Aus dem Bakteriologischen Laboratorium Nr. 12
der k. u. k. Salubritätskommission des II. Armeekommandos.

Die abnormen Serumreaktionen bei Fleckfieber.

Von Priv.-Doz. Dr. L. Dienes, Oberarzt d. R.
(Assistent des Hygienischen Instituts in Budapest).

Ich habe früher erwähnt¹⁾, daß in dem Blutserum von Fleckfieberkranken, das ich zwecks Gewinnung von Kontrollmaterial untersucht habe, sehr oft Agglutination mit Dysenteriebakterien nachweisbar war. Die Mehrzahl der Agglutinationen war Shiga-Kruse-Agglutination. Während bei 350 nicht Dysenterie- und nicht Fleckfieberkontrollfällen die Agglutination 1 : 50 in 7%, 1 : 100 in 1,7% und in einem Falle (0,33%) über 1 : 100 vorhanden war (zur Erklärung der positiven Fälle muß auf die erwähnte Arbeit hingewiesen werden), war unter 51 Fleckfieberfällen in 15% 1 : 50, in 15% 1 : 100 und in 9% (5 Fälle) eine Agglutination 1 : 200 und darüber vorhanden. Eine war 1 : 400 und eine sogar 1 : 3200. Diesen Beobachtungen, die man den bei Fleckfieberkranken oftmals beobachteten Typhus- und Paratyphus B-Agglutinationen für ähnlich halten muß, verleiht ein besonderes Interesse die Tatsache, daß sie bei gleichbleibendem Krankenmaterial von einem gewissen Zeitpunkt an verschwinden. Die angeführten Daten stammen vom Dezember 1916 und Januar 1917. In einigen Fällen, die Anfang Februar vorgekommen sind, fanden wir mehrere Reaktionen (5) bis zu 1 : 50. Von den vom 15. Februar bis Anfang April erkrankten 31 Fällen zeigten nur 2 eine Reaktion 1 : 50 (6%) und eine bis 1 : 100 (3%) hingegen blieben 28 (91%) negativ.

Der naheliegendste Grund für das Verschwinden der Reaktion wäre, daß die Zusammensetzung des Krankenmaterials sich verändert hat. Es ist bekannt, wie verschieden häufig man die Typhusagglutination bei verschiedenen Fleckfieberepidemien findet. Doch können wir diese Ursache mit großer Wahrscheinlichkeit ausschließen. Die überwiegend aus Zivilkreisen stammenden Kranken waren während der ganzen Beobachtungszeit aus derselben galizischen Kleinstadt und nächstliegenden Dörfern, jüdische und ruthenische Namen sind in beiden Perioden gemischt. Die einzelnen Ortschaften, soweit die geringe Zahl der Fälle einen Schluß zuläßt, zeigen dasselbe Bild wie das ganze Material. Die nicht von diesen Städtchen stammenden untersuchten Patienten (größtenteils Soldaten) zeigen in den ersten zwei Monaten auch oft positive Serumreaktion, und später bleibt auch bei diesen die Reaktion aus (die im Dezember erkrankten 3 Soldaten, alle 1 : 100 oder über 1 : 100, 3 im Januar keine, 8 später erkrankten auch keine). Die Kranken sind in beiden Zeitabschnitten ungefähr im selben Krankheitsstadium zur Untersuchung gekommen, was durch das Verhalten der Weil-Felixschen Reaktion bestätigt wird (übrigens zum Teil mehrmals untersucht).

Es wäre kaum möglich, es der zufälligen Auswahl der Kranken zuzuschreiben, daß in den Monaten Februar, März statt 8 Fällen, wie nach den Daten der vorgehenden Periode zu erwarten wäre, nur 1 Fall eine Agglutination 1 : 100 zeigt und keine Reaktion über 1 : 100 vorkam. Es ist dies um so weniger wahrscheinlich, weil die auch in der ersten Periode seltene (4 Fälle 7%) höhere Flexner- und Y-Agglutination auch später unverändert vorkommt (2 Fälle bei 31 Kranken 6%), wie auch die Frequenz der Dysenteriefälle, die durch die giftarmen Typen bedingt waren, viel weniger und später abgenommen hat als die der Shiga-Kruse-Fälle. Jedenfalls ist es nicht vollkommen gerechtfertigt, das größtenteils von Zivilpersonen bestehende Fleckfieber-Krankenmaterial mit dem größtenteils aus Soldaten zusammengesetzten Kontrollmaterial zu vergleichen. Jedoch geben die, wenn auch nicht so zahlreichen, Fälle von Militärpersonen dasselbe Bild wie das ganze Material und dienen in gewissem Maße als Bestätigung dafür, daß der Vergleich berechtigt ist. Wir wollen jedenfalls darauf hinweisen, daß bei den jetzigen Verhältnissen in einem militärischen Spital, wo Kranke von verschiedenen Orten kommen und die Kranken nach Abstammungsort stark wechseln, man leicht zu Trugschlüssen verleitet werden kann, und wir können unseren Beobachtungen nicht dieselbe Beweiskraft zuschreiben, wie das bei den gewöhnlichen Verhältnissen möglich wäre.

¹⁾ Feldärztl. Bl. der k. u. k. 2. Armee Nr. 22—23 S. 917.

In den Monaten August–Oktober waren in den Ortschaften, von welchen unsere Fleckfieberkranken stammen, Dysenteriefälle überall vorhanden, wenn auch die Epidemie keine schwere, so doch eine ziemlich ausgebreitete war. Im November und in der ersten Hälfte vom Dezember, wie ich aus meinen Laboratoriumsprotokollen entnehmen kann, kommen noch Erkrankungen vor. Einzelne Fälle auch später. Die Epidemie war in $\frac{1}{2}$ der Fälle durch den Typus Shiga-Kruse und zu $\frac{1}{2}$ durch die giftarmen Typen bedingt, die späteren Fälle waren auch gemischt.

Das Blutserum von Fleckfieberkranken, die aus einer mit Shiga-Kruse-Ruhr versuchten Gegend stammen, zeigt Shiga-Kruse-Agglutination, und die Agglutination bleibt in den später folgenden Monaten aus. Diese Beobachtung ist mit der allgemein angenommenen und bei Geimpften sicher richtigen Erklärung der abnormen Serumreaktionen, die bei Fleckfieber auftreten¹⁾, d. h. die Reaktionen von einer früher überstandenen Krankheit oder Impfung her, nicht vereinbar. Die Reaktionen sollten dann zwei Monate später ebenso wie früher auftreten. Wenn wir die Reaktion nicht als etwas rein Zufälliges betrachten wollen, schon wegen ihrer Beziehung zur Epidemie oder Impfung, ist diese Betrachtungsweise unmöglich, können wir uns der Annahme nicht verschließen, daß in unseren Fällen die Reaktion von der direkten Einwirkung der im fleckfieberkranken Organismus vorhandenen Kruse-Bakterien herrührt. Bestätigt wird diese Auffassungsweise noch dadurch, daß die Kranken mit positiver Reaktion sich an eine überstandene Dysenterie nicht erinnern. In der vorhergehenden Epidemie waren sie sicher nicht krank, und eben die wenigen Fälle, die eine überstandene Dysenterie zugegeben haben, zeigten keine Reaktion. Ähnliche Erklärung gibt Dennemark²⁾ für positive Typhus-Serumreaktionen, die er bei Infektionen ausgesetzt und in der nächsten Umgebung von Typhuskranken findet. Die Zahl der positiven Reaktionen ist auch, wahrscheinlich zufälligerweise, den unseren ähnlich (27%, 28%). Er schließt aus seiner Beobachtung, wie auch wir, auf die große Verbreitung der Typhusbakterien ohne Krankheitserscheinungen.

Wir halten es für der Mühe wert, unsere Beobachtungen und die vorangehenden Erörterungen wegen zweier Schlüsse, die daraus folgen, mitzuteilen. Wenn unsere Erklärung zutrifft, so folgt, daß im Zeitpunkt einer Epidemie die spezifischen Keime in viel größerem Maße verbreitet sind, wie auch die Zahl der Bazillenträger zeigt. Nach der Zahl der Kruse-Agglutinationen bei Fleckfieberkranken, deren größter Teil bekanntlich nicht aus der nächsten Umgebung von Ruhrkranken stammt, steigt die Zahl derer, die den Keim in sich beherbergen, bis 25% der Bevölkerung.

Die andere Schlußfolgerung aus unserer Annahme ist, daß während einer Fleckfiebererkrankung die Krankheit sicher nicht verursachende Keime sehr hochgehende Serumagglutination auszulösen vermögen (Shiga-Kruse 1 : 3200, Flexner in 2 Fällen 1 : 1600), die auch nach einer Dysenterieerkrankung selten sind. Dies wäre in weitgehender Analogie mit der Weil-Felixschen Reaktion, die auch mit größter Wahrscheinlichkeit von der direkten Einwirkung der Bakterien herrührt, bei welcher man auch die Pathogenität des Keimes bis jetzt nicht nachweisen konnte und bei der die Keime auch verhältnismäßig selten nachweisbar sind. Der fleckfieberkranken Organismus reagiert aus uns unbekannter Ursache auf die Anwesenheit einiger Bakterienarten mit sehr starker Agglutininbildung, und die Weil-Felixsche Reaktion wäre ein Einzelfall von dieser allgemeinen Eigenschaft. Diese Erklärung der Reaktion war schon von mehreren Seiten aufgeworfen (z. B. Paneth³⁾), und die abnormen Serumreaktionen geben vielleicht die Möglichkeit, das durch Analogie zu bestärken. Wahrscheinlich fällt unter dieselbe Beurteilung auch das Bakterium von Baehr-Ploetz, welches oft in das Blut übergeht und sehr oft spezifische Agglutinine auslöst, wenn man bei diesem Keim die Spezifität der Serumreaktion aufrechterhalten kann.

Die Erfahrungen bei der Typhus-Serumreaktion bei Fleckfieberkranken zeigen keinen Gegensatz zu der entwickelten Auffassung. Neben der Reaktion, die auf eine vorangehende Impfung zurückzuführen ist, wurden vielmals Reaktionen bei nicht geimpften Zivilpersonen beobachtet. Weil hat diese Reaktion auf eine früher überstandene Krankheit zurückgeführt. Es ist sehr wohl möglich, daß 20–30% der Bevölkerung in einigen Teilen Galiziens Typhus überstanden haben. Vor 50 Jahren war noch in mehreren Großstädten die Typhusmortalität jährlich über 20‰, der eine 1–2%ige Erkrankungszahl entspricht. Befriedigender klingt, daß bei der Mehrzahl der Kranken die Reaktion 10–20 Jahre nach der Erkrankung zurückkehren sollte, und es bietet der Auffassung nach meiner Ansicht die größte Schwierigkeit, daß in einigen Gegenden keine Typhusreaktionen zu finden waren; z. B. Paneth findet keine Reaktionen, Gergely⁴⁾ bei seinen Kranken

von To. nur in 5,6%. Es ist kaum anzunehmen, daß während Jahrzehnten (es ist ein so großer Zeitraum nötig, daß 30% der Bevölkerung Typhus durchmachen) diese Ortschaften von Typhus verschont geblieben waren, da in ihrer Umgebung Typhus auch in dem Zeitpunkt der Untersuchung vorkam. Gergely erwähnt ausdrücklich, daß während der Periode der Untersuchungen Typhusfälle in To. nicht vorgekommen sind, er im Gegensatz zu einem anderen Ort, wo Typhuserkrankungen gleichzeitig waren, jedoch unter 25 Kranken bei 7 eine positive Typhus-Serumreaktion gefunden hat. Soweit ich weiß, waren in den Ortschaften, wo Prof. Weil seine Untersuchungen durchgeführt hat, unter der Zivilbevölkerung Typhusfälle vorgekommen. Nach diesen Daten scheint nicht ausgeschlossen, daß neben den Reaktionen, die nach Impfung oder nach überstandener Krankheit vorkommen, ein Teil der Typhus-Serumreaktion mit der bestehenden oder vor kurzer Zeit abgeklungenen Epidemie in Verbindung steht.

Der Nachweis der Keime im Stuhl ist uns in einigen Fällen, wo wir geeignetes Material zur Untersuchung bekommen haben, trotz mehrmaliger Untersuchung nicht gelungen. — Bei fäkalen und meist harten Stühlen beweist dies die Abwesenheit der Bakterien nicht. Auf andere Weise ist es gelungen, unserer Auffassung gewisse experimentelle Stützen zu geben. Wir haben bei einer Reihe (17) von Fleckfieberkranken untersucht, ob während der Krankheit nicht Agglutinine gegen den eigenen Darmsaprophyten auftreten. Wir haben 10–20 möglichst verschiedenartige Darmsaprophyten in die Untersuchung einbezogen. Bei 16 Patienten hat die Untersuchung negative Ergebnisse ergeben. Bei einem haben wir 7 unter 10 ausgezüchteten Kolistämmen eine sehr hohe und langsam abklingende Serumreaktion gefunden. Die betreffenden Kolistämme haben mit normalem Serum oder Sera anderer Fleckfieberkranken entweder nicht oder im wesentlich geringeren Grade reagiert und waren nach 14 Tagen nicht mehr in dem Stuhl nachweisbar.

Die folgende Tabelle enthält das Verhalten der Agglutination mit den eigenen Sera sowie mit einigen Fleckfiebersera.

T. E., krank vom 19. II. bis 5. III.

Koli-Stämme von Stuhl 4. III.	Eigene Blutsera vom 3. III. X ₁₀ 1 : 800 +	Blut 11. III.	Blut 21. III. X ₁₀ 1 : 400 +	Blut 31. III. X ₁₀ —
Nr. 1	1 : 3200 +	1 : 1600 +	1 : 800 +	1 : 400 +
" 2	1 : 3200 +	—	1 : 800 +	—
" 3	1 : 3200 +	1 : 1600 +	—	—
" 4	1 : 1800 +	—	1 : 800 +	—
" 5	1 : 3200 +	1 : 1600 +	1 : 800 +	1 : 400 +
" 6	1 : 3200 +	—	—	—
" 7	1 : 50 +	1 : 50 + inkompl.	1 : 50 +	1 : 50 neg.
" 8	1 : 50 +	1 : 200 +	—	—
" 9	1 : 50 +	1 : 200 +	—	—
" 10	1 : 50 +	1 : 200 +	1 : 50 +	1 : 50 neg.

Fleckfiebersera:

Nr. 1 Aggl. m. X ₁₀ 1 : 3200 +	Koli-Stamm Nr. 1 1 : 200 —	Koli-Stamm Nr. 8 1 : 200 —
" 2 " " " 1 : 400 +	" " " 1 : 50 +	" " " 8 1 : 50 +
" 3 " " " 1 : 1600 +	" " " 1 : 50 +	" " " 8 1 : 200 +
" 4 " " " 1 : 400 +	" " " 1 : 400 +	" " " 8 1 : 400 +

Die Stämme 1 und 8 haben mit 2 nicht Fleckfiebersera bis 1 : 400 reagiert, mit 12 anderen Sera entweder nicht oder bis 1 : 100 in komplett. Die mit dem eigenen Serum nicht reagierenden Stämme haben auch mit den untersuchten normal und Fleckfiebersera nicht reagiert. Die Reaktion mit dem Fleckfieberserum 4 fällt sicher unter denselben Gesichtspunkt wie die zwei Reaktionen mit Normalsera. — Bei Dysenteriekranken habe ich ähnliche Untersuchungen bei ungefähr 30 Patienten durchgeführt, ohne das Auftreten der Agglutinine mit Saprophyten beobachten zu können.

Ein positiver Fall genügt nicht, um zu entscheiden, daß die Darmsaprophyten manchmal bei Fleckfieberkranken Agglutinine auslösen. Die Agglutinine könnten in diesem Falle eventuell von anderem Ursprung sein, doch trägt auch ein Fall zur Wahrscheinlichkeit der im vorigen entwickelten Auffassung bei. Die dem Parasitismus angepaßten pathogenen Keime dringen wahrscheinlich viel leichter in den Organismus ein als die Saprophyten, ebenso einige dazu besonders geeignete Keime (Weil-Felix). Dadurch wäre verständlich, warum die sehr spärlich vorhandenen pathogenen Keime (und die andere erwähnte Art) so oft Agglutinine auslösen und die Saprophyten verhältnismäßig selten. Vielleicht ist vielmals der Nachweis von durch Saprophyten ausgelösten Agglutininen wegen der individuellen Verschiedenheit des Rezeptorenapparates unmöglich.

Der Grund, auf dem unsere ziemlich weitgehenden Schlußfolgerungen aufgebaut sind (d. h., daß im Februar–April bei Fleckfieberkranken statt der erwarteten 8 Kruse-Agglutinationen nur 1 beobachtet werden konnte), ist nicht vollkommen fest. Wir wissen nicht, ob wir geeignetes Material haben werden, um diese Schlußfolgerungen weiter zu bestärken. Die Schlußfolgerungen scheinen jedoch so interessant zu sein, daß wir glauben, auch in der jetzigen hypothetischen

¹⁾ Weil, W. kl. W. 1916 Nr. 31. — ²⁾ Zbl. f. Bakt. (Orig.) 54 S. 374. — ³⁾ Arch. f. Hyg. 86. — ⁴⁾ Feldärztl. Bl. der k. u. k. 2. Armee Nr. 24 S. 917.

Form auf den Zusammenhang zwischen abnormen Serumreaktionen bei Fleckfieberkranken und bestehenden Epidemien die Aufmerksamkeit lenken zu können.