Aus der Medizinischen Klinik der Universität in Breslau.
(Stellvertretender Direktor: Prof. Forschbach.)

Ueber die Pathogenese des Typhus abdominalis.

Von Priv.-Doz. Dr. E. Frank.

I. Der Typhus als Hypoleukia splenica.

Für die Epidemiologie der Infektionskrankheit und für ihre Bekämpfung als Seuche wird der Bazillus, den wir ihren Erreger zu nennen pflegen, stets im Mittelpunkt der Betrachtung stehen. Für die Infektionskrankheit als abgrenzbare klinische Krankheitseinheit und ihre Behandlung sinkt der Bazillus zurück in die Rolle eines Gleichen unter Gleichen, einer nicht fortzulassen- den — exogenen — Bedingung neben anderen — endogenen — Bedingungen, die ebenso unerlässlich sind.

Der Bazillenträger verbreitet die Seuche, aber er hat nicht die Krankheit. Jürgens hat sehr klar dargelegt, daß die bakterielle Ursache einer Krankheit nicht mit ihrer Aetiologie verwechselt werden dürfe.

„Unter Krankheit kann nur eine Reihe von Lebensvorgängen verstanden werden, die, in strenger Abhängigkeit von der inneren Einrichtung des Organismus, stets an typische Erscheinungsformen gebunden sind. Die Ursache dieses eigenartigen Ablaufes von Vorgängen kann also nur in der Funktion des Organismus gelegen sein, und wenn eine bakterielle Infektion die Anregung zum Beginn dieses Ablaufes gibt, so wird der Ablauf doch immer nur von den inneren Kräften des Organismus bestimmt. Das Bakterium bleibt auslösender Faktor, und auf keine Weise ist es ihm möglich, einen anderen Vorgang auszulösen als den ihm vom Organismus vorgezeichneten.“

Im Folgenden soll versucht werden, die Geltung dieser allgemeinen Ueberlegung für den speziellen Fall des Typhus abdominalis darzutun, zu zeigen, welche innere „Einrichtung des Organismus“ durch den Anstoß des Typhusbazillus gewissermaßen zum Abrollen gebracht wird.

Die in den neueren Darstellungen zum Ausdruck gelangende Typhuslehre ist einseitig bakteriologisch orientiert. Unter dem Eindruck der Entdeckung Schottmüllers, daß die in den lymphatischen Geweben des Abdomens wuchernden Bazillen während der ganzen Fieberzeit in nicht geringer Zahl ins Blut übertreten, wird der Typhus meist als eine septische Allgemeininfektion bezeichnet.

„In allen ausgebildeten Fällen“, sagt Schottmüller,¹⁾ „stellt sich der Typhus abdominalis als eine Allgemeinerkrankung des Organismus dar, die alle Kriterien einer Sepsis sensu strictiori besitzt: Einwanderung der Krankheitserreger an irgendeiner Stelle in den Körper, Ansiedelung und Vermehrung innerhalb gewisser Organe (Lymphgefäßsystem), fortgesetzte (über Wochen sich erstreckende) Einschwemmung von Typhusbazillen in den Blutstrom und Verschleppung, Ablagerung und Vermehrung in den verschiedensten Organen.“

Das klinische Denken kann sich bei einer solchen Auffassung nicht beruhigen; denn sie ist im Grunde nur eine Beschreibung des Tatsachenverlaufes, nicht eine Darlegung der Pathogenese. Der Begriff der Sepsis ist fragwürdig, einer der nichts erklärt, sondern selbst dringend der Erklärung bedarf. Indem man den Typhus mit Fug und Recht als Sepsis bezeichnet, wird die eigentliche Aufgabe erst bestimmt, die darin besteht, zu erklären, warum es zur Sepsis kommt, warum die Bazillen

¹⁾ Handb. d. inneren Med. von Mohr-Stähelin 1. S. 484.

nicht auf ihren Herd beschränkt bleiben, sondern fortgesetzt in die Blutbahn einbrechen und anderenorts — in der Haut, im Knochenmark — sich einnisten.

Weiter aber ist die septische Allgemeininfektion nur eine Teilerscheinung im Gesamtbilde des Typhus. Dieses umfaßt noch das zum Wesen der Krankheit untrennbar gehörige Blutbild und den sehr charakteristischen histologischen Prozeß in den Lymphapparaten des Abdomens, in der Milz und in der Leber. Die Theorie hat diese Dreifachheit — die in der schweren Allgemeinintoxikation und der Bakteriämie zum Ausdruck gelangende Sepsis, die in der Leukopenie sich kundgebende Schädigung des leukoblastischen Knochenmarkgewebes und die großzellige Wucherung in Milz und mesenterialen Lymphdrüsen mit anschließender Nekrose — zu einem einheitlichen Ganzen zu verbinden.

Das Verständnis des eigenartigen Vorganges, den das Eindringen des Typhusbazillus in die Milz und das abdominale lymphatische System auslöst, erschließt sich vom Blutbilde her. Der Typhus ist — wenn wir von dem pathogenetisch vielleicht verwandten Mittelmeerfieber absehen — wohl die einzige bakterielle Infektionskrankheit, die gesetzmäßig fast vom ersten Tage des Fiebers wochenlang mit Leukopenie einhergeht. Wir erblicken in dem Gegensatze „2000—4000 Leukozyten bei einer Temperatur von 40° und darüber“ eines der wichtigsten diagnostischen Merkmale der Krankheit, das, zusammen mit der starken Diazo- bzw. Urochromogenreaktion, durch die Schnelligkeit seiner Ermittlung selbst den Vorzug vor der bakteriologischen Blutuntersuchung verdient.

Die Untersuchung des Verhaltens der einzelnen Zellformen des Blutes, die wir vor allem Türk¹⁾ und Nägeli²⁾ verdanken, hat ergeben, daß die Verminderung der weißen Blutzellen zurückzuführen ist auf ein progressives Schwinden der dem Knochenmark entstammenden Elemente: die eosinophilen Zellen sind eigentlich mit dem ersten Fiebertage aus dem Blute verschwunden: die Zahl der neutrophilen Elemente sinkt von Woche zu Woche und erreicht kurz vor der Entfieberung ihren tiefsten Stand mit 1500—2500 Zellen. Nach Schilling³⁾ sind die restierenden stabkernigen Zellen nicht mit saftreichen, regenerativen Jugendformen zu verwechseln, sondern es sind degenerative reife Formen mit pyknotischem Kern. Das dritte Knochenmarkselement des Blutes, die von den Megakaryozyten abstammenden Plättchen, vermindern sich ebenfalls sehr deutlich. Nach älteren Angaben Hayems sinken sie bis auf 60 000, und in zwei eigenen Beobachtungen fand ich am Anfang der zweiten Woche bei wiederholter Untersuchung in einem Falle 28 000, im anderen 61 000 (gegenüber der Norm von 250 000—300 000).

Wirken bei voll entwickelter Krankheit leukotaktische Reize, z. B. eine Kokkeninfektion, so bleibt häufig genug ein Anstieg der neutrophilen Zellen aus oder bewegt sich in engen Grenzen.

Je schwerer der Typhus verläuft, um so hochgradiger ist, wie Türk, Nägeli, Schottmüller gezeigt haben, die Leukopenie. Gesamtzahlen der weißen Zellen von 1000—1500 sind dann gar nicht selten, und man zählt kaum mehr als 500—1000 granuliert Formen, also nur noch $\frac{1}{5}$ — $\frac{1}{10}$ des Normalwertes. Die Blutplättchen werden in diesen schwersten Fällen außerordentlich spärlich⁴⁾: Als Folge des Plättchenmangels kann sich eine Purpura haemorrhagica mit Haut-, Schleimhaut- und Organblutungen entwickeln.

Das histologisch-hämatologische Syndrom, das durch Annäherung an das völlige Schwinden der neutrophilen und eosinophilen Granulozyten und der Blutplättchen aus dem Kreislaufe gekennzeichnet ist, habe ich als Aleukie⁵⁾ bezeichnet. Ihm entspricht eine stärkste Reduktion der Mutterzellen der genannten Elemente in den permanenten Blutbildungsherden des Erwachsenen, also der neutrophilen und eosinophilen Myelozyten und der Knochenmarksriesenzellen. Wie ich zeigen konnte, ist dasjenige Krankheitsbild, das man bis jetzt als aplastische Anämie bezeichnete, eine kryptogenetische Aleukie. Daß ein Gift die Ursache so hochgradiger Schädigung des weißen Markes

und der ihm entstammenden Blutelemente sein muß, daß es sich um eine Leuko-Myelotoxikose handelt, lehrt die chronische Benzolvergiftung, die sich als ideales Beispiel einer schweren Aleukie herausstellte.

Im Knochenmark sind nach den Untersuchungen von Nägeli, sowie Kast und Gütig auch beim Typhus die neutrophilen Myelozyten häufig außerordentlich spärlich. Man findet vorzugsweise kleinere und größere ungranulierte Zellen, die Myeloblasten Nägelis. Nach meiner Meinung dürfte es sich im typhösen Mark um die gleichen Zellen handeln, die in dem aplastischen Mark bei Aleukie und bei Benzolvergiftung in nicht geringen Mengen angetroffen werden können und von den Untersuchern meist als Lymphozyten bezeichnet werden. Vielleicht handelt es sich um resistente Dauerformen, „Sporen“ der Stammzelle des Knochenmarks, vielleicht aber auch um gewucherte Lymphozyten, die sich von den nach Askanazy im Marke stets vorhandenen Lymphozytenhäufchen ableiten.

Daß die Typhusleukopenie nicht durch negative Chemotaxis sich erklären lasse, sondern daß der Typhus von Anfang an mit einer toxisch bedingten Insuffizienz des Knochenmarkes einhergehe, wird von Nägeli schon lange behauptet.

Er nimmt an, daß die Giftstoffe der Bazillen — im Gegensatz zu dem, was man sonst über die Wirkung von Bakterienextrakten und Bakterienproteinen weiß — instande seien, die Zellbildung und Zelldifferenzierung im farblosen Anteil des Knochenmarks zu hemmen. Den Beweis für diese Behauptung ist er allerdings schuldig geblieben; denn die Versuche seines Schülers Studer¹⁾ entbehren der Beweiskraft. Dieser nennt Typhustoxin eine von den Bakterienleibern getrennte Bouillon, in welcher er die Bazillen durch $\frac{1}{2}$ —1stündiges Erwärmen auf 60° abgetötet und zum Sedimentieren noch drei Tage im Brutschrank hatte stehen lassen. Er findet nach der Injektion (ebenso aber auch nach der Einverleibung von Kolitoxin!) für einige Stunden eine Hypoleukozytose, der sehr bald eine Vermehrung der polymorphkernigen Elemente folgt. Weder die Art der verwendeten Giftlösung noch der geringe Erfolg berechtigen dazu, diese Versuche mit dem Verhalten des Blutes bei der menschlichen Krankheit in Parallele zu setzen. Solche rasch vorübergehenden Leukozytenschwankungen sind nach unserer heutigen Auffassung lediglich unspezifische Bakterienextraktwirkungen.

In Wirklichkeit findet man bei Injektionen von abgetöteten Typhusbazillen, wie schon ältere Untersuchungen gelehrt hatten und wie neuerdings das Blutbild nach Typhusschutzimpfung bestätigt, konstant eine Leukozytose wie nach der Einspritzung beliebiger Bakterienleiber oder Bakterienextrakte.

So stieg z. B. in einem Tag für Tag mehrmals hämatologisch untersuchten Fall von Römer²⁾ die Leukozytenzahl nach der ersten Injektion von 5600 auf 14500 mit 78 % neutrophilen Zellen, nach der zweiten Impfung auf 15500 mit 75 %, und nach der dritten auf 15100 mit 75½ %. Die Steigerung hielt mindestens 24 Stunden an und der Höchstwert wurde oft erst gegen Ende dieser Zeit erreicht.³⁾

Wenn die Leibessubstanzen des Typhusbazillus so ganz anders, gerade entgegengesetzt wirken als die Wucherung der lebenden Bazillen im Tierkörper, liegt da nicht der Gedanke nahe, daß die Typhusleukopenie gar nicht das unmittelbare Werk des Bazillus ist, sondern daß sich hier noch ein Zwischenglied einschiebt, ein in der Organisation des Körpers selbst begründeter Mechanismus, welcher nur durch den Bazillus zur Auslösung gebracht wird?

Diese Vermutung läßt sich mit guten Gründen stützen. Setzen wir zunächst die These an die Spitze: Die Hemmung der Knochenmarkstätigkeit wird nicht durch den Typhusbazillus hervorgerufen, sondern von der durch die Bakterienansiedlung eigenartig umge-

¹⁾ Inauguraldissertation Zürich 1903.

²⁾ Beitr. z. Klin. d. Infektionskrankh. usw. 4. 1914 H. 1.

³⁾ Mit dem Abklingen des Reizes folgt auf Leukozytose und Fieberanstieg naturgemäß Senkung der Temperatur- und Granulozytenkurve, die bis zu leicht subnormalen Werten mit reaktiver Lymphozytose führen kann. Merkwürdigerweise legen neuerdings viele Autoren auf diese Kehrseite der Reizwirkung den Nachdruck und wollen auf diese Weise bei der Schutzimpfung das Blutbild des Typhus sich widerspiegeln sehen. Dabei wird der springende Punkt übersehen: in der Krankheit findet sich nach Eintagsleukozytose wochenlang progressive Neutropenie bei hohem Fieber; bei der Injektion der Bazillenleiber ist das leichte Sinken der neutrophilen Zellen (mit Lymphozytose) lediglich das Wellental, das auf jeden leukotaktischen Reiz und die meisten Infekte folgt.

¹⁾ Untersuchungen des Blutes bei Infektionskrankheiten, Wien 1898.

— ²⁾ Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, Leipzig 1908. — ³⁾ Handbuch der Tropenkrankheiten von Mense, 2. Kap. Angewandte Blutlehre. — ⁴⁾ Türk, l. c.: die Tabelle ist wiedergegeben bei E. Frank, B. kl. W. 1916. — ⁵⁾ B. kl. W. 1915 Nr. 37 u. 41.

wandelten Milz bzw. den splenoiden Gewebsformationen des Abdomens.

Der typhöse Milztumor darf nicht mit der gewöhnlichen Milzschwellung bei Infektionen auf eine Stufe gestellt werden; letztere ist nur ein Zeichen, daß die Milz am Kampfe gegen den Erreger sich beteiligt und daß sie die in diesem Kampfe zugrundegehenden Blutzellen verarbeitet. Der Milztumor beim Typhus dagegen ist sedes et causa morbi selbst, und der Satz Curschmanns, daß, solange der typhöse Milztumor noch nachweisbar ist, die Krankheit nicht als beendet betrachtet werden kann, zeigt, daß lediglich scharfe klinische Beobachtung die spezifische Bedeutung der Typhusmilz bereits ahnen läßt.

Der Typhus gehört zu einer Krankheitsgruppe, die ich als Aleukia (Hypoleukia) splenica¹⁾ bezeichne und deren wichtigste Vertreter mit mikroparasitärer Verursachung neben ihm die protozoäre indische Kala-Azar und die spleno-meserische Form der Lymphogranulomatose ist.

Daß von der Milz chemische Fernwirkungen auf den leukoblastischen Anteil des blutbildenden Knochenmarksgewebes ausgehen, ist den Röntgentherapeuten schon lange wahrscheinlich. Sie haben bemerkt, daß es bei der myeloischen Leukämie im wesentlichen die Bestrahlung der Milz — nicht des Knochenmarkes — ist, welche zur Wiederherstellung einigermaßen normaler Zahlen und Formenverhältnisse im Blute führt. Daß aber isolierte Intensivbestrahlung der Milz das myeloisch-leukämische Zellbild in das der schwersten Aleukie umschlagen lassen kann, ist zum ersten Male kürzlich von uns beobachtet worden.²⁾

Bei der unbehandelten Patientin fanden wir im Blute 287 000 weiße Zellen mit 65 % Myelozyten bzw. Metamyelozyten, 8 % Eosinophilen und massenhaft Plättchen. Durch die Bestrahlung, die sich lediglich auf den Milztumor erstreckte, fiel die Gesamtzahl der Leukozyten allmählich auf 1000, im Laufe weiterer zwei Monate sogar auf 550 Zellen. Unter letzteren befanden sich nur noch 28 %, d. h. absolut genommen 154 neutrophile polymorphkernige im Kubikmilimeter. Die Blutplättchen verschwanden anfangs ganz und hielten sich später auf den enorm niedrigen Werten von 10—20 000.

Durch diese Erfahrung, die wir noch durch einige ähnliche stützen konnten, ist gewissermaßen experimentell am Menschen erwiesen, daß in der Milz — allerdings zunächst nur in der myeloid umgewandelten — Stoffe entstehen, welche eine intensiv zerstörende Wirkung auf die Markzellen ausüben. Neuerdings haben wir nun noch die prinzipielle Feststellung machen können, daß isolierte Bestrahlung der mit Leukopenie einhergehenden Milztumoren die Leukozytenzahl noch weiter herabsetzt: so sahen wir bei einem Manne, der vor der Bestrahlung wochenlang 1200 weiße Zellen im Kubikmillimeter hatte, deren Zahl auf 500 sinken, die der neutrophilen Zellen von 324 auf 160; und bei einem Mädchen ging unter wiederholten Bestrahlungen der großen Milz die Gesamtzahl von 3900 auf 1300, die der polymorphkernigen Formen von 2340 auf 884 herunter. Die Existenz von blut- und markschädigenden Milzstoffen darf demnach wohl als sicher gelten.

Nicht minder beweisend für die Beziehungen zwischen Milz und Knochenmark scheint uns das Verhalten der weißen Blutkörperchen bei der Lymphogranulomatose zu sein, das je nach dem Sitze der Erkrankung ganz verschieden ist. Für die gewöhnliche Form der Hodgkinschen Krankheit, welche die peripherischen und mediastinalen Drüsen befällt, ist charakteristisch die relative Polynukleose, die mit dem Fortschreiten des Leidens immer ausgeprägter in eine polynukleäre Leukozytose übergeht. Spielt sich der granulomatöse Prozeß dagegen in der Milz, in den mesenterialen und retroperitonealen Lymphdrüsen ab, dann entwickelt sich ebenso gesetzmäßig eine Leukopenie, bedingt durch eine Verminderung der neutrophilen Zellen und in ausgebildeten Fällen ebenfalls bis zum Schwunde der Granulozyten weiterschreitend.

In den autopsisch sichergestellten Fällen von Jacksch, Steiniger, Kast und Gütig, sowie einem eigenen schwankte die Zahl der Leukozyten zwischen 600 und 1000. In dem Falle von Kast und Gütig waren zwei

¹⁾ B. kl. W. 1916 Nr. 21; bei der hier gebotenen Kürze der Darstellung dürfte die Lektüre der drei Abhandlungen über die Aleukien eine notwendige Ergänzung zu der vorliegenden Arbeit sein.

²⁾ B. kl. W. 1915 Nr. 41 S. 1065 u. Marie Grünberg: Ueber die Erzeugung aplastischer Blutbilder beim Menschen durch Röntgenstrahlen. Inauguraldiss. Breslau 1916.

Tage vor dem Tode keine neutrophilen Zellen im Blute mehr anzutreffen. Hier ist auch durch genaue histologische Untersuchung des Knochenmarks dessen aplastischer Zustand ebenso wie in einem Falle von Hirschfeld sichergestellt worden.

Das klinische Bild der Milz- und Mesenterialdrüsengranulomatose kann dem Typhus zum Verwechseln ähnlich sein. So haben wir vor einigen Jahren in der hiesigen Klinik einen Fall beobachtet, den man nach Zustandsbild, Fieberverlauf, Leukopenie, Diazoreaktion durchaus für einen Typhus mit vier Rezidiven halten konnte; nur der niemals gelingende Nachweis der Bazillen im Blut und die fehlende Serumreaktion ließen die bei der Autopsie aufgedeckte abdominelle Form der Hodgkinschen Krankheit vermuten.¹⁾

Der gleiche Krankheitsprozeß im gleichen Entwicklungsstadium hat also je nach seiner Lokalisation einen ganz verschiedenen Einfluß auf das Knochenmark. Danach wird man nicht annehmen können, daß der Erreger der Granulomatose direkt die Zytogenese im Marke hemmt bzw. den Untergang der Markzellen veranlaßt, sondern erst auf dem Umwege über die Ausbildung der abdominellen Wucherungen erreicht er diesen Effekt.

Das klassische Beispiel einer Aleukia splenica ist die Tropenkrankheit Kala-Azar, eine meist letal endigende, chronisch-fieberhafte Splenomegalie.

Nach Rogers²⁾ blieb bei 76 Spätfällen in 73 % der Fälle die Leukozytenzahl unter 2000, und in fast zwei Dritteln dieser Fälle wiederum betrug sie weniger als 1000 Zellen. In einer zweiten Serie von 84 Fällen, die nach der Dauer der Erkrankung geordnet sind, zeigt sich, daß schon im ersten Monat die Leukozyten meistens unter 2000 heruntergehen, ja weniger als 1000 betragen können und daß von Monat zu Monat die Anzahl der Fälle mit diesen minimalen Leukozytenwerten zunimmt.

Noch instruktiver sind die Zahlenverhältnisse der polymorphkernigen Formen allein. Einen Monat nach Ausbruch der Erkrankung kann ihre Gesamtzahl bereits zwischen 500 und 1000 sich bewegen, und bei Kranken, die mehr als ein halbes Jahr an Kala-Azar leiden, ist dies das Gewöhnliche. In 20 % der Fälle wurden nicht mehr als 375 neutrophile Zellen in 1 cmm gezählt, und in 13 % kann man praktisch von einem Fehlen der Granulozyten in der Zirkulation reden.

Der große Milztumor wird erzeugt durch das Eindringen des von Leishman und Donovan entdeckten Parasiten, der im Tierkörper lediglich in Form eines kleinen, rundlichen, mit zwei Kernen versehenen Gebildes von der Größe eines Blutplättchens auftritt. Diese Leishmanschen Körperchen liegen in großen Mengen in den Milzpulpazellen, welche zu riesigen Makrophagen umgewandelt erscheinen. Die Wucherung dieser Zellen nimmt einen wesentlichen Anteil an der Ausbildung des Milztumors. Der Parasit ist also lediglich ein Zellschmarotzer, der auch in den Kupferschen Sternzellen der Leber und in endothelartigen großen Zellen des Knochenmarks angetroffen wird. Es ist nun kaum anzunehmen, daß die in Zellen eingeschlossenen Parasiten zu einer so intensiven toxischen Einwirkung auf die farblosen Elemente des Knochenmarks befähigt sind, zumal sie ja die Zellen, innerhalb deren oder in deren Umgebung sie vegetieren, zur Vergrößerung und Wucherung, nicht aber zum Zerfall bringen. In Analogie mit der bestrahlten leukämischen Milz und der granulomatösen Splenomegalie ist es daher auch hier das Wahrscheinlichste, daß die Wucherung der Milzpulpazellen, welche ja auch die Stammzellen des myeloid-leukämischen und granulomatösen Gewebes sind, erst die Giftquelle für das Knochenmark schafft.

Die Kala-Azar ist für uns deshalb besonders interessant, weil das histologische Bild des Milztumors mit dem typhösen Prozeß in der Milz und den abdominellen lymphatischen Gebilden große Ähnlichkeit hat. Auch der Typhusbazillus führt in der Milz zu einer Wucherung jener großen ovalen oder runden, von den Venen-Sinusendothelien abstammenden Pulpaelemente mit bläschenförmigem Kern, die gerade beim Typhus als Erythro- und Leukophagen schon lange bekannt sind. Während aber in der Milz ein präformiertes Gewebe wuchert, wird in den Mesenterialdrüsen und den Follikelaggregaten des Darmes eine splenoide

¹⁾ s. Rosenthal, B. kl. W. 1913 Nr. 52.

²⁾ Fevers in the Tropics, Oxford Medical Publications, London 1908.

Pulpa erst neu geschaffen. Auch hier besteht der mikroskopische Vorgang zunächst darin, daß von den Endothelien der Lymphsinus und den die Maschen des Retikulums bekleidenden Zellen eine Wucherung ausgeht, deren Elemente M. B. Schmidt¹⁾ als große, blasse Zellen mit chromatinarmen Kernen beschreibt, welche in hohem Maße der Phagozytose fähig sind. Man findet sie oft mit den chromatinreichen dunklen Kernen oder Kerntrümmern von kleinen Lymphozyten geradezu überfüllt. Die großzellige Hyperplasie mit Phagozytose, welche makroskopisch als markige Schwellung imponiert, ist nach Schmidt das Charakteristikum der typhösen Neubildung in den abdominalen lymphatischen Organen; deren kleine Lymphozyten, die mit der Entstehung dieser Zellen, wie gesagt, nichts zu tun haben, verschwinden, wie es scheint, hauptsächlich durch Phagozytose seitens jener großen neugebildeten Zellen. Dieses spezifisch-typhöse Zellbild ist auf die Lymphapparate des Abdomens beschränkt. In Bronchial-, Leisten- und Nackendrüsen fand Schmidt nur ganz vereinzelt eine Umwandlung, welche sich der markigen Schwellung der Darmfollikel und Mesenterialdrüsen an die Seite setzen läßt. Unter dem Einfluß des Typhusbazillus entwickelt sich also sozusagen im Abdomen eine Multiplizität von Pulpagewebe, ein zwar räumlich getrenntes, aber einheitlich funktionierendes, einem neuen Organ vergleichbares Gebilde, welches innersekretorische Eigenschaften entfaltet, nämlich Stoffe produziert, die als Leukotoxine von der Art des Benzols zu gelten haben.

Die Kala-Azar, die spleno-meserische Lymphogranulomatose und der Typhus sind zwar ätiologisch absolut different, aber die ganz verschiedenen Erreger spielen alle auf dem gleichen Instrument des Organismus und erzeugen so wesensverwandte Krankheitsprozesse. Der Hyperplasie endothelialer Elemente innerhalb der in den Blut- und in den Lymphstrom eingeschalteten Drüsen des Abdomens müssen wir also — das ist das allgemein biologische Fazit, zu dem auch das Studium des Typhus führt — eine eigenartige Rolle im Organismus zuschreiben: sie vermögen vielleicht schon physiologischerweise die Zellbildung im Mark in Schranken zu halten, unter pathologischen Verhältnissen aber die Ausbildung granulierter Elemente und Plättchen außerordentlich zu hemmen, ja im ernstesten Falle das Bildungsgewebe im Mark völlig zu vernichten.

Die Infektionskrankheit „Typhus“ gehört zum Formenkreise der spleno-meserischen Leuko-Myelotoxikose; sie ist eindeutig dadurch bestimmt, daß der Eberth-Gaffkysche Bazillus (beim Paratyphus B der Schottmüllersche) als Erreger der endothelial-makrophagischen Milz-Drüsenhyperplasie anzusehen ist. In seiner klassischen Verlaufsform ist der Typhus eine Hypoleukia splenica. Wird die Neutropenie extrem, fehlen die Plättchen, dann endet der Typhus als schwerste Sepsis mit universeller Neigung zu Blutungen rasch letal: Der Typhus gravissimus ist eine Aleukia haemorrhagica.

II. Die Beziehungen der Hypoleukie zu den lokalen und allgemeinen Krankheitserscheinungen beim Typhus.

Die Zeit liegt noch nicht weit zurück, in der man über die Bedeutung der neutrophilen Leukozyten für die Bekämpfung der Infektionen lebhaft stritt. Der rückhaltlos bejahenden Lehre Metschnikoffs setzte man den Zweifel entgegen, ob nicht die Leukozyten lediglich abgestorbene Elemente umschließen, nur Totengräberarbeit verrichten. Dieser Standpunkt ist heute verlassen. Vielfache Studien haben ergeben, daß die Leukozyten auch lebende Krankheitserreger aufnehmen, um so leichter, je weniger virulent diese sind, daß aber bei Gegenwart hochwertiger bakteriotroper Immunsensibilisatoren auch stark virulente Erreger der Phagozytose unterliegen. Gewiß ist die Phagozytose nicht ohne weiteres mit der Vernichtung des inkorporierten Bakteriums gleichbedeutend; es opfern sich jedesmal, auch bei siegreichem Ausgange des Kampfes, eine große Anzahl von Leukozyten für den Makroorganismus. Aber daß in diesem Kampfe die Blutleukozyten und im eigentlichen Sinne der immer wieder neue Reserven entsendende leuko-

blastische Knochenapparat eine der mächtigsten Abwehrmaßnahmen des Organismus darstellen, ist kaum zu bezweifeln. Das Studium der Aleukien, also jener Zustände, in denen die Tätigkeit des leukopoëtischen Gewebes lahmgelegt oder ganz ausgeschaltet ist, liefert dafür geradezu klassische Belege.

Wenn die Granulozyten und Plättchen aus dem Blute schwinden und auch durch leukotaktische Reize nicht mehr ins Blut gelockt werden können, entwickeln sich gesetzmäßig zwei Reihen von klinischen Erscheinungen: eine hämorrhagische Diathese und tiefgreifende nekrotisierende Prozesse mit anschließender septischer Allgemeininfektion.

Auf die hämorrhagische Purpura — die Folge der Verarmung an Plättchen — gehe ich in diesem Zusammenhange nicht näher ein. Die nekrotisierenden Affektionen aber müssen unsere Aufmerksamkeit fesseln. Wenn wir die Krankengeschichten der Fälle von aplastischer Anämie, chronischer Benzolintoxikation, akuter Leukämie und Kala-Azar durchgehen, so werden wir finden, daß bald eine Stomatitis ulcerosa, eine Periostitis des Kiefers, eine nekrotisierende Angina, bald ein Dekubitus, Skrotalgangrän, Ulzera an den Labien, bald pneumonische Infiltrationen, Lungengangrän, bald Darmwandulzerationen am Krankenbette oder auf dem Sektionstische sich finden. Unter 46 Fällen von Kala-Azar hat Rogers nicht weniger als 19mal jene furchtbare Zerstörung der Weichteile der Wange und der Lippen beobachtet, die man als Noma oder Canerum oris bezeichnet, hauptsächlich bei Kindern, bei denen man noch nicht einmal 100 neutrophile Zellen im Kubikmillimeter zählte. Nächstdem waren Pneumonien die hauptsächlichste Todesursache, bei welchen die Zahl der Leukozyten nicht über 3000—6000 stieg.

Diese Beobachtungen zeigen, daß in einem Organismus, dem die polynukleären Leukozyten fehlen, eine bakterielle Infektion nicht mehr lokalisiert und auf einen Herd beschränkt werden kann. Kein Wall verhütet dann das Weiterschreiten des Infektes durch sämtliche Schichten des Gewebes in Tiefe und Breite. Überall beginnen sich die Bakterien, die sonst als harmlose Epiphyten auf Haut und Schleimhäuten saßen, zu regen und dringen ins Gewebe vor, tiefgreifende Gewebszerstörungen setzend, wo sonst höchstens ein kleiner Eiterherd sich bildete. Auch dem Eindringen der Bakterien in die Blutbahn ist Tür und Tor geöffnet: hohes Fieber, schwere Intoxikation und Bakteriämie gesellen sich zu dem lokalen Prozeß und führen meist rasch das Ende herbei. Will man dies als Sepsis bezeichnen, so muß man sich darüber im klaren sein, daß lediglich das klinische Bild und der bakteriologische Blutbefund diesem Begriffe entsprechen; die Genese ist eine ganz andere als bei der gewöhnlichen Form der septischen Infektion. Bei dieser handelt es sich doch darum, daß ein besonders virulenter Erreger in einen Organismus eindringt, welcher alle Kräfte zur Gegenwehr anstrengt. Große Mengen von Leukozyten werden ins Blut geworfen, darunter reichlich die sonst dem peripherischen Blute fremden Jugendformen mit unsegmentiertem Kernstab, schließlich selbst typische Myelozyten. Auch wenn bei schwerster Infektion infolge des starken Zellunterganges die Gesamtzahl der Blutleukozyten sich scheinbar nicht erhöht oder gar abnimmt, immer wird die beschriebene qualitative Veränderung des Blutbildes, die wir nach dem Vorgange von Arneth als Linksverschiebung bezeichnen, auf die angestrenzte Tätigkeit des Knochenmarkes hinweisen. Hier wäre also die Infektion die Ursache der Leukopenie, bei der Aleukie ist die Leukopenie die Ursache der Sepsis.

Die Nutzenanwendung dieser Darlegung auf den typhösen Prozeß ist leicht zu machen. Wir sehen beim Typhus die gleichen nekrotisierenden Vorgänge, teils durch den Typhusbazillus selbst, teils durch eine Mischinfektion verursacht. Der Typhusbazillus macht die Nekrose der Darmwand, das typische Darmulkus, dessen verschorfte Ränder ohne jede leukozytäre Demarkation in das noch erhaltene großzellige Gewebe übergehen, in dessen Grunde die Muscularis bloßgelegt ist; kein Wunder, daß der Prozeß auch auf die Gefäßwände übergreift oder sich durch Submukosa und glatte Muskulatur bis auf den serösen Ueberzug fortpflanzt. Der Bazillus macht nach E. Fränkel

¹⁾ Zentralbl. f. die allgem. Path. u. path. Anatomie 1907 Nr. 15.

die umschriebene Hautpapillenerstörung, die wir Roseola typhosa nennen, er macht nach dem gleichen Autor stets mikroskopische Nekrosen im Knochenmark, denen jeder leukozytäre Wall fehlt. Auch hier kann infolgedessen der Prozeß große Ausdehnung gewinnen, auf den Knochen selbst weiterschreiten und als Spondylitis oder Rippenkaries in die Erscheinung treten.

Durch Kokkeninvasionen erklären sich die beim Typhus kaum fehlenden leichten Entzündungen der Mundhöhle und im Bronchialbaum; die flachen Geschwüre an Mund, Lippen und Kehlkopf, die aber bei schwerer Form der Erkrankung, wie sonst bei Aleukien zur skorbutoiden Stomatitis, zur nekrotisierenden Kieferperiostitis und Kehlkopferichondritis, selbst bis zur Noma führen können.

Von Leukozyten kaum behelligt, wachsen die Bazillen in den Lymphfollikeln und längs der Lymphstraßen des Abdomens zu Kolonien aus, die im gefärbten Präparat schon bei schwacher Vergrößerung auffallen. Da ist keine lebendige Mauer, die dem Bazillus den Zugang zu den Gefäßen und zur Verbreitung durch die Zirkulation wehrt, die die aus den zerfallenden Bazillenleibern stammenden Substanzen auf sich lenkt und so den Gesamtorganismus vor der Giftdurchtränkung bewahrt, deren klinische Erscheinungsform der Status typhosus ist. Wäre man schon früher über die Aleukien als Ursache septischer Zustände und über die Zugehörigkeit des Typhus zu diesem Syndrom ins klare gekommen, man hätte die dauernde Anwesenheit der Bazillen im Blute noch vor der Schottmüllerschen Entdeckung vorhersagen können.

Der Typhus unterscheidet sich von den übrigen Aleukien lediglich dadurch, daß dort die Art des Bakteriums, welches den lokalen nekrotisierenden Prozeß und die anschließende Sepsis hervorruft, gewissermaßen dem Zufall überlassen ist, während der Typhusbazillus, nachdem er zunächst als Erreger der leuko-myelotoxischen Milz- und Drüsenhyperplasie im Organismus Fuß gefaßt hat, sich dadurch selbst den Boden zur Erregung von Nekrose und Sepsis schafft: es ist ein geradezu raffiniertes Spiel, wie der an sich vielleicht wenig gefährliche Feind sich einer Einrichtung des Organismus selbst, eben die Milz-Knochenmarkkorrelation, nutzbar macht, um diesen zu meistern.

In den entwickelten Gedankengängen ist bereits implicite auch der Kern einer Typhustherapie enthalten. Es wird darauf ankommen, diejenigen leukozytären Verhältnisse herzustellen, die man sonst bei Infektionskrankheiten anzutreffen gewohnt ist. Wenn man überhaupt den neutrophilen Leukozyten und dem leukopoëtischen System als Bildungsstätte dieser Zellen und Produzenten gelöster Immunstoffe eine Rolle im Kampfe gegen die pathogenen Bakterien zuerkennt, wird man versuchen müssen, mit allen zu Gebote stehenden Mitteln die splenogene Hemmung der Knochenmarkstätigkeit zu durchbrechen. Die kräftigsten Leukozytotika werden gerade genug sein; denn wir sahen ja schon, daß bei voll entwickelter Krankheit Komplikationen, die sonst stets mit Leukozytose verlaufen, z. B. eine Pneumonie, ohne jede Einwirkung auf das Blutbild bleiben kann. Andererseits finden sich gerade im Gefolge pyogener Prozesse, die sich zum Typhus gesellen, Leukozytenvermehrungen, und jedes Ansteigen der neutrophilen Zellen während des Typhus muß an die Entwicklung eitriger Entzündungen denken lassen. Ganz zweifellos hängt dieses wechselnde Verhalten zum guten Teil von dem Grade der Knochenmarkschädigung ab, und in der Reaktion auf den leukotaktischen Reiz spiegelt sich die Schwere des typhösen Prozesses. Wir werden also mit Hilfe der Leukozytotika eine Art Prognostik treiben können. Sicherlich wird bei der schwersten Form des Typhus, bei der Aleukia haemorrhagica typhosa auch der kräftigste dieser Reize keine neutrophile Zelle mehr ins Blut zaubern können; aber im allgemeinen wird man beim Typhus auf eine Reaktionsfähigkeit des Knochenmarks hoffen dürfen; zeigt ja doch der spontane Verlauf, daß das Mark sich allmählich wieder erholt, daß also ungeschädigte Zellkomplexe vorhanden sein müssen.

Als Leukozytose anregende Stoffe kommen die Nukleinsäure, die kolloidalen Metalle, vor allem aber die Bakterienproteine in Form abgetöteter Bakterien, also als Vakzine, in Betracht. Dasjenige Vakzin wird das empfehlenswerteste sein, welches den

leukoblastischen Apparat am stärksten anreizt, und so wäre es möglich, daß ein Staphylokokken- oder Gonokokkenvakzin wirksamer ist als ein Typhusimpfstoff, der nach ausgebrochener Krankheit unserer Meinung nach im wesentlichen auch nur unspezifisch als Anreger des leukopoëtischen Gewebes wirkt. Die Anwendung dieser Stoffe hätte aber systematisch zu geschehen, der Typhus soll ja dauernd mit Leukozytose oder wenigstens normalen Leukozytenwerten verlaufen. Man wird also die Einverleibung der Bakterienstoffe, soweit das ohne Schädigung des Organismus geschehen kann, wiederholen müssen, falls die einmalige intravenöse oder intramuskuläre Injektion den Krankheitsprozeß nicht kupt.

Ueber die Aussichten einer derartigen Behandlung eines Abdominaltyphus wird nur die Erfahrung am Krankenbette entscheiden können; daß aber hier vielleicht ein richtiger Weg sich zeigt, könnte man nach den Mitteilungen von Rogers über die Kala-Azar annehmen. Er fand, daß bei dieser in der Mehrzahl der Fälle tödlich verlaufenden Krankheit eine Wendung zum Besseren dann eintrat, wenn eine für gewöhnlich fatale Komplikation septischer Art oder eine Pneumonie imstande war, eine ausgesprochene Vermehrung der neutrophilen Zellen hervorzurufen. Er glaubt auch von der Behandlung mit Staphylokokkenvakzin gelegentlich den so seltenen Ausgang in Genesung beobachtet zu haben.

Rohonyi¹⁾ berichtete kürzlich, daß in der Mehrzahl der von ihm erfolgreich mit Typhusbazillenvakzin behandelten Typhusfälle die vorher bestehende Leukopenie im Anschluß an die Injektion normalen Leukozytenwerten Platz machte.