

II. Ueber den Werth der Serumreaction für die frühzeitige Diagnose der Tuberkulose.

Von S. Arloing und Paul Courmont in Lyon.

Seit beinahe zwei Jahren haben eine Anzahl von Autoren den Werth der Serumdiagnose bei der Tuberkulose, welche der eine von uns zuerst 1898 auf dem Congress in Montpellier¹⁾ auseinandergesetzt hatte und welche wir dann gemeinsam und wiederholt publicirt haben, bestätigt. Es waren dies die Arbeiten von Mongour,²⁾ Rothamel,³⁾ Buard,⁴⁾ Schüler des Professors Ferré in

¹⁾ Arloing, Congrès de médecine interne 1898. Montpellier.

²⁾ Mongour, Soc. de biologie 1899.

³⁾ Rothamel, Thèse de Bordeaux 1900, Agglutination chez les tuberculeux.

⁴⁾ Buard, De la séroration tuberculeuse. Thèse de Bordeaux 1900.

Bordeaux, endlich die von Bendix¹⁾ aus der I. medicinischen Klinik in Berlin. Indessen erschien unter folgendem Titel: „Ueber den Werth der Serumreaction von Courmont für die frühzeitige Diagnose der Tuberkulose“ eine Arbeit von Beck und Rabinowitsch in No. 25 dieses Jahrgangs der „Deutschen medicinischen Wochenschrift“, zu der wir einige Bemerkungen machen wollen. Wenn man diese Serumreaction unter besonderem Namen in die Wissenschaft einführen wollte, so müsste sie denjenigen Arloing's erhalten, welcher die Nutzbarmachung der Serumiagnose bei der Tuberkulose zuerst gezeigt hat. Später erst hat sich Paul Courmont bei diesen Untersuchungen mit betheiligt, und alle Veröffentlichungen von Lyon aus sind unter dem gemeinsamen Namen von Arloing und P. Courmont erfolgt. Wir beide werden also in gleicher Weise von der Kritik der oben genannten Bacteriologen betroffen und nehmen gemeinsam die Ehre in Anspruch, darauf zu antworten. Wenn also auch die Frage der Priorität von Beck und Rabinowitsch nicht richtig behandelt ist, so möchten wir doch auf diesen Punkt keinen grossen Werth legen.

In allem, was die Möglichkeit anbelangt, homogene Culturen des Koch'schen Bacillus zu erhalten, ferner in Bezug auf die Morphologie und Pathogenität dieser Culturen existirt zwischen uns und den deutschen Autoren keine besondere Differenz; übrigens sind Beck und Rabinowitsch nicht überrascht, dass sie unsere Koch'schen Bacillen in homogener Cultur haben wachsen sehen, da sie selbst Bacillen gefunden haben, welche diese Eigenthümlichkeit darboten.

Eine geringe Meinungsverschiedenheit scheint über die Eigenschaften des Bacillus gegenüber den entfärbenden Säuren und in Bezug auf die Virulenz der Culturen zu bestehen. Dieser Widerspruch ist aber nur scheinbar. In Wirklichkeit haben wir, als wir sagten, dass gewisse sehr junge Bacillen den Farbstoff der Säureeinwirkung gegenüber fester zurückhielten, nur eine Besonderheit feststellen wollen, welche sich besonders in den nur einige Tage alten Culturen antreffen lässt; aber es ist uns nicht in den Sinn gekommen, dies als ein bestimmtes Charakteristikum festzustellen. Uebrigens verschwand diese Eigenthümlichkeit, je älter die Culturen wurden. Der Widerspruch in Bezug auf die Beweglichkeit der Bacillen stammt sicherlich aus der verschiedenen Idee, die man sich von einer wirklichen und einer molekulären Bewegung der Bacterien macht. Dieser Punkt hat übrigens eine grosse Bedeutung.

Was die Virulenz unserer Culturen anbelangt, so betonen sie, dass sie sich wesentlich von denen der echten Tuberkulose unterscheiden. Da die Autoren das Wort „wesentlich“ gebrauchten, so könnte man glauben, dass wir gar keine Tuberkulose-Bacillen in Händen gehabt haben. Diese Bezeichnung überschreitet den Rahmen der Kritik. Man überzeuge sich, dass unsere Culturen nicht völlig die Fähigkeit verloren haben, die charakteristischen Tuberkel hervorzurufen; wenn man einer Anzahl von Meerschweinchen in das Gewebe der Conjunctiva von unseren Culturen etwas einspritzt, so wird man einige finden, die eine leichte Wucherung der Tuberkelbacillen darbieten, welche auf das Meerschweinchen übertragen und in zwei bis drei Generationen weiter gezüchtet, eine klassische Tuberkulose hervorrufen mit Tuberkeln in der Lunge. Wenn man 1 ccm der Cultur einem Kaninchen in das Peritoneum spritzt, so erhält man die ausgezeichnetsten Tuberkel vollgepfropft von Bacillen, die ganz die Eigenschaften des Koch'schen Bacillus haben; spritzt man dieselbe Menge ins Blut, so bekommt man beim Kaninchen eine infectiöse Tuberkulose vom Typus Yersin, und man kann häufig in der Lunge feine Tuberkel sehen, wenn das Thier lange genug leben bleibt. Spritzt man endlich diese Dosis in das Blut des Huhns, was Beck und Rabinowitsch zu machen sich vorgenommen haben, so stirbt das Thier in einigen Wochen sehr abgemagert mit einer Hypertrophie der Leber und der Milz. Wir behaupten nicht, dass der in unseren Culturen sich befindende Bacillus sich genau so verhält wie gewöhnlich der Koch'sche Bacillus. Indem wir seine Wachsthumseigenschaften veränderten, haben wir auch seine Virulenz verändert, man darf nicht vergessen, dass wir ihn länger als drei Jahre im Laboratorium weiter züchteten. Aber er stammt ab von dem gewöhnlichen Koch'schen Bacillus, und er besitzt noch eine fundamentale Eigenschaft, nämlich die: Tuberkel zu erzeugen; nur tritt diese Eigenschaft auch unter gewissen Bedingungen zu Tage.

Wir besitzen also eine künstlich geschaffene Varietät des

Koch'schen Bacillus, welche ihr Analogon in der Natur haben kann. Wir fügen hinzu, dass sie die Tendenz hat, in Bezug auf ihr Wachsthum ihre ursprüngliche Form wieder anzunehmen; denn sie wächst oft als schmieriger Ueberzug auf den festen Nährböden, wie Beck und Rabinowitsch behaupten; wir haben sie auch einige Male auf Glycerinkartoffeln die höckerige trockene charakteristische Form annehmen sehen, welche sie vor ihrer Umzüchtung hatte.

Im Grunde bestreiten ja auch Beck und Rabinowitsch nicht, dass unser Bacillus die Eigenschaft hat, Tuberkulose zu machen, da er ja auch in ihren Händen ähnliche Veränderungen gemacht hat wie der wirkliche Bacillus, abgesehen von der schnelleren Entwicklung. Wir können daher in den interessantesten Theil der Frage eintreten, d. h. in die Frage der praktischen Bedeutung der Agglutination der Culturen und des Serums.

Die beiden Forscher sind erstaunt, dass wir einem Phänomen einige Wichtigkeit beigelegt haben, das sich innerhalb so enger Grenzen abspielt, und besonders darüber, dass wir als positiv eine Agglutination bezeichnet haben, welche sich in einem Verhältniss von 1 zu 5 abspielt. Warum? Weil sich beim Typhus und der Cholera ein Verhältniss 1 zu 30, 1 zu 70 zeigen muss, wenn die Reaction als positiv gelten soll. Mit Recht dürfen wir über ihre Verwunderung erstaunt sein. Wir nehmen die Thatfachen, wie sie sich uns darbieten; wir können nicht verlangen, dass ein Phänomen mit dem Koch'schen Bacillus und dem Serum von Tuberkulösen sich genau so abspielt, wie wenn es sich um den Kommabacillus oder Typhusbacillus handeln würde; wir glauben, dass die engen Grenzen, in denen sich dieses Phänomen bei dem Koch'schen Bacillus hält, uns nicht hindern darf, es zu studiren und daraus Schlussfolgerungen zu ziehen.

Wie dem auch sei, Beck und Rabinowitsch haben bei einer Mischung der Cultur und gewissen Serumarten der Tuberkulösen im Verhältniss zu 1—5 und 1—10 die Bildung von Klümpchen beobachtet und die Niedersenkung derselben auf den Boden der Culturen, aber sie verstehen nicht, dass wir diesem Vorgang den Namen Agglutination gegeben haben, sie hätten den Namen der Clarification vorgezogen, welchen wir angewandt haben, um den Zustand zu bezeichnen, in dem sich die Cultur befindet, wenn das Phänomen der Agglutination sich vollzogen hat. Warum? Weil sie kein Zusammenballen der Bacillen constatirt hätten, wie bei der Cholera und beim Typhus, weil sie immer noch unter dem Mikroskop einige freie Bacillen entdeckt hätten zwischen den Haufen von Tuberkelbacillen. Dieser Einwurf ist ein ganz besonderer und dürfte nicht verfehlen, diejenigen zu überraschen, welche lange und sorgfältig das Phänomen der Agglutination studirt haben. Ueberall, wo man das Phänomen findet, sieht man es in verschiedener Stärke, je nachdem die Beziehungen zwischen der agglutinirenden Substanz und der agglutinierten sind. Wir behaupten, dass im Grunde kein Unterschied existirt zwischen der Agglutination beim Tuberkel- und Cholera-bacillus.

Selbstverständlich weisen wir die Ersetzung des Wortes Agglutination durch das Wort Clarification zurück. Wenn man die Mischung einer Cultur mit dem agglutinirenden Serum vollzogen hat, so kommen die Bacillen unter der Form von Haufen zusammenzuliegen, sichtbar zuerst unter dem Mikroskop, dann mit unbewaffnetem Auge; die Bildung dieser Häufchen der Bacillen ist für uns das Phänomen der Agglutination. Wenn die agglutinirende Kraft des Serums stark genug gegenüber der Cultur ist, so fallen die Häufchen auf den Boden des Tubus, und darüber bleibt eine absolut helle und durchscheinende Flüssigkeit; das nennt man das Phänomen der Aufhellung. Die Clarification ist also in unseren Augen das makroskopische Zeichen einer vollständigen und vollendeten Agglutination. Wenn der Aufhellung nicht die Agglutination vorherginge, so hätte sie keinen Werth; so kann sie sich z. B. schliesslich vollziehen in einer Cultur, der man auf die Dauer Serum hinzugefügt hat. In diesem Falle würde man sich sehr täuschen, wenn man dieses Phänomen als Agglutination ansehen wollte.

Bis dahin hat die Kritik von Beck und Rabinowitsch also eine geringe Bedeutung, denn trotz dieser geht aus dem ersten Theil ihrer Arbeit hervor:

1. dass sie die tuberkulöse Natur unserer homogenen Culturen festgestellt haben;

2. dass sie wie wir die in diesen Culturen enthaltenen Bacillen unter dem Einfluss des Serums „ad hoc“ sich agglutiniren gesehen haben.

¹⁾ Bendix, Deutsche medicinische Wochenschrift 1900, S. 224.

Gehen wir also zu dem Theil ihrer Arbeit über, in dem sie sich mit der Bedeutung dieses Phänomens beschäftigen.

Die Beobachtungen von Beck und Rabinowitsch lassen sich in zwei Gruppen theilen, d. h. sie beziehen sich auf die agglutinirende Eigenschaft des Serums einiger Thierarten, dann auf die agglutinirende Eigenschaft des menschlichen Blutserums.

Sie haben ebenso wie wir beobachtet, dass man schnell und bedeutend die agglutinirende Eigenschaft einiger Thierarten, wie Ziege, Esel, Hund steigern könnte, wenn man ihnen Tuberkulin einspritzte oder sie tuberkulös machte; sie schliessen aus ihren Untersuchungen, dass das Blutserum eines jeden Thieres Tuberkelbacillen agglutiniren kann und dass diese Fähigkeit stärker wird nach Einspritzung von Culturen oder Stoffwechselprodukten von Tuberkelbacillen. In dieser allgemeinen Form ist die Schlussfolgerung ungenau, denn man trifft Thiere, welche nicht im normalen Zustande zu agglutiniren vermögen und die es dann leicht thun, wenn man ihnen Tuberkulose beibringt. Aber obgleich sie das Resultat unserer Versuche abschwächen wollen, kann unsere Kritik uns nicht hindern, einen ursächlichen Zusammenhang zu finden zwischen der Injection von Tuberkulin und Tuberkelbacillen und der Entwicklung der agglutinirenden Kraft bei einigen Thierarten.

Wir beziehen uns zu diesem Zweck auf ein ganz überzeugendes Experiment, welches wir in unserem Aufsatz in der Zeitschrift für Tuberkulose 1900, Heft 2, veröffentlicht haben. Ein von Tuberkulose freies Rind bekommt eine Injection einer Emulsion von sehr virulenten Bacillen unter die Haut; lokal bildet sich ein tuberkulöser Knoten, einige Wochen später ist die agglutinirende Kraft des Serums, welche anfangs 1 zu 5 war, auf 1 zu 10 und 1 zu 15 gestiegen, am selben Tage zeigte die Tuberkulininjection eine Temperatursteigerung von 2,4 Grad. Man spritzte dann ein zweites Mal von derselben Cultur subcutan etwas ein, nunmehr steigt die agglutinirende Kraft auf 1 zu 20. Am selben Tage rief das Tuberkulin eine Temperatursteigerung von 1,9 hervor.

Liegen nun die Verhältnisse beim Menschen ebenso? Unsere Beobachtungen sowie die von Mongour und seinen Schülern Buard, Rothanel, endlich die von Bendix gestatten uns für die Mehrzahl der Fälle im positiven Sinne zu antworten, indessen die Erfahrungen von Beck und Rabinowitsch führen diese dazu, sich im negativen Sinne zu äussern. Sie legen ihren Beobachtungen einen grossen Werth bei, in Erwägung, dass sie bekräftigt sind durch Versuche mit dem Tuberkulin. Wir kommen gleich auf die letzteren zurück. Angenommen, sie hätten 100 tuberkulöse Kranke oder solche, welche verdächtig waren, da sie eine positive Reaction mit dem Tuberkulin geben, beobachtet, so würden sie nur 29 darunter finden, welche eine positive Serumreaction gaben, während nach unseren Beobachtungen 88 eine Agglutination von mindestens 1 zu 5 zeigen würden. Ausserdem haben Beck und Rabinowitsch beobachtet, dass auch das Serum von solchen Leuten agglutinierte, welche nicht auf Tuberkulin reagierten. Woher kommt der grosse Unterschied in den Resultaten, welche mit gleicher Gewissenhaftigkeit gewonnen waren?

Als wir unsere Versuche in Lyon mit denen, welche Beck in Berlin mit Tuberkulin gemacht hatte, verglichen, schienen die Resultate fast dieselben zu sein, indessen da Beck selbst diesen Vergleich zieht in der Absicht, den Werth der Serumagglutination daraus zu messen, so kann der Vergleich nicht mehr aufrecht gehalten werden. Sicherlich mag dies liegen an Verschiedenheiten in der Technik, an der Art, die Resultate zu deuten, und vielleicht an dem etwas zu grossen Vertrauen, das man in die Tuberkulinreaction gesetzt hat. Indessen möchten wir betonen, welchen grossen Werth wir selbst der Tuberkulinreaction beimessen, obgleich wir nicht von der Unfehlbarkeit derselben überzeugt sind.

Es ist ziemlich schwer, bei Menschen in allen Fällen den Werth der Serumagglutination durch eine Autopsie zu beurtheilen; aber wir können für unsere Behauptungen Beobachtungen, die der eine bei der Rindertuberkulose gemacht hat und die demnächst veröffentlicht werden, als Stütze anführen. Gelegentlich eines Concurs von drei Schlachthofinspectoren haben wir 30 junge Kälber und 50 ältere, die aus gesunder Rasse stammten und von verschiedenem Alter waren, und 70 ältere Thiere, welche mehr oder weniger tuberkulöse Veränderungen darboten, der Serumreaction unterworfen. In diesen Fällen ist die Serumagglutination immer durch die Autopsie geprüft worden, die von den Inspectoren gemacht wurde. Die makroskopische Agglutination war negativ bei den jungen Kälbern, schwankte um das Verhältniss von 1 zu 5

herum, war aber meist niedriger bei den gesunden erwachsenen Thieren, während sie bei allen tuberkulösen Thieren, mit einer einzigen Ausnahme, stärker war wie 1 zu 10. Von diesen letzteren agglutinierten acht Thiere deutlich bei 1 zu 10, 30 sehr deutlich bei 1 zu 10, 23 deutlich bei 1 zu 15 und 8 deutlich bei 1 zu 20.

Von 120 Beobachtungen hat also nur einmal die Serumdiagnose versagt, indem das betreffende tuberkulöse Thier nur bei 1 zu 5 agglutinierte, sich also wie ein gesundes Thier verhielt. Diese Beobachtungen geben unserer Ueberzeugung eine ganz sichere Grundlage. Wir behaupten nicht, dass die Serumagglutination niemals im Stich lässt, aber nach unserer eigenen Erfahrung sind wir der Meinung, dass, wenn ein Kranker auf Tuberkulose verdächtig ist und bei 1 zu 10 unsere Culturen agglutiniert, so kann dieser Kranker als tuberkulöser betrachtet werden. Agglutiniert er nur bei 1 zu 5, so ist das Ergebniss zweifelhaft. Wir hoffen, dass Beck und Rabinowitsch ihre Versuche fortsetzen werden unter Abänderung ihrer Technik; dann werden sie zu denselben befriedigenden Ergebnissen kommen, wie die Untersucher in Lyon, Bordeaux und auf der I. medicinischen Klinik in Berlin.

Bisher haben sich unsere Publikationen immer beschränkt auf die Lungentuberkulose. Ueber die Meningitis und über die Knochentuberkulose besitzen wir weniger Erfahrungen; ferner haben wir niemals behauptet, dass bei der vorgeschrittenen Tuberkulose die Agglutination fehlt, wir haben uns nur darauf beschränkt zu sagen, dass bei dieser die Agglutination am häufigsten versagt hat.

Wir verlangen auch, dass man nicht ohne Grund abtrennt die Fälle, in denen die Serumdiagnose positiv, die Tuberkulinreaction aber negativ ist, sondern die Frage bedarf noch der Entscheidung, ob die Serumprobe oder die Tuberkulinprobe recht hat.

In der Thierarzneikunde weiss man, dass die Tuberkulinprobe bisweilen versagt. Professor Bang aus Kopenhagen, vielleicht der grösste Kenner dieser Frage, hat uns in der That auf dem Pariser Congress mitgetheilt, dass die Fälle gar nicht so selten sind, in denen die Tuberkulinprobe versagt hat. Meistens handelt es sich um alte, unbedeutende, meist verkalkte Ablagerungen, um Fälle von stillstehender Tuberkulose oder solche, die in Heilung begriffen ist, oder auch im Gegentheil um hochgradige Tuberkulose.

Ist die Serumdiagnose nicht im Einklang mit der klinischen Diagnose, so soll man nicht, wenn kein Sectionsbefund oder anderes Beweismaterial vorliegt, davon reden, dass die Reaction positiv ist bei „notorisch Nichttuberkulösen“.

Wir müssen betonen, dass wir in Verwirrung gerathen sind einerseits durch die von Beck und Rabinowitsch veröffentlichten Tabellen, andererseits durch ihre Behauptung, dass ein grosser Theil ihrer Kranken der Tuberkulinprobe unterworfen wurde.

Die Autoren haben theilweise die Resultate der Serumdiagnostik durch die Tuberkulininjection geprüft. Bei im ganzen 73 Kranken erwähnen die Autoren in ihren Tabellen nur 12 mal die Injection mit Tuberkulin, davon 11 mal bei sicheren Tuberkulösen und einmal bei croupöser Pneumonie. Abgesehen von diesen 12 Fällen sind die 61 anderen der Tafel I bezeichnet mit dem Zeichen — in der Columne „Tuberkulinreaction“. Daraus glauben wir schliessen zu können, dass in diesen 61 Fällen nicht die Tuberkulinprobe gemacht worden ist. Wir sind erstaunt, dass die Autoren den Vergleich zwischen der Serumreaction und der Tuberkulinprobe nur 11 mal angestellt haben bei 37 Tuberkulösen und nur einmal bei 36 anderen Kranken, bei denen nach unserer Meinung die Serumdiagnose auf eine latente Tuberkulose hinwies. In dem einen Fall (No. 51 der Tafel I) in der Kategorie nichttuberkulöser Kranker, in dem sie die Tuberkulinprobe positiv fanden, war dieselbe in Uebereinstimmung mit der Serumprobe; sie schlossen daraus, dass sich hinter der Pneumonie eine Tuberkulose verbarg. Es wäre interessant gewesen, auch in den übrigen 35 Fällen, in denen die Tuberkulose nicht zu Tage trat, beide Reactionen zu vergleichen.

Vielleicht aber bedeutet das Zeichen —, dass die Tuberkulinreaction negativ war? In der That sagen die Autoren im Text, als sie von verschiedenen Krankheiten (Pneumonie, Pleuritis etc.) sprachen, in denen die Serumreaction oft deutlich positiv war, während die Tuberkulinreaction in diesen Fällen negativ ausfiel. Diese Fälle sind bei der Tuberkulinreaction bezeichnet mit dem Zeichen — in der Tabelle I. Daraus folgt, dass das Zeichen — bedeutet: Tuberkulinprobe negativ.

Aber dann constatiren wir, dass von 43 Tuberkulosefällen

nur 10 eine positive Tuberkulinprobe gegeben haben und 33 eine negative. Wenn die Autoren uns dieses Resultat vor Augen führen wollten, so erheben wir dagegen keinen Einspruch, weil dann die Serumreaction selbst in den Händen von Beck und Rabinowitsch bessere Resultate gegeben hätte als die Tuberkulinprobe. Man muss also annehmen, dass die Autoren entweder in 61 Fällen vergessen haben, die Tuberkulinprobe anzustellen oder dass diese Probe unter 43 Fällen von Tuberkulose 33mal negativ war.

Daher hoffen wir, dass Beck und Rabinowitsch, wie sie ankündigen, ihre Erfahrungen erweitern und ihre Beobachtungen vervielfältigen werden, und stellen folgende Schlussätze auf:

Beim tuberkulösen Menschen schwankt die Agglutination meistens zwischen 1 zu 5 und 1 zu 20 und selbst darüber.

Die stärkste Serumagglutination erhält man in den Fällen mit leichten Veränderungen. In den Fällen mit ausgedehnter Tuberkulose kann sie ganz fehlen.

Die Diagnose der Tuberkulose mit Hilfe der Serumagglutination scheint mit Rücksicht auf ihre Unschädlichkeit und Schnelligkeit sich trotz einiger technischen Schwierigkeiten, die sie darbietet, in die Klinik Eingang zu verschaffen.¹⁾