

# Über die Agglutination der Tuberkelbazillen und über die Verwertung dieser Agglutination.<sup>1)</sup>

(Aus dem Institut für Infektionskrankheiten in Berlin.)

Von

Dr. R. Koch.

Nachdem man gefunden hatte, daß das Serum von Tieren, welchen Bakterien injiziert wurden, nach einer gewissen Zeit agglutinierende Eigenschaften gegen dieselben Bakterien erhält und daß ferner das Serum von Menschen agglutinierend auf Typhusbazillen, Cholera vibrios und Pestbakterien wirkt, wenn die betreffenden Menschen an Typhus, Cholera oder Pest erkrankt waren, lag es nahe, auch das Blut von Tuberkulösen darauf zu prüfen, ob es die Tuberkelbazillen zur Agglutination bringt. Einer derartigen Untersuchung stellen aber die Tuberkelbazillen dadurch ein Hindernis entgegen, daß sie in ihren Kulturen kompakte Massen bilden, welche sich gewissermaßen schon in einem agglutinierten Zustande befinden.

Dieses Hindernis hat Arloing<sup>2)</sup> dadurch überwunden, daß er die Tuberkelbazillen lange Zeit hindurch auf Kartoffeln züchtete und auf diese Weise schließlich eine Kultur erhielt, welche nicht mehr in fest zusammenhängenden Massen, sondern in der Flüssigkeit ziemlich gleichmäßig verteilt, emulsionsartig wächst. In Gemeinschaft mit Courmont prüfte Arloing derartige Tuberkelbazillenkulturen auf ihre Agglutinationsfähigkeit und erhielt mit denselben, wenn ihnen Blutserum oder seröse Ergüsse von tuberkulösen Menschen und Tieren zugesetzt wurden, positive Resultate. Beide Autoren, hauptsächlich Courmont, haben dann in zahlreichen Publikationen die Agglutination der Tuberkelbazillen beschrieben und die Verwendung derselben zur Frühdiagnose der Tuberkulose empfohlen. Die Reaktion des Serums soll in einzelnen Fällen von sicherer Tuberkulose ausbleiben und auch gelegentlich bei Nichttuberkulösen eintreten, aber im allgemeinen so zuverlässig sein, daß sie praktisch brauchbar sei. Einige französische Autoren, in Deutschland nur Bendix<sup>3)</sup>, haben diese Angaben bestätigt. Dagegen haben C. Fraenkel, Lubowsky, M. Neisser, Dieudonné, Horcicka, Beck und Rabinowitsch<sup>4)</sup> das Arloing-Courmontsche Verfahren weniger günstig beurteilt; sie erhielten viel häufiger ab-

<sup>1)</sup> Aus Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1901, Nr. 48. — Nach einem Vortrage, welcher auf Veranlassung des Deutschen Zentralkomitees zur Errichtung von Heilstätten für Lungenkranke in dem zu Berlin abgehaltenen Informationskursus der Heilstättenchefärzte am 26. Oktober 1901 im Institut für Infektionskrankheiten gehalten wurde.

<sup>2)</sup> Arloing et Courmont, De l'agglutination du bacille de Koch. Zeitschrift für Tuberkulose und Heilstättenwesen Bd. I.

<sup>3)</sup> Deutsche Medizinische Wochenschrift 1900, Nr. 14.

<sup>4)</sup> Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten Bd. XXXVII, p. 205, wo auch die übrigen Literaturangaben zu finden sind.

weichende Resultate und halten deswegen das Verfahren für unsicher und zur Frühdiagnose unbrauchbar.

Als ich mich bei meinen Untersuchungen über die Beziehungen der Perlsucht zur menschlichen Tuberkulose veranlaßt sah, auch die Agglutination als Mittel zur Unterscheidung der beiden Bakterienarten heranzuziehen, versuchte ich zunächst das von Arloing-Courmont angegebene Verfahren. Aber sehr bald mußte ich mich davon überzeugen, daß dasselbe für den praktischen Gebrauch viel zu umständlich ist und keine gleichmäßigen und zuverlässigen Werte gibt. Die Kulturen müssen sehr sorgfältig angelegt und behandelt werden, sie müssen 8—12 Tage im Brütapparat bleiben und oft geschüttelt werden. Trotz aller Sorgfalt fallen die Kulturen nicht immer gleichmäßig aus, ihre Agglutinationsfähigkeit ist verschieden<sup>1)</sup>, weswegen Arloing-Courmont raten, die Kulturen vor dem Gebrauch mit Serum von bekanntem Agglutinationswert auf ihre Brauchbarkeit zu prüfen.

Ich habe deswegen versucht, auf andere Weise die Tuberkelbazillen in einen Zustand zu versetzen, in welchem sie agglutinationsfähig sind, und es stellte sich sehr bald heraus, daß dies sehr einfach und ohne die langwierige Behandlung, welche Arloing-Courmont angewendet haben, zu bewerkstelligen ist.

Bei der Ausarbeitung des im nachstehenden zu beschreibenden Agglutinationsverfahrens und der damit an Tieren und Menschen angestellten mühsamen und zeitraubenden Versuche ist Herr Dr. F. Neufeld, Assistent am Institut für Infektionskrankheiten, mein Mitarbeiter gewesen. Die Verwertung der Agglutination für die Behandlung der Tuberkulösen in der Krankenabteilung des Instituts hat fast ausschließlich in den Händen des Herrn Stabsarzt Dr. F. K. Kleine gelegen. Beiden Herren fühle ich mich für ihre unermüdliche und wertvolle Assistenz zu vielem Dank verpflichtet.

### I. Beschreibung des Agglutinationsverfahrens.

Jede beliebige Kultur von Tuberkelbazillen kann in folgender Weise agglutinationsfähig gemacht werden.

Die Kultur, welche in einem Kölbchen auf der Kulturflüssigkeit schwimmend gezüchtet ist, wird auf einem Filter gesammelt und zwischen Fließpapier gepreßt, um die anhängende Flüssigkeit zu entfernen. Man wägt dann eine bestimmte Menge derselben, z. B. 0,2 g, ab und verreibt sie in einem Achatmörser zuerst mit wenigen Tropfen einer schwachen Natronlauge (es genügt  $\frac{1}{50}$  Normal-Natronlauge). Unter möglichst kräftigem und gleichmäßigem Reiben wird allmählich mehr Natronlauge zugesetzt bis zum Verhältnis von 1 Teil Kultur auf 100 Teile Natronlauge, in dem hier angenommenen Verhältnis also 0,2 Kultur auf 20 ccm Flüssigkeit. Es ist notwendig, die Kultur recht gründlich zu verarbeiten, da die Tuberkelbazillen durch die Natronlauge aus ihrem festen Verbände gelöst werden sollen und um so mehr Bazillen frei und damit agglutinationsfähig gemacht werden, je besser die Mischung und Verreibung geschieht. In der Regel braucht man zu dieser Operation 15 Minuten.

Hierauf wird die so erhaltene dicke Flüssigkeit in einer Handzentrifuge<sup>2)</sup> 6 Minuten lang zentrifugiert, mit einer Pipette von dem Bodensatz abgefüllt und mit verdünnter Salzsäure bis zu schwach-alkalischer Reaktion gebracht. In diesem Zustande ist die Flüssigkeit noch zu konzentriert; sie muß, um zum Gebrauch fertig zu sein, noch verdünnt

<sup>1)</sup> Arloing-Courmont, l. c. p. 16: „Malgré toutes les précautions indiquées l'appréciation de la limite du pouvoir agglutinant n'est pas toujours facile, parce que l'aptitude des cultures à se laisser agglutiner peut présenter d'assez grandes différences.“

<sup>2)</sup> Wir benutzen eine Handzentrifuge, welche von F. und M. Lautenschläger in Berlin, Oranienburgerstraße 54, bezogen ist; dieselbe gibt bei 38 Kurbeldrehungen in der Minute 2000 Umdrehungen.

werden, und zwar geschieht dies mit einer 0,5proz. Karbolsäure- und 0,85proz. Kochsalzlösung (dieselbe muß durch mehrfaches Filtrieren von allen Trübungen befreit sein). Der zentrifugierten Aufschwemmung der Tuberkelbazillen wird von der Karbolkochsalzlösung soviel hinzugesetzt, daß die ursprüngliche Menge der Kultur in der fertigen Flüssigkeit 3000 fach verdünnt ist (abgesehen von dem abzentrifugierten Teil derselben). Diese Testflüssigkeit sieht fast wie reines Wasser aus; nur bei schräg einfallendem Licht und gegen einen dunklen Hintergrund gehalten, erscheint sie in einem Reagenzglaschen schwach opaleszierend.

In einem davon angefertigten mikroskopischen Präparat sind die Tuberkelbazillen einzeln oder nur noch zu wenigen Exemplaren zusammengelagert und gleichmäßig über das Gesichtsfeld verteilt.

Der Zusatz von Karbolsäure zur Verdünnungsflüssigkeit ist notwendig, weil zur vollständigen Ausbildung der Agglutination die Proben 24 Stunden lang im Brütapparat gehalten werden müssen und während dieser Zeit die störende Entwicklung von anderen Bakterien zu verhüten ist; der Kochsalzzusatz wirkt befördernd auf die Agglutination.

Mit einer so zubereiteten Testflüssigkeit erhält man schon sehr gute Resultate, auf jeden Fall weit bessere als mit dem Arloing-Courmontschen Verfahren. Da aber der Agglutinationsvorgang, wie nicht mehr zu bezweifeln ist, ein rein chemischer Prozeß, eine Art Fällung ist, so haben wir uns bemüht, das Verfahren noch weiter zu verbessern und mit möglichst gleichmäßigen Gewichtsmengen zu arbeiten. Zu diesem Zwecke ist die feuchte Bazillenmasse, bei welcher der Wassergehalt doch immer ein schwankender sein wird, wenig geeignet. Wir haben deswegen getrocknete Tuberkelkulturen benutzt. Allerdings können dieselben nicht ohne weiteres verarbeitet werden, da sie sich mit Natronlauge nur unvollkommen verreiben lassen. Wenn man sie aber, wie es zur Herstellung des Neu-Tuberkulins geschieht, vollständig zu Staub verreibt (beschrieben in meiner Abhandlung über neue Tuberkulinpräparate, Deutsche Medizinische Wochenschrift 1897, Nr. 14)<sup>1)</sup>, dann können sie sofort, auch ohne Mischung mit Natronlauge, zur Testflüssigkeit verwendet werden<sup>2)</sup>. Dieses Präparat hat noch den Vorteil, daß man sich davon einen gewissen Vorrat halten, genaue Mengen abwägen und eine in ihrer Zusammensetzung stets gleichwertige Testflüssigkeit daraus bereiten kann.

Unser Verfahren zur Herstellung der Testflüssigkeit ist folgendes: 0,1 g des Präparats wird mit der früher erwähnten Karbolkochsalzlösung im Achatmörser sorgfältig verrieben und gemischt, zuerst mit wenigen Tropfen, dann allmählich mit mehr Flüssigkeit bis zum Verhältnis von 1 : 100. Dann wird 6 Minuten zentrifugiert, vom Bodensatz abgossen und mit Karbolkochsalzlösung nochmals 10fach, d. h. auf 1 : 1000 verdünnt. In dieser Verdünnung läßt sich die Flüssigkeit im Eisschrank etwa zwei Wochen konservieren. Zum Gebrauch wird nach Bedarf genommen und wieder mit Karbolkochsalzlösung 10fach verdünnt, so daß die fertige Testflüssigkeit eine 10 000fache Verdünnung oder vielmehr Aufschwemmung der staubförmigen Tuberkelbazillen bildet. Auch diese Flüssigkeit hat das Aussehen von Wasser und zeigt nur eine Spur von Opaleszenz<sup>3)</sup>.

<sup>1)</sup> s. diese Werke p. 658 ff. D. Herausgeber.

<sup>2)</sup> Das fertige Präparat, welches aus getrockneten und in Kugelmühlen zu feinstem Staub verriebenen Tuberkelbazillen besteht, kann von den Farbwerken vorm. Meister, Lucius & Brüning in Höchst a. M. bezogen werden.

<sup>3)</sup> Unser Agglutinationsverfahren war bereits vollständig ausgebildet, als R o m b e r g in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift 1901, N. 18 über eine von v. B e h r i n g hergestellte Flüssigkeit Mitteilung machte, welche er zu Agglutinationsversuchen mit dem Serum von tuberkulösen Menschen benutzt hat.

Wenn man der fertig präparierten Testflüssigkeit eine solche Menge von stark agglutinierendem Serum hinzufügt, daß eine kräftige Reaktion eintreten muß, also wenn z. B. ein Serum, welches in einer Verdünnung von 1 : 3000 nach 24 Stunden noch eben deutliche Agglutinationserscheinungen gibt, mit der Testflüssigkeit in einem Verhältnis von 1 : 10 oder auch 1 : 25 gemischt wird, dann zeigt sich die Agglutination nach wenigen Minuten, namentlich, wenn das Reagenzglaschen in der geschlossenen Hand warm gehalten wird. Die Mischung wird trüber, es bildet sich ein flockiger Niederschlag, welcher sich mehr und mehr zusammenballt, zu Boden sinkt und schließlich eine völlig klare Flüssigkeit zurückläßt. Dieser Versuch gelingt besonders gut, wenn statt der 10000fachen Verdünnung die 1000fache (die Stammflüssigkeit) genommen und als Kontrolle eine Mischung derselben mit dem Serum eines unbehandelten Tieres daneben gehalten wird. In dem einen Gläschen kommt dann der Niederschlag sofort, in dem anderen bleibt die Mischung gänzlich unverändert und klar.

Wird die Mischung von Serum und Testflüssigkeit nur im Verhältnis von 1 : 100 und weniger, also mit immer mehr abnehmenden Mengen von Serum, hergestellt, dann tritt die Reaktion nicht mehr so schnell ein, sondern erfordert eine immer längere Zeitdauer zu ihrem Zustandekommen. Erfahrungsgemäß ist aber nach 15—20 Stunden der allergrößte Teil der Reaktion abgelaufen, und man kann darauf rechnen, daß, wenn diese Zeit innegehalten wird, unter sich vergleichbare Werte erhalten werden. Aber nicht allein die Zeitdauer der Reaktion, sondern auch die Temperatur, bei welcher die Proben gehalten werden, und das Quantum der Mischung müssen sich immer ganz gleich bleiben. Wir setzen unsere Mischungen deswegen stets nachmittags in der gleich zu beschreibenden Weise an, lassen die Proben über Nacht im Brutapparat und untersuchen sie am nächsten Morgen.

Um alles, was sonst noch zur Technik der Agglutination gehört, gleich hier zu erledigen, sei erwähnt, daß das Blut der zu untersuchenden Person mit einem Schröpfkopf entnommen und möglichst bald zentrifugiert wird, um ein klares Serum zu erhalten. Soll das Serum konserviert werden, dann geschieht dies am besten durch Zusatz von einer Flüssigkeit, welche 5,5% Karbolsäure und 20% Glyzerin enthält, und zwar kommt ein Teil dieser Flüssigkeit auf neun Teile des Serums. Zum Abmessen des Serums benutzt man Pipetten, an welchen ein Kubikzentimeter in 100 Teile geteilt ist. Wir prüfen das Serum in Verdünnungen von 1 : 10, 1 : 25, 1 : 50, 1 : 75, 1 : 100, 1 : 150, 1 : 200, 1 : 300 usw. Um diese Verdünnungen in möglichst übereinstimmenden Mengen von Flüssigkeit zu erhalten, nehmen wir zur:

|                        |            |                      |
|------------------------|------------|----------------------|
| Verdünnung von 1 : 10, | Serum 0,1, | Testflüssigkeit 0,9, |
| „ „ 1 : 25,            | „ 0,04,    | „ 1,0,               |
| „ „ 1 : 50,            | „ 0,02,    | „ 1,0,               |
| „ „ 1 : 75,            | „ 0,02,    | „ 1,5,               |
| „ „ 1 : 100,           | „ 0,02,    | „ 2,0.               |

Verdünnungen von mehr als 1 : 100 werden mit entsprechend größeren Mengen von Testflüssigkeit, und Verdünnungen von mehr als 1 : 1000 mit verdünntem Serum hergestellt. Um eine gleichmäßige Mischung zu erhalten, wird zuerst das Serum in die Reagenzgläser gefüllt, dann die Testflüssigkeit hinzugefügt und umgeschüttelt. Selbstverständlich wird eine Probe der unvermischten Testflüssigkeit als Kontrolle neben den Mischungen aufgestellt.

Die Agglutinationswerte des Serums bewegen sich beim Menschen, wie wir später sehen werden, in verhältnismäßig niedrigen Grenzen. Man setzt deswegen ein derartiges Serum zur Agglutinationsprobe zunächst nur in Verdünnungen von 1 : 10 bis 1 : 50

oder höchstens 1 : 100 an. Nehmen wir aber an, wir hätten es mit einem noch bis 1 : 100 agglutinierenden Serum zu tun, dann würde bei der Untersuchung, nachdem die Proben 15—20 Stunden im Brutapparat gestanden haben, folgendes Aussehen gefunden werden.

Im Gläschen mit der Verdünnung von 1 : 10 liegt am Boden eine zusammengeballte flockige Masse mit darüberstehender ganz klarer Flüssigkeit. Die Verdünnung 1 : 25 hat annähernd dasselbe Aussehen, aber der Niederschlag ist lockerer. Bei 1 : 50 ist der Niederschlag noch nicht zu Boden gesunken, er schwebt in Form von kleinen Flocken, gleichmäßig in der Flüssigkeit verteilt. Bei 1 : 75 ist der Niederschlag noch deutlich als schwebende Flocken zu erkennen, aber er ist schon erheblich feiner als auf der vorhergehenden Stufe. Die Verdünnung von 1 : 100 erscheint zunächst nur ein wenig getrübt, und erst bei genauem Zusehen und bei richtiger Beleuchtung, d. h. bei schräg einfallendem Licht und dunklem Hintergrunde, erkennt man noch deutlich einen sehr feinen, in der Flüssigkeit gleichmäßig verteilten Niederschlag.

Würde man in diesem Falle noch weitere Verdünnungen angesetzt haben, dann hätte die Probe bei 1 : 150 vielleicht noch eine Andeutung von Trübung, aber keinen makroskopisch sichtbaren Niederschlag ergeben. Darüber hinaus wären dann die Proben von demselben Aussehen gewesen wie die Kontrolle.

Es ist durchaus notwendig, daß man ein für allemal ein ganz bestimmtes optisches Kennzeichen als Grenze der Agglutinationserscheinung annimmt, wenn man unter sich vergleichbare Werte erhalten will. Für unsere Untersuchungen haben wir als Grenze das Vorhandensein eines bei makroskopischer Betrachtung eben noch deutlich erkennbaren schwebenden und gleichmäßig verteilten Niederschlags angenommen. In zweifelhaften Fällen wurden die Proben von mehreren geübten Beobachtern besichtigt, und wenn nur einer in seinem Urteile abwich, dann wurde das Resultat als ein negatives verzeichnet.

Es erfordert einige Übung, um das Vorhandensein der letzten Spuren des Niederschlages sicher zu erkennen. Aber wenn man erst eine Anzahl von Agglutinationen, namentlich mit einem hochwertigem Serum, welches alle Abstufungen der Reaktion zeigt, gesehen hat, dann gewinnt man sehr bald die nötige Sicherheit.

Nicht unerwähnt möchte ich lassen, daß das konservierte Serum seinen Agglutinationswert nicht unverändert bewahrt. Derselbe kann innerhalb weniger Wochen erheblich herabgehen. Auch ist zu beachten, daß die Stammtestflüssigkeit (Verdünnung von 1 : 1000) sich nicht länger als etwa 14 Tage hält. Wenn die Flasche oft geöffnet ist, in der Wärme und am Licht gestanden hat, dann kann sie sogar schon früher unbrauchbar werden, was sich dadurch zu erkennen gibt, daß ihre Fällbarkeit zunimmt und daß sie gewissermaßen überempfindlich wird. Es kann dann geschehen, daß ein Serum mit alter Testflüssigkeit einen etwas höheren Titer gibt, als mit einer frisch präparierten Testflüssigkeit.

Nachdem unser Agglutinationsverfahren selbst so genau beschrieben ist, daß wohl ein jeder imstande sein wird, dasselbe anzuwenden und nachprüfen zu können, gehe ich dazu über, die Ergebnisse, welche die Anwendung des Verfahrens auf die Untersuchung von tuberkulösen und nichttuberkulösen Menschen und Tieren geliefert hat, mitzuteilen.

## II. Anwendung des Agglutinationsverfahrens auf Tiere.

Über die Agglutination der Tuberkelbazillen durch das Serum von Tieren haben bisher meines Wissens nur Arloing und Courmont berichtet. Dieselben geben an, daß normale Kaninchen kein Agglutinationsvermögen besitzen, Ziegen dagegen ein schwaches; Kälber haben keins, erwachsene Rinder ungefähr 1 : 5, der Hund soll

gewöhnlich 1 : 5 besitzen und gelegentlich 1 : 10 und selbst 1 : 20 erreichen können. Bei tuberkulös gemachten Kaninchen stieg das Agglutinationsvermögen auf 1 : 10 und selten auf 1 : 20, in einem Falle auf 1 : 80. Bei Hunden konnten Arloing-Courmont durch Injektion von abgeschwächten Kulturen das Agglutinationsvermögen auf 1 : 300, in einem Falle sogar bis auf 1 : 600 treiben. Bei Ziegen gelang ihnen dies nur bis 1 : 80, und bei Rindern bis 1 : 20.

Von diesen Mitteilungen der beiden französischen Forscher haben eigentlich nur die Angaben über das künstlich erhöhte Agglutinationsvermögen bei Tieren, welche mit Kulturen der Tuberkelbazillen behandelt wurden, ein erheblicheres Interesse. Daß bei Tieren auch ohne eine solche Behandlung sehr geringe Agglutinationswerte vorkommen würden, ließ sich bei den Erfahrungen, welche in dieser Beziehung mit anderen Bakterienarten gemacht sind, auch für die Tuberkelbazillen erwarten. Wir haben deswegen bei unseren Untersuchungen auf diese ganz geringen spontanen Agglutinationserscheinungen keinen besonderen Wert gelegt und die normalen Tiere meist nur auf ein Agglutinationsvermögen von 1 : 25 und darüber geprüft, öfters auch auf 1 : 10, aber niemals unterhalb dieses Wertes.

Von 30 normalen Kaninchen fanden wir 28, deren Serum bei einer Verdünnung von 1 : 25 noch keine Agglutinationswirkung zeigte (sieben von diesen Tieren verhielten sich auch bei 1 : 10 negativ, zwei waren bei 1 : 10 positiv). Bei zwei Kaninchen war dagegen das Serum schon vor jeder Behandlung in der Verdünnung von 1 : 25 agglutinierend.

Unter 11 Ziegen gaben 10 bei 1 : 25 keine, ein Tier dagegen eine schwache Reaktion. Zwei Esel reagierten bei 1 : 25 nicht. Zwei normale Hunde reagierten bei 1 : 25 ebenfalls nicht. Drei normale Rinder gaben bei 1 : 25 keine Reaktion, ebensowenig auch drei Rinder, welche auf Tuberkulin reagiert hatten.

Sehr eigentümlich ist das Verhalten von Pferden, von denen 10 untersucht wurden. Sie hatten sämtlich ein spontanes Agglutinationsvermögen von 1 : 25, zwei Tiere sogar 1 : 50.

Es geht aus diesen Beobachtungen hervor, daß das spontane Agglutinationsvermögen bei verschiedenen Arten von Tieren ein sehr wechselndes ist. Besonders auffallend ist es, daß bei Arten, welche in der Regel keine oder doch wenigstens keine erhebliche Agglutination besitzen, einzelne Individuen angetroffen werden mit Agglutinationswerten bis zu 1 : 25 und beim Pferde selbst bis 1 : 50. Ob solche spontan stärker agglutinierenden Tiere der tuberkulösen Erkrankung gegenüber ein besonderes Verhalten zeigen, konnten wir an den wenigen Exemplaren, welche uns bisher zur Verfügung standen, nicht feststellen.

Mit der künstlichen Steigerung des Agglutinationsvermögens bei Tieren sind wir erheblich weiter gekommen als Arloing und Courmont.

Am leichtesten gelang es bei Ziegen, das Agglutinationsvermögen zu erhöhen. Die Tiere, 25 an der Zahl, wurden nach den bekannten Prinzipien der Immunisierung mit abgetöteten und auch lebenden Kulturen der Tuberkelbazillen teils subkutan, teils intravenös behandelt und erlangten schon nach einer oder wenigen Injektionen eine Agglutination von 1 : 50 und selbst 1 : 100. Durch fortgesetzte Behandlung konnten fünf Ziegen bis über 1 : 1000 und eine bis 1 : 1500 gebracht werden.

Auch bei Kaninchen ist es uns gelungen, wenn auch schwieriger als bei Ziegen, ziemlich hohe Agglutinationswerte zu erreichen. Zehn Tiere erlangten Werte zwischen 1 : 100 und 1 : 400.

Bei einer größeren Anzahl von Rindern, welche mit erheblichen Mengen von Tuberkelbazillen infiziert waren, wurden Agglutinationswerte von 1 : 10 bis 1 : 50 gefunden.

Eins von diesen Tieren, welches wiederholt Tuberkelbazillen in steigenden Mengen erhalten hatte, erreichte einen Agglutinationswert von 1 : 200, konnte aber trotz verschiedener Versuche, die Agglutination weiter zu steigern, bisher nicht höher gebracht werden.

Pferde erhielten dagegen schon nach wenigen Injektionen einen Wert bis zu 1 : 200.

Esel verhielten sich ähnlich wie Ziegen. Sie kamen nach kurzer Behandlung auf 1 : 200 bis 1 : 400. Bei einem Tiere ist es sogar gelungen, den Agglutinationswert von 1 : 3500 zu erreichen.

Um das Agglutinationsvermögen entstehen zu lassen oder, wenn es bereits vorhanden ist, weiter zu steigern, bedarf es immer deutlicher, womöglich starker Reaktionen.

Das Agglutinationsvermögen zeigt sich nicht sofort, sondern erst einige Tage nach der Injektion; es erreicht vom 7.—10. Tage den höchsten Grad und sinkt dann langsam wieder. Man muß deswegen, um die größten Werte zu erhalten, die Tiere am 7.—10. Tage nach der Injektion untersuchen.

Wenn Tiere mit Bakterienkulturen behufs Immunisierung behandelt werden, dann treten regelmäßig im Blute derselben außer den agglutinierenden auch immunisierende Eigenschaften auf, z. B. antitoxische, bakterizide usw. Wir konnten daher annehmen, daß auch bei unseren künstlich zu mehr oder weniger hohen Agglutinationswerten gebrachten Tieren ein gewisser Grad von Immunität erzielt sei. Die Frage, ob das Agglutinationsvermögen selbst zu den immunisierenden Eigenschaften zu rechnen ist und gewissermaßen einen der Faktoren bildet, aus welchen sich der komplizierte Begriff der Immunität zusammensetzt, will ich, obwohl ich mich dieser Auffassung zuneige, hier unerörtert lassen. Aber im allgemeinen kann man nach den bisherigen Erfahrungen doch annehmen, daß die Größe des Agglutinationsvermögens und die Immunität in einem gewissen Verhältnis zueinander, wenigstens im Beginne des Immunisierungsprozesses, stehen und daß das Agglutinationsvermögen somit einen Wertmesser für den erzielten Grad der Immunität abgibt. Wir haben unsere Tiere hierauf untersucht und unzweifelhafte Beweise dafür erhalten, daß sie in der Tat entsprechend ihrem Agglutinationsvermögen mehr oder weniger hohe Grade von Immunität gegen die künstliche Infektion mit Tuberkelbazillen erhalten haben. Es handelt sich dabei, dem langsamen Verlaufe der Tuberkulose entsprechend, um langwierige Versuche, welche bis jetzt noch nicht abgeschlossen sind und deren Berichterstattung ich mir deswegen für spätere Zeit vorbehalten muß.

Wir haben auch versucht, mit Serum, welches einen Agglutinationswert von 1 : 1000 hatte, Heilversuche an tuberkulösen Menschen anzustellen, damit aber bis jetzt noch keine befriedigenden Resultate erzielt. Daraus folgt aber nicht, daß auf diesem Wege überhaupt nichts zu erreichen ist, sondern nur, daß der Grad von passiver Immunität, welcher mit diesem Serum erzeugt wurde, ein zu geringer ist. Da es bereits gelungen ist, ein Serum mit dem Werte von 1 : 3500 zu erhalten, und die Aussicht vorhanden ist, noch viel höhere Werte zu erreichen, so sollen diese Versuche mit möglichst hochwertigem Serum später wieder aufgenommen werden.

Der Besitz von hochwertigem Tierserum hat es uns ermöglicht, auch eine andere interessante Frage in Angriff zu nehmen, nämlich diejenige, wie sich ein derartiges Serum zu anderen Bakterien, insbesondere zu den näheren Verwandten der Tuberkelbazillen und zu den sogenannten säurefesten Bakterien verhält.

Als das Serum in bezug hierauf geprüft wurde, stellte sich heraus, daß es gegenüber den Diphtheritisbakterien, den Typhus- und verschiedenen Kolibazillen, den Pestbakterien gar keine agglutinierenden Eigenschaften besitzt. Dagegen agglutiniert es die Bazillen der Perlsucht, der Geflügeltuberkulose, der Fischtuberkulose, der Blind-

schleiehtuberkulose, die Arloing-Courmontschen Bazillen, die Butterbazillen, die Moellerschen Grasbazillen und alle anderen für uns erreichbaren säurefesten Bakterien, und zwar anscheinend ebensogut wie die Bazillen der menschlichen Tuberkulose.

Wir haben dann auch den umgekehrten Versuch angestellt und Tiere mit einigen jener Bakterienarten, z. B. mit den Bakterien der Blindschleiehtuberkulose und den Grasbazillen, immunisiert und gefunden, daß das Serum dieser Tiere ebenfalls die ganze Reihe der oben aufgezählten Bakterien, inklusive der Bazillen der menschlichen Tuberkulose zu agglutinieren vermag. Die einzelnen Arten dieser Gruppe, welche durch ihre tinktoriellen Eigenschaften gekennzeichnet sind, stehen sich somit, wenigstens in bezug auf den Gehalt an denjenigen Stoffen, welche von dem agglutinierenden Serum ausgefällt werden, so nahe, daß eine Unterscheidung derselben mit Hilfe der Agglutination nicht möglich ist.

Schließlich möchte ich hier noch über einen interessanten Versuch berichten, der sich ebenfalls mit hochwertigem Serum ausführen läßt. Wenn man nämlich die Tuberkelbazillen auf der von Proskauer angegebenen Asparagin-Glycerin-Nährflüssigkeit züchtet, dann bleibt diese Flüssigkeit, welche vollkommen klar und farblos ist, während des Bazillenwachstums unverändert; irgendwelche geformten ungelösten Bestandteile gehen von der Kultur in dieselbe nicht über. Und doch enthält diese Flüssigkeit eine durch das agglutinierende Serum ausfällbare Substanz. Allerdings ist diese Substanz nur in verhältnismäßig geringer Menge darin enthalten, weil der Versuch nur mit einem hochwertigen Serum und bei nicht zu großer Verdünnung gelingt. Mit keinem anderen Serum als mit einem solchen, welches die Tuberkelbazillen agglutiniert, tritt die Reaktion ein; die Fällung muß also eine spezifische sein. Ob die fällbare Substanz in der klaren Nährflüssigkeit dieselbe ist, welche auch die Fällbarkeit des aus der Kultur hergestellten Präparates bedingt, muß noch untersucht werden<sup>1)</sup>.

### III. Anwendung des Agglutinationsverfahrens auf Menschen.

Von Nichttuberkulösen wurden 30 Personen untersucht. Von diesen hatten fünf ein Serum, welches im Verhältnis von 1 : 25 agglutinierte. Es waren dies ein Fall von Karzinom, zwei Rekonvaleszenten von Typhus, ein Erysipel, eine Furunkulosis. Bei dem Karzinomkranken, welcher bald nach der Untersuchung starb, konnte durch die Obduktion das vollständige Fehlen von Tuberkulose mit Sicherheit festgestellt werden. In einem Falle von Muskelrheumatismus agglutinierte das Serum sogar noch in einer Verdünnung von 1 : 50.

Sechs dieser Nichttuberkulösen wurden auch auf Agglutination von 1 : 10 geprüft und bei zweien eine schwache Reaktion gefunden.

Von Tuberkulösen, und zwar Phthisikern, wurden 78 auf Agglutination geprüft. Davon reagierte ein Fall mit 1 : 50 (eine Phthisis dritten Grades), vier mit 1 : 25 [zwei dritten, eine zweiten und eine ersten Grades<sup>2)</sup>]. Alle übrigen erreichten den Agglutinationswert von 1 : 25 nicht. Es befanden sich darunter 38 Phthisiker dritten, 8 zweiten, und 21 ersten Grades.

Außerdem gaben ein Fall von Blasen-, ein Fall von Knochen-, ein Fall von Hauttuberkulose und eine tuberkulöse Iritis keine Agglutination.

<sup>1)</sup> Es handelt sich bei diesem Experiment selbstverständlich nicht mehr um eigentliche Agglutination, sondern um eine einfache Fällung. Dieselbe steht aber unzweifelhaft zu den Vorgängen, welche man ursprünglich mit dem nicht sehr glücklich gewählten Ausdruck „Agglutination“ belegte, in engster Beziehung.

<sup>2)</sup> Nach der von Turban vorgeschlagenen Einteilung.



Von den eben erwähnten 78 Phthisikern wurden 38 außerdem auf die Agglutination von 1 : 10 untersucht und nur 14 darunter gefunden, welche eine positive Reaktion gaben. Es waren elf dritten, zwei zweiten und einer ersten Grades.

Noch stärkere Konzentrationen des Serums als 1 : 10 anzuwenden, hielten wir nicht für angängig, weil das sichere Erkennen der Agglutinationsgrenze dann nicht mehr möglich ist.

Im ganzen genommen ist bei unseren Untersuchungen ein deutlicher Unterschied im Agglutinationsvermögen zwischen Tuberkulösen und Nichttuberkulösen nicht zum Vorschein gekommen, und wir können uns dem Urteil von C. Fraenkel, Neisser, Dieudonné, Beck und Rabinowitsch, welche alle mit dem Arloing-Courmontschen Verfahren arbeiteten und zu demselben Resultat gekommen sind, nur anschließen. Auch wir halten die Agglutination zur Diagnose und speziell zur Frühdiagnose der Tuberkulose für ganz unbrauchbar. Für diesen Zweck bleibt vorläufig noch das alte Tuberkulin das zuverlässigste Hilfsmittel, wie auch auf dem letzten Tuberkulosekongreß in London bei den Verhandlungen über den diagnostischen Wert des Tuberkulins von fast allen Rednern anerkannt wurde. Mit welcher Sicherheit das Tuberkulin das Vorhandensein von Tuberkulose anzeigt, geht in besonders überzeugender Weise aus einer Mitteilung von E. Francke hervor, welche er auf dem Londoner Kongreß machte. Derselbe hat in einer Irrenanstalt 55 Personen mit Tuberkulin geprüft und gefunden, daß 45 davon reagierten. Von den Reagierenden kamen 29 später zur Obduktion und wurden sämtlich tuberkulös gefunden. Von den Nichtreagierenden konnten fünf obduziert werden, sie waren sämtlich frei von Tuberkulose. Mehr kann man von einem diagnostischen Hilfsmittel nicht verlangen.

*Anmerkung.* Da ich von den Zuhörern aufgefordert wurde, eine genaue Anweisung für die Anwendung des Tuberkulins zu diagnostischen Zwecken zu geben, so komme ich diesem Wunsche nach, indem ich hier den darauf bezüglichen Abschnitt aus meinem in London gehaltenen Vortrage über die diagnostische Verwertung des Tuberkulins wiedergebe:

„Zunächst wird die Temperatur des Patienten mindestens einen, oder besser 2 Tage lang beobachtet, um die Überzeugung zu gewinnen, daß die Temperatur sich unterhalb von 37° bewegt. Kranke mit Temperaturen über 37° sind ungeeignet für die diagnostische Anwendung des Tuberkulins und sollten unter keinen Umständen der Tuberkulinprobe unterworfen werden. Wenn der Kranke als geeignet befunden ist, dann erhält er vormittags unter die Haut des Rückens eine Injektion von 0,1—1 mg Tuberkulin; bei schwächlichen Menschen fängt man mit 0,1 mg an, bei kräftigen Personen mit voraussichtlich sehr geringen tuberkulösen Veränderungen kann man mit 1 mg beginnen. Erfolgt auf diese erste Einspritzung gar keine Temperatursteigerung, dann steigt man auf die doppelte Dosis, aber nicht schon am nächsten, sondern erst am darauffolgenden Tage. Tritt aber eine geringe Temperaturerhöhung, sei es auch nur ¼°, ein, dann wird mit der Dosis nicht gestiegen, sondern, nachdem die Temperatur wieder vollkommen zur Norm zurückgekehrt ist, dieselbe Dosis noch einmal gegeben. Sehr oft zeigt sich dann, daß die nunmehr eintretende zweite Reaktion, obwohl die Dosis die nämliche geblieben ist, doch stärker ausfällt als die erste. Es ist dies eine für die Tuberkulinwirkung ganz besonders charakteristische Erscheinung und kann als ein untrügliches Kennzeichen für das Vorhandensein von Tuberkulose gelten. Wenn nun aber nach den ersten niedrigen Dosen keine Reaktion erschienen ist, dann steigt man weiter bis 5 mg und schließlich auf 10 mg. Letztere Dosis pflege ich der Sicherheit halber zweimal zu geben, und erst, wenn darauf keine Reaktion erfolgt, halte ich mich zu der Annahme berechtigt, daß keine frische oder im Fortschreiten befindliche Tuberkulose vorliegt, welche eine spezifische Behandlung erfordert.“

Bei der Untersuchung der Tuberkulösen auf Agglutinationsvermögen hat sich als besonders auffallend herausgestellt, daß die Kranken dritten Grades, welche nach Analogie der Agglutinationserscheinungen beim Typhus und bei anderen bakteriellen Krankheiten sämtlich und am stärksten die Reaktion zeigen sollten, dies nicht tun. Wenn wir aber von der berechtigten Annahme ausgehen, daß durch das Agglutinationsvermögen das Vorhandensein von immunisierenden Eigenschaften, welche einen Schutz

gegen die betreffende Krankheit verleihen, oder kurz gesagt, das Vorhandensein von Schutzstoffen angezeigt wird, dann kann uns das Fehlen der Agglutination bei vorgeschrittener Phthisis nicht mehr wundern. Die Tuberkulose gehört bekanntlich nicht zu den bakteriellen Krankheiten, in deren Verlauf sich, wie bei Typhus, Cholera, Pest, Schutzstoffe in so großer Menge bilden, daß es zu einer vollständigen Immunität kommt. Es wäre im Gegenteil mit unseren jetzigen Anschauungen über Agglutination und Immunität gar nicht zu vereinigen, wenn in den höheren Stadien der Tuberkulose ausgesprochenes Agglutinationsvermögen gefunden würde, ohne daß sich gleichzeitig das Auftreten von Schutzstoffen durch Besserung und schließlich Heilung der Krankheit bemerkbar machte. In dieser Beziehung verhält sich die Tuberkulose eben anders als die genannten Krankheiten. Es entstehen bei ihr unter natürlichen Verhältnissen aus Gründen, welche wir vorläufig nicht kennen, keine oder doch zu wenig Schutzstoffe, um es zu einer Heilung und nachfolgenden Immunität kommen zu lassen.

Um so mehr muß sich uns die Frage aufdrängen, namentlich nachdem es verhältnismäßig leicht gelungen ist, bei Tieren die Agglutination und den Bestand an Schutzstoffen so außerordentlich zu erhöhen, ob es nicht möglich ist, auch dem menschlichen Organismus in seinem Kampfe gegen die zerstörenden Einflüsse der Tuberkulose durch die künstliche Erzeugung von Schutzstoffen zu Hilfe zu kommen.

Mit dieser Aufgabe haben wir uns denn auch befaßt und glauben, sie in befriedigender Weise gelöst zu haben.

Die Bestrebungen, den Menschen gegen die Tuberkulose zu schützen, ihn zu immunisieren, sind schon eine Reihe von Jahren im Gange, aber sie wurden dadurch außerordentlich erschwert, daß wir keinen sicheren Maßstab besaßen für das, was in dieser Beziehung in jedem einzelnen Versuche erreicht war. Aber dadurch, daß das Agglutinationsverfahren uns jetzt ein Mittel in die Hand gibt, Schritt für Schritt uns zu vergewissern, ob wir uns mit unseren Immunisierungsversuchen auf dem richtigen Wege befinden, ist die frühere Unsicherheit mit einem Schlage beseitigt.

Wir sind deswegen bei unseren Untersuchungen in der Weise vorgegangen, daß wir zuerst an Tieren ermittelt haben, in welcher Form, Dosis und Applikationsweise die Tuberkelbazillenkulturen angewendet werden müssen, um möglichst bald und möglichst hohe Agglutinationswerte zu erzielen. Die hierbei gewonnenen Erfahrungen haben wir dann, selbstverständlich mit aller gebotenen Vorsicht, auf den Menschen übertragen.

Es stellte sich zunächst heraus, daß ziemlich hohe Agglutinationswerte entstehen, wenn die Gesamtmasse der Tuberkelbazillen subkutan injiziert wird. Die Bazillennasse muß aber, um resorbiert werden zu können, in der von mir früher angegebenen Weise<sup>1)</sup> zu feinstem Staub verarbeitet sein. Nur durch diese mechanische Aufschließung der Tuberkelbazillen ist ihre Resorptionsfähigkeit zu erreichen, dieselbe bildet gewissermaßen den Schlüssel zu allen Methoden der Immunisierung gegen Tuberkelbazillen.

Bei meinen früheren Immunisierungsversuchen hatte ich die aufgeschlossenen Tuberkelbazillen durch Zentrifugieren in zwei Teile zerlegt, in den ungelösten Rest (TR) und die obere Flüssigkeit (TO). Das nochmals verriebene und aufgeschwemmte TR gab verhältnismäßig schwache, das TO stärkere Reaktionen. Ich habe damals, um die Reaktionen möglichst zu vermeiden, dem TR den Vorzug gegeben. Wir haben aber jetzt mit Hilfe der Agglutinationsprüfung gefunden, daß es besser ist, die Kulturmasse ungetrennt zu benutzen, und daß das Agglutinationsvermögen auch beim Menschen am sichersten und schnellsten eintritt, wenn nicht zu geringe Reaktionen zustande kommen und wenn möglichst rasch zu hohen Dosen gestiegen wird.

<sup>1)</sup> Deutsche Medizinische Wochenschrift 1897, Nr. 14, siehe diese Werke p. 683. D. Herausgeber.

Außerdem haben wir uns davon überzeugt, daß man die Aufschwemmung der pulverisierten Tuberkelbazillen durch einen Zusatz von 50% Glycerin für lange Zeit konservieren kann, ohne daß sie dadurch an Wirkung verliert. Wir benutzten eine Aufschwemmung von einem Teil pulverisierter Tuberkelbazillen mit 100 Teilen destillierten Wassers, welcher Flüssigkeit gleiche Teile Glycerin zugesetzt werden. Diese Mischung bleibt einige Tage stehen, sie wird dann von den gröberen, nicht mehr suspendierten Teilen abgossen und so konserviert<sup>1)</sup>. 1 ccm des Präparats entspricht 5 mg der pulverisierten Tuberkelbazillen. Die Verdünnungen werden mit 0,8% NaCl-Lösung hergestellt.

Wir wenden dieses Präparat in der Regel so an, daß mit einer subkutanen Injektion von 0,0025 mg (immer auf Bazillensubstanz berechnet, also mit dem 2000. Teil von einem Kubikzentimeter des Präparats) begonnen wird. Auf diese geringe Dosis tritt nur ganz ausnahmsweise eine Reaktion ein. Wir steigern dann mit ein- bis zweitägigen Pausen die Dosis sehr schnell, jedesmal um das Zwei- bis Fünffache, bis wir zu ganz ausgesprochenen Reaktionen mit Temperaturerhöhungen von  $1\frac{1}{2}$  bis  $2^{\circ}$  kommen. Sobald eine derartige kräftige Reaktion eingetreten ist, müssen sehr viel längere Pausen gemacht werden. Wir warten in der Regel 6—8 Tage und länger, je nach dem Ausfall der Agglutinationsprüfung. Jeder Kranke wird selbstverständlich vor Beginn der Behandlung auf das Vorhandensein von Agglutinationsvermögen untersucht und ebenso wieder nach den ersten zwei bis drei Reaktionen. Diese zweite Untersuchung muß, worauf bereits früher aufmerksam gemacht wurde, erst etwa 8 Tage nach der letzten Injektion gemacht werden. Findet sich, daß sich das Agglutinationsvermögen in einem gewissen Grade eingestellt, oder daß schon vorhandenes durch die Injektionen erhöht wurde, dann kommt es darauf an, dasselbe zu erhalten und womöglich noch höher zu treiben. Wir gehen deswegen niemals mit der Dosis zurück, wiederholen auch nicht dieselbe Dosis, sondern gehen mit derselben stets hinauf. Anderenfalls sinkt das Agglutinationsvermögen sehr bald, und der gewonnene Vorteil geht wieder verloren. Mit den subkutanen Injektionen sind wir bis auf Dosen von 20 mg, in einzelnen Fällen bis auf 30 mg gestiegen. Höher kann man nicht gut gehen, weil größere Mengen nicht mehr resorbiert werden. Es empfiehlt sich sogar, wenn 20 mg zu langsam resorbiert werden sollten, dieselben auf zwei Körperstellen zu verteilen. Die größeren Dosen von 10 bis 20 mg werden von uns nur noch in Pausen von 2—4 Wochen gegeben.

Mitunter sinkt das Agglutinationsvermögen trotz der fortwährend gesteigerten Dosis. In solchen Fällen ist es uns regelmäßig gelungen, durch intravenöse Injektion des Präparats das Agglutinationsvermögen in überraschender Weise zu erhöhen. Zu diesen intravenösen Injektionen haben wir aus naheliegenden Gründen nur eine Flüssigkeit benutzt, aus welcher durch kräftiges und langes Zentrifugieren alle suspendierten Bestandteile sorgfältig entfernt sind. Dieselbe entspricht also dem früheren TO. Auch ist hierbei wohl zu beachten, daß die Dosis für intravenöse Injektionen erheblich niedriger sein muß als diejenige für subkutane Injektionen. Bei unseren vielfachen vergleichenden Versuchen fanden wir, daß für die intravenöse Injektion ziemlich genau der zehnte Teil der subkutanen Dosis zu nehmen ist. Einzelnen Kranken, welche bereits weit immunisiert waren, konnten wir bis 5 und selbst 10 mg intravenös geben, ohne daß merkliche Reaktionen eingetreten sind.

Die intravenösen Injektionen bieten soviel Vorteile, daß wir dieselben in der letzten Zeit in immer größerem Umfange angewendet haben. Die Behandlung wird jetzt

<sup>1)</sup> Ein derartiges fertiges Präparat kann von den Farbwerken vorm. Meister, Lucius und Brüning in Höchst a. M. bezogen werden.

gewöhnlich mit subkutanen Injektionen begonnen und, sobald Reaktionen eingetreten sind, mit intravenösen fortgesetzt.

Unter 74 Kranken, welche nach diesen Grundsätzen behandelt sind, wurden gebracht zu einem Agglutinationsvermögen von:

|         |    |  |
|---------|----|--|
| 1 : 25  | 14 | (dieselben hatten vorher gar nicht oder nur bis 1 : 10 agglutiniert) |
| 1 : 50  | 28 |  |
| 1 : 75  | 9  |  |
| 1 : 100 | 10 |  |
| 1 : 150 | 6  |  |
| 1 : 200 | 1  |  |
| 1 : 250 | 1  |  |
| 1 : 300 | 1  |  |

Bei den 9 Übrigbleibenden ist es nicht gelungen, ein Agglutinationsvermögen zu erzielen. Vier davon hatten niemals Reaktionen; wahrscheinlich handelte es sich, da auch keine Tuberkelbazillen bei denselben nachgewiesen werden konnten, um alte abgeheilte Phthisis. Fünf sind nur kurze Zeit und mit zu geringen Dosen behandelt.

Da unsere Kranken zum größten Teil dem zweiten und dritten Stadium der Phthisis angehörten, so können wir auf Grund dieser Erfolge wohl die Behauptung aufstellen, daß einem jeden Phthisiker, mit vielleicht nur geringen Ausnahmen, künstlich ein gewisser Grad von Agglutinationsvermögen und dementsprechend auch eine mehr oder weniger große Menge von Schutzstoffen verschafft werden kann.

Allerdings haben wir den Eindruck gewonnen, daß im ersten Stadium befindliche Phthisiker besonders leicht und hoch zum Agglutinieren zu bringen sind und daß bei ihnen das Agglutinationsvermögen verhältnismäßig lange Zeit erhalten bleibt, während die Phthisiker zweiten und besonders dritten Grades für die künstliche Immunisierung schwerer zugänglich sind und das gewonnene Agglutinationsvermögen erheblich schneller wieder verlieren.

Daß bei unseren Phthisikern das Auftreten des Agglutinationsvermögens in der Tat mit der Bildung von Schutzstoffen verbunden war, glauben wir daraus schließen zu können, daß sich das Befinden derselben von dem Zeitpunkte ab, wo ihr Serum agglutinierende Eigenschaften angenommen hatte, sichtlich besserte. Der Appetit stellte sich ein, und dementsprechend nahm das Körpergewicht, welches bis dahin im Sinken begriffen war, wieder zu, und zwar oft in ganz beträchtlichem Maße. Die Nachtschweiß hörten auf, die Rasselgeräusche nahmen vielfach ab, und ebenso die Menge des Sputums. Bei manchen Kranken verschwand das Lungensputum vollständig, und damit schwanden selbstverständlich auch die Tuberkelbazillen. Die auffallendste Erscheinung in dieser Beziehung war aber das Verhalten der Temperatur. Bei solchen Kranken, welche keine erhöhte Temperatur hatten, haben wir niemals nach dem Ablauf der Reaktionen das Auftreten von Temperatursteigerungen gesehen, welche als eine Folge dieser Reaktionen hätten gedeutet werden können. Im Gegenteil haben wir regelmäßig beobachtet, daß bei fiebernden Phthisikern mäßige und mittlere Temperatursteigerungen durch die Reaktionen günstig beeinflußt wurden. Zuerst trat ein Temperaturabfall nur vorübergehend vom 3.—4. Tage nach der Reaktion ein, also gerade in der Zeit wo der Immunisierungsvorgang einsetzt. Die Temperatur blieb dann mehrere Tage niedrig, stieg aber allmählich wieder an. Wurde nun von neuem eine kräftige Reaktion hervorgerufen, dann fiel die Temperatur wieder, und zwar anhaltender, als nach der vorhergehenden Reaktion. Durch fortgesetzte Reaktionen konnten derartige Temperatursteigerungen in solcher Weise dauernd beseitigt werden. In einzelnen Fällen ist es uns sogar gelungen,

auch höheres Fieber mit ausgesprochenem hektischem Typus zum Schwinden zu bringen.

Der fieberhafte Zustand eines Phthisikers ist für uns deswegen keine Kontraindikation mehr, wie es bei der Anwendung des alten Tuberkulins der Fall ist. Wir haben nur solche Kranke von der Behandlung ausgeschlossen, welche sich in einem Zustande von zu großer Schwäche befanden, ferner solche, bei denen die Zerstörung der Lunge so weit vorgeschritten war, daß an eine Besserung überhaupt nicht mehr zu denken war, und bei Kranken, welche Anzeichen von geschwächter Herzaktion darboten. Bei allen übrigen haben wir die Behandlung versucht und nur dann aufgegeben, wenn nach einigen Reaktionen kein Agglutinationsvermögen sich einstellte und das Körpergewicht im Abnehmen blieb. Wir sind aber nur bei wenigen Kranken gezwungen gewesen, aus diesen Gründen die Behandlung abubrechen.

In welchem Umfange die bisher beobachteten Besserungen bei unseren Kranken unter der fortgesetzten Behandlung zu wirklichen Heilungen führen werden, läßt sich jetzt noch nicht beurteilen, ganz abgesehen davon, daß das uns zu Gebote stehende Krankenmaterial zur vollständigen Durchführung einer derartigen Behandlung und zur langdauernden Überwachung des Erfolges ganz ungeeignet ist, da es aus unbemittelten Personen besteht, die von Krankenkassen nur für eine bestimmte Frist der Krankenanstalt überwiesen werden, oder, wenn sie sich auf eigene Kosten im Hospital befinden, dasselbe wieder verlassen, wenn sie nur gebessert, nach ihrer eigenen Meinung aber schon geheilt sind. Nach meinen sonstigen Erfahrungen in bezug auf Behandlung der Tuberkulose möchte ich annehmen, daß die Kranken, und ganz besonders wenn sie einem vorgeschrittenen Stadium der Phthise angehören, ein halbes Jahr und länger behandelt werden müssen. Es wird aber nicht notwendig sein, daß die Kranken während der ganzen Zeit der Behandlung sich in einer Krankenanstalt befinden. Sobald größere Dosen erreicht und die Reaktionen geringer geworden sind, können die Injektionen, welche dann nur noch alle 2—4 Wochen gemacht zu werden brauchen, unbedenklich in ambulanter Behandlung gegeben werden. Aber auf jeden Fall müßten sie eventuell mit größeren Pausen solange fortgesetzt werden, bis die Tuberkelbazillen im Sputum dauernd verschwunden sind.

Zum Schluß möchte ich noch darauf hinweisen, daß die immunisierende Behandlung der Tuberkulose sich in keiner Weise im Gegensatz zu anderen Behandlungsmethoden befindet. Diese Art der Behandlung scheint mir hauptsächlich da am Platze zu sein, wo die Leistungsfähigkeit der anderen aufhört, und so glaube ich auch, daß die Lungenheilstätten, welche unter ihren Kranken wohl immer einen gewissen Prozentsatz von vorgeschrittenen Phthisen haben werden, bei diesen von der immunisierenden Behandlung einen nützlichen Gebrauch machen können.

---