

(Aus der IV. Medizinischen Abteilung des allgemeinen Krankenhauses Wien [Vorstand: Prof. Weinberger] und dem Tuberkulose-Laboratorium des Pathologisch-anatomischen Institutes der Universität Wien [Vorstand: Prof. Maresch].)

## Über den Nachweis alkoholsäurefester Stäbchen im Harn bei Polyarthritis rheumatica und Kontrollfällen.

Von  
**F. Stengel.**

(Eingegangen am 23. November 1935.)

Im Juli 1932 begannen wir, anschließend an die Mitteilungen von Löwenstein und Reitter über die Tuberkelbacillämie bei Polyarthritis rheumatica und im Anschluß an die Publikationen von Popper, später von Coronini und Popper, einschlägige Untersuchungen an den Kranken der IV. Medizinischen Abteilung vorzunehmen. Klinisch genügend beobachtete Patienten mit Polyarthritis wurden zum Vergleich mit Tuberkulösen aller Stadien und anderen internen Erkrankungen nichtrheumatischer Genese 2—5mal innerhalb einiger Wochen auf Bacillämie untersucht. Mehrere Kubikzentimeter Blut aus der Ellbogenvene wurden in sterile isotonische Natriumcitratlösung eingebracht und hievon nach den Angaben Löwensteins im Institut Maresch Tuberkelbacillenkulturen angelegt. In dem Zeitraum von Juli 1932 bis Februar 1934 wurden 265 derartige Blutproben untersucht; während dieser Zeit waren freilich sowohl Methodik wie Technik der Kulturherstellung mannigfachen Wandlungen unterworfen worden (s. die darüber erschienene Arbeit von Coronini). Sowohl der Zeitpunkt der Blutentnahme als auch die Anzahl der Blutproben bei den verschiedenen Patienten wurde nach klinischen Gesichtspunkten ausgewählt, indem etwa die Zeit des Fieberanstieges oder eines akuten Gelenkschubes oder auch eines therapeutischen Eingriffes (Pneumothorax, Arzneiwechsel, physikalische Maßnahmen) ausgesucht wurde.

Obgleich die Ausbeute an positiven Kulturergebnissen Kochscher Bacillen inzwischen an anderen Objekten (Sputum, Sekreten, Leichenblut von Tuberkulösen, schließlich Leichenblut und Leichenorganen von Rheumatikern) durch Verbesserung der Vorgangswweise bedeutend gewachsen war, blieben in unseren Fällen von Lebendblutuntersuchungen die Anzahl positiver Züchtungsergebnisse nicht bloß weit hinter denen von Löwenstein zurück, sondern waren auch absolut genommen von so geringer Anzahl, daß vorderhand an die Brauchbarkeit der Methode für die Zwecke der praktischen Klinik nicht gedacht werden konnte.

Die erwähnten 265 Blutproben wurden, wie gesagt, zu einem Zeitpunkt abgenommen, der für die Anlegung von Kulturen am aussichtsreichsten schien. Aber auch die Variierung der Abnahmzeiten, beispiels-

weise bei Gelenkrheumatismus im Ruhestadium nach Salicyl, bei Phthisen im stationären Zustand, bei Endokarditis im fieberfreien Intervall änderte an der Anzahl positiver Ergebnisse nichts.

Die 265 Blutproben stammten von 176 verschiedenen Patienten folgender Aufteilung:

*Tuberkulöse* (Lunge) und zwar fibröse, fibroulceröse, miliare, cavernöse Formen 104; *Rheumatiker*, und zwar Polyarthritis allein 33mal, Polyarthritis und Endokarditis 10mal, Endokarditis, frische und ältere Herzfehler 19mal = 58; sonstige *nicht tuberkulöse, nicht rheumatische* mit internen Erkrankungen (Sepsis, Neuritis, Pyelitis, Cystitis usw.) 14.

Hiervon ergaben einmalig positive Tuberkelbacillen-Blutkulturen (nur Stämme, welche den Anforderungen Kochs in bezug auf Weiterzüchtbarkeit, Wachstumsform, Tierversuch entsprachen): 3 (und zwar 2 miliare Tuberkulosen, eine cavernöse Phthise), von den Rheumatikern: 2 Endokarditiden, von den Kontrollfällen: 0.

Schon im Verlauf dieser Untersuchungen war die vorläufige Unzulänglichkeit der Ergebnisse deutlich geworden und so mußte man versuchen, auf anderem Wege — die allmähliche Verbesserung der Züchtungstechnik reichte offenbar noch nicht aus — eine größere Ausbeute zu erzielen.

Im Jänner 1933 berichtete nun *Deist* in der klinischen Wochenschrift, daß bei Tuberkulosekranken, besonders nach größeren Eingriffen (chirurgischen Maßnahmen), sich in 43% der untersuchten Fälle aus dem Harn Tuberkelbacillen züchten lassen; wenn man durch 25 Tage hintereinander aus dem 24-Stunden-Sammelharn Sediment-Kulturen anlegt, so finden sich in einer oder der anderen Kultur Tbc.-Bacillen-Kolonien typischer Art. *Deist* vertrat gleich von Beginn an den Standpunkt, daß es sich hiebei keinesfalls um Nieren- oder Genital-Tbc. handeln könne, wofür bei seinen Fällen keinerlei klinische Anhaltspunkte vorlagen. Vielmehr sei auch die nicht tbc.-kranke Niere imstande, lebende züchtbare Tbc.-Bacillen auszuscheiden.

Es lag nun sehr nahe, die Harnuntersuchungen auf rheumatisch Erkrankte auszudehnen, ferner konnten gleichzeitig die Ergebnisse bei Tuberkulose-Erkrankten nachgeprüft, schließlich mit solchen an weder rheumatisch noch tuberkulös erkrankten Kontrollfällen verglichen werden. Bis dahin waren von uns gelegentlich auch Harnsedimente von Rheumatikern im Laufe der klinischen Gesamtuntersuchung nach *Ziehl-Neelson*-Färbung untersucht worden, hie und da waren hiebei alkoholsäurefeste Elemente (a.s.f.E.) meist atypischer Körnchenform, gefunden worden, ohne daß sie damals als irgendwie spezifisch bedeutsam beachtet worden wären.

Nunmehr wurde jedoch nebst der Harnsedimentkultur an Rheumatikern, Tuberkulosen und Kontrollfällen auch die Harnsedimentuntersuchung im *Ziehl-Neelson*-gefärbbten Ausstrich (Z-N) *systematisch* durchgeführt.

Parallel zu den Harnuntersuchungen wurde auch weiterhin die Blutkultur versucht; ferner wurde der Komplementgehalt des Blutes, das weiße Blutbild, Smegmaabstriche und Stuhl (auf a.s.f. E.) untersucht, sowie der gesamte klinische Verlauf jedes Falles in allen Einzelheiten kurvenmäßig verfolgt, damit eine möglichst umfassende Kenntnis von Einzeldaten schlagkräftigere Schlüsse erlaube. Über diese klinischen Beobachtungen wird an anderer Stelle eingehender berichtet.

Die Untersuchungen wurden in folgender Weise durchgeführt: Die Patienten erhielten eine sterilisierte, trockene Harnflasche, wie sie gewöhnlich auf den Abteilungen benutzt wird, mit steriles Deckel. Personal und Patienten wurden angewiesen, so sauber und achtsam wie möglich bei Entleerung und Transport der Gefäße und Manipulationen damit vorzugehen. Ein Teil dieser so gesammelten Harne wurde auf der Abteilung selbst zentrifugiert, das Sediment auf sorgfältig gereinigten neuen Objektträger ohne Verwendung von Leitungswasser (säurefeste Saprophyten!) nach Z-N gefärbt und genau untersucht. Gewöhnlich wurden von einem Sediment 2—3 Objektträger beschickt. Der übrige Harn wurde im pathologisch-anatomischen Institut auf ähnliche Weise nach Z-N untersucht, hierauf die Kulturen angelegt.

Eine Gegenüberstellung der Parallelresultate nach einiger Zeit ergab eine Übereinstimmung der unabhängig voneinander durchgeföhrten Sedimentuntersuchung in 92%. In 6% hatte bald der eine Untersucher bald nur der andere a.s.f. E. gefunden, in 2% war die Menge der a.s.f. E. verschieden angegeben (spärlich, sehr wenig, sehr reichlich). Es ergab sich hieraus, daß die mehrfache Untersuchung auf die Genauigkeit der Ergebnisse nicht von wesentlichem Einfluß war; andererseits, daß weder Zufallsbefunde, noch besondere technische Schwierigkeiten oder verborgene Fehlerquellen vorliegen konnten. Allerdings muß hervorgehoben werden, daß diese Sedimentuntersuchungen sehr genauer und sorgfältiger Durchmusterungen bedürfen und daß besonders bei vorerst negativem Ergebnis mehrere Präparate durchuntersucht werden müssen. Im Hinblick auf die gute Übereinstimmung der beiden Untersuchungsreihen wurden dann zeitweise die Beobachtungen von nur je einer Seite durchgeführt. Trotz aller aufgebotenen Vorsichtsmaßregeln kann man einem Einwand nicht mit absoluter Sicherheit begegnen: Die später besprochenen so hohen positiven Befundergebnisse von a.s.f. E. im Harn, seien nicht vom Patienten ausgeschiedene oder aus dessen ableitenden Harnwegen stammende Keime; sondern diese wären irgendwo auf dem Wege vom Patienten zum Mikroskop von außen hineingeraten, es handle sich somit um Verunreinigungen.

Einen unanfechtbaren Beweis gegen diese Einwendung kann es nicht geben. Selbst bei allergrößter Vorsicht und Kontrolle sind zahllose Möglichkeiten einer Verunreinigung vorhanden. Dennoch sprechen wohl folgende Tatsachen nicht zugunsten dieser Annahme:

1. Die Untersuchungen auf a.s.f. E. wurden von getrennten Untersuchern in getrennten Räumlichkeiten vorgenommen, wobei sie etwa gleich oft und gleichviel in den gleichen Harnen aufgefunden wurden (d. h. in Harnen des nämlichen Patienten).

2. Stammten die a.s.f. E. aus den Räumen der *klinischen* Abteilung, so wäre es auffällig, daß alle Harne aus den *verschiedenen klinischen Abteilungen* (IV. Med., geburtshilflichen, Kinderabteilung) dennoch prozentuell etwa gleich hohe positive Ergebnisse lieferten.

3. Stammten die a.s.f. E. aus dem Untersuchungslaboratorium des Path.-anat. Institutes, so wäre wieder die Auffindung der gleichen Anzahl in den Abteilungslaboratorien unerklärlich.

4. Die Wahrscheinlichkeit, daß in jeder der beiden Untersuchungsstellen jeweils gleichviel „Verunreinigungen“ in die jeweils gleichen Harne hineingeraten seien, ist doch wahrlich zu gering, insbesonders, wenn man die *negativen* Befunde, welche doch ebenfalls übereinstimmten, mit ins Auge faßt.

5. Sind es jedoch Keime, welche *vor* der ersten Untersuchung in die Harne gelangten, so erhebt sich wieder die Frage, auf welche Weise man denn diese a.s.f. E. exogener Herkunft von wirklich ausgeschiedenen in der Praxis absondern könnte. Es läßt sich wohl gelegentlich Katheterharn untersuchen, aber eine praktisch brauchbare Dauermethode ist das gewiß nicht. Im übrigen haben wir ja wiederholt auch in Katheterharnen a.s.f. E. gefunden und es wäre wieder ein besonderes Spiel des Zufalls, wenn gerade diese Fälle „Ausscheider“ gewesen wären, bei den anderen positiven Fällen jedoch die a.s.f. E. von außen stammten.

6. Tritt man jedoch der Auffassung nahe, es handle sich um wirklich von Patienten stammende Keime, so wird eine weitere Entscheidung bedeutungsvoll: Bis jetzt gilt die Ausscheidung von a.s.f. E. im Harn als ein wichtiges Symptom zur Unterstützung der Diagnose Tuberkulose des Urogenitaltraktes; das heißt, man identifiziert im allgemeinen a.s.f. E. im Harnsediment mit *Kochschen Bacillen*, selbst wenn der Tierversuch den Beweis noch nicht erbracht hat. Bleibt man hierin folgerichtig, so müßte man alle später besprochenen Befunde von a.s.f. E. als *Koch-Bacillen* ansprechen, da ein unbedingt sicheres Unterscheidungsmerkmal der verschiedenen a.s.f. E. noch nicht gefunden ist. Nimmt man aber den Standpunkt ein, daß die a.s.f. E. wohl von Patienten stammen, jedoch harmlose Saprophyten seien, so wird man in Zukunft dem Auftreten von a.s.f.E. im Harn nur *gelegentlich* ernste prognostische oder pathognomonische Bedeutung beimesse und keinesfalls verantwortungsvolle Eingriffe nur auf Grund eines solchen Befundes vornehmen dürfen.

Leider bewies das folgende Ergebnis, daß die Tbc.-Kultur aus dem Harn mindestens ebenso schwierig ist und — wie vorweggenommen sein soll — nicht viel ermutigender ausfiel als die Kulturen aus dem Lebendblut. Unvermeidliche Verunreinigungen des Harnes durch banale Keime

aus den ableitenden Harnwegen, Überwuchern solcher Formen über die Tbc.-Bacillen, ferner aber vor allem eine gewisse Hinfälligkeit (Beschädigung) der a.s.f. E., welche ihre Keimfähigkeit stark beeinträchtigen, erklären diese spärlichen Erfolge. Genaueres darüber berichtet an anderer Stelle *Coronini*. In Anbetracht der Vergleiche zwischen Kultur und Sedimentbefund wurden nunmehr bei einem Teil der Fälle bloß Sedimente untersucht, bei anderen Sediment und Kultur gleichzeitig beachtet. Hiemit soll erklärt werden, wieso in den folgenden Besprechungen weit zahlreichere Sedimentbefunde als Kulturen verglichen werden; dazu kommt noch, daß die weniger Zeit und Aufwand erfordernde und das Resultat sofort ergebende Sedimentuntersuchung durch viel längere Zeiträume hindurch fortgesetzt werden konnte (bei mehreren Fällen über 100 Tage), als die mühevolle und für modifizierte Keime methodisch noch unzureichende Kulturuntersuchung.

Ohne weiters ist es klar, daß man sich durch das Begnügen mit der Sedimentfärbung der Möglichkeit einer eindeutigen Identifizierung der gefundenen a.s.f. E. begibt. Immer wieder wird von Nachuntersuchern, auch der *Löwensteinschen* Beobachtungen, der Einwand erhoben, es handle sich bei diesen Befunden um ubiquitäre a.s.f. Saprophyten; nur wenn es gelänge, weiter züchtbare, färberisch und kulturell typische Keime zu kultivieren und sie im Tierversuch als tbc.-erregend zu verifizieren, wäre der Nachweis erbracht, daß es sich um Tbc.-Bacillen im Sinne *Kochs* handle. Es ist hier nicht der Ort darzulegen, daß jede einzelne dieser Forderungen nach unseren heutigen Kenntnissen über Formenkreis und Veränderlichkeit des Tbc.-Bacillus zu enge Grenzen zieht; in dieser Arbeit hier handelt es sich bloß um die Beschreibung von Tatsachen und Abläufen und deren Beziehungen zueinander, nicht aber um den zahlenmäßig möglichst hoch geschraubten Beweis, daß der Tbc.-Bacillus sensu strictissimo hier überall vorliege. Wir beschränken uns darauf, Auftreten, Dauer der Ausscheidung, Vorhandensein in bestimmten Fällen, Verschwinden von a.s.f. E. im Harnsediment unter Heranziehung des klinischen Verlaufes zu verzeichnen und nur dort, wo auch die strengsten Forderungen (Kultur positiv, Tierversuch positiv, Passage und Weiterzüchtung positiv, Darstellbarkeit typisch) erfüllt werden, auch dafür einzutreten, daß es sich in diesen Fällen um echte Tuberkelbacillen, also unmodifizierte *Koch*-Formen handelt. Es sei von vornherein zugegeben, daß sich dieser klassische Beweis nur in einer sehr geringen, aber besonders bei „Kontroll-Fällen“ dennoch nicht erwarteten Anzahl erbringen läßt.

Vorweg sei dem Einwand begegnet, daß Tuberkelbacillurie bis jetzt — mit Ausnahme der Berichte von *Deist* und der an schwangeren Tuberkulösen durchgeföhrten Untersuchungen von *Kielletner* — nur bei Tbc. des Urogenitaltraktes mit Sicherheit nachgewiesen werden konnte (s. *Dimtza* und dessen Literaturangaben). Zwar tritt auch *Sahli* dafür ein, daß auch die tbc.-freie Niere bisweilen Tbc.-Bacillen passieren lasse und auch

*Ramel* hat bei zwei Fällen von Lues aus dem Harn Bacillen kultiviert, welche im Tierversuch Tbc. hervorriefen. Diese geringe Anzahl von Fällen kann freilich noch keinen Beweis bilden. Bei unseren im folgenden besprochenen Ergebnissen könnte es sich daher entweder um Urogenital-Tbc. oder um unspezifische a.s.f. E. handeln. Was die erste Möglichkeit betrifft, so wurden in Zweifelsfällen die klinischen Funktionsprüfungen durchgeführt (s. die zusammenfassenden Ansprüche, welche *Haslinger* und *Deist* zur Ausschließung von Nieren-Tbc. stellen). Meistens konnte aber, mangels auch nur der geringsten Beweise für eine Tbc-Erkrankung, auf eine ausgedehnte Nierenprüfung verzichtet werden. Ebensowenig kamen Fälle zur Untersuchung, bei denen auch nur der geringste Verdacht auf Tbc. des Urogenitaltraktes vorgelegen wäre. Niemand, der die Zahlen unserer positiven Befunde von a.s.f. E. bei unseren Kontrollfällen (also klinisch tbc.-freien Menschen) betrachtet, wird im Ernst daran denken, daß es sich um lauter Urogenital-Tuberkulosen handeln könne.

So wurden auch bei drei zur Autopsie gelangten Fällen, welche a.s.f. E. ausgeschieden hatten (2 endokarditische Vitien, eine Chorea mit Endokarditis) keinerlei Anzeichen einer Tbc.-Infektion des Urogenitaltraktes gefunden.

Dem zweiten Einwand, es könnte sich um unspezifische a.s.f. E. handeln, läßt sich folgendes entgegenhalten: Es könnte sich bei allen hier gefundenen a.s.f. E. nicht um den *Koch*-Bacillus in seiner ursprünglich beschriebenen Form handeln, sondern um abgeartete Keime aus dem Formenkreis des Tbc.-Bacillus. Scheint es doch in mancher Hinsicht heute schwieriger zu sein, bei einer Reihe von a.s.f. E., deren *Zugehörigkeit* zum Tbc.-Formenkreis *auszuschließen*, als den Beweis für ihre „*Echtheit*“ im Sinne *Koch* zu erbringen. In den letzten Jahren ist es der Bakteriologie gelungen, mit Sicherheit die Aufspaltung früher als einheitlich angesehener Keimtypen zu beobachten (Studien von *Saenz*, *Griffith*, *Löwenstein* u. a. m.) und damit den Rahmen enger Begrenzung zu lockern. Das Verhalten der hier zu besprechenden a.s.f. E. bekräftigt eher den Gedanken, daß es sich hier um teilweise morphologisch, teilweise in ihren kulturellen Eigenheiten geänderte Keime handelt (Anhäufungen von Körnchen, einzelnen Stäbchen, Ketten, Aufspaltung in verschieden gefärbte Stämme, anscheinende Rückzüchtbarkeit in typische *Koch*-Formen nach Tierpassage, Änderung von Kolonien-Form und -Feuchtigkeit).

Hand in Hand mit diesen Verschiedenheiten in Form und Kultur dürften auch Verschiedenheiten von Virulenz und Wirkungsweise einhergehen. Und dies mag wieder durch ein verändertes Verhalten des Wirtszorganismus bedingt sein (Abwehrkräfte, Reaktionslage, Bactericidie, Allergie, Pathergie).

Diese Vorgänge lassen sich vorläufig freilich nur mutmaßen und berechnigen noch zu keiner festen Behauptung; vielmehr sollen hier nur an Hand von Zahlen die von selbst sich daraus ergebenden Schlußfolgerungen angedeutet werden.

Und nun zum Material selbst: Die bakteriologischen Arbeiten wurden zur Gänze im Pathologisch-anatomischen Institut unter Leitung von Dozent *Coronini* durchgeführt. Die Beobachtungen erstrecken sich auf:

	Zahl der Fälle		Zahl der Einzeluntersuchungen	
	Erwachsene	Kinder	Erwachsene	Kinder
Rheumatiker (akute und chronische Polyarthritiden, Endokarditis mit frischen und alten Vitien) . . . . .	25	8	699	252
Tuberkulöse (kavernöse, fibrös-ulceröse, miliaire, 1 Fall Nieren-Tbc.) . . . . .	13	4	128	178
Kontrollfälle (durchwegs klinisch derzeit von florider Tbc. freie Fälle [siehe später]) . . .	55	16	437	207
Summe	93	28	1264	637
Gesamtsumme		121		1901

Die Fälle von Polyarthritis und Endokarditis wurden an der IV. Med. Abteilung beobachtet, desgleichen die Tuberkulosen sowie ein Teil der Kontrollfälle (26 und zwar: Cholecystitis 3, Angina 3, septisches Zustandsbild mit Gelenkaffektion 2, Grippe 2, Ischias 3, Icterus cat. 1, Lymphogranulom 1, Polyneuritis 1, Cystitis 1, Pneumonie 1, Otitis 1, Hyperthyrose 1, Adnexitis 1, Gastritis 1, Ulcus duodeni 1, Enteritis 1, Lysolvergiftung 1, klimakterische Beschwerden 1).

Weitere Kontrollfälle wurden auf der III. Geburtshilflichen Abteilung des allgemeinen Krankenhauses herangezogen; es sei dem Vorstand Prof. *Kahr* auch an dieser Stelle für sein freundliches Entgegenkommen aufs wärmste gedankt. Es handelt sich hierbei um 29 Frauen, unter denen 20 wegen Abortus incompletus zur Spitalsbehandlung gelangten. Diese Frauen, welche meistens schon wenige Tage später — nach Ausräumung der Placentaresten — entfiebert die Abteilung verließen, kann man wohl nicht als „krank“ bezeichnen. Sie waren vor der Fehlgeburt gesund gewesen — die Auswahl wurde nach solchem Gesichtspunkt vorgenommen —, boten klinisch und anamnestisch keine Zeichen einer Tuberkulose (mit Ausnahme eines Falles von fibrösem, aber abgeheiltem Spitzenprozeß), keine internen Erkrankungen und kehrten nach der Entlassung wieder in das Arbeitsleben zurück. Die restlichen Kontrollfälle (ohne Rheumatismus oder Tuberkulose in der Anamnese) waren: Perimetritis 2, Parametritis go. 2, Neoplasma vag. 1, Carcinoma port. ut. 1, Parametritis non specifica 2, Myom (operiert) 1.

Die Untersuchungen an Kindern wurden im Karolinen-Kinderspital der Stadt Wien vorgenommen (Vorstand Prof. *Knöpfelmacher*, dem für seine liebenswürdige Erlaubnis und Unterstützung der beste Dank ausgesprochen sei). Die 28 untersuchten Kinder standen im Alter von 4—13 Jahren; es handelt sich bei den 8 Rheumatikern um chronische und subchronische Leiden. Die 16 Kontrollfälle betrafen; Diphtherie

(während der Erkrankung und im Stadium postdiphtherischer Lähmung) 7, Scharlach 2, Cystitis und Pyelitis 3, Pneumonie 3, Hypertonie 1. Unter diesen 16 Kindern hatten 5 positive *Pirquet*- oder *Mantoux*-Reaktion (Lösung bis 1 : 200) (also 11 negative), von den 8 Rheumatikern waren 5, (darunter zwei „Ausscheider“ von a.s.f. E.) von den 4 Tuberkulosen alle positiv.

Die 5 *Pirquet*- oder *Mantoux*-positiven Kontrollfälle wiesen klinisch keine Zeichen eines floriden Tbc.-Prozesses auf. Die vier kindlichen Tuberkulosen waren: 1 Miliare, 1 Skrofulose mit Nephritis (Tierversuch mit Magenspülensaft ergab positive Tbc.-Kultur), 1 Hilusdrüsen-Tbc., 1 spezifische Pleuritis.

#### Ergebnisse.

Im Nachfolgenden sollen die Ergebnisse der Untersuchungen an 2 Tabellen dargestellt und besprochen werden. Eine eingehende Schilderung der Einzelbeobachtungen an Hand von klinischen Beobachtungskurven, erfolgt an anderer Stelle, da eine derartige Ausbreitung hier die Übersicht erschweren würde. Eines soll noch vor Erörterung der Tabellen gesagt werden: Es ist üblich, bei Vergleichen von zahlenmäßigen Ergebnissen, Streuung, mittlere Fehler und sonstige in der Statistik gebräuchliche Daten mit anzugeben. Diese Maßnahme schützt wohl vor übereilten differentialdiagnostischen Schlüssen. Sie setzt jedoch den Wert der absoluten positiven und negativen Ergebnisse in keiner Weise herab, wenn man, wie es hier in dieser Übersicht geschieht, weniger vergleicht als Tatsachen an und für sich registriert (z. B. Vorkommen von a.s.f. E. bei Kontrollfällen überhaupt!). Dort, wo Schlüsse aus dem Vergleich von Zahlen gezogen worden sind, wurde selbstverständlich überall der positive und negative 3fache mittlere Fehler berechnet und als erlaubte Grenze für Schlußfolgerungen betrachtet.

(Beispiel: 12 Rheumatiker lieferten in 100% positive Sedimentbefunde, jedoch nur in 17% positive Kulturen aus dem Harn. Schlußfolgerung: Die a.s.f. E. bei Rheumatikern lassen sich schlechter züchten als im Sediment nachweisen. 7 Fälle von Tuberkulose gaben in 57% positives Sediment, in 43% positive Kulturen. Es ist deutlich ersichtlich, daß sich aus so kleinen Grundzahlen keinerlei Differenzen reeller Natur erschließen lassen.) Die Berechnungen wurden nach Angaben von *Koller, Martini, Essen* usw. durchgeführt.

Um auch statistisch in jeder Richtung unanfechtbare Zahlen zu erhalten, hätte man bei den überaus komplexen Vorgängen und Voraussetzungen der untersuchten Fragen eines Vielfachen an Material bedurft und einer, heute noch für lange Zeit ausstehenden Kenntnis aller Prämissen. Die Arbeit erfüllt ihren Zweck, wenn sie zur weiteren Sammlung und Zusammentragung solcher Befunde zwecks späterer eindeutiger Klärung beiträgt.

Unter positiv werden auch jene Fälle mitgezählt, welche bloß *einmal* während der ganzen Untersuchung im Sediment a.s.f. E. hatten erkennen lassen. Andererseits fanden sich in längeren Untersuchungsreihen bei

Tabelle 1. Harnsediment auf alkoholsäurefeste Elemente im Ziehl-Neelson-Präparat untersucht (Reihenuntersuchungen).

	Anzahl der Fälle	Davon haben a.s.f.E. im Harn	Positive Befunde in %	Anzahl der Einzel- unter- suchungen	Davon positiv	Positiv in %
Erwachsene	Kontrollfälle	55	28	51	437	45
	Tuberkulosen	13	9	70	128	28
	Rheumatiker	25	21	84	699	137
Summe		93	58		1264	210
Kinder	Kontrollfälle	16	0	0	207	0
	Tuberkulosen	4	2	50	178	10
	Rheumatiker	8	3	38	252	24
Summe		28	7		637	34
Erwachsene und Kinder zusammen	Kontrollfälle	71	28	39	644	45
	Tuberkulosen	17	11	65	306	38
	Rheumatiker	33	24	73	951	161
Gesamtsumme		121	63		1901	244

zahlreichen Patienten immer wieder a.s.f. E.; dies drückt sich dann in dem Prozentsatz der positiven Einzeluntersuchungen aus. Analoges gilt für die weiter unten besprochenen Kulturergebnisse. So hat z. B. ein Fall von Endokarditis 20 positive Harnsedimente unter 95 Einzelbefunden, gilt unter den positiven Fällen aber nur als ein einziger Fall. Aus dieser Tabelle ersieht man, vor allem, daß die erwachsenen Kontrollfälle (frei von florider Tbc. und rheumatischen Erkrankungen) in einem überraschend hohen Anteil (51%) a.s.f. E. im Harn zur Ausscheidung bringen. Hierbei muß noch in Betracht gezogen werden, daß die Kontrollfälle begreiflicherweise weit kürzere Zeit in Beobachtung blieben als etwa die Rheumatiker (diese oft monatelang). Durchschnittlich waren es bei den Kontrollfällen 12, bei den Rheumatikern 36 Beobachtungstage. (Die Abhängigkeit der positiven Ausbeute von der Beobachtungszeit wird unten noch besprochen.) Selbstverständlich erregte diese ganz unerwartet hohe Ausbeute den dringenden Verdacht, daß es sich um harmlose Keime handeln dürfte, wenngleich sich die a.s.f. E. im Abstrich durch nichts von den bei Tuberkulosen (70% Ausscheidende) und bei Rheumatikern (84%) gewonnenen unterschieden. Es ist durchaus möglich, daß bei längerer Beobachtungszeit, die Kontrollfälle ebenfalls einen noch höheren Hundertsatz an positiven Ergebnissen ergeben.

Bei der an Rheumatikern gewonnenen Zahl von 84% positiven Fällen hätte man leicht an eine Spezifität der Ausscheidung a.s.f. E. denken dürfen, da diese Zahl doch selbst die Kulturergebnisse Löwensteins und Reitters noch hinter sich läßt und auch die Sedimentuntersuchungen an Blut von Busson übertrifft. Hingegen zeigten die im Anschluß an diese Untersuchungen durchgeführten Kontrolluntersuchungen an Nichtrheumatischen, daß von einer Spezifität *keine Rede sein kann*. Die Zahlen

reichen an dem relativ kleinen Material nicht einmal hin, zu beweisen, daß *mehr* Rheumatischer als Nichtrheumatiker a.s.f.E. zur Ausscheidung bringen, wenn man nämlich die zulässige Fehlerbreite berücksichtigt, bezogen auf den Hundertsatz der positiven Fälle (nicht Einzeluntersuchungen, s. u.). Mit anderen Worten, wenn man bei der einen Gruppe von untersuchten Fällen 51% Ausscheider a.s.f. E. und bei der Vergleichsgruppe 84% findet, darf nicht der Schluß gezogen werden, daß die Vergleichsgruppe mehr Ausscheider beherbergt, sondern es muß vorerst gezeigt werden, daß die Differenz außerhalb der Schwankungsbreite infolge zufälliger Verteilung gelegen ist. Dies ist von der Größe des untersuchten Materials abhängig und wie gesagt, reicht die Differenz in vorliegendem Fall *nicht* hin, diese Zufallsverteilung auszuschließen. Andererseits ist es gewiß verziehlich, daß man im Besitze nur *einer* der beiden Zahlen, also etwa der Zahl von 84% Rheumatischen, geneigt ist, einen engeren Zusammenhang der beiden Daten: Rheumatismus einerseits, und a.s.f. E. in 84%, andererseits sogar im Sinne einer gegenseitigen Bedingtheit zu vermuten. Sind wir doch bei biologischen Prüfungsmethoden gewöhnt, uns sogar mit geringeren positiven Ergebnissen in Prozenten ausgedrückt zu begnügen und sie trotzdem für spezifisch zu erachten, wofern wir nur durch andere Kriterien von ätiologischen Zusammenhängen überzeugt worden sind (s. etwa positiver Ausfall der Wa.R. bei tertärer Lues usw.). Die Hypothese einer spezifischen Abhängigkeit reicht so lange aus, bis durch Untersuchungen an „Kontroll“-Material gezeigt werden kann, daß die Abhängigkeit zahlenmäßig über das Zufällige *nicht* hinausgeht.

Betrachtet man nun die Ergebnisse der an Kindern gewonnenen Zahlen, so zeigt sich, daß in allen 207 untersuchten Sedimenten *kein einziger* in den Kontrollfällen a.s.f. E. enthielt, bei 252 Rheumatischen jedoch 24mal a.s.f. E. gewonnen wurden (darunter einmal von einem Knaben, der *Mantoux-Pirquet*-1 : 200- ein Teilstreich) negativ, an einer schweren rheumatischen Endokarditis bei bereits früher bestehender Chorea minor starb und in dessen Organen keinerlei Anzeichen tuberkulöser Erkrankung nachweisbar waren! (Obduktion Institut Prof. Maresch, Obduzent Doz. Hamperl). Eine zwingende Erklärung für diesen Unterschied zwischen Erwachsenen und Kindern läßt sich derzeit noch nicht geben. Jedenfalls aber zeigt die Kindergruppe für sich allein betrachtet, dank des absolut negativen Ausfalls der Kontrollgruppe, daß die Tuberkulosen und Rheumatischer einerseits *mehr* und *oftter* a.s.f. E. ausscheiden als die tuberkulosefreien Nichtrheumatiker andererseits. Hier stört die verhältnismäßig geringe Anzahl von Befunden *nicht* die Schlußfolgerung, auch bei Berücksichtigung der vollen Fehlerbreite. 0% positiver Befunde bei einer Gesamtzahl von 207 Untersuchungen beweisen allerdings noch nicht, daß es bei Gesunden, d. h. tbc.-freien, nicht-rheumatischen Kindern *niemals* zur Ausscheidung von a.s.f. E. kommt, nur ist die Wahrscheinlichkeit mathematisch ausgedrückt sehr gering.

Überblickt man alle untersuchten Gruppen in einem, so zeigt sich, daß alle untersuchten Gruppen von Kontrollfällen, Rheumatikern und Tuberkulosen in sehr hohen Hundertsätzen, 39—73% der Fälle, und auf die Einzeluntersuchungen bezogen in 7—17% a.s.f.E. im Harn zur Ausscheidung bringen. Hierbei wurden allerdings auch lange, ausscheidungsfreie Intervalle beobachtet, selbst bei Rheumatikern bis über 30 Tage!

Obwohl oben dargelegt wurde, daß sich aus dem Vergleich von positiven Befunden bei Rheumatikern (84%) und Kontrollfällen (51%) *an unserem Material eine Spezifität nicht herauslesen läßt*, muß doch hervorgehoben werden, daß das Bild beim Vergleich der Einzeluntersuchungen an Harnen bei diesen beiden Gruppen sich ändert. Die Differenz zwischen der Anzahl positiver Prozentzahlen von Kontrolleinzeluntersuchungen und Rheumatikereinzeluntersuchungen ist schon an unserem Material *reell*, d. h. außerhalb der Fehlerbreite gelegen (3fache Wurzel der mittleren Fehlerquadrate ist kleiner als die einfache Differenz der positiven Prozentwerte, nämlich 17% minus 7%, das ist 10%). In Worten ausgedrückt besagt dies: Nach unserem Material und nach unserer Untersuchungsmethode *scheiden Rheumatiker öfter a.s.f. E. im Harn aus als tbc-freie Nichtrheumatiker* (durchschnittlich).

Es ist vielleicht noch angezeigt, zu ermitteln, wie sich die Ausscheidung a.s.f. E. innerhalb jener Kontrollfallgruppe verhält, welche überhaupt an keiner „Krankheit“ im strengen Sinne litten (dies ist die Gruppe von 20 Frauen mit inkomplettem Abortus, welche nach einigen Beobachtungstagen wieder gesund entlassen wurden). Von diesen 20 Frauen schieden 8 a.s.f. E. aus, ein Hundertsatz, der innerhalb der Fehlergrenzen des Gesamtmaterials liegt! (Einzeluntersuchungen 93 mit 8 positiven.) Noch etwas läßt sich mit aller Deutlichkeit aus der Tabelle entnehmen: Die Prozentzahlen der positiven Befunde sind bei weitem höher in bezug auf die Fälle berechnet als in bezug auf die Einzeluntersuchungen in eben diesen Fällen. Das hängt damit zusammen, daß ein Patient schon als Ausscheider gezählt wird, wenn auch bloß *ein* positiver Befund vorliegt, hingegen bei der Berechnung der positiven Einzeluntersuchungen alle, oft sehr zahlreichen, dazwischen liegenden ausscheidungsfreien Tage die Prozentwerte herabdrücken. Mit anderen Worten bedeutet dies: Untersucht man eine Anzahl von Patientenharnsedimenten einmalig, so erhält man die niedrige Prozentzahl, wie sie sich aus den positiven Einzeluntersuchungen ergibt. (*Durchschnittliche* Prozentzahl bei Einzeluntersuchungen.) Dies ist die gewöhnlich geübte Art der Nachprüfungsmethoden bei Blutuntersuchungen an Rheumatikern, wie sie in der Literatur angegeben sind.

Wenn man aber *genügend lange* Zeit hindurch, d. h. genügend *oft* Harnsedimente *ein und derselben* Patientengruppe immer wieder untersucht (siehe Reihenuntersuchungen von *Deist*), so finden sich darin, auf die

Anzahl der Patienten bezogen, Ausscheidung von a.s.f. E. entsprechend der hohen Prozentzahl.

Aus dem Verhältnis zwischen den pos. Prozentzahlen der Fälle und der Einzeluntersuchungen ergibt sich sogar ein gewisser Hinweis, wie groß die durchschnittlichen ausscheidungsfreien Intervalle bei den verschiedenen Gruppen sind. Freilich läßt sich da wieder nur ein *Durchschnittsfaktor* für unser hier besprochenes Material bilden. Beispiel: Bei Kontrollerwachsener finden sich a.s.f. E. im Harn in 10% der Einzeluntersuchungen, in 51% der Fälle. Das Verhältnis ist also rund 1 : 5, ist aber in Worten so zu erläutern: Man kann erwarten, daß durchschnittlich jeder zweite Mensch, der zur Untersuchung gelangt, im Verlauf dieser durch längere Zeit durchgeführten Untersuchung a.s.f. E. ausscheidet. Andererseits darf man errechnen, daß sich unter allen erstmalig untersuchten Kontrollfällen ein Zehntel davon (10%) auf die Anzahl der Harne bezogen als a.s.f. E.-hältig erweist. (Durchschnittlich!) Falsch wäre es zu schließen, daß die Wahrscheinlichkeit an Normalfällen bei erster Untersuchung auf a.s.f. E. zu stoßen, sich zusammensetzt aus der Wahrscheinlichkeit von 10% (ein Zehntel) und 51% (rund  $\frac{1}{2}$ ) also  $\frac{1}{20}$  betrage, da diese Zahl nur auf unsere hier benützte Methode und Beobachtungszeit zu beziehen wäre. Ebensowenig darf geschlossen werden, daß man bei einem Patienten, der Tbc.-frei und Nichtrheumatiker ist, in jedem 5. Harn a.s.f. E. erwarten darf, selbst wenn wir schon festgestellt haben, daß er an und für sich in die Gruppe der Ausscheider gehört; es ergibt sich daraus, daß man ebensowenig aus 5, aber auch nicht aus 20 negativen Harnbefunden den Schluß ableiten darf, dieser Patient gehöre zu den Nichtausscheidern. Immer wieder muß darauf verwiesen werden, daß da nur *Durchschnittszahlen unseres Materials* vorliegen, bei deren Angabe die absoluten Zahlen von Material, Beobachtungstagen, Anzahl der Einzelbefunde usw. nötig sind. (Siehe später.) Es ist durchaus möglich und in gewissem Sinne sogar wahrscheinlich, daß der Prozentsatz von Ausscheidern, und zwar in jeder Gruppe, noch gesteigert werden kann, wenn man noch öfter und noch durch längere Zeiträume hindurch untersucht als es hier geschah.

Die Durchschnittszahlen mögen hier also noch eine Ergänzung durch die Angaben der absoluten Grenzen erhalten. (Hiemit ist gleichzeitig ein Überblick über die Streuung in den Gruppen gegeben, deren Größe gewiß nicht durch einen einzelnen Faktor, sondern durch die noch nicht übersehbare Anzahl von Voraussetzungen aller Art bedingt wird.)

An unserem Material waren zur Erhebung des 1. positiven Sedimentbefundes (bei sichergestellten Ausscheidern) nötig:

*Untersuchungen* (Einzelbefunde): Bei Rheumatkern durchschnittlich 5,5, bei Kontrollfällen durchschnittlich 6,1. Tuberkulöse wurden für alle derartigen Durchschnittsberechnungen wegen zu geringen Materials ausgeschieden.

*Absolute Schwankungsbreiten:* 1. positiver Befund ergab sich bei Rheumatikern zwischen 1. und 20. Untersuchung, bei Kontrollen zwischen 1. und 16. Untersuchung.

*Größtes beobachtetes ausscheidungsfreies Intervall zwischen 2 positiven Ergebnissen:* Bei Rheumatikern 29 Untersuchungen, bei Kontrollen 13 Untersuchungen.

(Diese Zahl hängt damit zusammen, daß die Kontrollfälle im allgemeinen kürzer beobachtet wurden als die Rheumatischen, daß also immerhin zu erwartende größere Intervalle nicht mehr in den Zeitraum der Untersuchung fielen. Außerdem scheint eine gewisse Eigentümlichkeit der Rheumatischen darin zu bestehen, daß diese a.s.f. E. in „Schüben“, d. h. mehrmals knapp hintereinander zur Ausscheidung bringen und dann ein längeres ausscheidungsfreies Intervall eintritt, während sich die Ausscheidung bei Kontrollfällen gleichmäßiger aufteilt.)

Man ersieht weiterhin aus dieser Gegenüberstellung der Intervallzahlen und der Zahlen für das erstmalige Auftreten a.s.f. E., daß sogar noch größere ausscheidungsfreie Intervalle vorkommen, als Zeiträume bis zum ersten positiven Befund verstreichen (nach der Wahrscheinlichkeitsrechnung auch so zu erwarten), und daß man also selbst nach 28 negativen Untersuchungen an einem Rheumatischen noch nicht schließen dürfte, es handle sich um einen Nichtausscheider.

Aus einer zu diesem Zweck hergestellten Kurve (hier nicht wiedergegeben) läßt sich ablesen:

Innerhalb der ersten 5 Einzeluntersuchungen an Sedimenten desselben Patienten wurden erfaßt: von Rheumatikern 61%, von Kontrollen 60%.

Innerhalb der ersten 6 Einzeluntersuchungen an Sedimenten desselben Patienten wurden erfaßt: von Rheumatikern 67%, von Kontrollen 65%.

Man kann also aus unserem Material schließen, daß die Zahl von 5—6 Untersuchungen erst rund  $\frac{2}{3}$  der Ausscheider erfaßt, wobei aber ohnedies nur diese Patienten in Betracht gezogen sind, welche bereits als Ausscheider bekannt waren. (Diejenigen, welche bei unserer Art der Untersuchungsführung niemals a.s.f. E. ausschieden, können für eine derartige Kurve selbstverständlich nicht mitberücksichtigt werden.)

Ist man von dieser Ausbeute, wie zu erwarten ist, nicht befriedigt und wollte man etwa 80% der Ausscheider erfassen, so wären hiefür an Untersuchungen nötig: bei Rheumatikern 7—8, bei Kontrollen 9.

Daraus ergibt sich von selbst, daß eine obere Grenze, wie lange man Fälle zu untersuchen hat, um einen Patienten als Ausscheider sicherzustellen, sich vorläufig nicht in absoluten Zahlen geben läßt. So haben wir eben alle unsere Ausscheider erst nach folgenden Untersuchungen erreicht: Rheumatischen 20, Kontrollen 16 Untersuchungen (das sind jene beiden Zahlen, welche wir schon oben als Zahlen für den Zeitraum bis zum Auftreten des ersten positiven Befundes gegeben haben!). Damit ist aber durchaus nicht gesagt oder gar bewiesen, daß sich in dem von

uns beobachteten Zeitraum (8—136 Tage) (2—95 Einzeluntersuchungen) wirklich schon alle Ausscheider überhaupt erfassen lassen! Vielmehr wird aus der Tatsache, daß die Anzahl positiver Ergebnisse mit der Dauer der Untersuchungszeit wächst, die Wahrscheinlichkeit ersichtlich, daß man bei ausgebauter Untersuchungsmethode vielleicht mit Ziffern gegen 100% wird rechnen dürfen. Für die Praxis heißt es vorläufig schon aus äußeren Gründen (sehr lange zeitraubende Untersuchungen!) sich mit einer Ergebnisziffer unter 100% zu begnügen und für die jeweilige Nachprüfung aus Vergleichsgründen die genauen Daten der Untersuchungsführung anzugeben. Nur der Genauigkeit wegen sei noch hinzugefügt, daß wir nicht etwa untersuchte Fälle nach einer bestimmten Anzahl von negativen Untersuchungen als Nichtausscheider ausgeschaltet haben, sondern daß wir alle solange es aus äußeren Gründen möglich war, in Beobachtung hielten und erst nach Abschluß aller Beobachtungen, die dauernd negativ gebliebenen als Nichtausscheider von den Ausscheidern trennten. So finden sich also in unserem Material auch Rheumatiker, welche nach 30 Untersuchungen noch keine a.s.f. E. ausgeschieden hatten, oder Kontrollen mit andauernd negativem Befund, auch nach 29 Untersuchungen.

#### Kulturergebnisse.

Es lag nahe, sich vermittels Kultur zu vergewissern, ob die in so hohem Hundertsatz gefundenen a.s.f. E. zur Gruppe der Tuberkulosebacillen gehörten. Leider erwiesen sich die wirklich einwandfreien Kulturergebnisse infolge der bereits zu Beginn erwähnten Schwierigkeiten der Kultivierung zahlenmäßig als sehr gering, so daß sie vorläufig bloß als ein Ansatz zu weiteren Untersuchungen gelten können und nur mit größter Vorsicht Analogieschlüsse zulassen. Dort wo positive Befunde sich ergaben, sind sie freilich schlagende Beweise. Über die einzelnen Befunde soll hier nicht berichtet werden, noch auch über die Veränderungen, Variabilitäten und neuartigen Formen, welche sich bei den aus dem Harn gezüchteten Bakterienkolonien ergaben. Über ihre Färbbarkeit, Umwandlung von säurefeste in nicht säurefeste Form, Beschaffenheit der Kolonien, Farbe, morphologische Veränderung (Stäbchen, Körnchen, Kugeln, Ketten) berichtet die Bakteriologie.

Hier werden positiv nur jene Fälle genannt, welche typische trockene, weiße, a.s.f. Kolonien lieferten, die im Tierversuch, soweit er herangezogen wurde, Tbc. des Tieres hervorriefen.

Es wurden an 43 Patienten 827 Harnsedimente untersucht und gleichzeitig von diesen Patienten 574 Kulturen aus dem Harn angelegt.

(Die Prozentverteilung positiver Harnsedimente dieser drei Patientengruppen liegt innerhalb der aus dem Hauptmaterial ersichtlichen Fehlerbreite.)

Vergleicht man die Ergebnisse der Kulturen mit denen der Sedimente, so sieht man, daß die Kulturergebnisse weit hinter den positiven Sediment-

befunden an Prozentzahl zurückbleiben, bei den Tuberkulosen, wie zu erwarten war, noch die günstigste Ausbeute ergaben in 7 Fällen 3mal (eine miliare, 2 progrediente kavernöse Phthisen), d.h. bei 146 Kulturen aus Tuberkulosenharnen 6 typische Koch-Bacillenkulturen.

Tabelle 2. Untersuchungen des Harnsedimentes auf a.s.f.E. im Ziehl-Neelson-Präparat und gleichzeitige Anlegung von Kulturen aus dem Sediment (Reihenuntersuchungen).

	Anzahl der Fälle, bei denen Kultur und Sediment beobachtet wurden	Hievon erhaben positive Kulturen	Positive Kulturen ergaben in %	Positive Harnsedimente ergaben	Positive Harnsedimente in %	Einzeluntersuchungen am Knüten	Hievon positiv	Positiv in %	Einzeluntersuchungen an Harnsedimenten	Hievon positiv	Positiv in %
Kontrollfälle	26	4	15,4	12	43	208	7	3,4	307	16	5,2
Tuberkulosen	7	4	43	4	57	146	6	4,1	52	17	13,4
Rheumatischer	12	2	17	12	100	220	2	1,0	468	111	23,7
Summe	43	9		28		574	15		827	134	

Von den 12 Rheumatikern, welche zu Harnkulturen herangezogen wurden, hatten alle 12 zahlreiche positive Harnsedimentbefunde. Es waren solche Fälle ausgesucht worden, obwohl dieser Vorgang selbstverständlich dem Grundsatz eines bunt zusammengewürfelten Materials, wie es für ganze Untersuchungsreihen vorliegen soll, widerspricht. Da aber von vornherein die Wahrscheinlichkeit, positive Kulturergebnisse zu erzielen, gering war, wurde für diese Gruppe eine Ausnahme gemacht und besonders aussichtsreiches Material verwendet. Nichtsdestoweniger ging insgesamt von 2 Patienten je eine Harnkultur auf.

Es waren dies 2 Frauen mit schwerer Endokarditis und Polyarthritis, Anginen in der Anamnese, welche im Verlauf der zweiten Attacke einer akuten Polyarthritis hochfiebernd auf der IV. Med. Abt. lagen und während des Aufenthaltes daselbst weitere zahlreiche Schübe von Gelenkschmerzen und Endokarditisaufläckerungen durchmachten. Die Kolonien ergaben verschieden abspaltende Wuchsformen von Keimen, teils a.s.f., teils säurelabil, im Tierversuch bei 1 Fall atypische, miliare Nekrosen hervorrufend; bemerkenswert ist noch der Umstand, daß die eine Patientin in der Anamnese einen vor vielen Jahren durchgemachten Lungenspitzenkatarrh angab, jetzt keinerlei Zeichen eines floriden Prozesses spezifischer Natur aufwies; hingegen vollständiger Komplementschwund im Blute (*Veil und Buchholz*). Der Komplementtiter hol sich erst gegen die Rekonvaleszenz zu allmählich.

Überraschend wirkte aber das Ergebnis, daß von den Kontrollfällen, die zur Sediment- und Kulturuntersuchung herangezogen wurden (26, hievon 20 Frauen mit inkomplettem Abortus), 4 einwandfreie positive Tbc.-Kulturen lieferten. Bei einer Patientin (tbc.-frei) mit einem Neoplasma vaginae wurden sogar 2 positive Kulturen erhalten, ebenso bei einer gleichfalls tbc.-freien Patientin, die an einer Adnexitis go. litt. Je eine positive Kultur ergab sich bei 2 gesunden jungen Frauen nach einem

inkompletten Abortus. Von diesen 4 kulturpositiven Patientinnen hatten 3 auch positive Harnsedimente aufgewiesen, die vierte Patientin, bei welcher allerdings nur 2 Harnsedimente zur Untersuchung gelangt waren (da sie vorzeitig die Abteilung *Kahr* verließ), hatte in diesen beiden Sedimenten keine a.s.f. E. nachweisen lassen, die Kultur war aber aus dem gleichen Sediment angegangen.

Trotz der wenigen positiven Kulturergebnisse wird man doch darüber nicht hinweggehen dürfen. Es mag gewiß kein Zufall sein, daß die Tuberkulosen, welche ja schon nach *Deist* zahlreiche positive Ergebnisse lieferen, auch hier die besten Resultate ergaben. Der bis jetzt verwendete Nährboden und die Kultivierungsmethode nehmen offenbar auf die Eigentümlichkeiten des typischen Bacillus Koch Rücksicht. Wenn daher bei anderen Erkrankungsformen als Tuberkulose oder aber bei gesunden Menschen Tuberkelbacillen sich nur *mitunter* züchten lassen, so mag das einen Hinweis auf eine Veränderung dieser Keimformen geben, denen wir noch näher nachgehen werden müssen. Denn es ist wohl von vornherein klar, daß es vom hygienischen Standpunkt aus nicht gleichgültig sein kann, ob auch die praktisch Gesunden mehr oder minder virulente Tbc.-Bacillen ausscheiden; auch werden wir sowohl den Begriff „Gesundheit“ anders begrenzen müssen, wie insbesondere in bezug auf unsere Ansichten über die krankmachenden Wirkungen von Tbc.-Bacillen in Säften und Blut (von woher sie ja in den Harn gelangen) umzulernen haben.

Weitere Arbeit muß ergeben, wieweit das Tragen von Bacillen im Blute Gefahren mit sich bringt und unter welchen Voraussetzungen eine solche Bacillämie zur manifesten Erkrankung führt, sei es nun in einer der uns bekannten Formen der Tuberkulose, sei es in Art einer Erkrankung, die mit dem Vorhandensein von Tuberkulosebacillen ursächlich oder teilweise verknüpft ist, was *Reitter* und *Löwenstein* seit Jahren für den rheumatischen Formenkreis annehmen.

#### Zusammenfassung.

1. Im Anschluß an zahlenmäßig unbefriedigende Ergebnisse bei Tuberkelbacillenkulturen aus Lebendblut wurden *Harne* von Polyarthritikern, Tuberkulösen und tuberkulosefreien nichtrheumatischen Personen (Kontrollfälle genannt) auf das Vorkommen von alkoholsäurefesten Elementen (a.s.f. E.) untersucht. Aus dem möglichst steril bewahrten Harnsediment wurden Abstriche nach *Ziehl.-Nielsen* gefärbt, durchmustert und gleichzeitig Tuberkelbacillenkulturen nach der Methode *Löwenstein*, teilweise auch in modifizierter Methode, angelegt.

2. An 121 Patienten (93 Erwachsenen und 28 Kindern) wurde während ihres Aufenthaltes auf der Krankenabteilung oft wochenlang hindurch

täglich der 24-Stundensammelharn der Untersuchung auf a.s.f. E. zugeführt. So ergab sich für jeden Patienten eine größere Reihe von Einzeluntersuchungen (3—95) im Verlauf von 3—136 Beobachtungstagen.

3. Alle Patienten, die im Verlauf der Beobachtung mindestens einmal a.s.f. E. ausgeschieden hatten, wurden als „positiv“ eingetragen (s. Tabelle) und prozentuell mit den „Nichtausscheidern“ verglichen. Gleichzeitig wurde der Hundertsatz positiver Befunde aus der Summe der Einzeluntersuchungen bei eben diesen Patienten errechnet. 51% der Kontrollfälle, 70% der Tuberkulösen, 84% der Rheumatiker (Erwachsene), 0% der Kontrollfälle, 50% der Tuberkulösen, 38% der Rheumatiker (Kinder) schieden während der Beobachtungszeit mindestens einmal a.s.f. E. aus.

4. Wenn man die Differenzen innerhalb der Fehlerbreite berechnet, wie es statistisch üblich ist, zeigt sich, daß die Unterschiede zwischen den drei Gruppen von Patienten nicht hinreichen, Zufallsverteilung auszuschließen. Es läßt sich somit trotz des hohen Wertes positiver Befunde bei Rheumatikern keine Spezifität der Ausscheidung a.s.f. E. im Harn für diese Krankheitsgruppe herauslesen. Es schied vielmehr auch jeder zweite gesunde Kontrollfall (Rheuma- und Tbc.-frei) a.s.f. E. aus.

5. Auf Einzeluntersuchungen umgerechnet ergeben sich weit niedrigere Hundertsätze positiver Befunde (Kinder und Erwachsene zusammen betrachtet) nämlich: Kontrollen 7%, Tuberkulöse 12,4%, Rheumatiker 17%. Im Hinblick auf das zahlenmäßig größere Untersuchungsmaterial läßt hier die Berechnung der Fehlerbreite den Schluß zu, daß nach unserer Methode Rheumatiker durchschnittlich öfter a.s.f. E. im Harn ausscheiden als tbc.-freie Nichtrheumatiker.

6. Die großen Unterschiede zwischen den Hundertsätzen, je nachdem man die Fälle oder aber die Einzeluntersuchungen in Betracht zieht, erklären auch zum Teil die oft widersprüchsvollen Ergebnisse der Nachprüfer, z. B. der Löwensteinschen Methode. Diese Unterschiede sind in Worten so zu erläutern: Bei einmaliger (erstmaliger) Untersuchung von Harnen einer beliebigen Patientengruppe erreicht man die niedrige Prozentzahl. Bei Reihenuntersuchungen an der nämlichen Patientengruppe genügend lange Zeit hindurch gelangt man allmählich zu den hohen Prozentzahlen auf die Fälle selbst bezogen. Aus dem Verlauf der Untersuchung ergab sich sogar der Hinweis, daß noch weiter durchgeführte Untersuchungen die Anzahl positiver Ergebnisse prozentuell noch steigern würden.

7. Es wird besonders darauf hingewiesen, daß die hier vorgefundenen Werte nur für das vorliegende Material und die hier zur Anwendung gelangte Methode Gültigkeit haben, und selbst nur die aus dem gegebenen Material errechneten Durchschnittswerte darstellen. Für die Nachprüfung ist bei allen analog aufgebauten Arbeiten stets auch die Angabe von absoluten Zahlen über Materialgröße, Beobachtungstage, wirklich

gefundene Schwankungsgrenzen, wirklich beobachtete ausscheidungsfreie Intervalle usw. nötig.

8. Die Anführung solcher absoluter Grenzen ergibt für unser Material von Ausscheidern, daß durchschnittlich bei Rheumatikern 5—6, bei Kontrollfällen etwas über 6 Sedimente angesehen werden mußten, ehe man auf das *erste* positive Sediment stieß. Da aber bis zu 29 negative Untersuchungen sich zwischen zwei positiven Befunden bei Rheumatikern einschieben können, so darf man selbst nach 29 negativen Untersuchungsergebnissen einen Patienten deshalb noch nicht unter die „Nicht-ausscheider“ zählen. Eine absolute Angabe, wieviel Untersuchungen nötig sind, um einen „Ausscheider“ zu entdecken, gibt es daher nicht.

9. Nur wenn man sich begnügt, bloß einen Teil der Ausscheider zu erfassen, kann man praktisch eine solche Begrenzung der Untersuchungszeit und Untersuchanzahl hinnehmen. Hierfür ergibt sich nach unserer Methode, daß 5—6 Untersuchungen hinreichen,  $\frac{2}{3}$  der überhaupt erfaßbaren Ausscheider aufzufinden.

10. Die aus Harnsedimenten der gleichen Patienten gewonnenen Kulturen gaben zahlenmäßig ein viel spärlicheres positives Resultat, ein Umstand, der mit der vorläufig noch mangelhaften Anpassung des Kulturverfahrens an die in ihrer Virulenz und Lebensfähigkeit beeinträchtigten Keimart erklärt werden dürfte.

11. Von 220 Rheumatiskersedimentkulturen ergaben bloß 2, von 146 Tuberkulosesedimenten ergaben 7, von 208 Kontrollfallsedimenten ergaben jedoch 8 positive Befunde, d. h. es wuchsen Tbc.-Bacillenkolonien heran, die allen klassischen Forderungen Kochs genügten. (Nur mikroskopisch nachweisbare Kolonien, färberisch verändertes Verhalten, morphologische Verschiedenheiten von typischen Tbc.-Kolonien, welche häufiger gefunden wurden, wurden hier nicht unter die positiven Ergebnisse eingereiht.)

12. Hervorhebenswert ist das Aufgehen von Tbc.-Kolonien aus Harnen gesunder Kontrollfälle. (Es handelt sich hierbei um 4 Frauen, welche mit inkompletem Abortus auf der Krankenabteilung lagen und nach der Entfieberung und unmittelbar bis zu ihrer Rückkehr in das Leben der Gesunden beobachtet werden konnten.) Positive Kulturen wurden nur an solchen Patienten erzielt (mit Ausnahme eines Falles, bei dem aus äußeren Gründen nur ganz wenige Sedimente zur Färberuntersuchung gelangt waren), welche auch nach der Sedimentuntersuchung als Ausscheider erkannt wurden. Man muß somit den Schluß ziehen, daß sich vorläufig die Sedimentuntersuchung auf a.s.f. E. dem kulturellen Nachweis dieser Elemente weit überlegen erweist, wenn sie auch die eindeutige Identifizierung und damit Einreichung in eine Keimart nicht gewährleistet.

13. Über die Natur der hier gefundenen a.s.f. E. läßt sich derzeit noch nichts gegen jeden Einwand Gefeites aussagen. Die Übereinstimmung der Befunde bei getrennt voneinander arbeitenden Untersuchern

Zahlen, Gleichheit der „Ausscheider“, Hundertsatz, zeitliches Zusammentreffen gleichartiger Befunde betreffend, spricht gegen die Annahme zufälliger Verunreinigungen. Die schwere Züchtbarkeit, gewisse Eigenheiten der Form und der färberischen Eigenschaften der gefundenen Elemente weisen darauf hin, daß es sich nicht um die Tuberkelbacillenform im strengen Sinne Kochs handelt, sondern vielleicht um abgeartete (modifizierte) Keime aus dem Formenkreise der Tuberkelbacillen.

14. Da aber auch gesunde „Kontrollfälle“ in überraschend hohem Maß sich als Ausscheider von a.s.f. E. erweisen, wird man das bisher als schwerwiegendes Zeichen aufgefaßte Auftreten von a.s.f. E. im Harn nur mehr in Verbindung mit anderen gleichgerichteten Symptomen als ominös ansehen.

15. Ferner wird man angesichts des so häufigen Auftretens auch bei Gesunden die Pathogenität der a.s.f. E. bezweifeln oder den Begriff „Gesundheit“ anders umgrenzen müssen.

---

#### Genanntes Schrifttum.

*Coronini*: Dtsch. med. Wschr. 1935. — *Coronini u. Popper*: Virchows Arch. (Im Erscheinen.) — *Deist*: Klin. Wschr. 1933 I. — Z. Tub. 64 (1932). — Z. urol. Chir. 37 (1933). — *Dimitza*: Schweiz. med. Wschr. 1934. — *Dimitza u. Schaffhauser*: Münch. med. Wschr. 1933. — *Essen*: Klin. Wschr. 1934 II. — *Griffith*: Zit. nach *Saenz* und *Reitter*. — *Haslinger*: Wien. klin. Wschr. 1934 II. — *Kielleutner*: Zit. nach *Wildbolz*: Münch. med. Wschr. 1934 II. — *Koller*: Klin. Wschr. 1934 II. — Zbl. imm. Med. 55 (1935). — *Löwenstein u. Reitter*: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 44 (1932). — Wien. klin. Wschr. 1934 II (siehe daselbst weitere Lit.). — *Martini*: Klin. Wschr. 1934 II (siehe dort nähtere Lit.). — *Popper, Bodart u. Schindler*: Virchows Arch. 285 (1932). — *Ramel*: Z. Urol. 36 (1932). — *Reitter*: Wien. klin. Wschr. 1934. — *Saenz u. Costil*: Presse méd. 2 (1934). — *Sahl*: Lehrbuch der klinischen Untersuchungsmethoden. — *Veil u. Buchholz*: Klin. Wschr. 1932 II.