wenig beeinträchtigt. Herr Geheimrath von Behring constatirte, dass das Serum mancher tuberkulösen Thiere die emulsionirten abgetödteten Tuberkelbazillen ebenso agglutinirt wie die lebenden Bazillen. Die milchige Emulsion klärt sich. Sie wird bei vollständiger Agglutination wasserklar, und am Boden des Reagensglases setzt sich ein die körperlichen Bestandtheile enthaltender Niederschlag ab. Herr Geheimrath von Behring sah ferner in völlig klaren, farblosen, durch Auflösung der Bazillen hergestellten Präparaten bei Zusatz des Serums tuberkulöser Thiere einen Niederschlag entstehen. Herr Geheimrath von Behring gestattete mir in lebenswürdigster Weise die Mittheilung seiner Beobachtung und die Verwerthung seiner Untersuchungsprotokolle. Er hatte die Freundlichkeit, mir die Verfolgung seiner Beobachtung für den Menschen zu überlassen.

Auch durch menschliches Blutserum können diese Tuberkelbazillenemulsionen agglutinirt werden. Ich habe mit vier von Herrn Geheimrath von Behring mir übergebenen Präparaten gearbeitet. Drei von ihnen waren Emulsionen, eins eine völlig klare, farblose Lösung. Die Resultate mit ihnen stimmten befriedigend überein. Bei vergleichenden Versuchen mit demselben Blutserum zeigte sich das klare Präparat, das in einer Verdünnung von 1:1000 verwendet wurde, bisweilen insofern überlegen, als es in einzelnen Fällen noch bei einem Serumzusatz von 1:20 agglutinirte, d. h. einen Niederschlag entstehen liess, während die Emulsion nur bis 1:10 geklärt wurde oder dass sie ein deutlich positives Resultat gab, während die Emulsion nur den Grenzwert der positiven Reaktion erreichte. Aber auch das Umgekehrte kam vor. Die Unterschiede waren nicht genügend regelmässig und zu geringfügig, als dass sie nennenswerth ins Gewicht fallen konnten. Zudem war die Erkennung des spärlichen Niederschlages in der klaren Lösung nicht leicht, und so habe ich hauptsächlich die Emulsionen verwendet, bei der Mehrzahl meiner Versuche eine als Tb. G. II bezeichnete Emulsion.

Das Tb. G. II ist eine weissliche, milchige, in dicker Schicht undurchsichtige Flüssigkeit von alkalischer Reaktion. Mikroskopisch präsentirt sie sich als eine Emulsion von unregelmässig gestalteten und rundlichen Klümpchen verschiedener Grösse in einem klaren Serum. Die corpuskulären Elemente färben sich mit Fuchsin, und die Färbung ist säurefest wie die der Tuberkelbazillen, deren Reste die körperlichen Elemente darstellen. Ob die Säurefestigkeit ebenso stark ist wie die der Bazillen selbst, kann ich allerdings nicht sagen. Die Emulsion hat sich reichlich zwei Monate im Zimmer, vor allzu hellem Lichte geschützt, völlig gleichmässig gehalten. (Schluss folgt.)