II. Aus dem Laboratorium der I. medicinischen Universitätsklinik in Berlin.

(Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. v. Leyden.)

Zur Serodiagnose der Tuberkulose.⁶⁾

Von Dr. Ernst Bendix, Volontär-Assistenten der Klinik.

Vor etwa einem Jahre hat hier im Verein für innere Medicin Prof. Courmont aus Lyon uns demonstriert, dass das Phänomen der Agglutination auch bei dem Tuberkelbacillus auftritt. Die Agglutination beruht bekanntlich auf der von Gruber entdeckten Thatsache, dass das Blutserum von Thieren, welche gegen ein bestimmtes Bacterium immunisirt sind, bereits in vitro eine spezifische Wirkung auf die betreffende Bacterienart ausübt, d. h. ihre Eigenbewegung aufhebt und die Bildung grosser Bacterienhaufen veranlasst. Widal zeigte sodann, dass die Agglutination nicht nur bei experimentell erzeugter Immunität entsteht, sondern dass sie als eine sogleich auftretende Reactionserscheinung des menschlichen Organismus auf die Infection aufzufassen ist und demgemäss in klinisch-diagnostischer Hinsicht von grösstem Werthe sei. Für Typhus, Cholera und Pest ist die grosse praktische Bedeutung der Gruber-Widal'schen Reaction ja jetzt allgemein anerkannt.

¹⁾ C. Sigmund, Wiener medicinische Wochenschrift 1859, No. 2.

²⁾ W. Miehre, Mittheilungen aus der Klinik für syphilitische und Hautkrankheiten des Prof. Lindwurm. München, 1864.

³⁾ H. v. Zeissl, Lehrbuch der Syphilis. 2. Aufl. Erlangen, 1871.

⁴⁾ F. E. Friedrich (München), Ueber die Lehren vom Schanker. Erlangen, Ferd. Enke, 1861.

⁵⁾ Kaposi, Pathologie und Therapie der Syphilis 1881, S. 29.

⁶⁾ Nach einer Demonstration im Verein für innere Medicin, Sitzung am 5. März 1900.

Um nun diese Serumreaction auch auf tuberkulös Erkrankte anwenden zu können, war es vor allem nöthig, homogene Reinculturen des Tuberkelbacillus zu erhalten. Nach vielen Vorarbeiten, die alle hier zu erwähnen mich zu weit führen würde, ist dies den Bemühungen Dubard's, Arloing's und Courmont's gelungen. Einen Tropfen einer solchen homogenen Cultur von Tuberkelbacillen, welche Prof. Arloing so liebenswürdig war, der I. medicinischen Klinik zur Verfügung zu stellen, sehen Sie in dem einen der dort aufgestellten Mikroskope, und ich möchte besonders darauf hinweisen, dass Sie dort die Bacillen zum Theil noch in mehr oder weniger lebhafter Bewegung sehen (ob die Bewegung molekularer Natur ist oder eine echte Eigenbewegung der Bacillen, lasse ich hier unentschieden), vor allem aber sind die Bacillen streng isolirt, nirgends ist eine Haufenbildung zu sehen. Fügt man zu dieser Cultur nun einen Tropfen Blutserum eines tuberkulös erkrankten Individuums hinzu, so tritt — wie Sie es dort im zweiten Mikroskop sehen — typische Agglutination ein: die Verklebung der vorher streng räumlich von einander getrennten Bacillen zu grossen unbeweglichen Haufen ist, so glaube ich, sehr deutlich zu erkennen.

Auf Anregung meines Chefs, des Herrn Geh.-Rath v. Leyden, untersuchte ich nun, in wie weit sich diese Serodiagnose bei der Tuberkulose praktisch verwenden lässt, und möchte Ihnen über die Ergebnisse dieser Untersuchungen eine kurze Mittheilung machen.

Bis jetzt stellte ich bei 40 verschiedenen Individuen Serumreactionen an und bestimmte in jedem einzelnen Falle den quantitativen Ausfall der Reaction, d. h. wie weit man das Serum verdünnen könne, ohne dass es seine agglutinirenden Eigenschaften einbüsse.

Zunächst untersuchte ich das Blutserum von drei absolut gesunden jungen Leuten, welche eben ihrer Militärpflicht genügt hatten: sie stammten aus gesunder Familie, und ihre Anamnese enthielt keinerlei tuberkuloseverdächtige Angaben. In zwei dieser Fälle fiel die Probe absolut negativ aus, im dritten Falle trat bei Zusatz unverdünnten Serums Agglutination ein, doch war bei einer Verdünnung des Serums auf $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{5}$ schon keine Agglutination mehr zu erzielen.

Auch einige Sera, welche von nicht an Tuberkulose Erkrankten herstammten, untersuchte ich: zwei derselben litten an akutem Gelenkrheumatismus mit Herzbetheiligung; eine dritte Kranke ging zu Grunde unter den Zeichen einer Sepsis mit multiplen Drüsen-schwellungen, welche von einer diphtheritischen Entzündung der oberen Luftwege ihren Ausgangspunkt genommen hatte. Die Autopsie ergab nirgendwo tuberkulöse Prozesse: auch in diesen drei Fällen zeigte sich selbst bei Zusatz ganz unverdünnten Serums keinerlei Agglutination.

Ich komme nun zu den 36 Fällen von tuberkulös Erkrankten, deren Serum ich untersuchte. Bei 28 von diesen Kranken wurde die klinische Diagnose durch den Bacillennachweis gesichert.

Nur in zwei Fällen liess uns die Serumreaction im Stich, und zwar handelte es sich dabei um zwei recht progressive Phthisen, eine Beobachtung, auf welche ich später noch mit einigen Worten eingehen möchte. Zunächst möchte ich über die initialen und protahirt verlaufenden Fälle der Phthise berichten: es betrifft zum Theil solche Kranke, bei denen die Tuberkulose nur als zufälliger Nebebefund erhoben wurde, wie z. B. bei einer Patientin, welche wegen Diphtherie die Charité aufsuchte; oder eine andere Patientin, welche ursprünglich wegen Gesichtserysipel aufgenommen wurde. Bei der letzteren Kranken waren schon vor einigen Jahren vereiterte skrophulöse Drüsen herausgeschnitten worden; nach Ablauf des Erysipels bildeten sich wieder neue Drüsenpackete an der linken Halsseite. Da zugleich Husten und Nachtschweisse bestanden und über der einen Lungenspitze Abschwächung des Athmens mit Verlängerung des Expiriums, war der Verdacht, dass es sich bei der Patientin um tuberkulöse Prozesse handle, sehr berechtigt. Die Serodiagnose bestätigte diesen Verdacht völlig, indem in einer Verdünnung von 1:50 noch deutliche Agglutination auftrat — ein ganz aussergewöhnlich hoher Agglutinationswerth. Bei anderen Fällen von initialer Phthise fand ich Werthe von 1:40 zweimal, 1:20 mehrmals, ebenso öfters 1:15. Auch das Serum einer in klinischer Hinsicht von ihrer Phthise geheilten Kranken hatte ich Gelegenheit zu untersuchen: die Kranke, welche von väterlicher Seite tuberkulös belastet ist, welche beiderseits Brustfellentzündung durchgemacht hatte, wurde 1891 in den Koch'schen Baracken ihrer Phthise wegen einer

Tuberkulinkur unterworfen. Wie aus der Krankengeschichte hervorgeht, wurden damals im Sputum Tuberkelbacillen gefunden. Sie suchte jetzt, also nach etwa neun Jahren, die Klinik wegen einer rechtsseitigen Ischialgie auf. Ueber ihren Lungen war physikalisch wenig nachweisbar, doch bestand geringer Husten mit spärlichem Auswurf, der, wie sehr häufig wiederholte Untersuchungen ergaben, jetzt frei von Tuberkelbacillen war. Ihr Blutserum zeigte in einer Verdünnung von 1:20 noch deutliche Agglutination. Ferner ersehe ich aus meinen Protokollen, dass auch bei solchen Kranken Serumreactionen angestellt wurden, deren Phthise einen excessiv protrahirten Verlauf nahm — bis zu 20 Jahren. Auch bei ihnen finden sich hohe Agglutinationswerthe: 1:20 — 1:30 u. s. w.

Ganz anders gestaltet sich das Bild bei der Untersuchung der schweren progressiven Phthise: bei diesen Kranken, welche weitgehende Lungenzerstörungen, theilweise tuberkulöse Larynx- und Darmcomplicationen hatten, deren Temperaturkurve die bekannten steilen Fieberzacken aufwies, deren Harn die Diazoreaction zeigte — bei diesen Kranken erhielt ich nicht, wie vielleicht aprioristisch anzunehmen war, höhere, sondern viel niedrigere Agglutinationswerthe: 1:10, 1:5 — ja, in wenigen Fällen überhaupt keine Agglutination. In einem Falle konnte ich beobachten, wie während unserer Beobachtung eine ursprünglich gutartige Phthise rapide Fortschritte machte und wie der anfänglich hohe Agglutinationswerth von 1:30 auf 1:15 herabsank.

In dem einen der beiden Fälle von sehr fortgeschrittener Phthise, wo überhaupt keine Agglutination zu erzielen war, fand sich sogar ein Minuswerth, indem dieses Serum agglutinationshemmend auf andere agglutinirende Sera wirkte: in dem Blute dieser Kranken scheint sich demnach eine Art von „Antiagglutinin“ gebildet zu haben.

Nach diesen Beobachtungen — welche allerdings zur endgültigen Entscheidung der Frage noch zu wenig zahlreich sind — scheint es also, als ob die Serumreaction bei der Tuberkulose nicht nur diagnostischen Werth besässe, sondern dass aus der Intensität der Reaction gewisse Rückschlüsse auf den Verlauf der Tuberkulose zu ziehen seien, d. h. ein Serum mit hohem Agglutinationswerth stammt im allgemeinen von weniger floriden Phthisikern her, als ein solches mit niederem Agglutinationswerthe.

Zur Erklärung dieses Phänomens lassen sich vielleicht Thierversuche von Arloing und Courmont anführen: diese Autoren fanden nämlich, dass bei der experimentell erzeugten Tuberkulose der Agglutinationswerth von der Intensität der Infection abhing: je weniger widerstandsfähig gegen Tuberkulose die verwandte Thierart war und je virulenter das inficirende Gift, desto niedriger war der Agglutinationswerth. Dagegen solche Thierarten, welche sich gegenüber der Tuberkuloseinfection sehr refractär verhielten und zu deren Infection abgeschwächte Bacillen verwandt wurden, lieferten in Bezug auf die Agglutination sehr hochwerthiges Serum.

Dass das Maragliano'sche Tuberkuloseserum ebenfalls stark agglutinirende Fähigkeiten besitzt, dürfte in diesem Zusammenhang von Interesse sein. Das alte Koch'sche Tuberkulin erwies sich mir in den beim Menschen zur Verwendung kommenden Verdünnungen als indifferent für die Agglutination.

Aus den mitgetheilten Untersuchungen ist wohl der Schluss berechtigt, dass für die Diagnose, speziell die Frühdiagnose der Tuberkulose die Gruber-Widal'sche Serumreaction von grösstem Werthe ist.

Litteratur: S. Arloing, Compt. rend. 1898, S. 1319, 1398, 1550. — S. Arloing et P. Courmont, Journal de Physiol. et Patholog. générale 1900. — Dubard, Compt. rend. 30. April 1898. — Mongour et Buard, Compt. rend. 10. December 1898. — G. Courmont, Presse médicale 1898, No. 49.