

III. Aus dem Institut für Infektionskrankheiten in Berlin. (Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. R. Koch.) **Ueber den Werth der Courmont'schen Serumreaction für die Frühdiagnose der Tuberkulose.**

Von Prof. Dr. M. Beck und Dr. Lydia Rabinowitsch.

Auf dem Tuberkulosecongress zu Paris im Jahre 1898 hatten auf Grund früherer Arbeiten Arloing und Courmont darauf hingewiesen, dass das Blut von mit Tuberkulin oder abgeschwächten Culturen von Tuberkelbacillen vorbehandelten Kaninchen und Ziegen, sowie das Blutserum einer grossen Anzahl tuberkulöser Menschen im Stande sei, die Bouillon gleichmässig trübende Culturen von Tuberkelbacillen zu agglutinieren. Das Blutserum gesunder Menschen zeige jedoch diese Eigenschaft nur sehr selten. In späteren Veröffentlichungen, die meistens von Courmont selbst gemacht wurden, werden diese ersten Untersuchungen noch weiter ausgeführt und diese Eigenschaft des Serums von Tuberkulösen als ein werthvolles Hilfsmittel zur frühzeitigen Diagnose gepriesen. In den letzten Veröffentlichungen hat Courmont besonders hervorgehoben, dass dieses Phänomen zur Erkennung der Tuberkulose mit der Reaction durch das Koch'sche Tuberkulin auf eine Stufe zu stellen sei, und weist nach, dass die Zahl der nach seinem Verfahren als tuberkulös erkannten Fälle annähernd die gleichen Procentverhältnisse aufweise, wie die Zahl derjenigen, welche durch die Tuberkulinreaction als tuberkuloseverdächtig angesehen werden müssen.

Der Liebenswürdigkeit des Herrn Geheimrath Ehrlich in Frankfurt a. M. und Prof. C. Fränkel in Halle haben wir es zu verdanken, dass wir in den Besitz zweier Tuberkuloseculturen gelangt sind, die ursprünglich von Courmont selbst stammen und welche die Bouillon gleichmässig trüben. Beide Culturen zeigten unter sich keine wesentlichen Differenzen. Wir selbst hatten uns schon früher aus menschlicher Tuberkulose und aus Perlsuchtmaterial vom Rind ähnliche die Bouillon gleichmässig trübende Culturen hergestellt; da dieselben aber in einigen Punkten von denen von Courmont gegenüber der Wirkung auf das Serum Tuberkulöser und Nichttuberkulöser abwichen, hielten wir es doch für angezeigt, uns Originalculturen zu verschaffen. Im grossen ganzen zeigen sie aber nach unseren weiteren Untersuchungen miteinander verglichen, abgesehen von der Virulenz, keine wesentlichen Unterschiede. Wir benutzten zu den hier beschriebenen Versuchen, um dies gleich zu erledigen, fast ausschliesslich die von Courmont stammende Cultur und zogen unsere Culturen nur zum Vergleich mit dieser heran.

Courmont hat angegeben, dass seine Culturen mit der Zeit ihre Säurefestigkeit verlieren und dass die Bacillen beweglich sind. Wie wir aber constatiren konnten, behielten die Bacillen regelmässig auch nach Züchtung durch mehrere Generationen hindurch ihre gleichmässige Rothfärbung nach der Ziehl-Neelsen'schen Methode bei. Wenn in der Cultur Tuberkelbacillen diese Färbung nicht annahmen, so liess sich dies stets auf eine Verunreinigung durch andere nicht säurefeste Bacillen zurückführen. Eine Eigenbewegung, wie sie von Courmont den von ihm umgezüchteten Tuberkelbacillen zugeschrieben wird, wurde von uns niemals beobachtet, wir konnten aber im hängenden Tropfen constatiren, dass die Bacterien eine sehr lebhaft Molekularbewegung zeigten.

Beim Wachsthum auf 6%iger Glycerinbouillon war schon nach wenigen Tagen eine deutliche Trübung zu erkennen, so dass die Bouillon ein gleichmässig homogenes Aussehen bekam. Wir benutzen zu unseren Versuchen Bouillonculturen, die ca. 14 Tage bei 38° im Brutschrank gestanden hatten und wiederholt den Tag über umgeschüttelt worden waren, so dass wir uns unter dem Mikroskop überzeugen konnten, dass die Tuberkelbacillen einzeln und nicht zu Häufchen angeordnet waren.

Das Wachsthum der Courmont'schen Cultur war auf der glycerinfreien Bouillon ein fast ebenso üppiges, wie auf der glycerinhaltigen.

Auf den festen Nährböden: Glycerinagar, Blutserum und Kartoffel bildet die Cultur von Courmont einen schmierig-sahnenförmigen Belag bei verhältnissmässig raschem Wachsthum und unterscheidet sich dadurch wesentlich von dem langsamen Wachsthum und von dem Aussehen, wie wir es sonst bei den echten Tuberkuloseculturen zu sehen gewohnt sind.

Auch bezüglich der Pathogenität zeigen sie wesentliche Unterschiede gegenüber den echten Tuberkulosebacillen. Meerschweinchen, welchen die Courmont'schen Bacillen in die Bauchhöhle in ziemlich reichlicher Menge injicirt worden waren, wurden nach acht Wochen getödtet. Es fanden sich bei der Obduction nur einige wenige stecknadelkopfgrosse Knötchen im Netz, welche vereinzelt sich rothfärbende Bacillen enthielten. Eine Weiterverimpfung auf Glycerinagar und auf Kartoffel liess nach acht bis zehn Tagen den schmutzig-grauweissen Belag, der für diese Cultur charakteristisch ist, wiedererkennen. Nach subcutaner Verimpfung auf das Meerschweinchen fanden wir an der Impfstelle Eiter, der säurefeste Bacillen enthielt, die benachbarten Lymphdrüsen sowie die inneren Organe zeigten jedoch keine Spur von Tuberkulose.

Auch diese Eigenschaft stimmt nicht mit der des echten Tuberkelbacillus, wir müssten denn annehmen, dass durch die Umzüchtung nach Courmont eine ganz erhebliche Abschwächung in seiner Virulenz zu Stande gekommen ist, wie wir dies bis jetzt noch nicht gesehen haben.

Die von uns aus Perlsucht und menschlicher Tuberkulose gezüchteten Bacillen, die Glycerinbouillon ebenfalls gleichmässig trübten und in dem Agglutinationsvermögen keine wesentlichen Unterschiede von der Courmont'schen Cultur darboten, zeigten, aus der Bouillon auf feste Nährböden weiter gezüchtet, stets das charakteristische und langsame Wachsthum der echten Tuberkulose. Auch die Virulenz unserer, die Bouillon gleichmässig trübenden, echten Tuberkuloseculturen wurde durch das Wachsthum auf flüssigem Nährboden nicht abgeschwächt, wie vielfache Thierversuche ergaben.

Die für die Tuberkelbacillen sonst charakteristische Fähigkeit, bei subcutaner Verimpfung auf nicht zu hochgradig tuberkulöse Meerschweinchen an der Impfstelle Nekrose zu erzeugen, fehlte gleichfalls den Courmont-Culturen.

Impfungen ins Auge bei Kaninchen liessen im Anfang die gleichen Erscheinungen erkennen, wie nach Impfungen mit echten Tuberkelbacillen: starke Reizerscheinungen, Cornealtrübung, Iritis, jedoch kamen alle diese Erscheinungen in relativ kurzer Zeit zum vollständigen Stillstand.

Impfversuche mit der Courmont-Cultur bei Hühnern, Tauben und grösseren Versuchsthiere sind bis jetzt noch nicht zu einem vollständigen Abschluss gebracht.

Eine Umzüchtung der schleimigen Courmont-Cultur in die trockene, höckerige Form der menschlichen oder der Rindertuberkulosecultur ist uns bis jetzt noch nicht gelungen.

Gehen wir nun zu dem praktisch wichtigsten Theil der Agglutinationsversuche über, so ist es immerhin sehr auffallend, dass von Courmont der Agglutinationswerth des zu prüfenden Tuberkuloseserums als ein relativ niedriger angegeben wird, im Vergleich zu den Agglutinationswerthen von anderen specifischen Serumarten. So giebt Courmont als unterste Grenze der positiven Agglutination das Verhältniss 1:5 an, während wir bei anderen Serumarten, wie z. B. Typhus und Cholera, erst bei einer Agglutination von 1:30—40 von einer positiven Reaction zu sprechen pflegen.

Unsere Agglutinationsversuche wurden in der Weise angestellt, dass wir der gleichmässig getrübten, vorher durch die mikroskopische Untersuchung geprüften, ca. 14 Tage alten Cultur, welche in Cylindergläsern von ca. 3 ccm Inhalt abgemessen worden war, von dem zu untersuchenden Serum bestimmte Mengen, zunächst im Verhältniss von 1:5, 1:10 und 1:20 zufügten, die Gläschen bei Zimmertemperatur unter einem Winkel von 45° aufstellten und nach verschiedenen Zeiten controllirten. Die Untersuchungen galten im allgemeinen nach 20—24 Stunden als abgeschlossen. Trat jedoch bei 1:20 noch deutliche Agglutination auf, so wurde das Serum nach oben geprüft, trat bei 1:5 keine Agglutination ein, so prüften wir das Serum nach unten zu weiter. Ausser der makroskopischen Inspection wurde stets auch der Inhalt der Röhrchen mikroskopisch untersucht, besonders wurde der sich bildende Bodensatz bei einer agglutinierten Cultur einer genauen mikroskopischen Untersuchung unterzogen. Wir können jedoch nach unseren bisherigen Erfahrungen im allgemeinen sagen, dass in der Mehrzahl der Fälle die mikroskopische mit der makroskopischen Untersuchung übereinstimmt.

Eine eigentliche Agglutination, ein Zusammenballen der Bacillen, wie bei Cholera und Typhus, liess sich mikroskopisch in unseren Fällen nicht constatiren; die Tuberkelbacillen waren in

kleineren oder grösseren Häufchen zusammengelagert, jedoch waren auch einzelne Bacillen fast regelmässig daneben noch zu erkennen. Man kann daher bei diesem Verfahren in Wirklichkeit von einer Agglutination nicht reden, und wir möchten daher besser auch den von Courmont vorgeschlagenen Ausdruck Clarification beibehalten wissen.

Unsere Versuche mit menschlichem Serum glauben wir be-

sonders deshalb auch für werthvoll ansehen zu dürfen, weil eine ziemliche Anzahl bezüglich Sera von Tuberkulösen und Tuberkuloseverdächtigen stammte, die diagnostisch mit Tuberkulin injiziert worden waren und deren Serum zum Theil vor und nach der Tuberkulininjection geprüft werden konnte.

Im ganzen ist von uns das Blutserum von 73 Personen auf agglutinirende Eigenschaften gegenüber dem Tuberkelbacillus un-

Tabelle I.

Fall No.	Diagnose	Tuberkelbacillen im Sputum	Tuberkulinreaction	Agglutination negativ	Agglutination positiv	Bemerkungen
1	Catarrh. apic.	+ Gaffky 2	+	0	—	
2	Haemoptoë. Catarrh. apic.	+ Gaffky 1—2	—	0	—	
3	Catarrh. apic.	—	—	—	20	
4	Phthisis pulmon. Infiltr. beider Oberlippen	—	+ 5 mg	0	—	
5	Anämie. (Verdacht auf Tuberkulose)	—	+ 1 mg	0	—	
6	Catarrh. apic.	+ Gaffky 1	+ 5 mg	0	—	
7	Catarrh. apic.	—	+ 10 mg	0	—	
8	Catarrh. apic.	—	+ 1 mg	—	5	
9	Phthisis pulmon. Infiltr. beider Oberlippen.	+ Gaffky 5	—	0	—	
10	Bronchitis. (Verdacht auf Tuberkulose)	—	+ 5 mg	0	—	
11	Catarrh. apic. (Diabetes mell.)	+ Gaffky 1	—	0	—	
12	Verdacht auf Tuberkul.	—	+ 5 mg	0	—	
13	Catarrh. apic.	—	+ 1 mg	—	5	
14	Catarrh. apic. (Haemoptoë)	+ Gaffky 2—3	—	—	10	
15	Catarrh. apic.	+ Gaffky 2	—	—	5	
16	Catarrh. apic. (Pleuritis)	+	—	0	—	
17	Catarrh. apic.	—	+ 1 mg	0	—	
18	Catarrh. apic. (Pleuritis)	—	—	0	—	
19	Bronchitis (Verdacht auf Tuberkulose)	—	—	0	—	
20	Phthisis pulmon. incip.	+ Gaffky 2	+	0	—	
21	Phthisis pulmonum	+ Gaffky 3	—	—	20	mit Tuberkulin behandelt.
22	Phthisis pulmon. progr.	+ Gaffky 9	—	0	—	
23	Phthisis pulmon. progr.	+ Gaffky 8	—	0	—	mit Tuberkulin behandelt.
24	Häemoptoë, Phthis. incip.	—	—	0	—	
25	Phthisis pulmon. mittleren Grades	+	—	0	—	
26	Phthisis pulmon. mittleren Grades.	+ Gaffky 8	—	—	5	
27	Phthisis pulmon. progr.	+	—	—	15	
28	Catarrh. apic. (Alte Drüsentuberkulose)	—	—	0	—	
29	Phthisis pulmon. progr.	+ Gaffky 6	—	0	25	Intra vitam war die Agglutination negativ, post mortem 1:25.
30	Phthisis pulmon. progr.	+	—	0	3	Intra vitam war die Agglutination stets negativ, post mortem 1:3.
31	Phthisis pulmon. progr.	+ Gaffky 2—3	—	0	—	
32	Phthisis pulmon. progr.	+	—	0	—	† Obd.: Cavernen in beiden Oberlappen der Lunge.
33	Phthisis pulmon. progr.	+ Gaffky 8	—	0	—	
34	Phthisis pulmon. progr.	+ Gaffky 6—7	—	0	—	
35	Phthisis pulmon. progr.	+	—	—	5	
36	Catarrh. apic. (Pleuritis exsud.)	—	—	0	—	
37	Phthisis incip. (Pleuritis exsud.)	—	—	—	5	
38	Pleuritis exsud.	—	—	—	5	
39	Pleuritis exsud.	—	—	—	5	
40	Pleuritis exsud.	—	—	0	—	
41	Pleuritis exsud.	—	—	0	—	
42	Nierentuberkulose.	—	—	0	—	
43	Meningitis tubercul.	—	—	0	—	Obduction: Meningitis tubercul. Tuberkul. millar. pulmonum.
44	Lupus faciei	—	—	0	—	mit Tuberkulin behandelt.
45	Lupus faciei	—	—	—	20	mit Tuberkulin behandelt.
46	Lepros	—	—	0	—	
47	Bronchitis	—	—	—	5	
48	Bronchitis	—	—	0	—	
49	Bronchitis	—	—	—	50	
50	Gastritis	—	—	—	30	
51	Pneumonia croup.	—	+ 5 mg	—	5	
52	Pneumonia croup.	—	—	—	20	
53	Pneumonia croup.	—	—	0	—	
54	Polyarthritis rheumat.	—	—	0	20	
55	Endarteriitis syphilitica	—	—	0	—	
56	Influenza	—	—	0	—	†
57	Parametritis	—	—	—	5	
58	Rheumatism. artic. acut.	—	—	—	5	
59	Hemiplegia dextra.	—	—	0	—	
60	Hysterie	—	—	0	—	
61	Carcinoma uteri inop.	—	—	0	—	
62	Gonorrhoe	—	—	0	—	
63	Gonorrhoe	—	—	0	—	
64	Ulcus molle	—	—	0	—	
65	Chorea	—	—	0	—	
66	Rheumatism. artic. acut.	—	—	0	—	
67	Urticaria	—	—	0	—	
68	Cirrhosis hepat.	—	—	—	10	
69	Nephritis	—	—	—	5	† Alte Narben an beiden Lungenspitzen.
70	Bubo inguin.	—	—	0	—	
71	Gesund	—	—	0	—	
72	Gesund	—	—	—	15	
73	Gesund	—	—	0	—	

Tabelle II. (Die Nummern der Fälle beziehen sich auf Tabelle I.)

A.			B.			C.		
Beginnende Tuberkulose mit negativer Agglutination	Beginnende Tuberkulose mit positiver Agglutination	Agglutinationswerth	Vorgeschrittene Tuberkulose mit negativer Agglutination	Vorgeschrittene Tuberkulose mit positiver Agglutination	Agglutinationswerth	Verdächtige Tuberkulose mit negativer Agglutination	Verdächtige Tuberkulose mit positiver Agglutination	Agglutinationswerth
Fall No. 1	Fall No. 3	20	Fall No. 4	Fall No. 21	20	Fall No. 5 (Tuberkulin +)	Fall No. 51 (Tuberkulin +)	5
" " 2	" " 8	5	" " 9	" " 26	5	Fall No. 10 (Tuberkulin +)		
" " 6	" " 13	5	" " 22	" " 27	15	Fall No. 12 (Tuberkulin +)		
" " 7	" " 14	10	" " 23	" " 35	5	Fall No. 19 (Tuberkulin +)		
" " 11	" " 15	5	" " 25					
" " 16	" " 37	5	" " 28					
" " 17			" " 29					
" " 18			" " 30					
" " 20			" " 31					
" " 24			" " 32					
" " 36			" " 33					
			" " 34					

tersucht worden. Die betreffenden Patienten waren wegen verschiedener Leiden im Institut für Infektionskrankheiten aufgenommen. Das Blutserum von einigen Patienten mit Pleuritis und beginnender Phthisis pulmonum hatte uns in lebenswürdiger Weise Herr Prof. Dr. A. Fränkel vom Krankenhaus am Urban zur Verfügung gestellt, und wir halten es für unsere Pflicht, an dieser Stelle Herrn Prof. Fränkel dafür unsern Dank auszusprechen.

Zunächst möchten wir bemerken, dass wir zu unseren Versuchen fast ausschliesslich Blutserum genommen haben, das wir uns durch einen blutigen Schröpfkopf verschafft hatten. Das so gewonnene Blut wurde einige Zeit im Eisschrank stehen gelassen, bis es sich genügend abgesetzt hatte. Ein Vortheil dabei war auch zugleich der, dass wir zu einer eventuellen Nachprüfung stets genügend Serum zur Verfügung hatten.

Unter den tuberkulös Erkrankten sind von uns untersucht worden:

A. 17 Patienten mit beginnender Lungentuberkulose;

B. 16 mit vorgeschrittener Tuberkulose;

C. 5 Patienten, welche uns als tuberkuloseverdächtig zugeschickt worden waren und bei denen die Tuberkulinreaction positiv ausfiel.

Ausserdem untersuchten wir noch das Blut von zwei Fällen von Lupus;

1 Fall von Nierentuberkulose (durch das Thierexperiment festgestellt);

1 Fall von ausgeheilter Tuberkulose, der zufällig zur Obduction kam (Tod an Nephritis, tuberkulöse Narben an beiden Spitzen). (Tabelle I No. 69);

und 1 Fall von tuberkulöser Meningitis.

Aus Gruppe A hatte das Blut von 6 Patienten agglutinirende Eigenschaften, aus Gruppe B das Blut von 4 Patienten. Das Serum der 5 Patienten aus Gruppe C hatte nur in einem Falle (1:5) agglutiniert.

Von den Lupusfällen agglutinierte nur das Serum eines seit mehreren Jahren mit Tuberkulin behandelten Patienten, dessen Lupus fast geheilt ist und nur noch starke lokale Tuberkulinreaction zeigt, im Verhältniss 1:20.

Das Blutserum des an Nephritis gestorbenen Patienten, wo wir bei der Obduction einige völlig ausgeheilte tuberkulöse Heerde an den Spitzen der Lungen fanden, zeigte ein Agglutinationsvermögen von 1:5. Dagegen hatte das Serum des oben angegebenen Patienten mit tuberkulöser Meningitis, der gleichfalls starb und wo bei der Obduction ausserdem zahlreiche miliare tuberkulöse Heerde in den Lungen sich vorfanden, keine agglutinirenden Eigenschaften.

So sehen wir auf der einen Seite bei beginnender Tuberkulose nur in verhältnissmässig wenigen Fällen das Serum seine Agglutinationsfähigkeit entfalten, während auf der anderen Seite eine relativ grosse Anzahl von vorgeschrittenen tuberkulösen Fällen, die nach Courmont im allgemeinen nicht agglutinieren sollten, mit verhältnissmässig hohen Agglutinationswerthen verzeichnet sind.

Ausserdem untersuchten wir noch das Blutserum von einem Falle von Lepra mit negativem Resultat.

Weiter wurden noch geprüft drei Fälle von croupöser Pneumonie, von denen bei wiederholter Untersuchung zwei positiven Erfolg zeigten (ein Fall sogar mit 1:20), vier Fälle von Pleuritis exsudativa, davon zwei positiv (mit 1:5), ferner drei Fälle von Bronchitis, darunter zwei Fälle positiv, der eine sogar wiederholt im Verhältniss 1:50, während die Tuberkulinreaction bei diesem Fall negativ ausfiel. Ausserdem hatten wir unter drei Fällen von Rheumatismus zweimal ein positives Ergebniss zu verzeichnen, ferner ein positives Resultat bei einem Fall von Lebercirrhose, und ein positives Resultat bei einem vollständig gesundem Individuum (1:15). Die übrigen Fälle, welche bei wiederholter Untersuchung als negativ verzeichnet sind, beschränken sich auf einen Fall von Chorea, einen Fall von Urticaria, zwei Fälle von Gonorrhoe, einen Fall von Hemiplegie, einen von Hysterie, zwei mit Ulcus molle, resp. Bubo inguinalis, ein Carcinom, eine Influenza und auf zwei weitere gesunde Personen.

Eine Zusammenstellung der untersuchten Fälle befindet sich in Tabelle I, eine Uebersicht über die Tuberkulösen und deren Agglutinationswerthe auf Tabelle II.

Wir sehen also daraus, dass neben Tuberkulösen auch eine grosse Anzahl von Nichttuberkulösen ein Blutserum besitzen, das die Eigenschaft hat, die Tuberkelbacillen zur Agglutination zu

bringen. Auf der anderen Seite finden wir aber auch wieder eine nicht unerhebliche Zahl von beginnenden Tuberkulösen, deren Serum nach Courmont agglutinieren sollte, welche diese Eigenschaft jedoch nicht besitzen. Darunter sind mehrere Patienten, die auf Tuberkulin deutlich reagierten, deren Serum aber bei der Prüfung nach Courmont im Stiche liess. Wie wir gleich hier bemerken wollen, ist die Tuberkulininjection, resp. die darauf folgende Reaction auf das Ergebniss der Courmont'schen Agglutination weder nach der positiven noch nach der negativen Richtung hin von irgend welchem Einfluss. Auf Grund dieser Thatsachen glauben wir uns zu dem Schlusse berechtigt, dass die von Courmont angegebene Fähigkeit der Agglutination des Blutserums überhaupt nicht spezifisch für Tuberkulose ist, da wir sie sowohl bei notorisch Nichttuberkulösen nachweisen konnten, während sie andererseits bei einer erheblichen Anzahl von Patienten versagte, die nach Angabe Courmont's die Probe sicher hätten bestehen müssen. Allerdings hat das Blutserum einer Anzahl von Personen, kranker sowie gesunder, entschieden die Eigenschaft, eine auf bestimmte Weise umgezüchtete Tuberkulosecultur mitunter zur Aufhellung zu bringen. Worauf diese Fähigkeit beruht, soll durch weitere Untersuchungen ermittelt werden. Denn wir halten unsere Arbeit noch durchaus nicht für abgeschlossen, wir glaubten aber doch die von uns bis jetzt gefundenen Thatsachen, als bis zu einem gewissen Abschluss gebracht, der Oeffentlichkeit übergeben zu dürfen.

Im Anschluss an unsere Versuche beim Menschen möchten wir noch kurz über unsere Thierversuche berichten, die sowohl an gesunden als auch an mit Courmont'scher Cultur, resp. Perlsucht oder menschlicher Tuberkulosecultur inficirten Thieren angestellt worden sind. Tabellarisch ist ein Theil dieser Versuche auf Tabelle III zusammengestellt.

Tabelle III.

A.		
		Agglutinationswerth
1. Meerschweinchen	gesund.	0
2. "	"	0
3. "	"	50
4. "	beginnende Tuberkulose (mit tuberkelbacillenhaltiger Milch injicirt).	0
5. "	"	0
6. "	beginnende Tuberkulose (mit Perlsucht inficirt).	0
7. "	"	20
8. "	beginnende Tuberkulose (Tuberkel in der Milz).	0
9. "	einige Knötchen auf dem Netz; vor 43 Tagen mit Courmont geimpft.	50
10. "	vor 53 Tagen mit Fischtuberkulose geimpft.	0
11. "	vorgeschrittene Tuberkulose (mit Sputum inficirt).	50
12. "	"	0
13. "	vor 14 Tagen mit Cultur Courmont geimpft.	0
14. "	beginnende Tuberkulose (menschliche).	10
B.		
1. Kaninchen	gesund.	0
2. "	"	0
3. "	geringe Lungentuberkulose.	0
4. "	hochgradige Lungentuberkulose.	0
5. "	hochgradige Allgemeintuberkulose.	0
6. "	vorgeschrittene Augentuberkulose.	3
7. "	vor 10 Tagen mit Cultur Courmont ins Auge geimpft.	40
8. "	vor 14 Tagen mit menschlicher Tuberkulose ins Auge geimpft.	0
C.		
Hundeblutserum	gesund.	20
Eselblutserum	"	20
		50

D.			
		nach 8 Tagen	nach 14 Tagen
Controll-Ziege	gesund.	10	10
Ziege A	mit Tuberkulin subcutan injicirt.	20	50
Ziege B	mit menschlicher Tuberku- losecultur injicirt.	20	30

E.		
Cholera-cultur	} Prüfung mit Serum von einem Ka- ninchen, welches vor 3 Wochen mit Cultur Courmont ins Auge geimpft war.	0
Typhus-cultur		10
Courmont-cultur		40

F.		
Cholera-cultur	} mit diesen Culturen wurde normales Rinderserum beschickt, nach reichlichem Wachsthum centrifugirt und auf Agglutination der Cultur Courmont gegenüber geprüft.	0
Typhus-cultur		0
Courmont-cultur		20
ungeimpft		5
Cholera-cultur	} dieselbe Prüfung wie oben mit Ziegenserum.	10
Typhus-cultur		20
Courmont-cultur		10
ungeimpft		20

Meerschweinchen, die im Stadium der beginnenden oder in dem der vorgeschrittenen Tuberkulose getödtet worden waren, resp. gestorben sind, hatten ein Serum, das zum Theil überhaupt nicht, zum Theil aber bis zum Verhältniss 1:50 agglutinierte, während andererseits bei der Obduction vollständig gesund befundene Meerschweinchen mitunter hohe Agglutinationswerthe (1:50) darboten. Das Serum von Meerschweinchen, welche mit der Courmont'schen Cultur geimpft und nach acht Wochen getödtet wurden, zeigten Agglutinationswerthe von 1:50.

Anders verhielten sich die Kaninchen: gesunde Thiere agglutinierten im Allgemeinen nicht, auch nicht solche, welche vor kürzerer oder längerer Zeit mit menschlicher Tuberkulose geimpft worden waren; dagegen zeigte das Serum eines mit der Courmont'schen Cultur inficirten Kaninchens Agglutinationswerthe bis 1:40.

Das Blutserum von Kälbern, welche mit menschlicher Tuberkulose inficirt worden waren, hatte das gleiche positive Ergebniss wie das Serum eines gesunden Kalbes (1:5).

Eine deutliche Aufhellung der Cultur sahen wir beim Hundeblood (1:20) und beim Eselblood (1:50). Auch das Blutserum von nicht tuberkulösen Ziegen hat die Eigenschaft, Tuberkuloseculturen zur Aufhellung zu bringen. Am 27. April hatten wir einer gesunden Ziege A 2 ccm Tuberkulin und einer anderen gesunden Ziege B 1 ccm einer milchig getrühten Aufschwemmung einer menschlichen Tuberkulosecultur (0,1 g feuchte Cultur mit 10 ccm sterilem Wasser fein zerrieben) subcutan injcirt. Vor der Injection war bei beiden Ziegen der Agglutinationswerth 1:10. Die Prüfung ergab acht Tage nach der Injection Werthe von 1:20 bei beiden Thieren, bei einer Controllziege 1:10. Nach weiteren acht Tagen war der Werth bei der Controllziege 1:10 geblieben, stieg jedoch bei Ziege A auf 1:50, und bei Ziege B auf 1:30. Wir können objectiv aus diesen Versuchen aber nur den Schluss ziehen, dass das Blutserum von manchen Thierspecies von Natur aus schon im Stande ist, Tuberkelbacillen zu agglutinieren, und eine Steigerung dieser Eigenschaft erfährt nach Injection von Tuberkuloseculturen und deren Produkten.

Es lag natürlich nahe, zu erforschen, ob auch Bouillonculturen anderer Bacterien im Stande wären, nach Zusatz von Serum tuberkulöser Thiere sich aufzuhellen, und wir fügten zu diesem Zweck das Serum von einem drei Wochen vorher mit der Courmont'schen Cultur ins Auge geimpften Kaninchen, von dem wir wussten, dass es deutlich agglutinierte, zu einer gut gewachsenen Cholera-, und einer eben solchen Typhuscultur. Zur Controlle benutzten wir eine Courmont'sche Tuberkulosecultur, alle drei Culturen waren annähernd gleichmässig getrüht. Das Resultat war, dass Cholera nicht, Typhus im Verhältniss 1:10, Courmontcultur im Verhältniss 1:40 aufgeheit war. Mit den von Rabinowitsch aus Milch und Butter gezüchteten säurefesten Bacillen gelang es uns gleichfalls, eine gleichmässig getrühte Bouilloncultur zu erhalten, und in vielen Fällen wurde dieselbe durch verschiedene Sera gleich der Courmont'schen Cultur agglutiniert. Diese Versuche werden mit anderen säurefesten Bacillen noch weiter fortgesetzt.

Ferner wollen wir hier noch einige Versuche anführen, welche uns zur Orientirung dienen sollten, cf. Tabelle III F. So impften wir normales Rinder- und Ziegenserum mit einer Typhus-, Cholera- und Courmontcultur. Nachdem wir uns überzeugt hatten, dass in beiden Serumarten die Culturen gut gewachsen waren, wurden die Proben centrifugirt und das so gewonnene klare Serum in der gewöhnlichen Weise einer 14tägigen Courmontcultur zugefügt. Von dem Rinderserum brachte nur das ungeimpfte und das mit Courmontcultur beschickte Röhrchen eine Aufhellung zu Stande, ersteres im Verhältniss von 1:5, letzteres von 1:20, das mit Cholera und Typhus geimpfte Rinderserum vermochte dagegen nicht, eine Aufhellung zu bewirken. Das in gleicher Weise vorher mit Typhus-, Cholera- und Courmontcultur geimpfte Ziegenserum wurde ebenfalls, nachdem deutliches Wachsthum sich entwickelt hatte, centrifugirt und mit einer 14tägigen Courmontcultur vermisch. Während das Serum, in welchem Cholera- und Courmont'sche Cultur gewachsen waren, im Verhältniss von je 1:10 agglutinierte, constatirten wir bei dem mit Typhus geimpften und bei dem ungeimpften Serum eine Agglutination im Verhältniss von 1:20.

Wie wir ferner beobachten konnten, scheinen auch erhöhte Temperaturen im Stande zu sein, bei den nach Courmont hergestellten Tuberkuloseculturen eine Aufhellung hervorzurufen.

Wenn wir uns nun zum Schluss die Frage vorlegen, welch' praktische Bedeutung der Courmont'schen Entdeckung beizumessen sei, so müssen wir uns wiederholt dahin aussprechen, dass diese Eigenschaft der „Clarification“ nach unseren Untersuchungen für das Blutserum von Tuberkulösen keine spezifische Bedeutung hat, sondern auch bei notorisch nicht tuberkulösen Menschen und Thieren beobachtet wird, andererseits aber sicher in vielen Fällen bei beginnender Tuberkulose im Stiche lässt.

Die Ausführung der Reaction ist, wie Courmont selbst sagt, „très delicate“, vor allem ist auch die Herstellung einer geeigneten Cultur mit ziemlichen Schwierigkeiten verknüpft. Aus all dem Gesagten ergibt sich wohl zur Genüge, dass die Serumdiagnose bei der Tuberkulose, speziell für die Frühdiagnose, wie sie besonders auch von Bendix¹⁾ empfohlen wird, leider nicht zu verwerthen ist.

Anmerkung bei der Correctur: Während Drucklegung der Arbeit erhielten wir durch die Liebenswürdigkeit von Herrn Prof. Courmont aus Lyon eine agglutinirende Tuberkulosecultur. Makroskopisch sowie mikroskopisch konnten wir keinen Unterschied zwischen dieser Cultur und den von uns benutzten Courmontculturen constatiren. Nähere Mittheilungen bezüglich der Agglutination dieser Cultur sowie ihrer pathogenen Eigenschaften müssen wir uns bis zu unserer nächsten Veröffentlichung vorbehalten.