Neue Methoden zur Frühdiagnose der Tuberkulose.¹⁾

Von Prof. A. Calmette, Direktor des Institut Pasteur in Lille.

Die Anführer einer Armee müssen sich, bevor sie sich auf einen Kampf einlassen, über die Stellung des Gegners, die Bedeutung seiner Streitkräfte, die Tragweite seiner Geschütze, den Wert seiner Verproviantierungsquellen aufs genaueste unterrichten. Diesen Zwecken dienen die Avantgarde und die Rekognoszierungstruppen. Wer sich im Lager oder in einer Festung unvermutet angreifen läßt, wird schwerlich den Sieg davontragen: wir wissen aus der Geschichte, daß belagerte Städte fast immer dem Belagerer in die Hände fallen.

Dies gilt auch für die Tuberkulose. Hat sie sich einmal in einem dafür empfänglichen Organismus festgesetzt und ihr Zerstörungswerk begonnen, dann gelingt es dem Körper nur äußerst schwer, der Invasion noch Herr zu werden.

Aus diesem Grunde ist die Frühdiagnose der Tuberkulose ein Problem von größter Bedeutung. Und da wir heute wissen, daß die meisten tuberkulösen Affektionen, auch diejenigen der Lungen, um so leichter zu heilen sind, je früher sie erkannt und zweckmäßig behandelt werden, so muß die klinische wie die experimentelle Forschung alles daran setzen, die Zahl der diagnostischen Hilfsmittel zu vermehren und ihre Zuverlässigkeit zu steigern. Diese Aufgabe wird aber namentlich dadurch

¹⁾ Vortrag, gehalten auf der Internationalen Tuberkulosekonferenz in Philadelphia am 26. September 1908. Uebersetzt von E. Oberndörffer.

erschwert, daß die Tuberkulose nur allzuoft jahrelang latent bleibt und den äußeren Eindruck vollkommener Gesundheit nicht beeinträchtigt. Der Arzt und der Patient selbst werden erst dann auf das Leiden aufmerksam, wenn Krankheitserscheinungen, oft schwerer Art, sich plötzlich zeigen, etwa im unmittelbaren Anschluß an eine Infektionskrankheit (Influenza, Masern, Pocken, Keuchhusten, Typhus, Mumps, Rheumatismus), oder sich im Gefolge einer Verdauungsstörung, einer chronischen Affektion wie Diabetes, Nieren- oder Herzleiden, Nervenkrankheiten (Epilepsie, Demenz), maligner Tumoren etc. allmählich schleichend entwickeln. Kein Anzeichen hat bis dahin die Bazilleninvasion in ihrem ersten Stadium verraten, und man muß zuweilen in der Erinnerung weit zurückgehen, um den Beginn der Erkrankung, wenigstens vermutungsweise, zu ermitteln.

v. Behring stellte auf der Naturforscherversammlung in Kassel 1903 die Behauptung auf, die Entwicklung der Tuberkulose beim Erwachsenen sei stets auf eine im Kindesalter erworbene, in weitaus den meisten Fällen durch den Genuß von Milch tuberkulöser Kühe verursachte Infektion zurückzuführen. Heute wissen wir, daß diese viel zu sehr verallgemeinernde Behauptung mit zahlreichen experimentellen und klinischen Beobachtungen im Widerspruch steht. Das gleiche gilt von der Ansicht Robert Kochs, der im strikten Gegensatz zu v. Behring die Rindertuberkelbazillen als unschädlich für den Menschen betrachtet. Die Aufsehen erregenden Mitteilungen der beiden großen Forscher haben Nachforschungen und Experimente in verschiedenen Ländern veranlaßt, und es konnte sicher bewiesen werden, daß der Mensch, insbesondere während der frühesten Kindheit, für die Rindertuberkulose empfänglich ist und namentlich durch den Verdauungstractus infiziert werden kann. Ferner ließ sich nachweisen, daß die Ansteckung in allen Lebensphasen möglich ist und daß bei der Verbreitung der Tuberkulose die direkte Uebertragung von Mensch zu Mensch — durch Verschlucken oder Einatmen der von den Kranken entleerten Bazillen — unstreitig die Hauptrolle spielt.

Andere Arbeiten aus jüngster Zeit haben gelehrt, daß Kranke mit latenten, nicht geheilten Herden gegen eine abermalige Infektion außerordentlich empfindlich, gewissermaßen anaphylaktisch, sind. Diese Anaphylaxie äußert sich entweder in einer prompten Tuberkulinreaktion oder in dem Auftreten schwerer Krankheitssymptome bei neuerlicher Ansteckung oder experimenteller Impfung. Bei solchen Individuen beobachtet man nun ein eigenartiges Phänomen, das von Robert Koch zuerst beim Meerschweinchen konstatiert wurde, in gleicher Weise aber auch beim Rind auftritt: wird ein bereits tuberkulöses Tier nochmals infiziert, so verläuft die Tuberkulose regelmäßig chronisch, niemals akut wie bei einer erstmaligen Impfung mit virulentem Material. Beim Menschen scheint das gleiche der Fall zu sein; mehrfache Reinfektionen steigern anscheinend die Widerstandskraft des Organismus, weil die Krankheit sich langsamer entwickelt. Allein diese Steigerung ist nur eine scheinbare. In der Tat bedeutet jede neue Infektion einen neuen Angriff auf den Bestand des Körpers an Schutzkräften, und diese werden — das zeigt der Tierversuch — um so sicherer überwunden, je stärker die Reinfektion ist und je häufiger sie sich wiederholt.

Dagegen ist es wohl sicher, daß die Träger vernarbter tuberkulöser Herde, die nicht auf Tuberkulin reagieren, eben durch ihre Heilung eine sehr bedeutende Resistenz gegen die neuerliche Infektion erlangt haben. Besonders oft beobachtet man nach Marfan diese zum mindesten relative Immunität bei Skrofulösen und bei geheilten Lupuskranken. Schon früher hatte Bazin gefunden, daß bei Leuten mit alter Skrofulose die Lungenphthise sich sehr langsam entwickelt. Andererseits ist bekannt, wie oft man bei der Sektion von Greisen und Verunglückten die Narben alter tuberkulöser Herde in Form von fibrösen oder verkalkten Knötchen antrifft; Brouardel fand sie in der Pariser Morgue bei einem Drittel aller Fälle. Dasselbe Ergebnis hatte die Enquête des Kaiserlichen Gesundheitsamtes in Berlin, die Statistiken von Orth, Grawitz, Birch-Hirschfeld und vielen anderen. Vermutlich war bei den meisten dieser Individuen die Infektion viele Jahre lang latent und wurde bei vielen von ihnen niemals auch nur vermutet;

indessen vollendeten sie ihren Lebensweg, und die zahlreichen Gefahren der Reinfektion, denen sie zweifellos ausgesetzt waren, blieben wirkungslos.

Das Experiment lehrt, daß diese relative Immunität in gewissen Fällen bei Tieren erzeugt werden kann. Wenn man jungen oder ausgewachsenen Rindern virulente Tuberkelbazillen einverleibt und die Tiere dann durch Isolierung vor der Gefahr der Reinfektion bewahrt, so reagieren sie einige Monate lang auf Tuberkulin, später aber nicht mehr, und wenn man nun, nachdem ersichtlich völlige Heilung eingetreten, sie aufs neue zu infizieren versucht, etwa durch Zusammenbringen mit tuberkulösen Tieren, durch Fütterung mit virulentem Material, ja selbst durch intravenöse Injektion von Rindertuberkelbazillen in einer Dosis, welche die Kontrolltiere in einigen Wochen tötet — so gelangt man nicht zum Ziel. Erst allmählich, innerhalb eines Jahres, wird diese Resistenz gegen natürliche und künstliche Ansteckung schwächer; bisweilen bleibt sie noch länger bestehen.

Wenn wir demnach zwar noch kein Recht haben, von einer wirklichen Immunität gegen Tuberkulose zu sprechen, so muß man doch, wie es scheint, zugeben, daß es möglich ist, bei Tieren und auch bei Menschen, die an einer gutartigen Form der Tuberkulose erkrankt sind, die Widerstandskraft dadurch zu steigern, daß man sie isoliert und bis zur Ausheilung ihrer ersten Attacke vor jeder Gelegenheit zu neuerlicher Infektion schützt. Daraus ergibt sich die strikte Notwendigkeit, die bakterielle Invasion wenn möglich schon in ihrem ersten, lymphatischen Stadium nachzuweisen, zumal nach den Untersuchungen Weichselbaums und seiner Schüler J. Bartel und Neumann sowie nach meinen eigenen, gemeinschaftlich mit C. Guérin angestellten Studien eine wirkliche Heilung anscheinend nur eintreten kann, so lange die Infektion auf das Lymphdrüsen-system beschränkt ist. Später, wenn andere Organe ergriffen sind, kann die Tuberkulose zwar in eine mehr oder weniger lange Periode der Latenz übergehen, aber nicht mehr ausheilen, sodaß sie nunmehr eine ständige Gefahr für den Organismus bildet.

Die außerordentliche Bedeutung der Frühdiagnose für die bereits Infizierten erhellt aus den vorstehenden Darlegungen; dazu kommen aber andere Gründe sozialer Art, die es geboten erscheinen lassen, möglichst frühzeitig die Kranken in der Allgemeinheit ausfindig zu machen. Denn die Gelegenheit zur Infektion muß auf das denkbar geringste Maß gebracht werden, und dazu genügt es nicht, die Kranken mit bazillenhaltigem Auswurf zu isolieren oder zu belehren. Wartet man mit ihrer Isolierung oder ihrer Erziehung zur Hygiene so lange, bis sie eine offene Tuberkulose haben, dann ist es viel zu spät: Familie, Atelier, Bureau, Werkstätte sind schon infiziert. Schwerer ist es, eine Feuersbrunst zu löschen, wenn ein ganzes Stadtviertel in Flammen steht, als wenn nur ein einziges Haus ergriffen ist. Noch leichter ist's, einen Funken zu ersticken, wenn man ihn entdeckt, bevor er den Brand entzündet!

Da der Nachweis von Tuberkelbazillen in den erkrankten Organen oder im Auswurf keineswegs als ein Frühsymptom der Tuberkulose gelten kann, standen uns bis in die jüngste Zeit nur die ebenso zahlreichen wie unsicheren Methoden der klinischen Untersuchung zu Gebote. Zwar besitzen einige von ihnen unstreitig einen hohen Wert und sollen stets mit Sorgfalt angewandt werden, jedoch mehr aus dem Grunde, weil sie die Lokaldiagnose der Tuberkulose ermöglichen, als etwa deshalb, weil sie uns über die Spezifität des Prozesses aufzuklären vermöchten. Es handelt sich da um Symptome von einer mehr oder minder hohen Wahrscheinlichkeit, die der geübte Kliniker freilich vortrefflich zu verwerten weiß; keines aber gibt uns die Gewißheit, die wir brauchen. Dennoch sind die Ergebnisse jener Methoden nicht gering zu achten; sie bestehen in einem Material von Tatsachen — freilich nicht von Beweisen —, welche zur genauen Bestimmung des Ortes, der Ausdehnung und der Schwere des Krankheitsprozesses geeigneter sind als diese Beweise selber. Es ist daher notwendig, ständig an dem Ausbau der klinischen Methoden weiter zu arbeiten.

Unter den Symptomen, nach denen mit größter Sorgfalt

geforscht werden muß, stehen oben an die Labilität der Körpertemperatur und die Asymmetrie der Inspiration (Granchersches Phänomen).

Verschiedenheiten der Temperatur bei leichter Anstrengung und im Ruhezustand bei sonst fieberfreien Personen lassen auf funktionelle Ernährungsstörungen schließen, denen meistens beginnende Tuberkulose zugrunde liegt. Vor allem hat Penzoldt, ferner Daremberg, Chuquet, Ott, Holmsen, Landouzy, Barbier das Verdienst, auf die Bedeutung dieser Erscheinung hingewiesen zu haben. Im allgemeinen zeigt sich die Labilität des thermischen Gleichgewichts bei den Tuberkulösen vor jeder anderen Manifestation der Krankheit. Ein Spaziergang von einer Stunde genügt, um eine Temperatursteigerung von 4—5 Zehntelgraden hervorzurufen; mehrere 24 stündige Beobachtungsreihen mit häufigen, bei Tag und nachts angestellten Messungen können eine Vermutungsdiagnose ermöglichen.

Granchers Methode der verfeinerten Auskultation läßt die Lungentuberkulose in ihren ersten Anfängen erkennen. Das Verfahren besteht darin, daß man, anstatt alle wahrnehmbaren Schallerscheinungen: Inspiration, Expiration, Knacken etc. zu analysieren, einzig und allein die Inspiration auskultiert und das Inspirium der einen Seite, oberhalb und unterhalb des Schlüsselbeins, mit demjenigen der andern Seite vergleicht. Alles übrige wird vernachlässigt. Die Inspiration muß beiderseits als ein Vesiculäratmen von genau gleicher Stärke und von demselben weichen, schlüpfenden Charakter zu hören sein. Ergibt sich eine merkliche Differenz, ist das Geräusch auf einer Seite schwächer, rauher oder sakadiert, dann ist die betreffende Stelle krankhaft verändert. Freilich darf man sich nicht darüber täuschen, daß dieses Symptom erst zu spät in die Erscheinung tritt. Gewiß gibt es uns wertvolle Fingerzeige zur Entdeckung der Lungentuberkulose in ihren ersten Anfängen, allein nicht so frühzeitig, daß wir den Kranken vor jeder Möglichkeit einer neuen Ansteckung im Anfangsstadium der Infektion bewahren könnten.

In noch höherem Maße trifft dieser Vorwurf die Probe der sogenannten prä-tuberkulösen Albuminurie (Teissier), der Albumosurie (Ott) sowie die Vesikatorenpoke von Rogé und Josué, welche auf dem fast vollständigen Fehlen der Eosinophilen und auf der Anwesenheit sogenannter „hydropischer“ Zellen mit unverhältnismäßig großem Kern im Blaseninhalt bei Tuberkulösen beruht. Das gleiche gilt auch bezüglich der von Robin und Binet angegebenen Methode der Bestimmung des Gaswechsels (Atmungsschemismus). Die Vermehrung der O-Absorption der Gewebe, die Erhöhung des O-Verbrauches und der CO₂-Ausscheidung sind nur bei Patienten mit bereits vorgeschrittener Erkrankung der Brustorgane nachweisbar. Außerdem ist die Handhabung der Methode schwierig und die Deutung ihrer Resultate noch schwieriger.

Die Ehrlichsche Diazoreaktion fällt nur bei rapide verlaufender Tuberkulose und in den vorgeschrittenen Stadien der chronischen Formen positiv aus. Sie hat also für die Frühdiagnose keinen Wert, zumal sie auch bei anderen Krankheiten, die nichts mit Tuberkulose zu tun haben, häufig beobachtet wird. Die Reaktion ist weder konstant noch spezifisch.

Die Methoden zur Untersuchung des Thorax: Pneumographie (Hirtz und Brouardel), Radioskopie und Radiographie, sind zwar für die Ortsbestimmung tuberkulöser Herde von größter Bedeutung, zeigen jedoch nur Prozesse älteren Datums oder von solcher Ausdehnung, daß ein rasches Eingreifen (Isolierung) nicht mehr viel Erfolg verspricht. Gleichwohl ist die Radioskopie für die Diagnose der Bronchialdrüsenkrankheiten der Spitzeninduration, der Pleuraergüsse so wertvoll, daß man niemals auf die Informationen, die sie liefern kann, verzichten darf. In den Händen geübter Untersucher wie Bouchard, Béclère, Rosenfeld, Rumpf, Levy-Dorn, Williams ist die Methode zu einer derartigen Vollkommenheit gediehen, daß sie als ein relativ früh anwendbares diagnostisches Hilfsmittel für viele zweifelhafte oder nur verdächtige Fälle zu betrachten ist. Leider versagt sie, gleich der Grancherschen Auskultation, wenn es gilt, die Natur

einer beginnenden Knochen-, Gelenk- oder Drüsenaffektion zu bestimmen. Auch ist die Radioskopie ebensowenig wie eines der vorher erwähnten Verfahren imstande, eine latente Infektion des Organismus aufzudecken oder uns z. B. über die Differentialdiagnose eines Poncetschen tuberkulösen Rheumatismus Aufschluß zu geben. Die klinische Praxis braucht daher Methoden von größerer Exaktheit und Spezifität — Methoden, wie sie allein aus dem Studium der Biologie des Bacillus und der Reaktionen der Körperzellen auf diesen Mikroorganismus hervorgehen können. Die bakteriologischen Forschungen der jüngsten Zeit haben uns mehrere solche Verfahren beschert, darunter einige von solcher Empfindlichkeit und Schärfe, so einfach in der Anwendung und dabei so ungefährlich, daß eine weitere Vervollkommenung kaum zu erwarten ist.

Unter diesen aus dem Laboratorium stammenden Methoden ist eine Gruppe von „Laboratoriumsmethoden“ im wörtlichen Sinn: die Sero- und Cytodiagnostik, die Bakterioskopie, die Bordet-Gengousche Reaktion, die Aktivierung des Kobragiftes, der Tierversuch; eine zweite Gruppe basiert auf den Reaktionen des kranken oder suspekten Organismus gegenüber dem Tuberkulin oder dem Bacillus selbst (Opsonin), und diese sind echte klinische Methoden.

Die Bakterioskopie bezweckt den direkten Nachweis der Tuberkelbazillen in den Körperflüssigkeiten oder im Blut. Sie ist lediglich als eine Methode für Ausnahmefälle anzusehen, denn selbst bei serofibrinösen Pleuraexsudaten ermöglicht sie kaum in 2% der Fälle das Auffinden von Bazillen (Netter). Für die Blutuntersuchung erweist sie sich durchweg als derart unzuverlässig, daß ihre Anwendung keinen Wert hat. — Bei dem ingeniosen Verfahren der indirekten Bakterioskopie, durch Jousset unter dem Namen Inoskopie bekannt geworden, wird das Fibrin künstlich verdaut oder durch verschiedene Manipulationen (Anwendung von Natronlauge nach Bezançon, Griffon und Philibert, von Blutegelextrakt nach Lesieur) ungerinnbar gemacht und hierauf das Blut zentrifugiert. Diese Methode ist aber an sich zu delikat und im Hinblick auf das gleichzeitige Vorkommen von anderen säurefesten Bazillen mit zu viel Fehlerquellen behaftet, als daß man ihre Ergebnisse am Krankenbett mit genügender Sicherheit verwerten könnte. Ebenso steht es mit der Bakterioskopie nach vorhergehender Auflösung der Erythrocyten (Alkohohlämolyse nach Loeper und Louste, Hydrohämolyse nach Nattan-Larrier und Bergeron). Im Anfangsstadium der Tuberkulose sind die Bazillen im Blut und in den serösen Exsudaten stets so spärlich, daß keine Aussicht besteht, sie aufzufinden.

Dagegen kann der Tierversuch in manchen Fällen mit Vorteil verwendet werden, nur daß man dabei allzu lange, mindestens sechs bis acht Wochen, auf die Entscheidung warten muß. Er ist immer noch unser verlässlichstes Mittel, um den tuberkulösen Ursprung von Eiter, Cerebrospinalflüssigkeit, Urin, Peritoneal-, Pleura-, Perikardial- oder Gelenkexsudat sicherzustellen. In letzter Zeit hat Nattan-Larrier einen ungemein eleganten Kunstgriff angegeben, der die Technik des Verfahrens erheblich vereinfacht und die Wartezeit abkürzt. Das zu untersuchende Material wird einem säugenden Meeresschweinchen an der Basis der Milchdrüse eingepflegt. Sind virulente Bazillen vorhanden, so vermehren sie sich in der Mamma mit großer Schnelligkeit und sind bereits vom fünften, spätestens vom zehnten Tage ab in einem ausgedrückten Milchtropfen massenhaft zu finden. Die Methode eignet sich ausgezeichnet für die Feststellung der Natur von serösen Exsudaten oder Abszesseiter, ist aber leider unbrauchbar zur Frühdiagnose der Drüsen- oder Lungentuberkulose. Unseren dringendsten Bedürfnissen entspricht sie also nicht.

Kurz nachdem F. Widals seine wichtigen klinischen und experimentellen Untersuchungen über die Agglutination des Typhusbacillus durch das Serum Typhuskranker publiziert hatte, studierten S. Arloing und J. Courmont diese Agglutinationsreaktion bei Tuberkulösen unter Anwendung auf den Tuberkelbacillus. Es gelang diesen Forschern zunächst, eine Schwierigkeit zu überwinden, die darin liegt, daß der Tuberkelbacillus auf künstlichen Nährböden stets als unbeweg-

liches Stäbchen und in dichten, schwer emulgierbaren Haufen wächst: sie züchteten einen Stamm, der homogene, leicht getriebte, zur Agglutination geeignete Kulturen liefert. Mit diesem in seiner Virulenz erheblich veränderten Stamm läßt sich feststellen, daß seröse Flüssigkeit oder Serum von Tuberkulösen häufig agglutinierende Stoffe enthält; sie sind in etwa 75 % der Fälle zu finden. Gewöhnlich fehlen sie in schweren Fällen, z. B. bei Cavernenbildung, bei Miliartuberkulose, eitriger Pleuritis oder Peritonitis; bei widerstandsfähigen Individuen scheinen sie reichlicher zu sein. Die Serumreaktion hätte demnach den Vorzug, dort ein positives Resultat zu geben, wo geringfügige oder klinisch garnicht vermutete Veränderungen vorliegen, d. h. gerade in den Fällen, wo uns die vorher erwähnten diagnostischen Methoden im Stich lassen.

Seit der ersten Mitteilung S. Arloings über dieses interessante Verfahren sind zehn Jahre vergangen. Zuerst wurde sein Wert lebhaft bestritten, namentlich in Deutschland; heute wird ihm eine wirkliche Bedeutung zuerkannt. Allerdings hat die Methode keine allgemeine Verbreitung gefunden, aus verschiedenen Gründen, vor allem deshalb, weil sie technisch kompliziert und die Deutung der Befunde häufig sehr schwierig ist. Auch stellte sich heraus, daß die Reaktion bisweilen zu Irrtümern Anlaß gibt, weil sie durch manche Krankheiten, z. B. Typhus, und durch verschiedene Medikamente (Hg- und Kakodylsalze, Eukalyptol, Guajakol, Kreosot) beeinflusst wird. Bei chirurgischer Tuberkulose und bei jungen Kindern fällt sie häufig negativ aus. Am meisten steht ihrer allgemeinen Anwendung im Wege, daß sie den ausschließlichen Gebrauch eines besonderen Bazillentypus erfordert, dessen biologische Eigenschaften durch die homogene Kultur tiefgreifende Veränderungen erfahren haben.

Die Cytodiagnostik (Widal und Ravaut) muß sich noch schwerwiegendere Einwände gefallen lassen. Diese Methode, die auf der Bestimmung der in Exsudaten enthaltenen Zellformen beruht, ist nur dann von Nutzen, wenn die Natur einer Pleuritis, eines Perikardial-, Peritoneal- oder Gelenkexsudates, einer Hydrocelen- oder Cerebrospinalflüssigkeit (bei Meningitis mit Verdacht auf Tuberkulose) festgestellt werden soll. In diesen Spezialfällen allerdings bietet sie dem Kliniker ein sehr einfaches und elegantes Hilfsmittel zur Aufklärung. Das Verfahren ist folgendes: Die durch Punktion gewonnene Flüssigkeit wird, eventuell nach vorheriger Defibrinierung, zentrifugiert, der Rückstand auf dem Objektträger ausgestrichen und an der Luft oder im Brutschrank getrocknet. Die Fixierung geschieht mittels Alkohol-Aether aa; zur Färbung verwendet man Hämatoxylin-Eosin, Unnas polychromes Methylenblau oder Ehrlichsches Triacid. Derart hergestellte Präparate zeigen, wenn ein tuberkulöses Exsudat vorliegt, Lymphocyten in reichlicher Menge, während die Polynukleären fehlen oder nur spärlich vorhanden sind. Dagegen findet man, wo es sich nicht um Tuberkulose handelt, ganz oder beinahe ausschließlich Polynukleäre. Aus dem Ueberwiegen der Lymphocyten läßt sich der tuberkulöse Ursprung eines Exsudates erschließen. Die Methode kommt jedoch, so elegant und zuverlässig sie auch sein kann, als Hilfsmittel zur Frühdiagnose nicht in Betracht.

Viel größer ist die wissenschaftliche Exaktheit derjenigen Reaktionen, welche den Nachweis von Antikörpern oder sonstigen, ausschließlich bei frischer tuberkulöser Infektion im Blute kreisenden Stoffen zum Prinzip haben. Gegenwärtig sind zwei derartige Reaktionen bekannt. Die eine stammt von Bordet-Gengou und basiert auf dem Phänomen der Komplementablenkung. Die zweite habe ich erst kürzlich angegeben; sie beruht auf der Aktivierung des Cobragiftes durch das Serum Tuberkulöser und auf der in vitro erfolgenden Bindung einer lipoiden Substanz (analog oder identisch mit dem Lecithin jenes Serums) durch das Tuberkulin bzw. den Tuberkelbacillus.

Die Bordet-Gengou'sche Reaktion wird folgendermaßen ausgeführt: Man verschafft sich ein auf Kaninchen-Erythrocyten hämolytisch wirkendes Ziegen- oder Hammelserum, ferner gewaschene und durch mehrfaches Zentrifugieren mit physiologischer NaCl-Lösung völlig von Serum gereinigte Kaninchenblutkörperchen. Dann beschickt man einen Satz enger Reagenz-

röhrchen mit dem Serum des Tuberkuloseverdächtigen in verschiedenen Mengen und fügt dazu eine bestimmte Quantität einer möglichst homogenen Emulsion von Tuberkelbazillen aus einer frischen Kartoffelkultur. Weiter bringt man in jedes Röhrchen dasselbe, stets sehr geringe Quantum (höchstens 0,2 ccm) frischen Meerschweinchenserums, welches das Alexin oder Komplement enthält, und läßt nun das Gemisch unter zeitweiligem Umschütteln zwei Stunden im Brutofen stehen. Zuletzt kommt in jedes Röhrchen ein Tropfen einer 5 %igen Aufschwemmung gewaschener Kaninchenblutkörperchen und 0,2 ccm des für Kaninchenblutkörperchen hämolytischen, vorher durch halbstündiges Erhitzen auf 58° inaktivierten Ziegen- bzw. Hammelserums. Enthält das Serum des Tuberkuloseverdächtigen Antikörper, so binden diese das Alexin (Komplement) des frischen Meerschweinchenserums an die Tuberkelbazillen; durch diese Komplementablenkung verliert das inaktivierte hämolytische Serum seine Fähigkeit, die Kaninchenblutkörperchen zu lösen. Sind dagegen keine Antikörper im Serum des Patienten, so bewirkt es auch keine Ablenkung des im Meerschweinchenserum enthaltenen Komplements auf die Tuberkelbazillen; das frei bleibende Komplement aktiviert das für Kaninchenblutkörperchen hämolytische Serum, und in wenigen Augenblicken tritt die Hämolyse ein.

Man versteht sogleich, daß diese Reaktion nur dann ein Ergebnis liefern kann, wenn das benutzte Serum aus einem Organismus stammt, der sich gegen eine frische Tuberkuloseinfektion durch Bildung von Antikörpern kräftig zur Wehr setzt. Unter diesem Gesichtspunkt betrachtet, ist die Methode ungemein interessant, denn sie offenbart den aktiven Widerstand des Körpers gegen den Infektionserreger. Leider ist an ihr auszusetzen, daß sie in der Handhabung zu kompliziert und für die Mehrzahl der Aerzte nicht zugänglich ist, weil sie eine besondere technische Gewandtheit und großen Zeitaufwand erfordert. Und was noch mehr ins Gewicht fällt: sie gibt völlig negative Resultate bei Patienten mit besonders schwerer oder rasch fortschreitender Infektion. Sie dürfte daher für die Prognose größeren Wert haben als für die Bestätigung einer zweifelhaften Diagnose.

Die Reaktion der Cobragiftaktivierung kennen wir erst seit so kurzer Zeit, daß ein Urteil über ihre praktische Bedeutung noch nicht möglich ist. Immerhin darf man annehmen, daß die Reaktion — mag sie auch, gleich der vorigen, dazu verurteilt sein, eine Laboratoriumsmethode zu bleiben — wenigstens für die Erforschung der Tuberkuloseimmunität schätzbare Dienste leisten wird. Sie beruht auf folgendem Prinzip:

Gewisse Sera besitzen auch nach ihrer Inaktivierung durch halbstündiges Erhitzen auf 58° noch die Eigenschaft, dem Cobragift die Fähigkeit der Hämolyse gegenüber den (vorher gewaschenen und vom Serum befreiten) Blutkörperchen verschiedener Tierarten zu verleihen, während diese Blutkörperchen durch das Gift allein nicht aufgelöst werden. Diese giftaktivierende Wirkung der Sera ist, wie wir durch die Untersuchungen der Ehrlichschen Schule (P. Kyes, H. Sachs) wissen, an das Lecithin bzw. dem Lecithin analoge lipide Substanzen gebunden. Das Lecithin kann sich überdies mit dem Gift zu einem in Wasser löslichen, in Aether unlöslichen Lecithid verbinden, das an sich hämolytisch wirkt.

Nun habe ich in Gemeinschaft mit meinen Schülern L. Massol, C. Guérin, M. Breton gefunden, daß das Serum solcher Spezies, die spontan an Tuberkulose erkranken oder leicht zu infizieren sind (Mensch, Rind, Schwein), niemals dem Cobragift hämolytische Eigenschaften zu verleihen vermag, wenn dieses Serum von absolut tuberkulosefreien Individuen herrührt. Stammt es dagegen aus einem tuberkulösen Organismus — vorausgesetzt, daß weder Fieber noch Kachexie vorhanden ist —, so aktiviert das Serum regelmäßig das Cobragift und macht es hämolytisch. Umgekehrt wirkt Pferde-, Hunde-, Ratten-, Ziegen-, Hammel- und Kaninchen Serum stets aktivierend, und es ist bemerkenswert, daß gerade diese Spezies für die Infektion mit Tuberkulose — für die natürliche Ansteckung ebenso wie für die experimentelle Impfung — am wenigsten empfänglich sind.

Andererseits habe ich¹⁾ nachgewiesen, daß eine Emulsion von Tuberkelbazillen aus einer frischen Kultur und ebenso das Tuberkulin (hergestellt durch Ausfällen von Glycerinbouillonkulturen mittels Alkohol in der Kälte) jene giftaktivierende Substanz des Serums vom tuberkulösen Menschen, Rind oder Schwein gierig an

1) Compt. rend. de l'Acad. des Sciences 1908, 30. März und 23. Mai.

sich reißt. Diese Fixation ist nachweisbar, wenn man Tuberkelbazillen bzw. Tuberkulin mit dem giftaktivierenden Serum zusammenbringt und das Gemisch zwei Stunden im Brutschrank bei 37° stehen läßt. Fügt man dann gewaschene Blutkörperchen und eine Spur Cobragift (0,5 ccm einer Solution von 1:5000 physiologischer NaCl-Lösung) hinzu, so bleibt die Hämolyse aus, während sie in einem Gemisch von aktivem Serum, Blutkörperchen und Gift innerhalb einiger Minuten eintritt, wenn das Serum nicht vorher mit Tuberkelbazillen oder Tuberkulin in Kontakt gewesen war.

In meinen Versuchen zeigte das Serum von neugeborenen, gesunden Kälbern oder Schweinen niemals die Fähigkeit der Giftaktivierung. Auch bei tuberkulösen Individuen derselben Spezies offenbart sich das Vermögen der Aktivierung nur im Beginn der Erkrankung bzw. so lange, als dieselbe noch keine allzu deutlichen organischen Störungen bewirkt hat. Niemals sieht man die Aktivierung bei Fieber und bei kachektischen Zuständen. Durch intravenöse Einspritzung von Tuberkelbazillen oder durch zweimalige intravenöse Injektion von Tuberkulin innerhalb vier bis fünf Tagen läßt sich die genannte Fähigkeit bei gesunden Tieren künstlich hervorrufen.

Diese Tatsachen sind sehr lehrreich. Sie führen zu der Auffassung, daß die im Serum der Tuberkulösen enthaltenen giftaktivierenden Substanzen (Lecithin bzw. gleichartige Lipide) im Kampf des Organismus gegen die Krankheit eine bedeutende Rolle spielen. Ihr frühzeitiges Auftreten zeigt an, daß eine Infektion stattgefunden hat; waren sie vorhanden, so fällt ihr Verschwinden entweder mit einer Fieberperiode oder mit einer Verschlimmerung der Krankheitserscheinungen zusammen. Die nächste Zeit wird uns zweifellos Gewißheit darüber bringen, welche Beziehungen zwischen diesen Substanzen und der Entwicklung der Tuberkulose bestehen. Jedenfalls verlohnt es sich, sie eingehender zu studieren.

Wir dürfen uns nicht verhehlen, daß die bis jetzt besprochenen Methoden sich für die Anwendung am Krankenbett wenig eignen. Ihre schwierige Technik und ihre mehr theoretische als praktische Bedeutung werden den Kliniker stets bestimmen, sie zu vernachlässigen. Er fordert mit Recht einfachere Methoden und hält die absolute Präzision der Diagnose für weniger wichtig als eine rasche Aufklärung über die wahrscheinliche Natur eines verdächtigen Krankheitsprozesses. Diesem Gedankengang entspricht der von E. A. Wright vor vier Jahren gemachte Vorschlag, den opsonischen Index des Blutes der Tuberkuloseverdächtigen durch Vergleich mit demjenigen des Blutes vom Gesunden zu bestimmen. Schon vorher hatte Wright nachgewiesen, daß bei Tuberkulösen die polynukleären Leukocyten *ceteris paribus* viel weniger Tuberkelbazillen in sich aufnehmen als die Leukocyten gesunder Menschen. Um die phagocytaire Fähigkeit der Leukocyten *in vitro* zu messen, bedient man sich folgender Technik:¹⁾

Man nimmt von der gesunden Kontrollperson und von dem Tuberkuloseverdächtigen gleichzeitig etwa 1 ccm Blut und trennt alsbald das Serum ab, entweder durch Zentrifugieren oder indem man den Blutkuchen sich langsam absetzen läßt. Andererseits fängt man einige Tropfen Blut vom Gesunden in 2 ccm physiologischer NaCl-Lösung auf, welche 0,5% Natrium citricum enthält. Nach mehrmaligem Waschen und Zentrifugieren isoliert man die vom Serum sorgfältig befreiten Leukocyten mittels Abpipettierens der Flüssigkeit und bringt erstere sogleich mit einer sehr verdünnten Emulsion von Tuberkelbazillen aus einer frischen Kultur und mit der gleichen Menge Serum des Tuberkuloseverdächtigen zusammen. Das Gemisch kommt auf 20 Minuten in einen Brutschrank von 37° und wird dann so gleichmäßig als möglich auf dem Objektträger ausgestrichen. Die Präparate werden der üblichen Ziehlschen Doppelfärbung mit Karbolfuchsin und Methylenblau unterworfen. Dann stellt man identische Kontrollpräparate her, bei welchen dem Leukocyten-Bazillengemisch das Serum des Gesunden statt demjenigen vom Tuberkuloseverdächtigen zugesetzt wird, und bestimmt nun in den beiden Serien von Präparaten die mittlere Zahl der Bazillen, welche sich in 100 Leukocyten eingeschlossen finden. Die Relation zwischen der Zahl der phagocytierten Bazillen und derjenigen der Leukocyten in den beiden Gruppen ist der opsonische Index.

Bei Tuberkulösen ist der Index gewöhnlich niedriger als 0,9,

¹⁾ Vgl. den Aufsatz von Strubell, Deutsche medizinische Wochenschrift No. 19, S. 812. D. Red.

beim Gesunden dagegen schwankt er zwischen 0,8 und 1,2. Die Verschiedenheiten, die er bei dem gleichen Individuum darbietet, geben ein getreues Bild von dem Zustand des Kranken, indem der Index mit der Erhöhung der Widerstandskraft gegenüber der Infektion ansteigt, während er bei sinkender Resistenz herabgeht und dauernd niedrig bleibt.

Diese bei vielen Klinikern beliebte Methode ist besonders wichtig für die Beurteilung der Wirkung von Medikamenten oder Anstaltskuren. Doch ist ihre Handhabung zu kompliziert und die Deutung der Befunde oftmals zu schwierig, als daß man hoffen dürfte, sie mit Vorteil zur Stellung einer Frühdiagnose verwenden zu können. Man greift daher gewöhnlich lieber zu der viel zuverlässigeren und wirklich spezifischen Reaktion auf das von Koch vor 18 Jahren in die Wissenschaft und Praxis eingeführte Tuberkulin.

Wir verstehen heute unter dem Namen Tuberkulin nicht mehr ausschließlich das ursprüngliche Kochsche Präparat, d. h. den Glycerinextrakt der durch feuchte Hitze sterilisierten, filtrierten und auf $\frac{1}{10}$ ihres Volumens eingedampften Bouillonkulturen, sondern gleichzeitig eine Menge analoger Substanzen, die teils von Koch selbst, teils von andern Forschern auf verschiedenen Wegen aus diesen Kulturen dargestellt worden sind. Die Nomenklatur dieser Tuberkuline ist sehr kompliziert. Nächste dem ursprünglichen Tuberkulin, der Kochschen Lymphe, sind am genauesten erforscht das TA, TO, TR, das Tuberkulocidin (Klebs) das Oxytuberkulin (Hirschfelder), die Tuberkuline von Denys, Weyl, Vesely, Schweinitz und Dorset, Beranek. Bei all diesen Tuberkulinen ist der wirksame Bestandteil ungefähr der gleiche: eine chemisch nicht definierte eiweißartige Substanz, die man aus der ungereinigten Lymphe durch wiederholtes Ausfällen und Waschen mit 60% igem Alkohol ohne Schwierigkeit rein darstellen kann. Ich habe sie in wirksamster Form erhalten durch Einengen der Kulturen im Vakuum (an Stelle der Sterilisation durch Hitze), Filtrieren durch mehrere Lagen starken Papiers und Behandeln mit 60% igem Alkohol in fünffacher Menge. Der so gewonnene trockene Extrakt wird durch Dialyse gereinigt, wodurch man die Salze und Peptone entfernt; das stark wasserlösliche Endprodukt übertrifft an Giftigkeit die erste Alkohol-fällung mindestens um das Zehnfache und das ungereinigte Tuberkulin um das Hundertfache. Die Giftwirkung wird durch intracerebrale Impfung eines gesunden Meerschweinchens ermittelt. Im allgemeinen genügen 0,8 mg dieses gereinigten Tuberkulins, um ein gesundes Meerschweinchen von 500 g zu töten, während von der ersten Fällung 8 mg hierzu nötig sind.

v. Bergmann gebührt das Verdienst, zuerst das Kochsche Tuberkulin als Diagnosticum angewandt zu haben, und zwar bei einer Geschwulst der Wange, deren tuberkulöse Natur nur vermutet werden konnte (1890). Schon vorher aber hatte Koch festgestellt, daß die Spezifität des Tuberkulins in zwei sehr charakteristischen Symptomen zum Ausdruck kommt; dies sind die fieberhafte Allgemeinreaktion und die Lokalreaktion tuberkulöser Herde. Injiziert man tuberkulösen Individuen 1 cg Alttuberkulin, so treten die genannten Erscheinungen mit solcher Heftigkeit auf, daß sie ausgesprochen gefährlich werden können: sie bewirken eine Mobilisierung der Bazillen, woraus bisweilen eine generalisierte Tuberkulose oder ein Wiederauf-flammen alter, fast vernarbter Herde resultiert. Diese gefährlichen Wirkungen des Tuberkulins sind von vielen Klinikern beobachtet und beschrieben worden und haben lange die Verwendung des Mittels für die Diagnose suspekter Prozesse beim Menschen hintangehalten. Heute wissen wir, daß Vorsicht bei der Anwendung genügt, um jeden Zwischenfall zu vermeiden. Aus den Arbeiten von Krause, Turban, Spengler, Beck, Rumpf, L. Guinard geht hervor, daß die Injektion abgemessener, bis zum Eintritt einer schwachen, aber deutlichen Reaktion allmählich steigender Dosen unschädlich ist, selbst bei Kindern, vielleicht in erster Linie bei diesen. Man beginnt mit 0,5 mg Alttuberkulin beim Erwachsenen, mit 0,1 mg beim Kind. Erfolgt keine Reaktion, so injiziert man nach drei Tagen — nie früher — nochmals die gleiche Menge. Tritt noch immer keine Reaktion ein, so wartet man drei Tage und injiziert dann 2 oder 5 mg. Bleibt nach diesem dritten

Versuch die Temperatursteigerung aus, so darf man annehmen, daß keine Tuberkulose vorliegt.

Daß in einigen sehr seltenen Fällen nicht-tuberkulöse Individuen bisweilen auf Tuberkulin reagieren, berechtigt noch nicht dazu, die Spezifität der Reaktion zu leugnen. Es ist unbestreitbar, daß jene Substanz auch bei Einspritzung einer schwachen Dosis bei manchen Krankheiten (Typhus, Lepra, Aktinomykose, Scharlach, Syphilis) eine Temperatursteigerung hervorruft. Diese Tatsache schmälert aber nicht den Wert des Tuberkulins, das unbedingt unser bestes Reagens für die Entdeckung latenter Tuberkulose darstellt. Keine klinische und keine Laboratoriumsmethode verhelfen uns zu einer exakteren oder schnelleren Diagnose. Der einzige Nachteil, den man dem Tuberkulin nachsagen kann — und auch dieser ist, nach den obigen Ausführungen, stark übertrieben worden —, besteht darin, daß es bisweilen eine unwillkommene Wirkung auf den Organismus ausübt, indem es alte, unvollständig geheilte Herde wieder aufflackern läßt.

Diese Besorgnis ist jedoch grundlos geworden, seitdem es gelungen ist, anstatt der fieberhaften Allgemeinreaktion lokale Reaktionen ohne Fieber hervorzurufen, dank den Methoden der kutanen Impfung und der conjunctivalen Instillation (v. Pirquet, Wolff-Eisner, Calmette), die ich zum Schluß besprechen will.

Im Mai 1907 machte v. Pirquet (Wien) in der Berliner medizinischen Gesellschaft die Mitteilung, daß ein Tropfen Tuberkulin, auf die leicht skarifizierte Haut eines mit Skrofulose oder einer anderen Form von Tuberkulose behafteten Kindes gebracht, genügt, um nach einigen Tagen an dieser Stelle eine mehr oder weniger erhabene, von einem bläulich-roten Hof umgebene Papel hervorzubringen. Beim Gesunden geschieht nichts dergleichen, höchstens sieht man eine leichte, vorübergehende Rötung der Haut ohne Infiltration. Diese Kutanreaktion zeigt sich schon nach 48 Stunden; die Papel bleibt fünf bis acht Tage lang sichtbar und nimmt oft an Höhe oder Umfang noch zu, dann trocknet sie ein und verschwindet allmählich. Es bleibt nur eine Pigmentierung zurück, die bisweilen wochenlang persistiert. Kinder sind gegen die Reaktion besonders empfindlich; bei ihnen zeigt sie stets eine tuberkulöse Affektion an. Sie ist positiv bei 87 % der Kinder mit klinisch nachgewiesener Tuberkulose und bei 20 % derjenigen, die jegliche Anzeichen von Tuberkulose vermissen lassen. Beim Erwachsenen ist die Probe nicht minder zuverlässig, allein die Dicke der Epidermis erschwert die Beobachtung und die Deutung des Ergebnisses. Man bevorzugt daher im allgemeinen die conjunctivale Instillation, die Wolff-Eisner und ich im Mai-Juni 1907 in die klinische Praxis eingeführt haben.

Ich habe unter dem Namen Oculoreaktion oder Ophthalmodiagnostik jenes überaus einfache und ungefährliche Verfahren angegeben, mittels dessen man sich fast mit absoluter Sicherheit in weniger als 48 Stunden über das Bestehen oder Nichtbestehen einer tuberkulösen Affektion Klarheit verschaffen kann.

Träufelt man in die Lidspalte eines Auges einen Tropfen 1 % iger oder sogar $\frac{1}{2}$ % iger Tuberkulinlösung, so sieht man, wenn der Tuberkuloseverdächtige einen nicht geheilten tuberkulösen Herd im Körper beherbergt, schon nach sechs Stunden an der Karunkel eine sehr charakteristische Rötung von der Farbe der Weinhefe, mit oder ohne gleichzeitiges Auftreten einer leichten Conjunctivitis und einer spärlichen Absonderung von serofibrinöser Flüssigkeit mit zahlreichen Lymphocyten. Die Rötung bleibt 24–48 Stunden, bisweilen mehrere Tage bestehen, dann verschwindet sie langsam, und alles kehrt zur Norm zurück, ohne daß eine Temperatursteigerung oder eine Störung des Sehvermögens bzw. des Allgemeinbefindens aufgetreten wäre.

Niemals beobachtet man einen ähnlichen Vorgang bei tuberkulosefreien Personen, ausgenommen Typhusranke in einigen Fällen; doch ist hier die Reaktion von einer besonderen Beschaffenheit, mit geringerer Rötung einhergehend und flüchtiger, sodaß eine Verwechslung kaum möglich ist. Individuen mit tuberkulösen Affektionen, die eben in der Entwicklung begriffen sind, zeigen eine außerordentliche Empfindlichkeit gegen die oculare Tuberkulineinträufelung, um so mehr, je lebhafter die Schutzkräfte des Organismus tätig sind. Ferner ist die Conjunctivalreaktion sehr intensiv bei kräftigen und wider-

standsfähigen Patienten, während sie bei alten Tuberkulösen und bei Kachektischen schwach und verzögert eintritt oder ganz ausbleibt. Ihre Verschiedenheiten gewähren somit die Möglichkeit, die Diagnose mit Bestimmtheit und zugleich die Prognose mit Wahrscheinlichkeit zu stellen. Die Conjunctivalreaktion ist gleich der Kutanreaktion meist negativ bei alter, offenbar geheimer Tuberkulose; bei klinisch nachgewiesener Tuberkulose ist sie in wenigstens 93 % der Fälle positiv. Außerdem zeigt sie, daß außerhalb des Krankenhauses 10–15 % der für völlig gesund geltenden Menschen in der Tat eine latente Tuberkulose beherbergen. Eine schon recht beträchtliche Zahl von Autopsien bezeugt die Exaktheit der Resultate, sodaß man im allgemeinen sagen kann: Jeder Mensch, bei dem die Reaktion deutlich positiv ausfällt, ist tuberkulös.

Umgekehrt ermächtigt der negative Ausfall nicht dazu, die Tuberkulose auszuschließen. Bei lang bestehenden Affektionen, bei Kachektischen, bei Patienten mit rapide verlaufender Tuberkulose, bei welchen andere klinische Erscheinungen (Meningitis, Peritonitis, Miliartuberkulose) die Diagnose zweifellos machen, versagt die conjunctivale Instillation ebenso wie sogar die subkutane Inoculation. In solchen Fällen ist nichts vom Tuberkulin zu erwarten, gleichviel in welcher Form man es anwendet. Hat man es aber mit einem lediglich Tuberkuloseverdächtigen zu tun, so ist es, wenn wirklich Tuberkulose vorliegt, durchaus ungewöhnlich, daß eine zwei- bis dreimalige Instillation, mit je acht Tagen Zwischenpause, negativ ausfällt.

Die Methode ist völlig ungefährlich. In einigen Ausnahmefällen hat man die Reaktion für mehr oder weniger schwere, in ihrem Gefolge aufgetretene Augenerkrankungen verantwortlich gemacht. Doch sind seit mehr als einem Jahr in allen Ländern so zahlreiche Menschen der ophthalmodiagnostischen Probe unterworfen worden, daß es wahrlich ein Wunder wäre, hätte sie nicht ein paar unangenehme Ueberraschungen zur Folge gehabt. Gerechterweise kann man der Reaktion nur den einen Vorwurf machen, daß sie den Kranken in den Stand setzt, an seinem Auge sein eigenes Urteil abzulesen. Man darf aber die Frage aufwerfen, ob darin nicht vielmehr ein beachtenswerter Vorzug liegt. Wir alle verkündigen doch unablässig, daß die Tuberkulose heilbar ist, wenn die Diagnose rechtzeitig gestellt wird; ist es da nicht das beste Mittel, um einen Kranken von der Notwendigkeit sorgfältiger Pflege zu überzeugen, wenn man ihm mit der wirklichen Ursache seiner krankhaften Störungen zugleich auch den Wert der Heilmittel demonstriert, die ihm zu Gebote stehen?

Ueberdies kann uns selbst dieser Vorwurf noch nicht ent-
waffnen, denn die lokale Tuberkulinreaktion ist, wenngleich minder scharf, auch auf der bloßen, eventuell frisch rasierten Haut z. B. des Unterarmes hervorzurufen. Moro und Doganoff, Lignières und Berger, dann Lautier, Naegeli-Akerblom und P. Vermier haben nachgewiesen, daß es häufig genügt, auf irgendeiner Hautstelle reines oder verdünntes Tuberkulin oder eine tuberkulinhaltige Salbe leicht einzureiben, um die Reaktion zu erzielen. Man sieht dann nach 48 Stunden, falls das Individuum tuberkulös ist, eine rote Papel sich entwickeln, während bei Gesunden diese Erscheinung niemals beobachtet wird.

Diese wirklich spezifischen, fieberlosen Lokalreaktionen, denen die mit der subkutanen Inoculation der diversen Tuberkuline verknüpften Nachteile nicht mehr anhaften, haben sicherlich eine größere diagnostische Bedeutung als all die Laboratoriumsmethoden, die uns bis in die jüngste Zeit zur Verfügung standen. Die klinische Praxis kann sie nunmehr vertrauensvoll in Gebrauch nehmen; sie wird den größten Nutzen von ihnen haben, wenn sie die eine Methode durch die andere kontrollieren läßt, z. B. mittels gleichzeitiger Anwendung der Kutanreaktion und der Ophthalmoreaktion bei demselben Patienten. Fallen Kutan- und Ophthalmoreaktion positiv aus, so kann wohl kein Zweifel darüber bestehen, daß eine tuberkulöse Affektion vorliegt, deren Sitz und Ausdehnung durch die klinischen Untersuchungsmethoden festzustellen ist.

Vom sozialen Standpunkt betrachtet ist die außerordentliche Bedeutung solcher frühdiagnostischer Methoden einleuchtend. Nicht nur, daß sie, schon lange bevor ein Kranker

für seine Umgebung gefährlich wird, brauchbare und sichere Aufschlüsse liefern — sie geben uns auch die Mittel an die Hand, in der Familie ebenso wie in der sozialen Gemeinschaft (Schule, Heer, Versicherung) die Tuberkulosefreien und die Träger tuberkulöser Affektionen auf sichere und praktische Art auszusuchen. Was die Letztgenannten anlangt, so kann und muß ihnen die Gesellschaft nunmehr die Möglichkeit zur Heilung geben, entweder indem man sie durch geeignete Isolierung vor der Reinfektion schützt oder indem man ihnen die etwa nötige besondere Pflege angedeihen läßt. Auf diese Weise werden die Gesunden einen sehr wirksamen Schutz genießen.

Wir haben zwar, nach so mancher Enttäuschung, kein Recht mehr, das Tuberkulin als das Specificum gegen die Tuberkulose zu betrachten; wohl aber dürfen wir in diesem Mittel, das wir Robert Koch verdanken, eine Waffe erblicken, nunmehr stark genug, um damit einen aussichtsvollen Kampf gegen die furchtbare Seuche aufzunehmen, welche die Menschheit dezimiert.