Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 9 (1953)

Heft: 3-4: Zehn Jahre Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften : Herrn Prof. Dr. A. Gigon zum 70. Geburtstag

Artikel: Die Bedeutung der Hämagglutination nach Middlebrook und Dubos bei der Tuberkulose

Autor: Berblinger, W. / Brodhage, H.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-307142

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 11.08.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

D. K. 616.002.5.07

Die Bedeutung der Hämagglutination nach Middlebrook und Dubos bei der Tuberkulose

Von **W. Berblinger**, Davos, und **H. Brodhage**, Luzern

Die Fortschritte, welche seit der Jahrhundertwende in der Diagnose und Therapie der extrapulmonalen Formen der Tuberkulose wie der Lungentuberkulose ganz besonders in den letzten Jahren erreicht worden sind, können nicht genügend anerkannt werden. Man muß die Zeiten miterlebt haben, als in den medizinischen Kliniken die Lungentuberkulösen nach monatelanger Behandlung mit Alt- wie Neutuberkulin, ohne die geringste Besserung zu zeigen, die Station der Unheilbaren füllten. Anders sah es aus in den Tuberkuloseheilstätten, wo Liegekur und Klima- wie Ernährungstherapie konsequente Anwendung fanden.

Die Bestrebungen *Emil von Behrings*, analog seiner Antitoxintherapie die Tuberkuloseinfektion zu bekämpfen, scheiterten teils daran, daß Art und Menge der Antikörperbildung bei der Tuberkulose verschieden ist von der Antitoxinbildung bei Diphtherie, beim Tetanus, daran, daß im Ablauf der tuberkulösen Infektion der Kochsche Bacillus auf dem Blut- und Lymphweg wie canaliculär in Schüben und in zeitlich oft sehr großen Intervallen im Körper des Kranken sich ausbreitet. Der vorwiegend chronische Verlauf der Infektion, das Liegenbleiben infektionstüchtiger Erreger in scheinbar alten Herden gestalten Antigenwirkung und Antikörperbildung ganz abweichend von den meisten Infektionskrankheiten. Sind schon im Kochschen Grundversuch immunisatorische Vorgänge bei der experimentellen Meerschweinchentuberkulose erkennbar, zeigen uns die Pirquetsche Reaktion und ihre Modifikationen den durch die erfolgte Infektion eingetretenen allergischen Zustand an, so hat *Ranke* daran anknüpfend den erfolgreichen Versuch gemacht, zwischen den immunbiologischen Verhältnissen und den morphologischen Veränderungen gesetzmäßige Beziehungen anzunehmen.

Zwischen normergischer, hyperergischer und hypoergischer Form der tuberkulösen Entzündung und den Stadien erhöhter Giftempfindlichkeit, wie relativer Giftfestigkeit, bestehen gewisse Parallelen.

Auf Grund von Versuchen, die ich im Davoser Institut machen ließ, bin ich mit *Huebschmann* der Auffassung, daß die erste Reaktion bei der

Primärinfektion die exsudativ-käsige Entzündung ist. Im Stadium der produktiven Entzündungsform ist bereits eine Abwehr gegen den wirksam eingedrungenen Tuberkuloseerreger erreicht; dieser geht unter der Einwirkung von Makrophagen und Histiocyten zugrunde. Daß auch im epitheloidzelligen Tuberkel beim Rückgang erreichter Giftfestigkeit wieder exsudative Vorgänge sich zeigen, ist festzustellen. Örtliche Reaktionen zwischen dem Tuberkuloseantigen und vorhandenen Antikörpern offenbaren sich.

Seroreaktionen zum Nachweis der Antikörper bei tuberkulöser Infektion gibt es eine ganze Reihe. Nur zum geringern Teil ist aus solchen serologischen Methoden auch eine prognostische Beurteilung der vorhandenen Tuberkulose möglich.

Die Forschung hat die Aufgabe, im Zusammenhang mit der klinischen Beobachtung die Bedeutung solcher Seroreaktionen möglichst umfangreich nachzuprüfen. Dr. *Brodhage*, welcher über ein Jahr im Schweiz. Forschungsinstitut für Tuberkulose in Davos gearbeitet hat, prüfte während dieser Zeit auch die von *Middlebrook* und *Dubos* angegebene Hämagglutinationsreaktion in größern Reihen; er hatte bereits vorher Erfahrung darüber auch hinsichtlich der Methodik gesammelt. Für mich war von wesentlicher Bedeutung, den Ausfall der Hämagglutinationsreaktion gerade bei den atypischen Tuberkulosen kennen zu lernen, zu denen ich auch den sogenannten Morbus Besnier-Boeck (MBB) rechne, bei dem ich bereits 1939 durch mehrfache Tierpassage den Kochschen Bacillus nachgewiesen hatte. Es gibt heute immer noch Tuberkuloseärzte und Dermatologen, welche besonders wegen der meist negativen Pirquet-Reaktion oder wegen der negativen Mantoux-Probe die tuberkulöse Ätiologie der Boeckschen Krankheit nicht zugeben.

In der nachfolgenden Darstellung durch Herrn Dr. *Brodhage* ist in den Tabellen auf diese Frage besonders eingegangen worden. Der relativ hohe Titerwert beim MBB kann hierbei freilich nicht zugunsten des aktiven Charakters dieser atypischen Tuberkulose verwendet werden.

Um der Schweiz. Akademie der medizinischen Wissenschaften auch meinen Dank dafür zu zeigen, daß sie die Arbeit von Dr. *Brodhage* durch eine finanzielle Zuwendung möglich gemacht hat, habe ich die einleitenden Worte zu dem Abschnitt von *Brodhage* geschrieben. Ich wollte damit auch zeigen, wie aus richtiger Zusammenarbeit zwischen pathologischer Morphologie, Klinik und Serologie Tatsachen geschaffen werden, welche in das Tuberkuloseproblem Klärung bringen können.

Absichtlich habe ich meinen Abschnitt kurz gehalten, damit *Brodhages* folgender *Hauptanteil* an dieser gemeinsamen Mitteilung genügend Raum behält.

Mit der Veröffentlichung von *Middlebrook* und *Dubos* (46, 47) über die Hämagglutinationsreaktion (HAR) ist eine neue serologische Methode in die Serodiagnostik der Tuberkulose eingeführt worden. Während sich Präzipitations-, Agglutinations- und Komplementbindungsreaktionen (50b) allgemein bei der Serodiagnostik der Tuberkulose nicht durchsetzen konnten – der Grund ist zum Teil die geringe Spezifität dieser Reaktionen –, scheint die HAR nach den bisherigen Erfahrungen doch einen Fortschritt zu bedeuten.

Das Prinzip der HAR besteht darin, daß Erythrocyten mit einem Antigen (wäßrigen Extrakt aus Tb.-Kulturen oder Tuberkulin) sensibilisiert werden. Sind in einem zu prüfenden Serum *Tuberkulose-Antikörper* vorhanden, so erfolgt zwischen diesen und den sensibilisierten Erythrocyten eine Reaktion, die sich in einer Agglutination der Erythrocyten offenbart (Einzelheiten der Methodik siehe 14, 29a).

Da sich in Vergleichsversuchen die verschiedenen Tuberkulinarten dem wäßrigen Extrakt aus Tb.-Kulturen ebenbürtig, zum Teil sogar überlegen zeigten (24), wird heute die HAR überwiegend mit verschiedenen Tuberkulinen als Antigen durchgeführt. So werden u. a. verwendet: Lederle 4×, I.P. 48, GT-Hoechst, PPD-Kopenhagen usw.

Die sensibilisierende Fraktion

In der Frage nach der sensibilisierenden Fraktion im Tuberkulin sind die Meinungen noch sehr geteilt. So nehmen auf Grund ihrer Versuche verschiedene Autoren (24, 29a, 64, 66, 8, 37 u. a.) den ursprünglichen Standpunkt von *Middlebrook* und *Dubos* ein, daß der sensibilisierende Effekt einem wäßrigen Polysaccharidextrakt zukomme. Wir (13, 14, 15, 15a) können dieser Ansicht nicht beipflichten und glauben die Wirkung eher einem Protein-Polysaccharid-Komplex zuschreiben zu können. – So geht aus den Versuchen von *Hall* (34), *Iland* (38a), *Ulstrup* (*) und *Smith* (*) hervor, daß reine Polysaccharide anscheinend keine direkte Wirkung auf die Erythrocyten ausüben, anderseits das PPD-Seibert und PPD-Parke, Davis & Co., auch keinen sensibilisierenden Effekt erkennen läßt (*Hall* [34], *Gernez-Rieux* et *Tacquet* [29a], *Yaoi* u. Mitarb. [81] u. a.).

Weitere Untersuchungen von *Boyden* (11) sowie *Grabar* u. Mitarb. (32) weisen auf einen komplexen Vorgang bei der Sensibilisierung der Erythrocyten hin, indem die Polysaccharide die roten Blutkörperchen erst befähigen sollen, Proteine aufzunehmen. *Iland* (38a) kommt auf Grund seiner Experimente zu dem Schluß, daß tuberkulöse Menschen keine

* Persönliche Mitteilung.

nachweisbaren Antikörper gegen proteinfreie Polysaccharide besitzen, während das Serum experimentell infizierter Versuchstiere anscheinend polyvalente, Anti-Protein- sowie auch Anti-Polysaccharid-Antikörper enthält.

Aus den bisher gemachten Beobachtungen möchten wir mehr auf einen *Protein-Polysaccharid-Komplex* als wirksame Fraktion bei der Sensibilisierung der Erythrocyten schließen.

Verschiedene Modifikationen der HAR

1950 veröffentlichten *Fisher* (18) sowie *Middlebrook* (49) eine hämolytische Modifikation (Hämolyse-Reaktion HR) der HAR. Die Ausführung der Reaktion erfolgt wie bei dem ursprünglichen Test, nur wird am Schluß in jedes Röhrchen des zu testenden Serums Komplement hinzugefügt.

Welcher der beiden Reaktionen der Vorzug zu geben ist, kann heute noch nicht entschieden werden. Als ziemlich sicher steht aber fest, daß mit beiden Reaktionen HAR und HR zwei verschiedene Antikörper nachgewiesen werden (*Middlebrook* [49], *Mollov* und *Kott* [50], *Popp* [52], *Sherris* [59 a] u. a.). *Lucentini* u. Mitarb. (43) konnten mit der HR im Gegensatz zu anderen Autoren nicht so günstige Resultate erlangen wie mit der HAR.

Umstritten ist auch noch der Wert der menschlichen Erythrocyten der Gruppe 0 an Stelle der Hammelerythrocyten. Die meisten Autoren bevorzugen die Hammelerythrocyten, da sie leichter zu sensibilisieren seien (*Hall* [34], *Sherris* [59 a]).

Kurz erwähnt sei schließlich noch eine Objektträgermethode, die *Thalhimer* und *Rowe* (70) ausgearbeitet haben, die sich aber bisher nicht durchsetzen konnte.

Resultate

Wir haben in den folgenden Tabellen die Resultate verschiedener Autoren, deren Arbeiten uns zugänglich waren, zusammengefaßt, obwohl wir uns klar darüber sind, daß ein einheitliches Bild nicht entstehen kann. Der Grund liegt in der *Verschiedenheit der verwendeten Antigene* und der *unterschiedlichen Titerhöhe, die als positiv bewertet wird.* In Tabelle 1 haben wir deshalb die verwendeten Antigene sowie die Titerhöhe angegeben, die von den einzelnen Autoren als positiv bewertet wurden.

Aus den zusammengefaßten Zahlen der Tabellen läßt sich deutlich erkennen, daß der Erfolg der Reaktion eng mit der Wahl des Antigens und der Methode verknüpft ist.

Im allgemeinen wird die HAR als wertvolle Unterstützung bei der Diagnose der Tuberkulose bezeichnet, ein Standpunkt, den wir auf Grund unserer Versuche nur unterstützen können. Besonders wertvoll sind die Ergebnisse bei den extrapulmonalen Tuberkulosen (Tabelle 4) und der Augentuberkulose (Tabelle 5), wo die bisherigen Seroreaktionen (mit Ausnahme der Urogenitaltuberkulose) nur schlecht verwertbare Resultate ergaben. Sehr interessant ist der Ausfall der HAR beim

Tabelle 1

Autoren	Antigen	Titer positiv	In den folgenden Tabellen unter Nr.
Smith und Scott (63)	Lederle 4×	1 : 2	1
Rothbard u. Mitarb. (54) . .	Lederle 4×	1 : 8	2
Kirby u. Mitarb. (40)	Lederle 4×	1 : 8	3
Thalhimer u. Mitarb. (70) . .	Lederle 4×	1 : 8	4
Hall (34)	Lederle 4×	1 : 8	5
Pondman u. Mitarb. (51) . .	Lederle 4×	1 : 8	6
Fleming u. Mitarb. (20) . . .	Lederle 4×	1 : 4	7
Mollov u. Kott (50)	Lederle 4×	1 : 8	8
Spain u. Mitarb. (68)	Lederle 4×	1 : 4	9
Levine (42)	Lederle 4×	1 : 8	10
Young und Leonard (82) . .	Lederle 4×	1 : 8	11
Anderson u. Mitarb. (2) . . .	Original-Extrakt	1 : 4	12
Sievers u. Mitarb. (61) . . .	Original-Extrakt	1 : 8	13
Ulstrup (71)	Original-Extrakt	1 : 8	14
Pound (53)	Original-Extrakt	1 : 8	15
Gernez-Rieux u. Mitarb. (24).	I.P. 48	1 : 16	16
Gernez-Rieux u. Mitarb. (29 a)	I.P. 48	1 : 16	17
Sohier u. Mitarb. (66)	I.P. 48	>1 : 8	18
Belz u. Mitarb. (9)	I.P. 48	>1 : 8	19
Lucentini u. Mitarb. (43) . .	I.P. 48	>1 : 8	20
Neri und Angelillo (50 a) . .	I.P. 48	>1 : 8	21
Koulumies u. Mitarb. (41) . .	dänisches Alt-Tuberkulin		22
Yaoi und Mitarb. (80). . . .	Extrakt aus Tb.-Kulturen	1 : 10	23
Yaoi u. Mitarb. (79)	Extrakt aus Tb.-Kulturen	1 : 10	24
Popp (52)	PPD-Kopenhagen	1 : 16	25
Avezzu (8)	deglyc. Alt-Tuberkulin	1 : 16	26
Ghione (31)	Fenbattacin	1 : 16	27
Witmer (76)	deglyc. Sauton-Tuberkulin	1 : 20	28
Brodhage (15)	deglyc. Sauton-Tuberkulin	1 : 20	29

Morbus Besnier-Boeck. Der hier meist positive Test spricht unserer Ansicht nach für die tuberkulöse Ätiologie dieser Krankheit, für welche sich *Berblinger* in seinen Arbeiten stets ausgesprochen hat.

Klinische Beurteilung der Tuberkulose und HAR

Während bei der experimentellen Tiertuberkulose sowie der Rindertuberkulose eine Parallelität zwischen Titeranstieg und Ausbreitung der Tuberkulose im Tierkörper beobachtet werden konnte, läßt sich das bei der menschlichen Tuberkulose in dieser Klarheit nicht nachweisen. *Middlebrook* (48) selbst nimmt an, daß die Agglutinationstiterhöhe kein Gradmesser für die Aktivität der Krankheit sei (*Gernez-Rieux* und *Tacquet* [29 a], *Smith* und *Scott* [63] u. a.). Wir können uns diesem Standpunkt nicht ganz anschließen und haben an anderer Stelle (15) bereits

Tabelle 2
Die HAR bei aktiv tuberkulösen Patienten und Gesunden, bzw. nicht tuberkulös Erkrankten

Autor	Aktiv tuberkulöse Patienten			Gesunde oder nicht Tuberkulöse		
	total	positiv	negativ	total	positiv	negativ
1	110	89	21			
2	168	155	13	216	—	216
3	64	33	31	215	24	191
4	75	55	20	31	13	18
5	151	85	66			
6	66	49	17	66	9	57
7	159	128	31	63	26	37
8	100	69	31	88	26	62
9	89	62	27			
10	96	74	22	40	4	36
11	102	82	20	411	109	302
12	76	35	41			
13	86	46	40	102	18	84
15	100	97	3			
16	504	402	102	314	20	294
17	558	330	228	699	78	621
18	30	20	10	145	19	126
20	62	49	13	22	4	18
21	114	89	25	92	8	84
22	149	107	42	196	41	155
23	126	116	10	42	7	35
24	155	144	11	220	24	196
25	88	73	15	216	9	207
26	98	85	13	64	14	50
27	40	36	4			
29	351	325	26	37	3	34

Tabelle 3
Die HAR bei Mantoux-negativen und -positiven Patienten und Syphilis

Autor	Mantoux-negativ			Mantoux-positiv			Syphilis		
	Total	positiv	negativ	Total	positiv	negativ	Total	positiv	negativ
1	39	2	37	71	36	35	22	4	18
2	—	—	—	—	—	—	25	—	25
5	67	7	60	61	13	48	—	—	—
7	115	37	78	42	15	27	15	9	6
12	174	11	163	37	12	25			
14	73	11	62	—	—	—	—	—	—
15	75	71	4	75	73	2	—	—	—
16	—	—	—	—	—	—	21	1	20
21	31	3	28	—	—	—	—	—	—
23	—	—	—	—	—	—	59	8	51
24	—	—	—	—	—	—	62	8	54

Tabelle 4
Die HAR bei den extrapulmonalen Tuberkulosen

Autor	Pleuritis tbc.			Meningitis tbc.			Urogenitaltbc.			Knochentbc.		
	Total	pos.	neg.	Total	pos.	neg.	Total	pos.	neg.	Total	pos.	neg.
3	6	2	4	5	—	5	—	—	—	—	—	—
7	4	3	1	5	3	2	1	—	1	4	4	—
13	—	—	—	—	—	—	7	7	—	—	—	—
16	8	8	—	6	5	1	—	—	—	—	—	—
17	35	25	10	14	11	3	3	1	2	8	5	3
19	14	10	4	16	16	—	—	—	—	—	—	—
23	—	—	—	—	—	—	2	2	—	2	1	1
24	—	—	—	—	—	—	17	12	5	—	—	—
26	—	—	—	—	—	—	22	22	—	22	19	3
29	19	19	—	6	6	—	8	8	—	10	9	1

Tabelle 5
Die HAR bei Augentuberkulose und Morbus Besnier-Boeck

Autor	Augentuberkulose			Morbus Besnier-Boeck		
	Total	positiv	negativ	Total	positiv	negativ
1				11	7	4
7				22	12	10
14				19	16	3
17	2	1	1			
19	15	10	5			
28	81	63	18	7	7	—
29	93	78	15	12	9	3

ausführlicher darüber berichtet. So fanden wir bei klinisch aktiven Tuberkulosen in 25 % der Fälle einen Titer 1 : 80, in 31 % 1 : 160 und in 22,5 % 1 : 320. Demgegenüber waren die Titerhöhen bei klinisch wenig aktivem Verlauf in 22 % 1 : 20, in 45 % 1 : 40, in 16,5 % 1 : 80 und in 5,5 % 1 : 160. Wir glauben daher annehmen zu dürfen, daß ein hoher Titer meist im Sinne der Aktivität des tuberkulösen Prozesses zu werten ist.

Diese Ansicht wird von *Rothbard* (54a), *Yaoi* u. Mitarb. (77), *Sherris* (59a) und *Hada* u. Mitarb. (33) geteilt. *Rothbard* (54a) kommt auf Grund seiner Versuchsergebnisse zu der Schlußfolgerung: «These data provide additional evidence that antibodies in high titer, as demonstrated by the hemagglutination reaction, are related to active tuberculous disease. This test thus affords the physician a valuable aid in determining the presence of disease activity in tuberculosis.»

Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG): Während *Yaoi* u. Mitarb. (80) eine gewisse Übereinstimmung zwischen der BSG und dem Agglutinationstiter feststellen konnten, wird dies von *Gernez-Rieux* und *Tacquet* (29a) sowie *Koulumies* und *Haahti* (41) abgelehnt.

Die HAR bei der kindlichen Tuberkulose

Die Ergebnisse der HAR bei der Tuberkulose im Kindesalter sind entschieden eindeutiger als bei Erwachsenen (*Anderson* u. Mitarb. [2], *Gernez-Rieux* und *Tacquet* [29a]). Wir konnten in einer früheren Arbeit (14) schon zeigen, daß zwischen Titerhöhe und der Aktivität des tuberkulösen Prozesses bei Kindern und Jugendlichen eine gute Übereinstimmung besteht.

Tuberkulinreaktion (TR), BCG-Impfung und HAR

Über die Einwirkung der TR auf den Ausfall der HAR sind die Meinungen noch geteilt. *Smith* und *Scott* (63) sprechen von einer gewissen Stimulation der Antikörperbildung durch die TR. Ähnliche Beobachtungen konnte *Anderson* u. Mitarb. (2) machen, mit der Einschränkung, daß der stimulierende Effekt nach 1–2 Monaten abgeklungen sei. Demgegenüber vertritt *Schmid* (57) auf Grund seiner Versuche an Rindern den Standpunkt, daß die TR keine deutliche Einwirkung auf den Ausfall der HAR hat. *Sherris* (59a) kommt zu ähnlichen Resultaten.

Die bisherigen Ergebnisse mit der HAR bei BCG-Impfungen lassen erkennen, daß ungefähr 25–30% der tuberkulin-negativen Personen nach einer BCG-Impfung eine positive HAR aufweisen (*Gernez-Rieux* und *Tacquet* [29a], *Smith* und *Scott* [63], *Fleming* u. Mitarb. [20]).

Interessant ist in diesem Zusammenhang der positive Ausfall der HAR, den wir auch bei klinisch gesundem Pflegepersonal, das in dauerndem Kontakt mit offen tuberkulösen Patienten ist, beobachten konnten (15a). Ähnliche Feststellungen konnten auch *Gaby* u. Mitarb. (21) bei gesunden Laboratoriumsangestellten machen.

Wenn *Middlebrook* (48) annimmt, daß die zirkulierenden Antikörper, die mit diesem Test gemessen werden, nicht notwendigerweise auch Träger einer Immunität gegenüber der Tuberkulose seien, so glauben wir uns auf Grund unserer Beobachtungen nicht ohne weiteres dieser Ansicht anschließen zu können. Allerdings sind unsere Zahlen sehr klein, und bevor nicht weitere Resultate zur Verfügung stehen, wird es nicht möglich sein, die Frage, ob ein positiver Hämagglutinationstiter auch der Ausdruck einer Immunität gegenüber der Tuberkulose sein kann, zu klären.

Die Antikörper bei der Tuberkulose

Da es uns heute möglich ist, die Serumeiweißkörper mit Hilfe der Elektrophorese in die einzelnen Albumin- und Globulinfraktionen aufzutrennen, war es natürlich naheliegend, festzustellen mit welcher Fraktion die Antikörper bei der Tuberkulose wandern. *Witmer* (75) gelang es als erstem, mit Hilfe der HAR bei elektrophoretisch isolierten Eiweißfraktionen eines tuberkulösen Serums nachzuweisen, daß die Antikörper mit den Gamma-Globulinen wandern. Wir haben diese Versuche wiederholt und konnten die Resultate von *Witmer* voll bestätigen (15). Eine direkte Übereinstimmung zwischen den relativen Prozentwerten der einzelnen Serumeiweißfraktionen und der Höhe des Agglutinationstiters besteht allerdings nicht (14).

Diskussion

Die Einführung der HAR in die Serodiagnostik der Tuberkulose bedeutet zweifellos einen Fortschritt. Wir müssen uns natürlich klar darüber sein, daß es sich um eine biologische Reaktion handelt, von der wir keine 100 %igen Resultate erwarten dürfen. Die HAR soll auch nicht die bisherigen klinischen Untersuchungsmethoden ersetzen, sondern nur unterstützen. Wenn wir von diesem Gesichtspunkt aus die Zusammenstellung der Resultate betrachten, so läßt sich trotz der Vielfalt der verwendeten Antigene die Überlegenheit der HAR den anderen Seroreaktionen gegenüber erkennen. Besonders deutlich kommt dies bei den extrapulmonalen Tuberkuloseformen zum Ausdruck.

Die von verschiedenen Autoren geäußerte ablehnende Haltung ist unserer Ansicht nach weniger auf die Reaktion selbst, als vielmehr darauf zurückzuführen, daß ein nicht genügend wirksames Antigen zur Sensibilisierung der Erythrocyten verwendet wurde.

Es wäre daher wünschenswert, wenn in weiteren größeren Versuchsserien nur noch solche Antigene benutzt würden, die sich bisher schon als dem Durchschnitt überlegen erwiesen haben. Antigene mit einer chemisch komplexen Struktur scheinen wirksamer zu sein als chemisch sehr gereinigte Antigene (29a).

Ob der HAR oder der Hämolysereaktion (HR) der größere Wert beizumessen ist, läßt sich heute noch nicht entscheiden. Mit der HR werden im Durchschnitt höhere Titer erlangt, und verschiedene Autoren halten diese Modifikation für sensibler (*Hall* [34], *Gernez-Rieux* und *Tacquet* [29a], *Sherris* [59a]). Auf der anderen Seite ist als ziemlich sicher anzunehmen, daß mit beiden Reaktionen *zwei verschiedene Antikörper* nachgewiesen werden (*Middlebrook* [49], *Mollov* und *Kott* [50], *Popp* [52], *Sherris* [59a] u. a.), von denen wir im einzelnen nicht wissen, welche Rolle sie in den immunbiologischen Vorgängen bei der Tuberkulose spielen.

Eine Modifikation der ursprünglichen Reaktion durch Anwendung des direkten Race-Coombs-Test ergab durchschnittlich höhere Titer, dies aber auch bei nicht tuberkulösen Sera (*Meynell* [45]). Andererseits konnten *Hall* und *Mannion* (35) mit einer hämolytischen Modifikation des indirekten Coombs-Testes einen Typ von Antikörpern nachweisen, der nicht mit den gewöhnlich sensibilisierten Erythrocyten reagierte, und hauptsächlich bei Patienten mit weit fortgeschrittener Tuberkulose auftreten soll.

Zum jetzigen Zeitpunkt erscheinen uns die HAR und HR am besten von allen Seroreaktionen zum Nachweis einer aktiven Tuberkulose geeignet, und dürften den ersten Platz in der Serodiagnose dieser Krankheit einnehmen. In theoretischer Hinsicht eröffnen uns diese Reaktionen neue Möglichkeiten, die immunbiologischen Vorgänge bei der Tuberkulose zu untersuchen.

Zusammenfassung

1. An Hand der erreichbaren Literatur wird ein kurzer Überblick über die bisherigen Erfahrungen mit der Hämagglutinationsreaktion nach *Middlebrook* und *Dubos* bei der Tuberkulose gegeben.

2. Als Antigen wird heute hauptsächlich Tuberkulin benutzt, das sich dem ursprünglichen Extrakt aus Tb.-Kulturen ebenbürtig erwiesen hat.

3. Auf Grund eigener Erfahrungen (*Brodhage*) und Literaturangaben wird die sensibilisierende Wirkung auf die Erythrocyten einem Protein-Polysaccharid-Komplex zugeschrieben.

4. Trotz der Verschiedenheit der Antigene, die von den einzelnen Autoren verwendet wurden, lassen die Ergebnisse die Überlegenheit der HAR über bisher bekannte Tuberkulose-Seroreaktionen, besonders bei den extrapulmonalen Tuberkuloseformen, erkennen.

Der Ausfall der Reaktion geht nach unserer Erfahrung meist parallel der Aktivität der tuberkulösen Prozesse.

Résumé

1. Se basant sur toute la littérature à leur disposition, les auteurs donnent un bref aperçu sur les expériences faites jusqu'à présent avec la réaction de l'hémagglutination selon *Middlebrook* et *Dubos*.

2. L'antigène utilisé le plus coramment aujourd'hui est la tuberculine, qui s'est montrée équivalente à l'extrait de cultures de bacilles de Koch, employé au début.

3. Selon l'expérience personnelle (*Brodhage*) et les données de la littérature, l'action sensibilisante sur les érythrocytes peut être attribuée à un complexe polysaccharido-protéinique.

4. Malgré la diversité des antigènes qui ont été préconisés par les différents auteurs, les résultats témoignent de la supériorité de la HAR sur les diverses séro-réactions connues, surtout dans les formes extrapulmonaires de la tuberculose.

Selon notre expérience, le résultat de la réaction se fait parallèlement à l'activité des processus tuberculeux.

Riassunto

1. Basandosi sulla letteratura conosciuta, sono riferiti brevemente i risultati finora ottenuti con l'emagglutinazione di *Middlebrook* e *Dubos* nella tubercolosi.

2. Quale antigene si usa oggi soprattutto tubercolina, che si è mostrata equivalente all'estratto originale delle culture di bacilli di Koch.

3. Da esperienza personale (*Brodhage*) e dallo studio della letteratura risulta che il potere di sensibilizzazione rispetto agli eritrociti deve essere attribuito a un complesso di proteine e polisaccaridi.

4. Nonostante la diversità degli antigeni utilizzati dai differenti autori, è manifesta la superiorità della emagglutinazione di Middlebrook e Dubos sulle altre reazioni serologiche finora conosciute, specialmente nelle forme di tubercolosi extrapolmonare.

Secondo la nostra esperienza, il risultato della reazione e l'attività del processo tubercolare vanno per lo più paralleli.

Summary

1. On the grounds of the available literature, a short survey is given of present experience with the haemagglutination reaction of *Middlebrook* and *Dubos* in tuberculosis.

2. Tuberculin is mostly used nowadays as antigen, since it has proved to be equally good as the original extract from tuberculosis cultures.

3. On the basis of the author's own experience (*Brodhage*) and of the literature, the sensitising action on the erythrocytes can be attributed to a protein-polysaccharide complex.

4. Inspite of differences in the antigens used by different authors, the results show the superiority of HAR over the previously known tuberculosis sero-reactions, especially in the extrapulmonary forms of tuberculosis.

In our experience, the reaction runs parallel with the activity of the tubercular process.

1. *Adcock, J., Haley, R. R.*, und *Davey, W. N.:* J. Labor. a. clin. Med. (Am.) **88,** 736 (1951) (zit. nach 28). – 2. *Anderson, H. W.*, und *Platou, R. V.:* Pediatrics (Am.) **8,** 498 (1951). – 3. *Avezzu, G.:* 51° Congr. della Soc. Ital. die Medicina Interna, Montecatini, Ottobre 1950. – 4. *Avezzu, G.:* Medicina Speriment. **22,** 3 (1950). – 5. *Avezzu, G.:* Policlinico sez. med. **58,** 236 (1951). – 6. *Avezzu, G.*, und *Morsica, R.:* Arch. Maragliano pat. clin. **6,** 341 (1951). – 7. *Avezzu, G.*, und *Schiesaro, N.:* Arch. Maragliano pat. clin. **6,** 347 (1951). – 8. *Avezzu, G.:* Istituto Padano di Arti Grafiche, Rovigo 1951. – 9. *Belz, A., Sohier, R., Bouchel, J.*, und *Juillard, J.:* Ann. Occ. **184,** 594 (1951). – 10. *Bernard, Et.*, und *Kreis:* zit. nach 28. – 11. *Boyden, S. V.:* J. exper. Med. (Am.) **93,** 107 (1951). – 12. *Bray, Kariger* und *Urbain:* zit. nach 28. – 13. *Brodhage, H.*, und *Witmer, R.:* Referat Jahresversammlung d. Dtsch. Tuberkulosegesellsch. 1950; Ref. Z. Tbk. usw. **97,** 49 (1951). – 14. *Brodhage, H.:* Acta Davos. **10,** H. 4 (1951). – 15. *Brodhage, H.:* Beitr. Klin. Tbk. **107,** 494 (1952). – 15a. *Brodhage, H.:* Erg. Hyg. usw. (im Druck). – 16. *Guthbert, R. J.:* Glasgow med. J. **33,** 107 (1952). – 17. *De Witt, C. W.*, und *Birkeland, J. M.:* Amer. Rev. Tbc. **64,** 322 (1951). – 18. *Fisher, S.:* Austral. J. exper. Biol. a. med. Sci. **28,** 613 (1950). – 19. *Fisher, S.:* Austral. J. exper. Biol. a. med., Sci. **29,** 1 (1951). – 20. *Fleming, J. W., Runyon, E. H.*, und *Cummings, M. M.:* Amer. J. Med. **10,** 704 (1951). – 21. *Gaby, W. L., Black, J.*, und *Bondi*, jr., *A.:* Amer. Rev. Tbc. **65,** 272 (1952). – 22. *Gernez-Rieux, Ch.*, und *Tacquet, A.:* Bull. Acad. Méd. **133,** 556 (1949).

– 23. *Gernez-Rieux, Ch.*, und *Tacquet, A.:* Ann. Inst. Pasteur **78,** 550 (1950). – 24. *Gernez-Rieux, Ch.*, und *Tacquet, A.:* Ann. Inst. Pasteur de Lille **3,** 1 (1950). – 25. *Gernez-Rieux, Ch.*, und *Tacquet, A.:* Presse Méd. **58,** 631 (1950). – 26. *Gernez-Rieux, Ch.*, und *Tacquet, A.:* Ann. Inst. Pasteur de Lille **81,** 149 (1951). – 27. *Gernez-Rieux, Ch., Tacquet, A., Gaumont, R., Verge*, und *Gauchy, L.:* Bull. Acad. Vet. France **23,** 465 (1950). – 28. *Gernez-Rieux, Ch.*, und *Tacquet, A.:* Ann. Inst. Pasteur de Lille **4,** 17 (1952). – 29. *Gernez-Rieux, Ch., Montestruc, E.*, und *Tacquet, A.:* Ann. Inst. Pasteur de Lille **4,** 3 (1952). – 29a. *Gernez-Rieux, Ch.*, und *Tacquet, A.:* Fschr. Tbk.-Forsch. **5,** 66; S. Karger, Basel/New York 1952. – 30. *Gerstl, B., Kirsh, D., Andros, E. M., Winter, J. M.*, und *Kidder, L. E.:* Amer. J. clin. Path. **22,** 337 (1952). – 31. *Ghione, M.:* Minerva med. (It.) **83,** 961 (1951). – 32. *Graber, P., Boyden, Tacquet, A.*, und *Borduas, A.:* C. r. Acad. Sci. **1952,** 234, 899. – 33. *Hada, S., Arai, Y.*, und *Tsukioka, M.:* Sogo Igaku **8,** 620 (1951) (zit. nach 79). – 33a. *Haley, R. R., Davey, W. N., Adcock, J.*, und *Owen, C. R.:* Amer. Rev. Tbc. **66,** 58 (1952). – 34. *Hall, W. H.:* Bull. of Minnesota Hospitals and Minnesota Medical Foundation **22,** 557 (1951). – 35. *Hall, W. H.*, und *Mannion, R. E.:* J. clin. Invest. (Am.) **30,** 1542 (1951). – 35a. *Hein, W.*, und *Sroka, W.:* Beitr. klin. Tbk. usw. **108,** 319 (1953). – 36. *Hentel, W.*, und *Guilbert, G. D.:* J. Labor. a. clin. Med. (Am.) **39,** 426 (1952). – 37. *Hilson, G. R. F.*, und *Elek, S. D.:* Brit. J. clin. Path. **4,** 158 (1951). – 37a. *Holländer, G., Frobisher, M.*, und *Kalisch, K.:* Amer. Rev. Tbc. **67,** H. 4 (1953). – 38. *Hsioh-Teh Chang, Ju-Sheng Tsai*, und *Fu-Hsi Ch'iu:* Chin. med. J. **70,** 27 (1952). – 38a. *Iland, C. N.:* Brit. J. Path. a. Bact. **63,** 735 (1951). – 39. *Jahnke, K.*, und *Scholtan, W.:* Beitr. Klin. Tbk. usw. **105,** 249 (1951). – 40. *Kirby, W. M. M., Burnell, J. M.* und *O'Leary, B.:* Amer. Rev. Tbc. **64,** 71 (1951). – 41. *Koulumies, R. ja Eero Haahti:* Aikakauskirjasta Duodecim (Finnland) **9,** 698 (1952). – 42. *Levine, M.:* Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.) **76,** 171 (1951). – 42a. *Levine, M., Chung-Hoon, E. K., Ichiriu, E., Arakaki, J.*, und *Beatty, M.:* Internat. J. Leprosy (Phil.) **20,** 201 (1952). – 43. *Lucentini, L.*, und *Boisvert, H.:* Ann. Inst. Pasteur **82,** 55 (1952). – 44. *Lucentini, L.*, und *Ioli, E. G.:* Policlinico (sez. med.), **59,** 1 (1952). – 44a. *Maillard, E. R.*, und *Gagliardo, F. J.:* Amer. Rev. Tbc. **64,** 675 (1951). – 44b. *Maillard, E. R.:* Amer. J. publ. Health **42,** 175 (1952). – 44c. *Maillard, E. R.*, und *Gagliardo, F. J.:* Amer. Rev. Tbc. **66,** 762 (1952). – 45. *Meynell, G. G.:* Brit. J. Path. a. Bact. **64,** 647 (1952). – 46. *Middlebrook, G.*, und *Dubos, R.:* Amer. Rev. Tbc. **58,** 700 (1948). – 47. *Middlebrook, G.* und *Dubos, R.:* J. exper. Med. (Am.) **88,** 521 (1948). – 48. *Middlebrook, G.:* Amer. Rev. Tbc. **62,** 223 (1950). – 49. *Middlebrook, G.:* J. clin. Invest. (Am.) **29,** 1480 (1950). – 50. *Mollov, M.*, und *Kott, Th. J.:* Amer. Rev. Tbc. **65,** 194 (1952). – 50a. *Neri, W.*, und *Angelillo, B.:* Ig. mod. **44,** 87 (1951). – 50b. *Pfannenstiel, W.:* Erg. Hyg. usw. **6,** 103 (1924). – 51. *Pondman, A., Cohen, H. H.*, und *Samtema*, jr., *S.:* Ned. Tschr. Geneesk. **1951,** 3245. – 52. *Popp, L.:* Klin. Wschr. **30,** 773 (1952). – 53. *Pound, A. W.:* Brit. J. Path. a. Bact. **64,** 131 (1952). – 54. *Rothbard, S., Dooneief, A. S.*, und *Hite, K. E.:* Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.) **74,** 72 (1950). – 54a. *Rothbard, S.:* Med. Clin. N. Amer. **35,** 603 (1951). – 55. *Schaeffer, W.:* Ann. Inst. Pasteur **64,** 517 (1940). – 56. *Schaeffer, W.:* Ann. Inst. Pasteur **73,** 1157 (1947). – 57. *Schmid, H. R.:* Diss. Bern, November 1951. – 57a. *Schwartz, Mandelbaum, Spitz, Schmidt* und *Battaglia:* Amer. Rev. Tbc. **66,** H. 5 (1952). – 58. *Scott, N. B.*, und *Smith, D. T.:* J. Labor. a. clin. Med. (Am.) **35,** 303 (1950). – 59. *Seibert, F. B.*, und *Nelson, J. W.:* J. amer. chem. Soc. **65,** 272 (1943). – 59a. *Sherris, J. C.:* J. clin. Path. **6,** 64 (1953). – 60. *Shoji, H.:* zit. nach 28. – 61. *Sievers, O., Ulstrup, J.*, und *Winblad, S.:* Nord. Med. (Schwd.) **43,** 667 (1950). – 62. *Simintzis, G., Sohier, R.*, und *Peres, G.:* Bull. Acad. Vet. France **24,** 387 (1951). – 63. *Smith, D.*, und *Scott, N.:* Amer. Rev. Tbc. **62,** 121 (1950). – 64. *Sohier, R.:* Ann. Inst. Pasteur **78,** 283 (1950). – 65. *Sohier, R.*, und *Kourilsky, R.:* Extr. des Ann. de Biologie Clinique **8,** 382 (1950). – 66. *Sohier, R., Trimberger, L.*, und *Juillard, J.:* Ann. Inst. Pasteur **79,** 347 (1950). – 67. *Sohier, R., Simintzis, G.*, und *Juillard, J.:* Bull. Acad. Vet. France **23,** 393 (1950). – 68. *Spain, D. M., Childress, W. G.*, und *Rowe, Ch.:* Amer. J. clin. Path. **22,** 86 (1952). – 69. *Sterzl, J.:* Čas. Lék. česk. **91/92,** 351 (1952); Ref. Exc., Med. (Sec. 4) **5,** 1205 (1952). – 70. *Thalhimer, W.*, und *Rowe, Ch.:* Amer. Rev. Tbc. **63,** 667 (1951). –

70 a. *Tschudi-Madsen* und *Oeding:* Acta tbc. scand (Dän.) **27,** fasc. 3–5 (1952). – 71. *Ulstrup, J. C.:* Nord. Med. (Schwd.) **45,** 598 (1951). – 71 a. *Volk, B. W., Saifer, A., Johnson, W. E.,* und *Oreskes, J.:* Amer. Rev. Tbc. **67,** H. 3 (1953). – 72. *Weidmann, S.:* Klin. Wschr. **30,** 651 (1952). – 73. *Winblad, St.:* Acta path. et microbiol. scand. (Dän.) Suppl. 91, 115 (1951). – 74. *Witmer, R.,* und *Brodhage, H.:* Ophthalmologica (Basel) **121,** 84 (1951). – 75. *Witmer, R.:* Schweiz. med. Wschr. **82,** 449 (1952). – 76. *Witmer,* R.*:* Ophthalmologica (Basel), **123,** 329 (1952). – 76 a. *Witmer, R.:* Klin. Mbl. Augenhk. (im Druck). – 76 b. *Witte, A.,* und *Gericke, D.:* Mschr. Kinderhk. **100,** 485 (1952). – 77. *Yaoi, H., Takei, M.,* und *Maeda, H.:* Yokohama med. Bull. **1,** 83 (1950). – 78. *Yaoi, H., Takei, M.,* und *Maeda, H.:* Yokohama med. Bull. **3,** 95 (1952). – 79. *Yaoi, H., Takei, M., Maeda, H., Ozawa, S.,* und *Tsuji, T.:* Yokohama med. Bull. **3,** 27 (1952). – 80. *Yaoi, H., Takei, M.,* und *Maeda, H.:* Yokohama med. Bull. **2,** 1 (1951). – 81. *Yaoi, H., Takei, M., Maeda, H.,* und *Nishi, H.:* Yokohama med. Bull. **2,** 161 (1951). – 82. *Young, R. M.,* und *Leonhard, W. A.:* Amer. J. clin. Path. etc. **21,** 1045 (1951).

Nachtrag bei der Korrektur: Inzwischen erschien eine Arbeit von *Nargorny* über die Bewertung der Hämagglutinations-Hämolyse-Reaktion, Beitr. Klin. Tbk. 109, 1953, Seite 283. Diese Arbeit kann nur noch angeführt, im Text nicht mehr erörtert werden. Im Gegensatz zur Publizistik mancher Autoren haben wir uns bemüht, alle verfügbare Literatur über das Thema zusammenzustellen.