III. Aus der medizinischen Universitätspoliklinik in Marburg.

Zur Serumdiagnose der Tuberkulose.

Von Prof. Dr. Ernst Romberg.

(Schluss aus No. 18.)

Zur Ausführung der Agglutinationsprobe wird ein Theil des Tb. G. II mit drei Theilen sterilen, destillirten Wassers verdünnt. Die Verdünnung gerade in diesem Verhältniss hat sich am besten bewährt. Die Originalemulsion und stärkere Concentrationen wurden zu schwer agglutiniert. Bei schwächerer Concentration ist das Resultat zu schwer zu beurtheilen. Bei der Bazillenemulsion kommt es also ebenso auf die Concentration an wie bei den homogenen Culturen von Arloing und Courmont. Die Lösung des Tb. G. II ist bläulich-weiss, stark durchscheinend, aber noch deutlich trübe. Sie bleibt, wenn Verunreinigungen ferngehalten werden, sehr lange, jedenfalls mehrere Wochen hindurch völlig unverändert.

Das Blut wird aus der Haut der Lendengegend mit dem Schröpfkopf entnommen. Natürlich ist darauf zu achten, dass die zur Desinfektion der Haut und des Schröpfschnepfers, sowie zur Reinigung der gläsernen Schröpfköpfe benutzten Mittel sorgfältig abgetrocknet, resp. verdunstet werden und nicht dem Blute sich beimischen können. Nützlich, aber bei peinlicher Sauberkeit nicht unbedingt nothwendig, ist die Sterilisation der Schröpfköpfe und der zur Anstellung der Probe verwendeten Reagensgläser im Trockenschranke. Das Blut wird in dem schräg gestellten Schröpfkopf im Brutschranke oder bei Zimmertemperatur der Gerinnung überlassen, und nach 3—6 Stunden das abgeschiedene Serum abpipettirt. Eine Beimischung rother Blutkörperchen muss sorgfältig vermieden werden. Allenfalls können sie durch Centrifugiren entfernt werden.

Von dem Serum wird mindestens 0,5 ccm mit der gleichen Menge des verdünnten Tb. G. II vermischt. Weiter werden je 0,2 ccm Serum, die in einer graduirten Pipette abgemessen werden, zu der 5-, 10-, 15-, 20fachen und eventuell auch zu der 30fachen Menge der Tb. G.-Lösung hinzugefügt. Die durch Watte verschlossenen Reagensgläser mit den Mischungen, ein Controllröhrchen mit der unvermischten Tb. G.-Lösung, und wegen der sehr verschiedenen Durchsichtigkeit des verwendeten Serums, wenn möglich, noch ein zweites Controllröhrchen mit dem unvermischten Blutserum werden nebeneinander in geeignete Stative gestellt. Der Vergleich mit einem sicher agglutinirenden Serum kann weiter angebracht sein. Vielleicht empfiehlt sich auch hier eine Neigung der Reagensgläser um 45°, wie Arloing und Courmont sie nützlich gefunden haben. Wir mussten aus Raumangel darauf verzichten. Jedes Schütteln der Röhrchen ist zu vermeiden.

Die Agglutination geht im Brutschranke bei 36—38° und bei Zimmerwärme von ca. 20° C annähernd gleich rasch und gleich ausgiebig von Statten. Wir haben der Gleichmässigkeit wegen die meisten Versuche im Brutschranke angestellt. Die Agglutination wird bei dem Tb. G. II meist nach ca. 19 Stunden deutlich, ist bisweilen schon nach 24 Stunden, meist aber erst im Laufe des zweiten Tages vollendet. Nach 40—44 Stunden kann man fast immer das endgiltige Resultat feststellen. Beginnt die Veränderung in den Röhrchen erst in der zweiten Hälfte des zweiten Tages oder noch später, so wird das Resultat besser nicht verworfen. Auch Arloing und Courmont betonen für ihre allerdings schneller agglutinirenden Culturen, dass Veränderungen, die erst nach einer bestimmten Zeit beginnen, werthlos seien.

Der Agglutinationsvorgang ist am besten mit blossen Auge zu verfolgen. Während die Lösung des Tb. G. II im Controllröhrchen völlig unverändert trübe bleibt, wird der Inhalt der mit wirksamem Blutserum in wirksamer Verdünnung beschickten Röhrchen nach und nach klar und durchsichtig, und auf dem Boden setzt sich ein spärlicher, etwas körniger Niederschlag mit den körperlichen Elementen der Emulsion ab. Man thut aber gut, zur Beurtheilung der Reaktion, wie das auch für die lebenden Culturen hervorgehoben wird, sich nicht auf diesen Niederschlag

zu verlassen. Auch bei Beobachtung aller Kanten kommen bisweilen in Röhrchen, die sich nicht im geringsten aufhellen, Niederschläge unklarer Natur vor. Nur die Klärung kann über den Ausfall der Agglutination entscheiden.

Man beurtheilt den Ausfall der Reaktion am sichersten, wenn man die Proben bei schräg durchfallendem Licht gegen einen dunklen Hintergrund betrachtet, der das allzu helle Licht etwas abblendet. An der Schärfe, mit der sich z. B. ein Fensterkreuz im Reagensglase spiegelt, erkennt man sehr gut den Grad der Klärung. Wird die Lösung völlig wasserklar, so wird die Reaktion als positiv = + bezeichnet. Lässt die Betrachtung gegen einen hellen Hintergrund keine Trübung mehr erkennen und zeigt erst die Besichtigung gegen einen dunklen Hintergrund, dass die Probe sich zwar bedeutend geklärt hat, aber doch noch eine geringe Trübung aufweist, so sagen wir, die Probe steht an der Grenze des positiven Ausfalles. Sie hat den Limeswerth (= L) erreicht. Sie ist L +. An dem Eintritt einer wirksamen Agglutination ist weder bei dem + noch bei dem L +-Ausfall zu zweifeln. Wir haben die verschiedene Bezeichnung nur eingeführt, um die verschiedene Stärke der Agglutination zu bezeichnen. Alles, was nicht + oder L + reagiert, wird als negativ = — bezeichnet, und zwar kann man auch hier zwischen absolut negativem Ausfalle (= —), Ausbleiben auch der geringsten Klärung, und weniger stark negativem Ausfalle (= L —) unterscheiden, wenn man als L — eine geringe Klärung der Proben bezeichnet, die aber nicht ausreicht, um die Trübung bei Besichtigung gegen einen hellen Hintergrund verschwinden zu lassen. So ist jede Willkür bei der Beurtheilung ausgeschlossen und werden nur die zweifellos positiven Resultate als solche verworthen. Besondere Sorgfalt erfordert die Beurtheilung der in Verhältniss von 1:1 verdünnten Probe, weil hier die verschiedene Färbung und wechselnde Klarheit des Originalserums stark hervortritt. Sorgfältige Betrachtung unmittelbar nach der Mischung, Vergleich mit dem Originalserum und eventuell mit einem sicher agglutinirenden Serum ermöglichen aber auch hier stets ein sicheres Urtheil.

Die mikroskopischen Vorgänge bei der Agglutination der Tuberkelbazillen-Emulsionen konnte ich an einer äusserst dichten Emulsion von runden und unregelmässig gestalteten, wie Fett oder Wachs aussehenden Tröpfchen und Klümpchen verschiedener Grösse verfolgen, die sich nach Fuchsfärbung ebenso säurefest erwiesen, wie Tuberkelbazillen. Die kleineren Körperchen befanden sich in lebhafterer molekularer Bewegung. Brachte man eine Platinöse dieser Emulsion in die Hölzung eines ausgeschliffenen Objektträgers, fügte die gleiche Menge eines besonders kräftig agglutinirenden Serums hinzu und betrachtete den Tropfen nach Auflegen eines Deckglases mit starker Vergrösserung, so sah man momentan oder nach wenigen Minuten die lebhaften molekularen Bewegungen der kleineren Kügelchen aufhören. Dieselben ballten sich zusammen und lagerten sich an die grösseren an. Machte man denselben Versuch mit unwirksamem Serum, oder betrachtete man das unvermischte Originalgift, so sah man bei Verhinderung der Verdunstung die Bewegungen stundenlang — wir haben es sechs Stunden hindurch festgestellt — fortgehen.

Es wurde so das Blutserum von 95 Menschen auf seine agglutinirenden Eigenschaften untersucht, das von einigen mehrmals und mit verschiedenen Präparaten. Bei der Ausführung der Arbeit haben mich meine Assistenten in der wirksamsten Weise unterstützt. Ich bin ihnen dafür zu bestem Danke verpflichtet. Namentlich danke ich Herrn Dr. Stadler, dessen treue Mitarbeit mir von grösstem Werthe war. Ich habe fast alle Patienten, mit nur ganz vereinzelt Ausnahmen, selbst eingehend untersucht und habe ebenso fast alle Reaktionen zusammen mit meinen Assistenten kontrollirt.

Zunächst ist zu fragen: wie verhält sich das Blutserum gesunder, d. h. tuberkulosefreier Menschen? Wen können wir aber bei einer Krankheit von der Häufigkeit der Tuberkulose als sicher gesund bezeichnen. Die klinische Untersuchung kann wirklich zuverlässige Resultate natürlich nicht liefern. Irgend ein latenter tuberkulöser Heerd im Körper könnte ja dem Blute agglutinirende Eigenschaften verleihen. Von der Anwendung der Tuberkulinprobe wurde aus den oben besprochenen Gründen Abstand genommen. Zur Kontrolle des Ausfalles der Reaktion durch eine hinreichend genau durchgeführte Autopsie haben wir, wie das ja in der Natur des poliklinischen Krankenmaterials liegt, nur verschwindend selten Gelegenheit. So bleibt nur der Appell an die allgemeine pathologisch-anatomische Erfahrung. Ueber die Häufigkeit der Tuberkulose beim Menschen besitzen wir bisher — es ist das eine ganz auffallende Erscheinung — nur eine Ar-

beit, die auf ein grösseres Sektionsmaterial sich stützt und mit genügender Sorgfalt die geringfügigsten tuberkulösen Veränderungen beachtet hat, die unter Ribbert's Leitung ausgeführte Arbeit von Nägeli: „Ueber Häufigkeit, Lokalisation und Ausheilung der Tuberkulose nach 500 Sektionen des zürcherischen pathologischen Institutes“ (Virchow's Archiv 1900, Bd. CLX, Heft 2, S. 426). Die Zahlen Nägeli's werden vielleicht im Einzelnen, je nach den örtlichen Verhältnissen, zu modifiziren sein. Die Hauptergebnisse der ausserordentlich gewissenhaften Arbeit dürfen aber wohl Anspruch auf allgemeine Gültigkeit machen. Nägeli fand regelmässig frei von Tuberkulose nur Neugeborene und Kinder im ersten Lebensjahre (28 Sektionen). Vom Ende des ersten Jahres an steigt die Häufigkeit der Tuberkulose sehr rasch an. Zwischen dem 18. und 30. Jahre waren nur vereinzelte Menschen noch frei von jeder tuberkulösen Veränderung, und zwischen dem 50. und 60. Jahre und später überhaupt niemand mehr.

Die Nägeli'schen Zahlen werden das noch anschaulicher machen. Es zeigten von den untersuchten Leichen tuberkulöse Veränderungen:

Neugeborene und im 1. Jahre	0 %
zwischen 1. und 5. Jahre . .	17 %
„ 5. „ 14. „ . .	33 %
„ 14. „ 18. „ . .	50 %
„ 18. „ 30. „ . .	96 %
„ 30. „ 40. „ . .	97 %
„ 40. „ 50. „ . .	fast 100 %
„ 50. „ 60. „ . .	100 %
„ 60. „ 70. „ . .	100 %
„ 70. „ 80. „ . .	100 %

Auch sonst weiss man, dass die Tuberkulose bei Kindern im ersten Lebensjahre ausserordentlich selten ist. Um das Blutserum von Individuen, die mit denkbar grösster Wahrscheinlichkeit tuberkulosefrei sind, auf seine agglutinirenden Eigenschaften zu prüfen, wurde deshalb aus dem plazentaren Theile der Nabelschnur von neugeborenen Kindern unmittelbar nach der Geburt Blut entnommen. Das so gewonnene Serum von sechs Neugeborenen zeigte nicht die geringste Einwirkung auf die Tuberkelbazillenemulsionen. Selbst bei der Mischung von 1:1 blieben sie völlig unverändert. Drei von ihnen sind durch Herrn Geheimrath v. Behring untersucht worden. Herrn Geheimrath Ahlfeld, der mit liebenswürdiger Bereitwilligkeit die Gewinnung dieses Nabelschnurblutes in der hiesigen Frauenklinik ermöglichte, bin ich zu bestem Danke verpflichtet. Das durchweg negative Resultat ist um so bemerkenswerther, als die Mutter des einen Kindes an einer ausgesprochenen Lungen- und Drüsentuberkulose, die eines zweiten an Drüsentuberkulose litt und Reste einer alten Knochentuberkulose aufwies. Es war leider nicht möglich, das auf einwandfreie Weise gewonnene Blut der Mutter mit dem der Kinder zu vergleichen. Das mit den Eihäuten entleerte Plazentarblut wurde zwar untersucht, da aber das Resultat im Gegensatz zu meinen sonstigen Erfahrungen stets negativ war, möchte ich vor der Hand das möglicherweise irgendwie unreinigte und dadurch unwirksam gewordene mütterliche Plazentarblut, das überdies meist schon in geronnenem oder halb geronnenem Zustande entleert wurde, nicht auf eine Stufe mit dem aus der Haut oder dem aus den Gefässen der Nabelschnur gewonnenen Blute stellen. Das durchweg negative Resultat mit dem Nabelschnurblut der Neugeborenen macht auch eine Diskussion der Frage unnöthig, ob die agglutinirenden Körper des Serums aus dem mütterlichen in den kindlichen Organismus übertreten können. Bestätigt sich dieses Ergebniss auch an grösserem Material, so ist daraus zu folgern, dass das Blutserum tuberkulosefreier Personen die Tuberkelbazillenemulsionen überhaupt nicht agglutinirt.

Von 39 Erwachsenen, die bei genauer Untersuchung keine tuberkulöse oder der Tuberkulose verdächtige Veränderung erkennen liessen und die wegen anderweitiger Affektionen die Poliklinik aufsuchten, zeigten 17 (43,6 %) ebenfalls ein negatives Resultat, 22 (56,4 %) zeigten positive Agglutination¹⁾, und zwar agglutinierten 18 von ihnen nicht nur im

¹⁾ Ohne weitere Schlüsse daraus ziehen zu wollen, möchte ich hervorheben, dass auf Tuberkulineinspritzung nach der Statistik M. Beck's von den nicht nachweisbar tuberkulösen Menschen 47,1 % positiv reagierten. Die der Phthise verdächtigen Kranken, die Darm- und Urogenitaltuberkulosen und die verdächtigen Ulcera laryngis habe ich dabei von der Beck'schen Berechnung in Abzug gebracht, um die Zahlen mit meinem Material vergleichbar zu machen.

Verhältniss von 1 : 1, sondern auch von 1 : 5, 6 von 1 : 10, 2 von 1 : 15, 2 von 1 : 20, 1 von 1 : 30.

Dürfen wir nun das negative Resultat bei den Neugeborenen mit dem bei einem Theil der klinisch tuberkulosefreien Erwachsenen auf eine Stufe stellen? Dürfen wir daraus folgern, dass die negativ reagirenden Erwachsenen ebenso tuberkulosefrei sind wie die Neugeborenen? Im Hinblick auf die Ergebnisse Nägeli's mag dieser Schluss für einen verschwindend kleinen Bruchtheil richtig sein. Für die ganz überwiegende Mehrzahl müssen wir die Existenz irgend eines latenten tuberkulösen Heerdes im Körper annehmen. Warum hat trotzdem nur die reichliche Hälfte positiv agglutiniert? Die verschiedenen Leiden, wegen deren die Patienten die Poliklinik aufsuchten, geben keine Erklärung dafür. Aber eine andere Vermuthung wird durch den Vergleich mit den Nägeli'schen Zahlen nahegelegt. Wir wissen, dass ein grosser Theil der latenten tuberkulösen Heerde im Laufe des Lebens verkalkt, schiefrig indurirt oder narbig wird. Sie heilen nach dem gewöhnlichen Sprachgebrauch aus oder werden inaktiv, wenn man sich mit Nägeli vorsichtiger ausdrücken will. Die Frage erscheint berechtigt, ob derartige ausgeheilte Heerde dem Blute noch agglutinirende Eigenschaften zu verleihen vermögen. Nach Analogie mit dem Typhus ist es ja möglich, dass das Blut eine gewisse Zeit nach Ausheilung einer Tuberkulose agglutinirende Eigenschaften bewahrt. Ebenso wie bei dem Typhus werden aber auch wohl bei der Tuberkulose diese Eigenschaften allmählich schwinden. Nägeli hat nun in seiner schönen Arbeit bei den latenten Tuberkulosen auch auf den Zustand der einzelnen Heerde geachtet. Er bezeichnet als aktiv latent die Prozesse, bei denen irgend ein tuberkulöser Heerd des Körpers noch keine Zeichen der Heilung aufweist, als inaktiv latent diejenigen, bei denen sämtliche tuberkulösen Heerde nach dem gewöhnlichen Sprachgebrauch ausgeheilt sind. Eine kleine Gruppe latenter Tuberkulosen bleibt übrig, die zwischen den aktiven und inaktiven stehen. Wir führen sie in der folgenden Tabelle als zweifelhaft auf. Sie sind wahrscheinlich zum grössten Theile den inaktiven latenten Tuberkulosen zuzurechnen. Wir wollen sie aber als nicht ganz sicher zu klassifizirende Veränderungen bei den weiteren Betrachtungen nicht zum Vergleich heranziehen. Die Nägeli'schen Zahlen ergeben, dass die aktiven latenten Tuberkulosen mit zunehmendem Alter immer seltener, die inaktiven immer häufiger werden.

Von den latenten Tuberkulosen waren nach Nägeli in Prozenten der Gesamtzahl:

Alter in Jahren	aktiv latent	inaktiv latent	zweifelhaft
18—30	62	33	5
30—40	42	42	16
40—50	29	53	18
50—60	25	58	17,5
60—70	27	56	17
70—80	24	55	21

Vergleichen wir damit die Ergebnisse der Agglutination bei den Erwachsenen, die klinisch keine tuberkulösen oder der Tuberkulose verdächtigen Veränderungen aufwiesen, deren grosse Mehrzahl aber nach den früher angeführten Zahlen Nägeli's einer latenten Tuberkulose verdächtig sein muss, so erhalten wir folgende Tabelle:

Alter	Zahl der untersuchten Fälle	Ausfall der Agglutination in Prozenten der untersuchten Fälle	positiv	negativ
18—29	13	61	39	
30—39	7	70	30	
40—49	10	50	50	
50—59	7	43	57	
60—69	2	1 Fall	1 Fall	

Die Zahlen sind zu klein, um im einzelnen bindende Schlüsse zu gestatten. Es ist wohl möglich, dass sie sich bei weiterer Ausdehnung der Untersuchung noch merklich verschieben. Aber im ganzen betrachtet, fällt die beträchtliche Abnahme der positiven Reaktionen, die entsprechende Zunahme der negativen mit steigendem Alter auf. Die Zahlen verhalten sich im Alter von 18—29 Jahren beinahe umgekehrt wie in dem von 50—59 Jahren. Die Uebereinstimmung in dieser Beziehung zwischen den positiv agglutinirenden Fällen und den aktiv latenten Tuberkulosen und zwischen den nicht agglutinirenden Fällen und den inaktiv latenten Tuberkulosen ist entschieden bemerkenswerth. Auf weitergehende Uebereinstimmung im einzelnen möchte ich bei der Kleinheit der Zahlen ebensowenig Gewicht legen wie auf das Auftreten der

zahlreichsten positiven Agglutinationen im Alter zwischen 30 und 39 Jahren, während Nägeli die grösste Zahl der aktiv latenten Tuberkulosen zwischen 18 und 30 Jahren gefunden hat. Die Uebereinstimmung im ganzen lässt mir aber die Frage berechtigt erscheinen, ob nicht der positive Ausfall der Agglutination bei Menschen, bei denen klinisch nichts von Tuberkulose nachweisbar ist, die Gegenwart einer aktiv latenten Tuberkulose anzeigt, ob nicht ferner ihr negativer Ausfall in einem Lebensalter, in dem das Vorhandensein von Tuberkulose im Körper äusserst wahrscheinlich ist, eher für inaktiv latente Tuberkulose, als für völliges Freisein von Tuberkulose spricht. Erst weitere Untersuchungen können diese Frage endgültig entscheiden.

Noch einige Erfahrungen sind aber schon jetzt für die Berechtigung dieser Fragestellung verwerthbar. So fanden Arloing und Courmont bei einer Anzahl von Menschen ohne klinisch erkennbare Tuberkulose, aber mit positiver Agglutination der homogenen Kulturen autoptisch latente tuberkulöse Heerde, über deren Beschaffenheit im einzelnen leider nichts gesagt ist. So befindet sich unter meinen hier angeführten Patienten mit negativer Reaktion eine 30jährige Frau mit chronischem Rheumatismus, bei der jetzt die genaueste Lungenuntersuchung keine Veränderung erkennen lässt, die zur Zeit auch keine sonstigen Lungenerscheinungen bietet, bei der ich aber vor reichlich acht Monaten bei wiederholten Untersuchungen eine deutliche, wenn auch geringfügige Spitzenerkrankung nachweisen konnte. Vielleicht sprechen auch die sofort zu schildernden Resultate bei einigen der klinisch sicheren Lungentuberkulosen in diesem Sinne.

Es wurden weiter 43 Kranke mit klinisch nachweisbarer Lungentuberkulose untersucht. 35 von ihnen, (81,4 %) agglutinierten. Bei 8 (18,6 %) fiel die Reaktion negativ aus. Von den 35 agglutinirenden Seris waren 32 auch in der Verdünnung von 1 : 5 wirksam, 15 in der von 1 : 10, 9 in der von 1 : 15, 8 in der von 1 : 20; in der von 1 : 30 waren die 12 darauf geprüften Sera sämtlich unwirksam. Zum Vergleich mit unserem Ergebniss sei erwähnt, dass Arloing und Courmont unter 191 diagnostizierten Tuberkulosen innerer Organe 168 (87,8 %) positive Agglutinationsresultate hatten.

Von den 43 untersuchten Kranken befanden sich 30 im I. Stadium der Lungentuberkulose.¹⁾ Sie hatten wenig oder gar keinen Auswurf. Perkutorisch fand sich sonorer Schall, eventuell mit etwas tympanitischem Beiklang oder eine leichte Dämpfung, die das Volumen eines Lappens, oder zweier halber Lappen nicht überschritt. Auskultatorisch hörte man über einer oder beiden Spitzen rauhes, oder scharfes, oder leises weiches Vesikulärathmen, oft mit verlängertem hauchendem Exspirium. Rasselgeräusche fehlten, oder es war nur Knisterrasseln und kleinblasiges Rasseln, über den perkutorisch veränderten Partien eventuell auch mittelgrossblasiges Rasseln zu hören. Von diesen 30 Kranken im I. Stadium agglutinierten 26 (86,7 %) positiv, 4 (13,3 %) negativ. Es scheint mir eine interessante, wenn auch vielleicht zufällige Uebereinstimmung, dass Beck unter 338 Kranken, die er wegen des Fehlens von Tuberkelbazillen im Auswurf oder wegen der Unmöglichkeit ihres Nachweises nur als der Phthise suspekt bezeichnet, die aber nach seinen Angaben wohl zum grössten Theil den Tuberkulosen im I. Stadium zuzuzählen sind, bei Tuberkulineinspritzung 85,2 % positive Ergebnisse hatte.

Mit den vorgeschrittenen Stadien der Lungentuberkulose habe ich mich bisher weniger beschäftigt. Im II. Stadium, das sich vom I. klinisch durch die ausgesprochene tympanitische Dämpfung im Bereiche eines Lappens oder zweier halber Lappen, durch das Ueberwiegen mittelgrossblasigen Rassels und eventuell durch reichlicheren Auswurf unterscheidet, standen 11 Kranke. 8 (72,7 %) agglutinierten positiv, 3 (27,3 %) negativ. Im III. Stadium, bei dem die perkutorischen Veränderungen fortgeschrittener und ausgedehnter sind, bei dem Bronchialathmen und eventuell grossblasiges Rasseln auftritt, standen nur 2 Kranke, von denen der eine agglutinierte, der andere eine negative Reaktion gab.

Von den 8 negativ agglutinirenden Phthisen gehörten 4 dem I., 3 dem II. und 1 dem III. Stadium an. Die 4 letzten und 2 des I. Stadiums waren sehr schwer auftretende Phthisen mit Fieber, schnell zunehmender Abmagerung und zum Theil mit florider Entwicklung der lokalen Prozesse. Diese Beobachtungen ent-

¹⁾ Siehe hierzu Weicker, Beiträge zur Frage der Volksheilstätten. Berlin 1901, Seite 22.

sprechen der Angabe Arloing's und Courmont's über das Verschwinden der agglutinirenden Eigenschaften bei schweren Fällen. Auch bei schwer verlaufendem Unterleibstypus hat Courmont eine auffallende Abnahme oder eine äusserst geringe Entwicklung des Agglutinationsvermögens beobachtet. Zwei ebenfalls negativ reagirende Fälle des I. Stadiums sind dagegen offenbar nicht so zu deuten. Es waren zufällig erhobene Befunde bei einer 24-jährigen an Oophoritis leidenden und bei einer 37-jährigen, seit 1½ Jahren nervös dyspeptischen Frau. Von schweren oder rasch vorschreitenden Veränderungen konnte in beiden Fällen keine Rede sein. Bei der Unmöglichkeit, aus so wenig entwickelten Veränderungen wie bei diesen beiden Frauen das anatomische Verhalten der Tuberkulose zu erkennen, ist es mir wahrscheinlicher, dass es sich hier um abgeheilte, nach Nägeli um inaktiv gewordene Prozesse handelte. Auch diese beiden Beobachtungen sprechen für die Richtigkeit der Fragestellung, zu der wir uns nach unseren Resultaten bei den klinisch nicht tuberkulösen Personen berechtigt glaubten.

Die untersuchten Tuberkulösen standen im verschiedensten Alter, wie die folgende Tabelle zeigt. Der Ausfall der Agglutination ist durch + und — bezeichnet.

Alter	I. Stadium	II. Stadium	III. Stadium
5—13	2 +		
14—17	1 +	1 —	
18—29	15 + 1 —		1 +
30—39	4 + 1 —	4 + 1 —	1 —
40—49	1 + 1 —	4 + 1 —	
50—59	2 + 1 —		
60—69	1 +		

Den Lungentuberkulösen schliessen sich ein Patient mit einer tuberkulösen Knochenkrankung, der positiv agglutinierte, und sechs der Lungentuberkulose verdächtige, aber klinisch zweifelhafte Fälle an. Sie hatten entweder nur subjektive Beschwerden, die an Tuberkulose denken liessen, aber keine nachweisbare Lungenveränderung, oder nur eine leichte Dämpfung, aber keine erkennbare Aenderung des Athemgeräusches und dergleichen. Drei von ihnen agglutinierten positiv, drei gaben keine Reaktion. Ich habe sie einstweilen weder zu den Lungentuberkulösen, noch zu den scheinbar tuberkulosefreien Menschen stellen mögen, weil sie die Resultate bei beiden in unrichtiger Weise hätten beeinflussen können.

Die Untersuchung der Kranken mit Lungentuberkulose lehrt uns, dass die Agglutination bei der überwiegenden Mehrzahl der Fälle positiv ausfällt. Von unseren Patienten agglutinierten 81,4%. Die Reaktion kann bei sehr schwer auftretenden Phthisen versagen. Wahrscheinlich bleibt sie auch aus, wenn eine Lungentuberkulose seit längerer Zeit ausgeheilt, inaktiv geworden ist. Weitere Ueberlegungen, zu denen die Betrachtung unserer Untersuchungsergebnisse anregt, z. B. über die Bedeutung der Intensität der Agglutination, über das Verhalten der Agglutination bei Mischinfektionen will ich nicht weiter verfolgen.

Schlussfolgerungen.

Fasse ich zum Schluss das Ergebniss meiner bisherigen Untersuchung zusammen, so betrachte ich als die Hauptsache, dass entsprechend der Beobachtung des Herrn Geheimrath v. Behring an Thieren auch das Blutserum tuberkulöser Menschen die v. Behring'schen Tuberkelbazillenemulsionen in derselben Weise agglutiniert, wie nach den Angaben Arloing's und Courmont's die homogenen Kulturen lebender Tuberkelbazillen agglutiniert werden. Die damit gegebene Möglichkeit, das zur Erforschung der Agglutination bei Tuberkulose unbedingt notwendige völlig gleichmässige Testobjekt weiteren ärztlichen Kreisen zur Verfügung zu stellen, bedeutet eine wesentliche Erleichterung der Serumdiagnose.

Als ein weiteres Ergebniss möchte ich die schärfere Präzision der Frage nach der Bedeutung der Agglutination bei der Tuberkulose betrachten. Man hat sich bisher immer nur gefragt: Ist die Agglutination ein brauchbares Hilfsmittel zur Erkennung der Tuberkulose der Lungen, der Knochen u. s. w.? In dieser Form kann die Frage eine befriedigende Antwort nicht finden. Zu einer anderen Fassung führen mich die folgenden Resultate:

Das aus dem plazentaren Theil der Nabelschnur entnommene Blut von Neugeborenen, die mit denkbar grösster Wahrscheinlichkeit frei von Tuberkulose sind, agglutinierte nicht.

Personen über 18 Jahre, welche klinisch keine Zeichen von Tuberkulose erkennen liessen, besaßen zu 56,4% ein agglutinirendes Blutserum. Da sie nach den Feststellungen Nägeli's wahrscheinlich fast sämtlich mit Tuberkulose infiziert sind und die Tuberkulose bei ihnen nur latent ist, kann die grosse Zahl negativer Resultate zum überwiegenden Theil nicht darauf bezogen werden, dass die Menschen mit nicht agglutinirendem Serum wirklich tuberkulosefrei sind. Die Abnahme der agglutinirenden Fälle mit steigendem Lebensalter, das gerade umgekehrte Verhalten der nicht agglutinirenden entspricht vollständig dem von Nägeli festgestellten Verhalten der latenten Tuberkulösen, von denen mit zunehmendem Alter eine immer grössere Zahl inaktiv wird, nach dem gewöhnlichen Sprachgebrauch ausheilt. Nach dieser Uebereinstimmung erscheint die Frage berechtigt, ob nicht der positive Ausfall der Agglutination bei scheinbar tuberkulosefreien Menschen die Gegenwart einer aktiven latenten Tuberkulose anzeigt, ob nicht ihr negativer Ausfall auch durch Inaktivwerden einer latenten Tuberkulose verursacht sein kann.

Von den Kranken mit klinisch nachweisbarer Lungentuberkulose agglutinierten 81,4%. Die nicht agglutinirenden Sera entstammten sehr schwer auftretenden Phthisen oder nach dem klinischen Befunde wahrscheinlich inaktiv gewordenen ausgeheilten Lungentuberkulösen.

Aus diesen Ergebnissen ist zu folgern, dass die Serumreaktion kein Hilfsmittel für die sogenannte Frühdiagnose bereits manifester Tuberkulösen ist. Die Agglutination fällt auch bei Menschen positiv aus, die keine Spur von Tuberkulose klinisch erkennen lassen. Sie versagt bei einer Anzahl klinisch sicherer tuberkulöser Lungenveränderungen.

Die mitgetheilten Resultate machen vielmehr die weitere Untersuchung der folgenden Frage wünschenswerth:

Ist der positive Ausfall der Agglutination ein sicherer Beweis für die Gegenwart eines fortschreitenden oder wenigstens noch nicht inaktiv gewordenen tuberkulösen Prozesses im Körper? Wird der negative Ausfall der Serumreaktion ausser durch thatsächliches Freisein von Tuberkulose auch durch Ausheilung, resp. Inaktivwerden tuberkulöser Veränderungen und weiter auch durch sehr schweres Auftreten und rasches Fortschreiten der Krankheit herbeigeführt?

Meine Untersuchungsergebnisse sprechen für die Bejahung dieser Fragen. Sie beweisen jedenfalls, dass die grundlegenden Untersuchungen Arloing's und Courmont's die ernsteste Beachtung verdienen. Bewährt sich die Serumdiagnose der Tuberkulose in der soeben angedeuteten Richtung, so würde die Bereicherung unseres diagnostischen Könnens voraussichtlich hauptsächlich der Kenntniss und damit hoffentlich auch der Bekämpfung der thatsächlichen Krankheitsanfänge, der klinisch jetzt noch unerkennbaren latenten Tuberkulösen zu Gute kommen. Aber meine Zahlen, die bei der Untersuchung von 95 Menschen gewonnen wurden, sind noch zu klein, um ein irgendwie abschliessendes Urtheil zu gestatten. Ich bin mit der Fortführung der Arbeit beschäftigt, aber ich darf nicht hoffen, mit den der Marburger Poliklinik zur Verfügung stehenden Hilfsmitteln allein die Frage endgiltig entscheiden zu können. Ich wende mich deshalb an die Leiter der Kliniken, Polikliniken und grösseren Krankenanstalten mit der Bitte, sich an der Prüfung des Verfahrens betheiligen zu wollen. Ich werde an dieser Stelle mittheilen, wann meine Bitte erfüllt werden kann. Ich hoffe, es wird in ungefähr einem Vierteljahre möglich sein. Herr Geheimrath v. Behring will dann die Güte haben, eine zur Agglutination geeignete Tuberkelbazillenemulsion an die Herren abzugeben, die mir ihre Bereitwilligkeit zur Untersuchung der Frage und zur Zusammenstellung ihrer Ergebnisse nach einem später mitzutheilenden Schema erklären werden.

Wichtige, speziell weitere Litteraturangaben enthaltende Arbeiten über die Serumdiagnose der Tuberkulose.

Arloing, Sur l'obtention de cultures homogènes du bacille de la tuberculose. Académie des sciences, 9. Mai 1898; Agglutination du bacille de la tuberculose vraie, ebendasselbst 16. Mai 1898. — Courmont, Action des épanchements des séreuses sur les cultures du bacille de Koch en milieu liquide. Comptes rendus de la Société de biologie, 28. Mai 1898; Séro-diagnostic des épanchements tuberculeux, Presse méd., 11. Juni 1898. — Arloing et Courmont, De l'agglutination

du bacille de Koch; application au séro-diagnostic de la tuberculose. Zeitschrift für Tuberkulose und Heilstättenwesen 1900, Bd. I, Heft 1, S. 11. — C. Bendix, Zur Serodiagnose der Tuberkulose. Deutsche medizinische Wochenschrift 1900, No. 14, S. 224. — M. Beck und L. Rabinowitsch, Ueber den Werth der Courmont'schen Serumreaktion für die Frühdiagnose der Tuberkulose. Deutsche medizinische Wochenschrift 1900, No. 25, S. 400. — C. Fraenkel, Serumdiagnostik der Tuberkulose nach den Untersuchungen von Arloing und Courmont. Hygienische Rundschau, 10. Juli 1900. — Courmont, L'agglutination du bacille de Koch par les épanchements tuberculeux (séro-diagnostic). Archives de médecine expér. et d'anatom. pathol. No. 6, November 1900, S. 697. — Arloing und Courmont, Ueber den Werth der Serumreaktion für die frühzeitige Diagnose der Tuberkulose. Deutsche medizinische Wochenschrift 1900, No. 48, S. 766. — Arloing et Courmont, Le séro-diagnostic de la tuberculose. Gazette des hôpitaux, 1. Dezember 1900. — M. Beck und L. Rabinowitsch, Weitere Untersuchungen über den Werth der Arloing-Courmont'schen Serumreaktion bei Tuberkulose, speziell bei Rindertuberkulose. Deutsche medizinische Wochenschrift 1901, No. 10, S. 145.