Aus der Bakteriologischen Abteilung der Medizinischen Staatsanstalt in Stockholm. (Vorsteher: Prof. Dr. Pettersson.)

Fall von Kostochondralabszeß mit *Bacterium paratyphi*.

Von John Reenstjerna, Assistent der Anstalt.

Entzündliche Prozesse im Knochensystem, verursacht durch *Bacillus paratyphi*, scheinen besonders selten zu sein. Folgender Fall dürfte daher einiges Interesse besitzen.

Fräulein A. B., 41 Jahre alt. Im 17. Lebensjahre „Nervenfieber“. Danach war die Patientin im großen und ganzen gesund, bis sie Anfang 1906 auf einer ausländischen Reise (Holland—Belgien) mit allmählich zunehmendem allgemeinen Unwohlsein erkrankte. Sie lag ein paar Tage zu Bett und soll da leichtes Fieber gehabt haben. Dann war sie ungefähr 14 Tage auf, fühlte sich aber unwohl, matt und hatte schlechten Appetit. Auf der unmittelbar danach angetretenen Reise nach Schweden erkrankte sie unter Fieberschauern und fieberte ungefähr eine Woche; sie hatte aber während ihrer Krankheit niemals irgendwelche Störungen von seiten des Verdauungskanal. Gleich nachdem Patientin aufgestanden war, fühlte sie Schmerzen und große Empfindlichkeit über dem linken unteren Brustkorbrande. Sie wurde in ein Stockholmer Krankenhaus aufgenommen, wo sie ungefähr 14 Tage beobachtet wurde. Die Diagnose lautete: Abscessus lienis oder Ulcus ventriculi. Die Patientin befand sich besser, aber die Beschwerden in der linken Seite wollten niemals vollständig nachlassen. Schon Ende 1907 will sie eine kleine Ausbuchtung am linken unteren Brustkorbrande bemerkt haben. Später, kurz vor Weihnachten 1908, wurde die Ausbuchtung bedeutend größer, und die Empfindlichkeit nahm zu. Am 16. Februar 1909 wurde die Patientin in das Maria-Krankenhaus in Stockholm aufgenommen. Die dort ausgeführte Fickersche Typhusprobe ergab ein negatives Resultat. Operation am 18. Februar (Chefarzt Dr. Rissler): Querschnitt über den linken unteren Brustkorbrand. Auf der Vorderseite eines Rippenknorpels lag eine haselnußgroße Höhlung, gefüllt mit einem gelbgefärbten, geleeartigen Inhalt. Durch den Rippenknorpel ging von dieser Höhlung eine Fistel nach einer hinter dem Knorpel liegenden kleineren Höhlung, die mit ähnlichem Inhalt wie die vorige gefüllt war. Die Veränderungen hatten sonach die für diese Chondritiden gewöhnliche Hemdenknopfform. Der Weichteilabszeß wurde exzidiert. In den medialen Teil der Wunde wurde eine Drainage nach Mikulicz eingelegt. Der laterale Teil wurde mit Silkworm gut geschlossen. — Die Patientin wurde am 2. März als geheilt entlassen.

Der Abszeßinhalt wurde unmittelbar nach der Operation bakteriologisch untersucht. Das mikroskopische Präparat zeigte zahlreiche typhusähnliche Stäbchen. Phagozytose kam reichlich vor. Die Stäbchen, die sich in Reinkultur vorfanden, gaben die gewöhnlichen Reaktionen des *Bacillus paratyphi*. Fünf Monate später wurde mir der Fall zu näherer Untersuchung von Prof. Dr. Alfred Pettersson freundlichst überlassen.

Beim Studium des fraglichen Stäbchens sind als Vergleichsobjekte bei sämtlichen Proben angewendet worden: Ein *Bacillus paratyphi* B., ein *Bacillus paratyphi* A., ein *Bacillus typhi* sowie ein *Bacillus coli*. Für den aus dem Abszeß gezüchteten *Bacillus* gebrauche ich die Verkürzung B. I., für die übrigen bzw. Pa B, Pa A, Ty, Coli. Das Serum von der Patientin, entnommen am 30. Juli 1909, agglutiniert keinen der fünf Bazillen. — Faeces und Harn waren von der Patientin zur Untersuchung nicht zu bekommen. Der aus dem Abszeß erhaltene *Bacillus* ist ein kurzes, besonders lebhaft bewegliches Stäbchen, das sich gut mit gewöhnlichen Anilinfarben färbt und nach Gram entfärbt wird. — Gelatine wird nicht peptonisiert. Oberflächenkolonien auf den Platten haben niemals „Weinblattform“. Ausstrichkultur zeigt nach einiger Zeit einen üppigen „porzellanartigen“ Belag, was Schottmüller (1) und andere als charakteristisch für *Paratyphus* B. betrachten. Agarkulturen zeigen nichts Bemerkenswertes. In Bouillon und Peptonwasser erhält man gleichförmige Trübung. Auf Kartoffeln bildet sich zuweilen ein dünner, kaum merkbarer, zuweilen ein dicker, graugelber Belag. Löseners (2) Verfahren, die Kartoffelkultur erst zwei bis drei Tage bei 37° C und dann bei Zimmertemperatur stehen zu lassen, erwies sich als vorteilhaft. Der charakteristische Unterschied bei Kartoffelkulturen tritt nämlich oft erst ziemlich spät auf, nach ungefähr einer Woche, wo die Kartoffel, wenn sie die ganze Zeit bei 37° C gestanden hat, zuweilen ganz ausgetrocknet ist. Milch wird nicht koaguliert; wird nach ungefähr 14 Tagen so gut wie konstant alkalisch, und danach tritt eine allmähliche Aufhellung ein. Nach ungefähr einem Monat ist sie ganz aufgehellt, gelb und stark alkalisch. Diese für *Bacillus paratyphi* B. charakteristische Aufhellung soll nach Paladino-Blandini (3) nicht konstant sein. Mein Material bestand aus 50 Reagenzgläsern mit B. I., 20 mit Pa B. Die letzteren hellten sich alle auf, von den ersteren verblieben fünf unverändert. Lackmusmolke wird erst rötlich, schwach und gleichförmig getrübt, verändert sich aber nach einer Zeit, die zwischen zwei und mehreren Tagen schwankt, und zeigt dann blaue Färbung. Haut habe ich konstant erhalten. Traubenzucker (aber nicht Milchsucker) wird unter Gasbildung vergoren. Neutralrot wird reduziert. Auf v. Drigalski-Conradi-Agar erhält man blaue, üppige Kolonien, welche ebenso wie Pa B nach etwas weniger als einer Woche, konstanter als Pa A und Ty, ein erhöhtes kornblaues Zentrum mit graufarbener Randzone zeigen. Auf Endo-Agar bilden sich farblose Kolonien, auf Malachitgrünagar [Zusammensetzung nach Lentz und Tietz (4)] nach 15 bis 20 Stunden einige Millimeter breite, glasartig durchsichtige, gelbe Kolonien. Die ganze Platte ist bei nicht allzu sparsamer Aussaat vollkommen aufgehellt, gelb. Indolbildung konnte nirgends nachgewiesen werden. Das Verhalten des aus dem Abszeß isolierten Mikroorganismus zu den vier erwähnten wurde auch mittels Agglutination studiert. Durch Immunisierung von Kaninchen wurden Immunsere für alle fünf Bakterien erhalten. Die Agglutination wurde makroskopisch ausgeführt. Coliserum agglutinierte *Bacillus coli* noch bei einer Verdünnung von 1 : 10000, aber die übrigen garnicht. Typhusserum agglutinierte *Bacillus typhi* bis zu 1 : 16000, aber nicht die übrigen. Mit Pa A-Serum wurde B. I. bis 1 : 80 agglutiniert; Pa B ebenfalls bis 1 : 80; Pa A bis 1 : 20000, aber Ty und Coli überhaupt nicht. Pa B-Serum agglutinierte B. I. 1 : 20000, Pa B 1 : 32000; Pa A 1 : 20; Ty 1 : 20 und Coli garnicht. B. I.-Serum agglutinierte weder Pa A noch Ty oder Coli. Die Agglutination der übrigen ist aus der Tabelle ersichtlich. +++ = Agglutination sofort bei Anstellung der Reaktion. ++ = Agglutination innerhalb ½ Stunde bei Zimmertemperatur; + = Agglutination nach zwei Stunden bei + 37° C.

Mit B. I. Kaninchenserum.

	1 : 640	1 : 1280	1 : 2000	1 : 4000	1 : 8000	1 : 10 000	1 : 16 000	1 : 20 000	1 : 32 000
BI	+++	+++	+++	+++	++	++	++	++	++
PaB	+++	+++	+++	+++	++	++	++	++	++

	1 : 40 000	1 : 50 000	1 : 60 000	1 : 80 000
	++	+	0	0
	++	++	0	0

O. Lentz (5) hat an einem großen Material den Ablauf der makroskopischen Agglutination an von Patienten erhaltenen sowie von Tieren durch Immunisierung dargestellten *Paratyphus* B.- und Typhussera studiert. Er hat dabei folgende Beobachtungen gemacht. Wenn man z. B. ein *Paratyphus* B.-Serum mit dem Titer 1 : 5000 hat und PaB-Bazillen den verschiedenen Verdünnungen zusetzt, erhält man beinahe konstant Agglutination (Hauptagglutination) bis zur Titergrenze hinauf, und zwar schon nach einer halben Stunde bei Zimmertemperatur (15–18° C.). „Ein weiteres Verbringen der

Agglutinationsproben in den Brutofen von 37° C steigert die Agglutination niemals in mit bloßem Auge deutlich sichtbarer Weise.“ Ein hübsches Beispiel eines derartigen Falles zeigt die Tabelle. Ich habe viele Versuche mit Tiersera gemacht und bin hinsichtlich *Paratyphus* B.-Sera + *Paratyphus* B.-Bazillen zu dem Resultate gekommen, daß nach einer halben Stunde bei Zimmertemperatur (17 bis 20° C) die Titergrenze oder wenigstens die ihr ganz nahe kommenden Werte beinahe konstant erreicht worden sind.

Mit *Paratyphus* A.- und Typhussera habe ich ein anderes Resultat erhalten.

Beispiel: Ein *Paratyphus* A.-Serum mit dem Titer 1 : 20000 agglutinierte nach ½ Stunde bei Zimmertemperatur *Paratyphus* A.-Bazillen nur mehr in der Verdünnung 1 : 160, ein Typhusserum mit dem Titer 1 : 16000 Typhusbazillen bis zur Verdünnung 1 : 80. Doch wurden öfter höhere Werte erhalten (bei den im Beispiele genannten Sera bis bzw. 1 : 1280 und 1 : 640).

Auf jeden Fall ist nach einer halben Stunde bei Zimmertemperatur niemals die Titergrenze erreicht worden, sondern nur die Verdünnungen ganz weit entfernt von dieser. Meine Versuche zeigten also betreffs des Ablaufes der Hauptagglutination einen Unterschied zwischen *Paratyphus* B.-Sera einerseits und *Paratyphus* A.- und Typhussera andererseits. Lentz (5) sagt auch, daß der *Paratyphus* B.-*Bacillus* wesentlich rascher als der Typhusbacillus agglutiniert wird.

Lentz (5) sagt weiter: Wenn ein *Paratyphus* B.- oder Typhusserum Nebenagglutination für Typhus- resp. *Paratyphus* B.-Bazillen gibt, so erreicht diese Nebenagglutination niemals ihre höchsten Werte nach einer halben Stunde bei Zimmertemperatur, sondern erst nach zwei Stunden bei 37° C. Wenn also die Haupt- und Nebenagglutination stets in Uebereinstimmung mit den Beobachtungen von Lentz verliefen, müßte man eine differentialdiagnostische Reaktion zwischen *Paratyphus*- und Typhussera haben, besser als Castellani's Versuch. Ich habe keine Gelegenheit gehabt, den Verlauf der Nebenagglutination näher zu studieren, weil meine Sera beinahe niemals eine solche gegeben haben.

Ungefähr sieben Monate nach der Isolierung zeigte B. I., der während der Zeit nur auf Agar fortgezüchtet worden war, folgende Pathogenität:

Meerschweinchen, 250–275 g: Dosis letalis minima $1/1000$ Normalöse von 18 Stunden alter Agarkultur intraperitoneal.

Einige Monate später wurden Virulenzversuche mit sämtlichen fünf Bazillen gemacht und außerdem Pfeiffers Reaktion mit *Paratyphus* B.-Serum.

Meerschweinchen, 250–275 g. Intraperitoneale Injektion von 18 Stunden alter Agarkultur:

B. I.: Dosis letalis minima: $1/100$ Normalöse.

Pa B: „ „ „ $1/40$ „

Ty: „ „ „ $1/5$ „

Pa A: „ „ „ 1 „

Coli: Lebt nach 2 Normalösen.

Pfeiffers Reaktion gab folgende Resultate: B. I.: Meerschweinchen 280 g, ½ Normalöse (50 fache Dosis letalis minima) + 0,01 g Serum: einzelne unveränderte Bazillen + Körnchen nach einer Stunde. Das Tier lebt. Pa B: Meerschweinchen 280 g, ½ Normalöse (20 fache Dosis letalis minima) + 0,01 g. Serum: einzelne unveränderte Bazillen + Körnchen nach einer Stunde. Das Tier lebt. Ty: Meerschweinchen 260 g, 1 Normalöse (fünffache Dosis letalis minima) + 0,01 g. Serum: Bazillen unverändert nach einer Stunde. Tier tot nach 14 Stunden. Pa A: Meerschweinchen 285 g, 1 Normalöse (Dosis letalis minima + 0,01 g. Serum: Bazillen unverändert nach einer Stunde. Tier tot nach 15 Stunden.

Diese Untersuchungen zeigen, daß das aus dem Costochondralabszeß isolierte Stäbchen (B. I.) durchaus mit *Bacillus paratyphi* B. übereinstimmt. Der Fall dürfte sonach als eine postparatyphöse Affektion aufgefaßt werden, obgleich keine bindenden Beweise vorliegen, daß die Krankheit der Patientin 1906 wirklich ein *Paratyphus* war. Möglich, aber weniger wahrscheinlich ist es, daß der Abszeß auf das „Nervenfieber“ im 17. Lebensjahre zu beziehen ist.

Veränderungen dieser Art nach *Paratyphus* scheinen sehr selten zu sein, oder sie sind bisher nicht beachtet worden. In der Literatur habe ich nur folgende Fälle von entzündlichen

Prozessen im Knochensystem, verursacht durch Paratyphusbazillen, gefunden.

Achard und Bensaude (6) beschrieben 1896 als „Infection paratyphoïdique“ einen als Abdominaltyphus klinisch verlaufenden Fall, wo am 30. Krankheitstage eine rote, empfindliche Anschwellung über dem rechten Sternoklavikulargelenk entstand. Bei der Inzision wurde Eiter in der Gelenkhöhle angetroffen. Knorpel und Knochen waren normal. Aus dem Eiter wurde ein Stäbchen isoliert, das vom Eberth-Gaffky'schen Typhusbacillus abwich. Daß dies ein *Bacillus paratyphi*, Typus B. gewesen ist, ist sehr wahrscheinlich. Im Jahre 1900 fand Cushing (7) in einem Rippenknorpelabszeß, der im Zusammenhange mit einer klinisch als Typhus diagnostizierten Krankheit entstanden war, einen mit *Bacillus paratyphi*, Typus A. (8) übereinstimmenden Bacillus. Fischer (9) züchtete im Jahre 1903 *Bacillus paratyphi* B. aus dem Eiter einer Periostitis suppurativa, die neun Wochen nach Beginn einer typhösen Krankheit an der dritten rechten Rippe entstanden war. Im Jahre 1907 isolierte Buchholz (10) einen *Bacillus paratyphi* B. aus Eiter und Granulationsgewebe im Processus mastoideus bei einem Patienten, der seit mehreren Monaten an Otitis media gelitten hatte. Irgendwelche Allgemeininfektion war hier nicht vorhergegangen.

Da vollkommene Uebereinstimmung betreffend Indolbildung bei *Bacillus paratyphi* nicht existiert (Libman (11) und Rudolf Schmidt (12) haben schwache Indolreaktion bei *Bacillus paratyphi* B., der letztere auch bei *Bacillus typhi* und *Bacillus dysenteriae* Kruse beobachtet), so habe ich meine fünf Bazillen mit Rücksicht auf die Indolbildung näher studiert. Sowohl Bouillon- als auch Peptonwasserkulturen sind untersucht worden.

I. Methode mit Kaliumnitrit und Schwefelsäure: Ungefähr eine Woche alte Kolkulturen geben Rotfärbung, schwankend zwischen kaum merkbarem Rosa bis zu Kirschrot. B. I., Pa B, Pa A und Ty geben nach 14 Tagen, gewöhnlich erst nach ungefähr einem Monat, eine Farbe, die zwischen Gelbrot und sehr stark Rosa nuanciert. Bei Zusatz von Amylalkohol wird dieser, der die oberste Schicht bildet, in einer Kolkultur nach Schütteln konstant beinahe augenblicklich rot gefärbt, auch wenn man vorher in der Flüssigkeitsmischung nur äußerst schwache Spuren von roter Färbung entdecken konnte. Bei den Kulturen der anderen vier Bazillen bleibt der Amylalkohol, auch wenn ein deutliches Rosa vorher zu sehen war, ungefärbt. Zwischen der Amylalkoholschicht und der übrigen Flüssigkeit findet sich eine scharfe Grenze. Nach stundenlangem Stehen kann zuweilen eine Spur des roten Farbstoffes in den Amylalkohol übergehen.

II. Ehrlichs Methode (13): Zu 10 ccm Bouillon- oder Peptonwasserkultur werden erst 5 ccm der Lösung a): Paradimethylamidobenzaldehyd 4 + 96% Alkohol 380 + konz. HCl 80 zugesetzt. Dann 5 ccm der Lösung b): Gesättigte wäßrige Lösung von Kalumpersulfat ($K_2S_2O_8$). Schütteln. Coli: stark rote Farbe. B. I., Pa B, Pa A, Ty: niemals die geringste Andeutung von Rotfärbung, stets eine gelbgrüne Flüssigkeit. Diese Methode ist viel empfindlicher als die vorhergehende.

III. Mit Nitroprussidnatrium und Alkali. (Legals (14) Indolreaktion): Kolkulturen zeigen oft eine rotviolette Farbe, die bei Zusatz von Salzsäure blaugrün wird. Die Reaktion mißlingt oft. Mit den übrigen Bazillenkulturen fiel sie stets negativ aus.

Die Versuche machen es wahrscheinlich, daß bei *Bacillus paratyphi* B. und A. sowie *Bacillus typhi* die bei der Schwefelsäure-Kaliumnitritprobe entstandene Rotfärbung ihren Grund in der Gegenwart eines anderen Stoffes als Indol hat.

Literatur. 1. Schottmüller, Zeitschrift für Hygiene 1901, Bd. 36, S. 368. — 2. Lösener, Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt 1895, Bd. 11, S. 207. — 3. Paladino-Blandini, Zentralblatt für Bakteriologie etc. Ref. Bd. 37, S. 232. — 4. Lentz und Tietz, Klinisches Jahrbuch 1905, Bd. 14, S. 495. Münchener medizinische Wochenschrift 1903, Bd. 50, H. 2, S. 2139. — 5. Lentz, Zentralblatt für Bakteriologie etc., Ref. Bd. 38, Beiheft S. 63. — 6. Achard und Bensaude, Ref. Amer. Journ. of the med. sciences 1902, Vol. 124, new series, S. 200. — 7. Cushing, John Hopk. Hosp. Bull. 1900, S. 156. — 8. Derselbe, nach Kutscher, Kolle und Wassermanns Handbuch, Ergänzungsband H. 2, S. 657. — 9) B. Fischer, Festschrift zu R. Kochs 60. Geburtstag, 1903, S. 271. — Klinisches Jahrbuch 1906, Bd. 15, S. 78. — 10. Buchholz, Medizinische Klinik, 1907, S. 142. — 11. Libman, Journal of med. research. 1902, Vol. 8, S. 168. — 12. Rudolf Schmidt, Wiener klinische Wochenschrift 1902, Bd. 15, S. 1297. — 13. Ehrlich, Bakteriologisches Taschenbuch v. Abel, 13. Auflage, S. 31. — 14. Legal, Lehrbuch der physiologischen Chemie v. Hammarsten 1899, 4. Aufl., S. 300.