

Infiltration zu bieten pflegt, dann werden wir die klinische Frühdiagnose für die große Mehrzahl der Klientel nicht nur als möglich, sondern auch als nicht übermäßig schwierig ansehen müssen. Selbst in besonders schwierigen Fällen wird der Arzt zu einer Wahrscheinlichkeitsdiagnose kommen, vorausgesetzt, daß er nicht schematisch fragt, klopft und horcht, sondern dabei denkt, d. h. die Ergebnisse der physikalischen Untersuchung zu denen der Anamnese und der Inspektion richtig summiert.

Die bakteriologische Diagnostik erbringt durch den Nachweis des Tuberkelbacillus im Auswurf den sichersten Beweis für das Vorhandensein einer Lungentuberkulose. Sie läßt aber, so gut wie regelmäßig im Stich, wenn eigentliches Lungensputum nicht vorhanden ist, oder Tuberkelbazillen in ihm nicht zur Ausscheidung kommen. Das ist im Initialstadium die Regel; eine offene Lungentuberkulose ist im anatomischen Sinne nicht mehr initial. Man ist deshalb bemüht geblieben, wenigstens in denjenigen Fällen, in denen bei mehr- oder weniger reichlicher Sekretion nur spärliche Tuberkelbazillen ausgeschieden werden, diese nachzuweisen. Das gelingt jetzt in recht sicherer und wenig zeitraubender Weise mittels der von Uhlenhuth in die Praxis eingeführten Antiforminmethode. Uns bewährte sich in verschiedenen großen Versuchsreihen am meisten die von Schulte angegebene Modifikation, sodaß wir uns hier auf deren kurze Bekanntgabe beschränken wollen:

Zu 10 ccm Sputum kommen 20 ccm 50 %iges Antiformin, umschütteln! 10—30 Minuten je nach Konsistenz des Sputums stehen lassen bis zur hinreichenden Homogenisierung, dabei von Zeit zu Zeit umschütteln! 30 ccm Brennspritus zusetzen, umschütteln! Zentrifugieren und Abgießen der klaren Flüssigkeit vom Bodensatz! Ausstreichen des Bodensatzes auf dem Objektträger, Antrocknen, Fixieren, Färben, Entfärben und Nachfärben nach Ziel-Neelsen oder Gabbet.

So ausgeführt stellt das Antiforminverfahren eine erhebliche Verfeinerung der bakteriologischen Diagnostik dar, geeignet, nur ganz vereinzelte oder in Nestern hier und da im Sputum verstreute Tuberkelbazillen sicher nachweisen zu lassen. Auch wird die Beurteilung der Menge der in einem Sputum enthaltenen Bazillen, z. B. nach Gaffkys Tabelle, dabei viel gleichmäßiger und richtiger.

Die Ellermannsche Modifikation der Antiforminanreicherung im Brutschrank ist vielleicht noch exakter, aber umständlicher. Das Antiformin-Ligroinverfahren von Nietzsche und Lange hat keine Vorzüge.

Die Eigenschaft des Antiformins, alle zelligen Elemente des Sputums, auch die Leukozyten, die Begleitbakterien und elastischen Fasern aufzulösen, fällt diagnostisch nicht ins Gewicht; man hat es ja auch in der Hand, von dem Sputum vor der Antiforminbehandlung Ausstrichpräparate anzufertigen und nach Wunsch zu untersuchen. Auch der Umstand wiegt m. E. nicht schwer, daß das Antiforminverfahren Verwechslungen mit Pseudotuberkelbazillen nicht ausschließt. Es ist die Möglichkeit der Verwechslung mit Smegmabazillen, die im Innern der Nase, im Zahnbelag, auf der Zunge nachgewiesen sind, mit säurefesten Bazillen, die hier und da einmal bei Lungengangrän und fibrinöser Bronchitis gefunden, und endlich mit den Pseudotuberkelbazillen der Milch oder Butter zuzugeben, aber sie ist nicht hoch einzuschätzen, wenn man die bakteriologische Diagnostik nicht loslöst von der Klinik, sondern im Gegenteil in Uebereinstimmung zu bringen sucht mit den verschiedenen klinischen Symptomen.

Einen weiteren Fortschritt bedeutet die zuerst von Much aufgestellte und bewiesene Behauptung, daß es eine vollvirulente, nicht säurefeste Form des Tuberkelbacillus gibt. Diese ist also nicht nach Ziehl färbbar, sondern durch die von Much modifizierte Gramsche Färbung in Körnchenreihen und Körnern als sogenannte granuläre Form sichtbar zu machen.

In mehreren Hundert vergleichenden Untersuchungen konnten wir feststellen, daß bei positivem Bazillenbefunde im Sputum in den meisten Fällen die nach Ziehl und die nach Gram färbbaren Formen gleichzeitig vorkommen; in der Minderzahl war das Tuberkulosevirus entweder nur nach Ziehl oder nur nach Gram nachweisbar; und in 12 % der Fälle wurden nur die Muchschen Granula gefunden, während nach Ziehl färbbare Bazillen fehlten.

Der gegenwärtige Stand der Tuberkulose-diagnostik.

Von Chefarzt Dr. O. Roepke in Melsungen.

(Schluß aus No. 41.)

Der Streit um die Frage, ob die Perkussion oder die Auskultation einen größeren Wert für die Frühdiagnostik hat, ist müßig, weil je nach den pathologischen Veränderungen bald die eine, bald die andere Methode früheren und sicheren Aufschluß geben muß. Wir meinen aber, daß die Krönigsche und Goldscheidersche Spitzenperkussion außerhalb der Klinik und spezialärztlichen Praxis zu sehr vernachlässigt, daß bei der Auskultation das Hustenlassen nicht allgemein genug beachtet und das auskultatorische Ergebnis nicht immer kritisch genug bewertet wird. Im übrigen liegt die größte diagnostische Sicherheit in der gemeinsamen Deutung der Perkussions- und der Auskultationsbefunde. Und wenn wir bedenken, daß bei mindestens $\frac{2}{3}$ aller Fälle die Lungentuberkulose auch bereits in ihrem Initialstadium die Anzeichen des Katarrhs und der

Demnach wird die alte Ziehlsche Färbemethode durch die neue Muchsche ergänzt, aber sie können sich nicht gegenseitig ersetzen. Daraus folgt wieder, daß eine Sputumuntersuchung heute nur dann als vollständig angesehen werden darf, wenn der Auswurf nach Antiforminbehandlung einmal nach Ziehl-Neelsen, dann nach Gram gefärbt und das Präparat sowohl auf Kochsche Tuberkelbazillen als auch auf Muchsche Granula hin genau durchforscht wird. Um dabei Verwechslungen der Granula mit Verunreinigungen, Kohlepartikelchen etc. zu vermeiden, soll man nur solche Granula als positiven Befund vermerken, bei denen sie sich noch im Stäbchenverbande oder als gekörnte Reihen darstellen. Aber auch dann beweist nur der positive Befund das Vorhandensein einer Lungentuberkulose, nicht der negative Befund das Fehlen einer solchen. Es wäre also ein schwerer Fehler, die Stellung der Tuberkulose-diagnose von dem Ergebnis der bakteriologischen Sputumuntersuchung abhängig zu machen oder auf das Auftreten der Bazillen zu warten. In $\frac{9}{10}$ aller Fälle von wirklich inzipienter Lungentuberkulose muß die Sputumuntersuchung aus anatomischen Gründen negativ bleiben. Es werden eben noch keine Tuberkelbazillen abgeschieden.

Deshalb muß hier auch der Tierversuch beim Meerschweinchen versagen. Dieses Verfahren ist von Bloch für die Praxis verbessert durch den Vorschlag, die regionären Lymphdrüsen des mit dem Sputum geimpften Tieres stark zu quetschen. Man ist dann unter Umständen schon nach 14 Tagen in der Lage, nach Exstirpation dieser Drüsen und Untersuchung auf Tuberkelbazillen die Frage zu beantworten, ob das Sputum tuberkelbazillenhaltig war oder nicht. Auch für die Anstellung dieses Tierversuches hat sich übrigens das Antiformin bestens bewährt: Einmal gelingt es, durch eine kurzdauernde Beschickung des Sputums mit verdünntem Antiformin die Begleitbakterien abzutöten und dadurch das Versuchstier vor Sepsis zu schützen, ohne daß die Virulenz etwaiger Tuberkelbazillen leidet. Sodann wird die Untersuchung der exstirpierten Drüsen sehr erleichtert, wenn man sie mit Antiformin mazeriert und auslaugt, den Brei zentrifugiert und den Bodensatz im gefärbten Ausstrichpräparat untersucht.

Die Röntgendiagnostik bedarf für Lungenaufnahmen und deren Deutung eines besonders leistungsfähigen, i. e. heute noch recht teuren Instrumentariums und besonderer Erfahrungen in der Technik des Verfahrens und im richtigen Sehen des Bildes. Sie kommt daher als Methode für den Praktiker noch nicht recht in Frage, bleibt vielmehr im allgemeinen den Krankenhäusern und Spezialanstalten vorbehalten. Das ist nun aber kein zu großer Nachteil und rechtfertigt es durchaus nicht, Thoraxaufnahmen zum Zwecke der Tuberkulose-diagnostik in Röntgeninstituten von Laien, d. h. Nichtärzten, anfertigen zu lassen. Wenn auch das Röntgenverfahren zweifellos in vielen Fällen und nach verschiedenen Beziehungen wichtige Aufschlüsse über krankhafte Veränderungen in der Lunge und deren nächster Umgebung (Drüsen, Pleura, Herz, Zwerchfell, Thorax) geben kann, so ist doch der Wert der Röntgenologie für die Diagnostik der initialen Lungentuberkulose Erwachsener noch recht umstritten. Es gibt heute Röntgenologen, die „alles“ sehen oder zu sehen glauben, und es gibt Tuberkuloseärzte, die günstigenfalls das sehen, was sie physikalisch viel richtiger herauszufinden in der Lage sind. Man wird sich nach dem gegenwärtigen Wissensstand wohl auch hier auf der mittleren Linie bewegen müssen. Vor Ueberschätzung des Röntgenverfahrens für die Diagnostik der — wir betonen es nochmals ausdrücklich — initialen Lungentuberkulose Erwachsener warnen folgende Erfahrungstatsachen: Katarrh allein wird überhaupt nicht nachgewiesen. Isolierte Tuberkuloseherde müssen etwa 4 mm groß und der Platte nahe gelegen sein, um Schatten zu geben; sind sie aber sichtbar, so tragen sie auch nur zur Ergänzung des physikalischen bzw. klinischen Befundes bei. Ueberdies bilden Ueberkreuzungen von Bronchien und Gefäßen auch normalerweise Schattenknoten. Spitzenerkrankungen geben erst Schatten, wenn der Luftgehalt der Lungenspitze erheblich vermindert ist; anderseits können durch irgendwelche Zufälligkeiten Verdichtungs-herde dem Nachweise entgehen oder Trübungen des Spitzengebietes eine beginnende Lungenaffektion vortäuschen. Ueber

die vom Hilus zur Spitze ziehenden Schattenstränge ist auch noch keine Einigung erzielt. Und endlich gibt das Röntgenverfahren gar keinen Aufschluß, ob pathologische Schattenbildungen frischen oder ausgeheilten Infiltraten, schiefriger Induration oder Kollapsinduration, Schwielen oder geschrumpften Herden entsprechen. Dagegen wird die Feststellung von größeren Herden, diffusen Infiltrationen, Kavernen, pleuralen Veränderungen durch das Röntgenbild erleichtert, meist sogar den tatsächlichen Verhältnissen entsprechend berichtet. Wir müssen also ungeachtet der oben gemachten Einschränkung in dem Röntgenverfahren eine Bereicherung des diagnostischen Könnens auch auf unserem Gebiete erblicken.

Die Tuberkulindiagnostik bietet in den klinisch zweifelhaften und bakteriologisch negativen Fällen das letzte, aber auch feinste und schärfste Reagens. Sie verträgt allerdings keine handwerksmäßige Anwendung und ist für die ambulante Praxis mit gewissen Unbequemlichkeiten und Umständen für Arzt und Patienten verbunden. Aber dürfen wir die Therapie hinausschieben bis zum Deutlicherwerden des klinischen Bildes, bis zum Auftreten der Bazillen im Sputum? Oder sollen wir alle auf Tuberkulose nur suspekten Personen einer Heilstättenkur unterwerfen? Das erste wäre ein verhängnisvoller Fehler, das letzte ist undurchführbar. Wir gebrauchen also das Tuberkulin heute wie vor 20 Jahren, um die Frühfälle zu erkennen und Nichttuberkulose von einem kostspieligen Heilverfahren auszuschließen. Es kommt noch hinzu, daß die klinischen Untersuchungsmethoden, selbst wenn sie über die „materielle Veränderung der Organe“ genau unterrichten, über die Aetiologie und den Charakter der Herde nichts besagen. In solchen Fällen bedarf die Diagnostik der ätiologischen und biologischen Differenzierung.

Die Entdeckung der lokalen Tuberkulinproben hat für die Tuberkulose-diagnostik bei Erwachsenen keine Vorteile gebracht. Es herrscht Uebereinstimmung darüber, daß man bei Erwachsenen aus dem positiven Ausfall der v. Pirquet-schen Kutanimpfung nur auf eine einmal stattgehabte Tuberkuloseinfektion, keineswegs auf eine vorliegende Tuberkuloseerkrankung schließen kann und daß der negative Ausfall der kutanen Tuberkulinprobe auch nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit für Tuberkulosefreiheit des Körpers und damit der Lunge spricht. Anders im frühen kindlichen Alter, in dem die Kutanreaktion wegen ihrer Einfachheit, Ungefährlichkeit und Sicherheit des Tuberkulosedagnostikums $\kappa\alpha\tau' \ \acute{\epsilon}\xi\sigma\chi\eta\nu$ ist.

Die konjunktivale Tuberkulinprobe, die von vornherein auf ganz angengesunde erwachsene Individuen beschränkt bleiben muß, ist bei aller Vorsicht und richtigen Technik nicht ungefährlich und für die Frühdiagnostik ganz unzuverlässig. Sie versagt bei Initialfällen etwa in jedem zweiten Fall; sie läßt auch keinen Schluß auf den Sitz der Tuberkulose in der Lunge, auf ihren aktiven oder inaktiven Charakter zu.

Die subkutane Probe nach Kochscher Vorschrift hat den Nachteil der für den Kranken unangenehmen Allgemein- und Fieberreaktion, aber auch den erheblich größeren diagnostischen Vorteil der Herdreaktion. Diese macht sich subjektiv durch Brustschmerzen, gesteigerten Hustenreiz oder vermehrten Auswurf bemerkbar, während objektiv im Reaktionsstadium meist ein Deutlicherwerden der physikalischen Symptome bemerkbar wird: Rasselgeräusche treten auf, wo sie vorher nicht waren; vorhandene werden deutlicher oder zahlreicher; wenig verändertes Atmen nimmt einen stärker rauhen, verschärften oder hauchenden Charakter über der erkrankten Stelle an; Schallabweichungen nehmen an Intensität oder räumlicher Ausdehnung zu. Der Nachweis der Herdreaktion in der Lunge läßt auf eine aktive Tuberkulose schließen, während die Allgemein- und Fieberreaktion an sich auch bei inaktiv Tuberkulosen vorkommt, namentlich wenn sie die höheren diagnostischen Tuberkulindosen — 0,005 und 0,01 ccm (5 und 10 mg) — erhalten haben. Man hat daher nach dem heutigen Stand unserer Kenntnis von der Tuberkulinwirkung unter den Reagierenden noch eine Auslese für das Heilverfahren zu treffen. Und zwar wird man nur diejenigen Fälle als tuberkulosekrank und behandlungsbedürftig ansehen dürfen, die eine Herdreaktion im Anschluß an die subkutane Tuberkulinreaktion

aufweisen oder die ohne nachweisbare Herdreaktion eine zweifellos positive und für initiale Lungentuberkulose charakteristische Anamnese mit einem mehr oder weniger auf Tuberkulose verdächtigen Lungenbefund vereinigen. Die subkutane Tuberkulinprobe ist also im Verein mit Anamnese, Inspektion, Perkussion und Auskultation das souveräne Diagnostikum gerade für die Erkennung der aktiven und der Behandlung bedürftigen initialen Lungentuberkulose Erwachsener.

Die serologische Diagnostik der Tuberkulose gehört der Neuzeit an. Die Entwicklung der Immunitätslehre und das Versagen der Bakteriologie für die Frühdiagnose zeitigten einen internationalen Wettstreit, außer der Tuberkulinprobe noch andere spezifische Methoden zu entdecken, um der klinischen Tuberkulosedagnostik mit den Errungenschaften der modernen Immunitätsforschung zu Hilfe zu kommen.

Die Arloingsche Agglutinationsmethode, die Ausklumpung der Zellen in einer gleichmäßigen Bakterienaufschwemmung durch ein spezifisches Serum, ist von Courmont und anderen Autoren bei der Tuberkulose eingehend geprüft worden. Sie hat sich für die Diagnostik absolut nicht bewährt, da etwa 70 % aller Erwachsenen die Reaktion geben, dank des Umstandes, daß in unseren Breiten fast alle Erwachsenen einmal mit Tuberkelbazillen in Berührung gekommen sind; außerdem agglutinieren Tuberkulose manchmal nicht.

Die Komplementbindungsreaktion von Bordet und Gengou, die das Vorhandensein von spezifischen Ambozeptoren (Immunstoffen) nachweisen läßt und daraus diagnostische Schlüsse zieht, hat für die Tuberkulose keine Bedeutung gewonnen. Das Serum von klinisch nicht Tuberkulösen zeigt die gleichen komplementbindenden Phänomene wie das von manifest Tuberkulösen. Offenbar genügt auch hier, wie bei der Agglutination, die passagere Berührung des Organismus mit dem Tuberkulosevirus für das Zustandekommen der Reaktion.

Die Opsoninreaktion von Wright beruht auf der Erkenntnis, daß im Blutserum Stoffe (Opsonine) vorhanden sind, die Bakterien zur Aufnahme in die weißen Blutkörperchen, also zur Phagozytose, vorbereiten. Das Verhältnis des Opsoningehaltes eines Kranken zu dem eines Gesunden bezeichnet Wright als opsonischen Index. Während nun der opsonische Index des Blutserums Gesunder sehr gleichmäßig bleibt und nur von 0,8—1,2 schwankt, verhält er sich bei Tuberkulösen sehr wechselnd; er erniedrigt sich bald bis auf 0,5, bald ist er erhöht auf 1,8 und mehr. Dieses auffällige Schwanken zwischen positiven und negativen Werten gilt als beweisend für Tuberkulose, während ein gleichmäßiger Index, der sich wenig nach oben und unten von 1 entfernt, gegen Tuberkulose spricht. Schon daraus folgt, daß für die Tuberkulosedagnostik eine länger dauernde Beobachtung des opsonischen Verhaltens Vorbedingung wäre. Dazu kommt, daß die Opsoninbestimmungen sehr zeitraubend und technisch sehr schwierig sind und nur in den Händen derselben geschulten Laboratoriumsarbeiter gleichmäßige Resultate geben — Gründe genug, auf die an sich nicht einmal scharfe diagnostische Opsoninreaktion bei einer Krankheit von der Ausbreitung der Tuberkulose zu verzichten.

Die Kobragiftaktivierungsmethode ist von Calmette empfohlen, weil Kobragift, mit inaktiviertem Serum eines Tuberkulösen zusammengebracht, die Blutkörperchen löst. Wir fanden bei Nachprüfung von tuberkulösen Lungenkranken zwar in 94 % der Fälle Bestätigung, d. h. völlige Hämolyse; wir sahen aber auch die Sera von Nichttuberkulösen in 48 % der Fälle das Kobragift aktivieren, Lüdke sogar bei 80 % der untersuchten Gesunden. Damit ist die Methode als diagnostisch unzuverlässig und unbrauchbar erwiesen.

Auch die passive Uebertragbarkeit der Tuberkulose-anaphylaxie mit dem Blutserum Tuberkulöser auf gesunde Meerschweinchen hat sich als diagnostisches Hilfsmittel nicht bewährt. Die Methode hat keine spezifische Bedeutung.

Endlich die zytologische Sputumuntersuchung, die ein starkes Vorherrschen der Lymphozyten bei beginnender Tuberkulose voraussetzt. Nach Wolff-Eisner sollen die Lymphozyten unter Umständen bis zu 90 % aller Sputumzellen ausmachen und einen Hinweis auf später im Sputum erscheinende Tuberkelbazillen bilden. Die Lymphozytensputa lassen sich mit Löfflerschem Methylenblau oder auch durch das Methylenblau der üblichen Tuberkelbazillennachfärbung zur Darstellung bringen. Wir haben bisher den Grad der Regelmäßigkeit vermißt, der die Methode zur frühdiagnostischen Bedeutung bringen könnte. Außerdem haben ja die meisten Initialfälle kein eigentliches Lungensputum und daher auch kein Lymphozytensputum.

Es ist also keine einzige der aufgezählten serologischen Methoden zuverlässig oder für die Tuberkulosedagnostik verwertbar. Man gewinnt bei eingehenderer Beschäftigung mit diesen Fragen den Eindruck, daß von der Serodiagnostik bei der Tuberkulose praktische Vorteile überhaupt kaum zu erwarten sind. Die Tuberkulose scheint durch ihre meist viel-

jährige Latenz, durch ihren chronischen, wechselvollen Verlauf alle feineren Differenzierungsmöglichkeiten zu verwischen. Oder die durch die Tuberkuloseinfektion bewirkten Blutveränderungen sind nicht derartig eingreifend, dauernd, typisch und spezifisch, daß man sie zur Feststellung charakteristischer serologischer Merkmale benutzen und daraus diagnostische Schlüsse ziehen kann.

In einem späteren Aufsatz werden wir die Diagnostik der kindlichen Tuberkulose und die der Tuberkuloselokalisationen außerhalb der Lunge nach dem gegenwärtigen Wissensstand zu besprechen haben.