

# A GÜMÖBACILLUS TENYÉSZTÉSE A KERINGŐ VÉRBŐL

ÍRTA:

ENGEL RUDOLF DR.

egyetemi magántanár

Közlemény a szegedi magy. kir. Ferenc József Tudományegyetem belgyógyászati  
klinikájáról. (Igazgató: *Rusznák István dr.* egyetemi ny. r. tanár.)



A gümöbacillusnak a keringő vérből való kimutatása már régóta áll a klinikusok és pathologusok érdeklődésének középpontjában. Hogy a gümőkór a megbetegedett egyén vérével átolható, azt *Villemin* francia pathologus már 1868-ban, tehát *Koch* felfedezése előtt beigazolta. Sikerült ugyanis neki gümőkórban elhaltak boncolásánál hullavérrel nyulakat fertőzve, azoknál általános gümőkórt létrehozni. A gümöbacillusok tenyésztésénél eleinte mutakozó nehézségek azonban hosszasan megakadályozták, hogy culturalis eljárással lehessen e kérdést tisztázni. A szerzők hosszú sora kísérletezett így a gümöbacillusnak a vérből festett készítményben való kimutatásával, defibrinált vért különböző anyagokkal haemolyzálva a centrifugált üledékben kerestek savállókat. A legkiterjedtebb ily vizsgálatsorozatok *Liebermeister*től származnak, aki nemcsak gümőkóros, hanem polyarthritiben, endokarditisben szenvedőknél és astheniás egyéneknél is talált saválló képleteket. Eredményeit azonban később ő maga is kétségbevonta, tekintettel a módszer igen sok hibaforrására, melyek között a vér-alakelemekből, fibrinszalakból képződő műtermékek mellett még a vízben előforduló nonspecifikus saválló bacillusok is szerepeltek. E módszerek így nem nyertek semmilyen gyakorlati jelentőséget.

Újólág az érdeklődés középpontjába került e kérdés akkor, midőn a különböző tojástáptalajoknak a bakteriologiai technikába való bevezetésével a gümöbacillusnak egy gyors és biztos tenyésztési módjával ismerkedtünk meg, mely a régebbi nehézkes, inkább csak tudományos vizsgálatok céljainak megfelelő methodikával szemben alkalmas arra, hogy a bakteriologiai diagnostika mindennapos eljárásai sorába kerüljön. A tojástáptalajok több szempontból jelentenek e téren nagy haladást: A gümöbacillusoknak igen kedvező feltételeket nyújtva, a tenyésztés időtartamát megrövidítették és rajtuk igen dúsán nőnek a tenyészetek. A hozzájuk keverhető különböző festékanyagokkal, mint gentianaibolya, malachit-zöld, kongóvörös, sikerült a táptalajokat könnyen fertőző saprophytákkal szemben intensiv fejlődést gátló hatást elérni anélkül, hogy a gümöbacillusok tenyésztését ez számbavehetően gátolná. A legfontosabb előnyük pedig az a körülmény, hogy a táptalajok nagy fehérjetartalma mellett az aciditási viszonyok nem játszanak nagy szerepet. Így segítségükkel jól ki lehet használni a gümö-

bacillusnak „saválló“ voltát a leoltásra kerülő anyagnak aránylag magas töménységű savakkal való előkezelésére, melynek segítségével részben egyenletes emulsióba lehet hozni a gümöbacillusra vizsgálandó anyagot, részben el lehet pusztítani a szennyező mikroorganizmusokat.

A tojástáptalajoknak ma már hosszú sorát használjuk. Ilyenek a *Petroff*-féle gentianaibolyás, a *Hohn*-féle festetlen, a *Dorset*-, *Besredka*-, *Petragnani*-féle táptalajok. Ezek valamennyien különösen köpetből való tenyésztésnél igen jól beválnak, bár a tenyésztés időtartamát illetőleg nagy különbségeket mutatnak. Legtöbbjük nitrogénforrás gyanánt peptont tartalmaz s ebben jelöli meg hibájukat *Löwenstein*, ki szerint e peptontartalom különösen kis számú gümöbacillust tartalmazó vizsgálati anyag esetében gátló hatást fejt ki a tenyésztésre. Ennek elkerülésére az általa madár-tuberculosis tenyésztésénél már 1906-ban használt asparagint vezeti be a táptalajokba. Asparagin-tartalmú táptalajt ajánl *Kováts Ferenc*. Peptonmentes, igen jól használható táptalajt sikerült előállítanunk vérsavó-tojáskeverékből. A legutóbbi időben *Hohn* egy haematintartalmú, malachitzöldes tojástáptalajt ismert, melynek segítségével a gümöbacillus human és bovin typusa is jól elkülöníthető makro-coloniákban.

Ez az új methodika természetesen a gümöbacillusoknak a vérből való tenyésztésére is új lehetőségeket nyitott meg. *Bingold* közli 1927-ben az első eredményeket, melyek azonban nagyon kilátástalanok. 300 gümökóros beteg közül csak négyenél sikerült a tenyésztés, mind a négy eset súlyos, általános disseminációt mutató tuberculosis volt, rövid idővel a halál előtt. Ily előzmények után meglepetésszerűen hatott *Löwenstein* közleménye 1930-ban, mely szerint az előzőekben már ismertett asparagintartalmú, peptonmentes, kongóvörössel festett táptalaján az általa kidolgozott kénsavas eljárással igen nagy százalékban sikerült tubercu-  
lotikusok véréből gümöbacillust szintenyészetben kimutatni.

*Löwenstein* eljárása leírása után nagyon egyszerűnek látszik: Körülbelül 10 cm<sup>3</sup> vért vesz venapunctio útján, steril citrátoldatban defibrinálja, a plasma eltávolítása után a vörösvértesteket híg ceetsavoldattal földolja, hogy a gümöbacillusok fejlődését gátló vérfestéket teljesen eltávolíthassa. Az így visszamaradó kismennyiségű üledéket közvetlenül, majd 15%-os kénsavval való rövid kezelés után széleszti el táptalaján. 10 cm<sup>3</sup> vérből indulva ki, az így nyert üledék rendszeren négy cső oltására elegendő. Positív lelet esetén már 10–14 nap múlva jelentkeznek a tűszúrásnyi kis sárgás gümöbacillus coloniák, az átlagos tenyésztési időtartam három hét. Ha szabad szemmel látható telepek nem fejlődnek, úgy két hónap múlva fedőlemez készítményekben vizsgálja a táptalaj felületén elkent anyagot és sokszor így sikerül a saválló kimutatása. *Löwenstein* és munkatársai az elmúlt két év alatt a közlemények hosszú sorában ismertették e módszerrel elért eredményeiket. Igaz ugyan, hogy úgy a technikai kivitel, mint a táptalaj összetételét illetőleg közleményeikben folyton változtatják az adatokat. És változik a pozitív eredmények százalékos száma is, amint mind nagyobb területre terjesztik ki vizsgálataikat.

Eredményeiket a következőkben foglalhatjuk össze: Miliaris tuberculosis és meningitis basilaris eseteinél 100%-ban pozitív a tenyésztés eredménye. Tüdőgümőkórnál az egyes közleményekben változó százalékban találnak pozitív leletet, e pozitivitás nincs

arányban sem a tüdőlelettel, sem az általános állapottal. Sokszor egész kicsiny eltérés mellett, láztalan állapotban is kimutatható a bacillaemia. Börtuberculosis progrediáló alakjainál 50—80%-os a positivitás, mely évszakok szerint is változó. A legnagyobb tavasszal, míg nyáron és ősszel sokkal kisebb. Tuberkulidoknál, lupus erythematodesnél 55%-ban találnak positiv eredményt. Van néhány oly esetük, hol 18 hónap alatt ugyanazon betegnél többször, akár tízszer is positiv volt a vércultura, különösen ha olyankor történt a vérvétel, midőn progressiót mutatott a bőrfolyamat. Csont-, izületi, gége-, szem- és urogenitalis gümőkórnál ugyancsak magas százalékban találtak positiv eredményt. Mindezek alapján *Löwenstein* eljárásának eredményeit messze az állatkísérleti eredmények fölé helyezi értéküket illetőleg s arra a végső megállapításra jut, hogy eljárásának legalább is olyan jelentősége van a tuberculosis laboratoriumi diagnostikájában, mint amilyen a Wassermann-reactióé syphilisnél.

Ezzel kapcsolatban fölállítja azt a követelményt, hogy a gümőkór egész pathogenesisére, immunitásánára vonatkozó összes ismereteinket revisio alá kell vennünk s legutolsó közleményeiben meg is kísérli ezt. Szerinte bárhol is székeljen a szervezetben egy gümős folyamat, amíg az activ, addig egy gümős bacillaemia lehetőségével kell számolnunk, melynek létrejöttéhez nem szükséges, hogy a gümős góc betörjön a véráramba, ép szöveteken át is bekerülhetnek a bacillusok a véráramba. A gümőkóros folyamat aktivitásának igazi fokmérője tehát a bacillaemia. Ami pedig a tuberculosis-immunitást illeti, megdőltnek tekinti azt a felfogást, hogy csak élő bacillusokkal lehessen immunitást létrehozni. A reinfectio látványos nyomtalan lefolyása nem immunitást jelent, hanem azt, hogy a reinfectiót létrehozó bacillusok igen hamar jutnak a keringő vérbe, sokszor anélkül, hogy helyi elváltozást hoznának létre a fertőzés helyén. A positiv tuberkulin-reactio csak az előrement infectio jele s nem jelent egyúttal immunitást.

*Löwenstein*nek ezen meglehetősen nagy recenziókat kiváltó megállapításai nem is oly meglepőek, ha tekintetbe vesszük, hogy klinikailag manifest gümőkóros esetekre vonatkoznak. Sokkal meglepőbbek azon eredményei, melyek nem gümőkóros, legalább is mai tudásunk szerint nem gümőkóros megbetegedésekre vonatkoznak.

Első helyen kell itt említenünk a rheumás polyarthritist. *Reitter* már évekkel ezelőtt 15 acut és subacut polyarthritiben szenvedő betegnél izületi punctatumban antiforminos eljárással savállókat mutatott ki festéssel, tenyészetekben nem identifikálta azokat. Ennek alapján a rheumás arthritiseket gümőkóros eredetűeknek tartva, *Löwenstein* eljárásával akarta ezt igazolni. Az eredmény az volt, hogy 21 lázas polyarthritiben szenvedő betegnél 100%-ban gümöbacillust sikerült kitenyészteni a vérből. Leírásuk szerint *Löwenstein*, ki a tenyésztést végezte, kórjelzés nélkül kapta vizsgálatra a vérpróbákat. Ugyancsak sikeres volt a tenyésztés izületi punctatumból is. Így dacára annak, hogy erre sem kórbonctani, sem szövettani alapjuk nincsen, a Poncet-féle rheumatismus analogiájára a polyarthritist gümőkóros eredetű megbetegedésnek tartják s az *Aschoff* által leírt rheumaticus csomócskának jelentőségét kétségbevonják. Gümőkóros bacillaemiát mutatott ki *Löwen-*

*stein erythema nodosum* és chorea több esetében, újabb bizonyítékát látva ebben a rheumás megbetegedések gümős eredetének.

E felfogás még újabb bizonyítékát látja *Löwenstein* azon eredményeiben, melyeket recidiváló polyarthritisz esetekben az eltávolított mandulák vizsgálatainál nyert. Kiindulva abból a tényből, hogy ily esetekben a tonsilla eltávolítása igen jól befolyásolja a kórképet, megkísérelte a tonsilla szövetéből kitenyészteni a gümöbacillust s ez az esetek egy harmadában eredményes volt, anélkül azonban, hogy a tonsillák részéről gümőkóros elváltozást ki lehetett volna mutatni, akár klinikailag, akár szövetileg. A *focalis infectio* jelentőségét így egész új szempontból világítja meg e körülmény.

Fölvetve a lehetőségét annak, hogy a gümőkórnak ugyanolyan kóroki jelentősége lehet a központi idegrendszer idült megbetegedéseinél, mint van a luesnek, vizsgálat alá vett *Löwenstein* különböző ismeretlen aetiológiájú ideg- és elmebetegségeket, így dementia praecoxnál 35%-ban, polyinsularis sklerosisnál 42%-ban és neuritis retrobulbarisnál 80%-ban tudott gümöbacillusokat kitenyészteni a vérből, annak dacára, hogy mindegyik esetében a legfontosabb klinikai és laboratoriumi vizsgálatokkal kizárta minden más gümőkóros elváltozás jelenlétét. E meglepő eredmények jelentőségét egyelőre nagyon csökkentti az a körülmény, hogy a jelzett nagy százalékok alig néhány eset kapesán származnak.

*Löwenstein* ezen eredményei nagy feltűnést és igen élénk ellenzést váltottak ki úgy a bécsi orvosegyesületben, hol először hangzottak el, mint szélesebb körben, majdnem valamennyi utánvizsgálójánál. S ez ellenvetésnek sok alapja van. Elsősorban kell itt kiemelnünk saját tapasztalataink alapján is egy körülményt s ez a methodika már említett bizonytalansága. Nagy mértékben hozzájárul ehhez még az, hogy a módszer gyakorlati kivitelben sokkal nehezebb, mint az első hallásra látszik. *Löwenstein* mint eljárásának legfontosabb kellékét, a haemoglobinnak teljes eltávolítását hangoztatja s erre egy-kétszeri ecetsavas kimosást ajánl, mely után kis mennyiségű, könnyen széleszthető üledék marad csak vissza. Gyakorlatilag azonban ez a legnagyobb gondosság mellett sem sikerül s négy-ötzsöri kimosás után, mely így állandó anyagvesztéget jelent, elég tömeges, nyúlós, tapadós anyag formájában marad vissza a vörösvértetek stromája, melynek egyenletes elosztása így alig sikerül. A módszer e hibáit mindenik utánvizsgáló hangoztatja, különösen *Busson*, ki egy igen szellemes módosítást ajánl: a vörösvérteteknek saponinnal való oldását.

Ami az utánvizsgálók eredményeit illeti, *Löwenstein* adatait csupán közvetlen munkatársainak közleményeiben látjuk megerősítve, ahol a tenyészlést az ő intézete végezte. Legutolsó közleményeiben felsorolja ugyan az intézetek és vizsgálók sorát, kik eredményeinek helyességét igazolják, ezeknek részletes közleményei azonban még nem jelentek meg. A bécsi egyetem kórbonctani intézetében *Popper*, *Bodart* és *Schindler* hullavérrel végzett kísérleteikben 24 eset közül 18-ban találtak pozitív eredményt haematogen disseminatiót mutató tuberculosishál. Ugyanők betegek vérének földolgozásával makroszkópos kolóniákat tenyészteni nem tudtak. csupán gócső alatt találtak a táptalajon néhány saválló képletet,

melyek továbboltása azonban nem sikerült s így azonosításuk sem volt lehetséges. *Busson*, kinek saponinos módszerét előzőleg már említettük, *Löwenstein* eredményeit nem vonja ugyan teljesen kétségbe, de methodikájának igen sok hibájára mutat rá s ebből származtatja *Löwenstein* azon szerinte indokolatlan állítását, hogy tenyésztési eljárásának eredményei messze fölülmulják az állatkísérlettel nyert eredményeket. Ennek ellenőrzésére *Busson* egy quantitativ eljárást ajánl: 12 cm<sup>3</sup> vért háromszor 4 cm<sup>3</sup>-es részletekben dolgoz föl. Ezek közül egy részt mint teljes vért olt állatba, a másik két részt haemolyzáva, maradékukat *Löwenstein* szerint és állattalással dolgozza föl. Eredménye így az, hogy a haemolyzált vér üledékével oltott állatok jóval nagyobb százalékban kapnak tuberculosist, mint a teljes vérral inficiáltak. Ennek magyarázatára a vérben jelenlevő talán specifikus, fertőzést gátló immunanyagokat vesz föl, nem zárja azonban ki a vér heteroprotein hatását, mely éppen az oltás helyének környéki nyirokmirigyeinél, tehát a gümőkóros infectio első támadáspontjánál érvényesül. Szükségesnek tartja, hogy e módszerével *Löwenstein* eredményei újra ellenőriztesenek, bár elismeri, hogy gümőkórosoknál aránylag nagy százalékban sikerül úgy tenyésztéssel, mint állatkísérlettel savállókat a vérben kimutatni. A rheumás megbetegedéseknél talált positiv leletre vonatkozólag, melyet igazolni nem áll módjában, feltűnőnek tartja, hogy az ízületek részéről semmilyen gümőkóros elváltozást kimutatni nem lehet s fölveti a lehetőségét egy tuberculosis mellett lefolyó allergiás gyuladásnak.

Míg az eddig ismertetett közlemények *Löwenstein* eredményeit legalább részben elismerik, addig *Bingold* és *Spier* úgy gümőkóros, mint polyarthritises betegeknél, valamint *Kallós* bőrtuberculosisnál egy esetben sem tudtak positiv eredményt elérni. Érthető így, hogy midőn *Löwenstein* az 1931. évi heidelbergi mikrobiológiai kongresszuson a gümőkór complement kötéssel való kijelzésének kérdésénél hozzászólásában saját módszerét ajánlotta a complement kötés helyett, ez élénk ellenzést váltott ki.

A sokat vitatott kérdés tisztázására a Med. Klinik ezévi egyik számában *K. Meyer* körkérdest intéz az utánvizsgálókhoz, melyhez már eddig is *Bessau*, *Cohn*, *Manteufel*, *Kadisich* és *Lydia Rabino-witsch* szoltak hozzá. Eredményeik részben negatívak, nagyobb-részt kis százalékban mutatnak csak positiv eredményt, de csakis gümőkórosoknál, *Löwenstein* meglepő állításait rheumás megbetegedések és idült idegrendszeri elváltozások gümős eredetét illetőleg még senki sem igazolta.

Saját, egy évvel ezelőtt megkezdett vizsgálataim, melyek még folyamatban vannak, körülbelül ugyanazon eredményekre vezettek, melyeket a *Meyer* körkérdéséhez intézett hozzászólásokban látunk. Huszonnyolc kétségtelenül gümőkóros eset közül csupán kettőnél sikerült a vérből a saválló tenyésztése. A többi esetben az eredmény negativ volt. Kétségtelen tehát, hogy *Löwenstein* eljárása lehetővé teszi gümöbacillusoknak a keringő vérből való kitenyésztését, bár az általa elért magas százalékot senki sem tudta igazolni. Rá kell itt mutatnunk tapasztalataink alapján egy oly körülményre, mely legalább részben oka lehet e nagy különbségnek: *Löwenstein* közleményeiben mindenütt nélkülözzük a pontos ada-

tokat arra vonatkozólag, hogy hány esetben volt a tenyésztés makrokolóniák formájában pozitív s hány esetben csupán a táptalaj felületén elkent anyag görcsövi vizsgálata mutatott savállókat. Az utóbbi módot szerintünk teljesen el kell vetni, ily kérdések eldöntésére csupán a biztosan azonosítható, tovább oltható tenyészetek értékesíthetők, a festett készítmények bizonytalan saválló képletei, melyek további identifikálása lehetetlen, nem bírnak bizonyító erővel. Kétségtelen, hogy az utánvizsgálók jó részénél emiatt kisebb az eredményes tenyésztések száma, de kétségtelen az is, hogy e szigorúbb kritika által a módszer csak nyer elméleti és gyakorlati értékében.