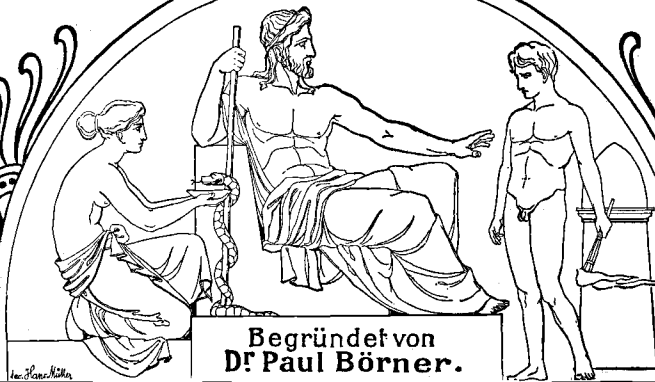


# DEUTSCHE MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT

Redakteur: Prof. Dr. J. SCHWALBE  
BERLIN, W. am Karlsbad 5.



Begründet von  
Dr. Paul Börner.

Verlag: GEORG THIEME  
LEIPZIG, Rabensteinplatz 2.

No. 33.

Donnerstag, den 11. August 1904.

30. Jahrgang.

Aus der hygienisch-chemischen Untersuchungsstation des  
VI. Armeekorps.

## Zur Typhusdiagnose.

Von Stabsarzt Dr. Kurt Walter in Breslau.

Die serodiagnostischen Methoden der Typhusfeststellung (Gruber-Widalsche Reaktion) waren bislang eine Domäne größeren klinischen Betriebes und hygienischer, bezw. bakteriologischer Institute, weil ihre Ausführung verschiedenes voraussetzt, worüber der einzelne praktische Arzt, auch der Militärarzt, in der Regel nicht verfügt; ich rechne hierzu, abgesehen von der schließlich bald zu erlernenden speziellen Technik: allgemeine bakteriologische Kenntnisse und praktische Erfahrung, entsprechende Einrichtungen und viel Zeit. Der Praktiker mußte daher entweder auf die Verwertung des Agglutinationsphänomens für seine Tätigkeit verzichten, oder er war gezwungen, den umständlichen, eventuell kostspieligen Weg einer Uebersendung von Material an eine Untersuchungsanstalt einzuschlagen. Bei dieser Sachlage war es mit Freuden zu begrüßen, daß Ficker<sup>1)</sup> Ende vorigen Jahres eine Agglutinationsprobe für Typhus vorschlug, deren Vorzüge folgendermaßen zu charakterisieren sind: Sie ist 1. ohne lebende Typhuskultur, 2. ohne Brutschrank, 3. ohne Mikroskop auszuführen. Sein hierzu verwandtes „Diagnosticum“ stellt, soweit ich habe feststellen können, eine Aufschwemmung von abgetöteten und anscheinend zerriebenen Typhusbazillen mit zirka 10 % Glycerin und etwas Karbolsäurezusatz dar.

Neu war ja die Idee, abgetötete Typhuskulturen zu verwenden, nicht. Schon Widal hat ihre Agglutinabilität festgestellt. Auch Pröschner<sup>2)</sup> in neuerer Zeit Lion<sup>3)</sup> und Rolly<sup>4)</sup> haben erfolgreich damit gearbeitet. Doch ist bei allen diesen Verfahren der Brutschrank weniger entbehrlich als bei dem von Ficker inaugurierten.

Da übrigens bereits in mehreren Veröffentlichungen die Brauchbarkeit des Fickerschen Diagnosticums festgestellt ist, könnte es als überflüssig erscheinen, in dieser Angelegenheit nochmals das Wort zu ergreifen. Wenn ich trotzdem meine bisherigen Erfahrungen jetzt noch bekannt gebe, so verfolge ich dabei die Absicht, noch eindringlicher, als das in der mir zugänglichen Literatur geschehen ist, die Verwendung des Diagnosticums in der allgemeinen ärztlichen und besonders in der militärärztlichen Praxis zu empfehlen, und zwar letzteres nicht nur für Friedensverhältnisse in jeder einzelnen Garnison, sondern auch im Felde. Gerade hier, wo es aus äußeren Gründen häufig schwierig sein dürfte, spezialistische sachverständige Mitwirkung herbeizuschaffen oder zu erreichen, scheint es vor allem hygienisch wertvoll, im Besitze eines von jedem einzelnen anzuwendenden Verfahrens zu sein, welches zwar eine Frühdiagnose nur selten gestattet, immer-

hin aber ein Mittel mehr ist, in dem viel verschlungenen Gewirr des wechselreichen Symptomenbildes die führende Linie herauszufinden.

Diese Beurteilung gründet sich auf mehrere Voraussetzungen:

1. auf den allgemeinen Wert der serodiagnostischen Methoden überhaupt;
2. auf die Gleichheit der Leistungen des Typhusdiagnosticums und der anderen Formen der Bazillenverwendung;
3. auf die bequeme, von jedem Arzt auszuführende Versuchsanstellung und die sichere und leichte Beurteilung des Ergebnisses.

ad 1. Der diagnostische Wert des Agglutinationsphänomens wird, wie zahlreiche Arbeiten (von Stern,<sup>1)</sup> Hünemann,<sup>2)</sup> Sion und Negel,<sup>3)</sup> Breuer und Kayser,<sup>4)</sup> Jürgens,<sup>5)</sup> Korte<sup>6)</sup> u. a.) erwiesen haben, erheblich eingeschränkt dadurch, daß a) nicht jedes Typhusserum jeden Typhusbazillenstamm agglutiniert<sup>7)</sup> 8), b) Agglutination von Typhusbazillen auch auftreten kann, wenn es sich α) nicht um Typhus, sondern Infektion mit nahestehenden Krankheitserregern (Paratyphus, Typhoidbazillen etc.) handelt,<sup>10)</sup> β) wenn irgend welche anderen Erkrankungen vorliegen.<sup>11)</sup>

Aber so geeignet diese Erfahrungen sind, vor einer rein schematischen Anwendung des Gruber-Widalschen Versuchs und ebensolcher Beurteilung seiner Ergebnisse zu warnen — wie das besonders Stern tut — so hoch sie ferner wissenschaftlich als Wegweiser zu neuer Erkenntnis gewertet werden mögen, so gering darf man ihre praktische Bedeutung einschätzen. Denn wie liegen die Verhältnisse in Wirklichkeit?

Fall a: Tritt bei einem klinisch mehr oder minder ausgesprochenen Typhus mal keine Agglutination der Typhusbazillen ein, so werden dadurch Therapie und Prophylaxe kaum irgendwie beeinflusst werden. Denn negative Agglutination spricht nicht gegen Typhus. In solchen seltenen Fällen bleibt, falls überhaupt Zweifel an der Diagnose bestehen, immer noch übrig, entweder den Versuch nach einiger Zeit zu wiederholen oder Blut zur genaueren serodiagnostischen und eventuell bakteriologischen Untersuchung an eine geeignete Stelle zu senden. Rolly<sup>12)</sup> hat kürzlich ein Verfahren angegeben, welches die Uebersendung von größeren Mengen Blut, wie sie hierfür erforderlich sind, ohne Gerinnung und ohne Bakterienabtötung ermöglichen soll. Ein von mir damit angestellter Versuch — mit Blut eines Pneumoniekranken — ist allerdings negativ ausgefallen, insofern als die Gerinnung doch eintrat. Doch bleibt das Verfahren weiter zu prüfen.

1) Ueber ein Typhusdiagnosticum. Berl. klin. Wochenschr. 1903, No. 45 — 2) Zur Anstellung der Widalreaktion, Zentralbl. f. Bakteriologie, Bd. 31. — 3) Die Methoden zur Ausführung der Gruber-Widalschen Reaktion. Münch. med. Wochenschr. 1904, No. 21. — 4) Zur Diagnose des Typhus abdominalis. Münch. med. Wochenschr. 1904, No. 24.

1) Ueber den Wert der Agglutination für die Diagnose des Abdominaltyphus. Berl. klin. Wochenschr. 1903, No. 30. — 2) Bakteriologische Befunde bei einer Typhusepidemie. Zeitschrift f. Hygiene u. Infekt. Bd. 40. — 3) Ueber eine typhusähnliche Hausepidemie hydricen Ursprungs. Zentralbl. f. Bakteriologie, Bd. 32. — 4) Ueber die Verwendbarkeit des Agglutinationsphänomens zur klinischen Diagnose etc. Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt. Bd. 43, 5) 6) Ibidem. — 7) Stern, l. c. — 8) Klinger, Zentralbl. f. Bakteriologie, 1902. — 9) Müller, Münch. med. Wochenschr. 1903. — 10) Litter, 1-6. — 11) Lubowski und Steinberg, Ueber Agglutination von Typhusbazillen bei Proteus- und Staphylokokken-Infektion. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 79. — 12) Münch. med. Wochenschr. 1904, No. 24.

Fall b $\alpha$ : Wenn es sich um eine Infektion mit sogenannten Paratyphusbazillen oder anderen, dem Typhus näher oder entfernter verwandten Krankheitserregern handelt, so wird häufig eine Mitagglutination von Typhusbazillen auftreten. Bestimmt man dann nicht die Agglutinationsgrenze und zieht weiter auch nicht die übrigen in Betracht kommenden Keime zu den Agglutinationsversuchen mit heran, so wird einem allerdings die eigentliche Natur der Krankheit möglicherweise entgehen. Doch scheint mir, ist damit praktisch gar nichts verloren; denn therapeutisch, prognostisch, prophylaktisch ist es völlig einerlei, ob jemand Typhus oder Paratyphus hat. Außerdem ist die Stellung der einzelnen, doch nur in geringen biologischen Eigenschaften voneinander abweichenden Krankheitserreger zueinander keineswegs unverrückbar festgelegt. Die Arbeit von Altschüler<sup>1)</sup>: „Ueber die Beziehungen des Bacillus faecalis alcaligenes zu den Typhusbazillen“ eröffnet hier eigentümliche Perspektiven: In einem typhusverdächtigen Falle mit negativer Typhusbazillen-, aber positiver (1:250) Paratyphusbazillen-Agglutination züchtete Altschüler aus dem Blute Typhusbazillen, postmortal aus der Milz Bacillus faecalis alcaligenes.<sup>2)</sup> Weiter gelang es ihm, durch ein besonderes Züchtungsverfahren Typhusbazillen die Eigenschaften des Bacillus faecalis alcaligenes und umgekehrt zu verleihen. Hiernach dürften manche biologische Differenzen (Gas-, Säure-, Alkalibildung etc.) keineswegs als unwandelbar feste Artcharaktere anzusehen sein. Die aus diesen Tatsachen zwecks Vermeidung oder Einschränkung von Irrtümern zu ziehenden praktischen Konsequenzen sind die, daß man in jedem typhusverdächtigen Fall die Agglutinationsprobe entweder von vornherein außer mit Typhus- auch mit Paratyphusbazillen A und B ansetzt oder letzteres wenigstens dann, wenn die Typhusbazillenagglutination negativ ausgefallen ist. Rolly (l. c.) verwendet in diesem Sinne als Agglutinationsobjekte Bakteriengemische. Ohne hierüber ein Urteil abzugeben, will ich nur bemerken, daß das Prinzip des Fickerschen Diagnosticums sich ohne weiteres mit den letzterwähnten Grundsätzen vertragen würde: es ist ebenso leicht, ein Paratyphusdiagnosticum wie ein Misch-Diagnosticum herzustellen.

Fall b $\beta$  endlich — Agglutination von Typhusbazillen bei irgend welchen anderen Erkrankungen — dürfte praktisch erst recht belanglos sein, weil er einmal selten vorkommt, weil ferner unsere Therapie bisher in den Fällen, die zur Verwechslung führen könnten, keine spezifisch-ätiologische ist, also nichts versäumt wird, und weil schließlich sich kein denkender Arzt durch einen positiven Agglutinationsausfall jemals davon abhalten lassen wird, die etwa erforderliche symptomatische Behandlung nach klinischen Indikationen einzuleiten; somit bliebe als einziger Nachteil für solche Fälle der Umstand, daß Vorbeugungsmaßnahmen umsonst aufgewendet werden könnten.

Ich halte nach allem die Agglutinationserscheinung für ein wertvolles diagnostisches Mittel, welches, richtig und mit Bedacht angewendet, dem Arzte seine Aufgabe am Krankenbett erleichtert, ja in vielen Fällen den Suchenden erst auf den richtigen Weg führen wird. Auf der anderen Seite stimme ich allerdings mit anderen Untersuchern<sup>3) 4)</sup> völlig darin überein, daß der direkte Bazillennachweis durch nichts zu ersetzen ist. Aber die hierauf gegründete ideale Diagnose ist eben für die Praxis gewöhnlich nicht zu schaffen.

ad 2. Die bisherigen Untersucher des Fickerschen Diagnosticums, von denen ich nur Lion,<sup>5)</sup> Gramann<sup>6)</sup> und Rolly<sup>7)</sup> erwähne, stimmen darin überein, daß es ebensoviel leiste wie jede sonstige makroskopische Reaktion; und ebenso wie man auch sonst mittels mikroskopischen Verfahrens in der Regel höhere Agglutinationstitres erhält als bei makroskopischer und Lupenbetrachtung, so übertreffen bei Vergleichsversuchen die mikroskopisch festgestellten Agglutinationstitres die mittels des Fickerschen Verfahrens gewonnenen in der Regel, doch nicht immer.

Auf dem Laboratorium des VI. Armeekorps ist seit November 1903 jeder vorkommende Typhusfall a) nach der Fickerschen Methode, b) auf Agglutination lebender Typhusbazillen, c) in letzter Zeit auch auf Agglutination mit verschiedentlich abgetöteten Typhusbazillen untersucht worden.<sup>8)</sup> Diese letzteren Ver-

suche bleiben, weil noch nicht abgeschlossen, hier unbesprochen.<sup>1)</sup> Nur sei erwähnt, daß ein großer Vorzug dieser abgetöteten Kulturen vor dem Fickerschen Diagnosticum darin zu bestehen scheint, daß ihre Agglutination auch mikroskopisch zu beobachten, also auch für wissenschaftliche Zwecke verwertbar ist.

Meine Versuche betreffen im ganzen 22 Fälle sowie zwei Tierseren (Tavel und Kaninchenserum). In den meisten Fällen sind die Versuche mehrfach angestellt worden.

## 22 Fälle.

	Positive Agglutination 15	Titres		Ficker	Negativ 7.
		mikro- skopischer	makro- skopischer		
Klinische Diagnose	Typhus abdominalis 12 . . .	1:1200	1:1000	1:1000	Lungenentzündung 3.
		1:250	1:150	1:150	
		1:1000	1:800	1:800	Leichte fieberhafte
		—	1:600	1:500	Bronchialkatarrhe 4.
		1:150	—	1:100	
		1:600	—	1:500	
		—	1:800	1:1000	
		1:1100	1:800	1:800	
		—	1:1200	1:1000	
		1:400	1:200	1:250	
Nierenbeckenabszeß 1 . . .		1:1600	—	1:800	
		1:1280	1:640	1:600	
	Quetschung der Wirbelsäule 1	—	1:150	1:150	
		1:700	1:380	1:350	
	Gehirnerschütterung 1 . . .	1:100	1:50	1:50	

Der Fall, der als Nierenabszeß angesehen und dementsprechend behandelt wurde, ist ein kasuistisch sehr interessantes Beispiel für die Mannigfaltigkeit des Typhusbildes. Ich beschränke mich hier nur auf die Bemerkung, daß sich bei der Obduktion neben einem ausgedehnten Typhus ein im unteren Drittel des Ureters eingeklemmter Stein fand. Der positive Agglutinationsausfall war intra vitam das einzige Merkmal für Typhus gewesen.

Der Fall mit „Quetschung der Wirbelsäule“ verlief als leichter Typhus.

Der Fall von Gehirnerschütterung hingegen zeigte keinerlei weitere Typhussymptome. Er entfieberte bald und wurde geheilt. Eine Ursache der Agglutination ist nicht aufgefunden worden.

Im übrigen erbringt die Tabelle den vollgültigen Beweis der Gleichwertigkeit der Fickerschen Methode mit der makroskopischen Agglutinationsprobe; die Versuche mit den Tierseren sind in demselben Sinne ausgefallen.

Die Beurteilung des Fickerschen Diagnosticums wird also nunmehr von dem Standpunkt abhängen, den man in der Frage: „Makroskopische oder mikroskopische Beobachtung der Reaktion?“ einnimmt.

Während Kolle<sup>2)</sup> mit Rücksicht auf manche Fehlerquellen der mikroskopischen Feststellung der Agglutination es für viel sicherer hält, die mit bloßem Auge oder bei schwacher Vergrößerung sichtbare Häufchenbildung hierbei zu benutzen, treten Stern und andere entschieden für die alleinige mikroskopische Agglutinationsbeobachtung ein, in der Ansicht, daß die ihr von Kolle vorgeworfenen Fehler wohl vermeidbar sind. Auch ich habe die Erfahrung gemacht, daß besonders genauere Grenzbestimmungen nur mit dem Mikroskop zu leisten sind, betone aber, daß meines Erachtens für die gewöhnliche praktische Ausführung der Agglutinationsprobe die makroskopische Beobachtung vollauf genügt. Ausnahmen wären nur die wohl sehr seltenen Fälle, in denen nach mündlicher Mitteilung von Dr. Korte nur mikroskopisch, makroskopisch überhaupt nicht Agglutination festgestellt werden kann. Und damit ist dem Fickerschen Diagnosticum seine Stellung angewiesen.

ad 3. Die von Ficker empfohlene Technik stellt keinerlei besondere Anforderungen an die Geschicklichkeit des Untersuchers; aber sie bringt, wie auch schon von anderen Seiten (Gramann zum Beispiel) bemerkt worden ist, einige Unbequemlichkeiten mit sich, die jedoch leicht abzustellen sind.

Vor allem hat die von Ficker empfohlene Art der Blutentnahme ihre Schattenseiten. In dem angegebenen Besteck befindet sich für diesen Zweck ein dolch-, beziehungsweise lanzettartiges Instrument und ein Schröpfkopf zur Entnahme von Blut aus Brust- oder Gefäßhaut. Angenehmer für den Kranken und einfacher für den Arzt arbeitet ein kleiner, federnder Schnepfer, der, auf die Fingerkuppe aufgesetzt, fast schmerzlos eindringt, dabei eine kleine, aber genügend blutende Verletzung setzend. Das tropfende Blut wird in einem Spitzgläschen aufgefangen, dessen Durchmesser aber etwas größer ist als der der im Ficker-

1) Münch. med. Wochenschr. 1904, No. 20. — 2) Ähnlich Jürgens, Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt. 1903, Bd. 43, mit Paratyphus A und B. — 3) Stern, l. c. — 4) Ficker, l. c., u. a. m. — 5) Die Methoden zur Ausführung der Gruber-Widalschen Reaktion. Münchener medizinische Wochenschrift 1904, No. 21. — 6) Zur Serodiagnostik des Typhus abdominalis mittels des Fickerschen Diagnosticums. Deutsche medizinische Wochenschrift 1904, No. 22. — 7) l. c. — 8) Teils von mir, teils von meinem Assistenten Herrn Oberarzt Dr. Nieter, dem ich für seine treue Mitarbeit auch an dieser Stelle bestens danke.

1) Lion, l. c., und Rolly, l. c., berichten ausführlich über solche Versuche.  
2) Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten 1903, Bd. 44.

schen Kasten befindlichen, und zwar deswegen, weil sonst die Abpipettierung des Serums behufs Herstellung der Verdünnungen unbequem ist. In diesen weiteren Röhrchen setzt sich das Serum bald ab. Zur schnelleren Trennung vom Blutkuchen habe ich jedoch auch bisweilen eine kleine für diese Zwecke konstruierte Zentrifuge angewandt.

Die Verdünnungen werden mit Pipetten hergestellt, an denen der von Ficker angegebene, zum Ansaugen dienende Gummiballon durch einen zirka 50 cm langen Gummischlauch mit Glasmundstück ersetzt ist: diese Vorrichtung gestattet bei einiger Übung eine sehr genaue Dosierung. Die Pipetten selbst sind etwas länger als die Fickerschen, ihre Hundertsteileinteilung daher leichter zu erkennen.

Die Verdünnungen stellte ich meist nach folgendem Schema her:

Se = Serum NaCl = Kochsalzlösung 0,8%  
Di = Diagnosticum V = Verdünnung  
F = die fertige Fickersche Probe.

1. 0,1 Se + 0,9 NaCl = 1,0 V  $\frac{1}{10}$   
0,2 V  $\frac{1}{10}$  + 0,8 Di = 1,0 F  $\frac{1}{50}$   
0,1 V  $\frac{1}{10}$  + 0,9 Di = 1,0 F  $\frac{1}{100}$   
0,05 V  $\frac{1}{10}$  + 0,95 Di = 1,0 F  $\frac{1}{200}$
2. 0,1 V  $\frac{1}{10}$  + 0,9 NaCl = 1,0 V  $\frac{1}{100}$   
0,2 V  $\frac{1}{100}$  + 0,8 Di = 1,0 F  $\frac{1}{500}$   
0,15 V  $\frac{1}{100}$  + 0,85 Di = 1,0 F  $\frac{1}{660}$   
0,1 V  $\frac{1}{100}$  + 0,9 Di = 1,0 F  $\frac{1}{1000}$   
etc.

Als ich zufällig einmal nicht mehr genügend Diagnosticum zur Hand hatte, verdünnte ich den Rest auf das Doppelte und erhielt damit ebenso deutliche Flockenbildung, auch bis zur selben Grenze wie bei unverdünntem Diagnosticum. Daraufhin verfuhr ich bei der Herstellung von Verdünnungen folgendermaßen:

0,1 Se + 1,9 NaCl = 2,0 V  $\frac{1}{20}$ .

Dann wird in vier bis fünf Spitzgläschen je 1,0 Di gefüllt.

- Röhrchen 1: zugesetzt 1 V  $\frac{1}{20}$  = 2 F  $\frac{1}{40}$   
" 2: " 1 F  $\frac{1}{40}$  = 2 F  $\frac{1}{80}$   
" 3: " 1 F  $\frac{1}{80}$  = 2 F  $\frac{1}{160}$   
etc.

Mit Rücksicht auf die Mühelosigkeit dieses Verfahrens, mit Rücksicht ferner darauf, daß etwa Agglutinationsgrenzen (1:50 oder 1:100) mit sicherer diagnostischer Verwertbarkeit nicht existieren, daß vielmehr die Rolle des Typhusbacillus als Erreger um so wahrscheinlicher wird, je höher der nachgewiesene Agglutinationstitre liegt, dürfte es sich in jedem Falle empfehlen, auch die höheren Verdünnungen auf Agglutination zu prüfen.

Die Beobachtung der Agglutination selbst habe ich nie vor fünf Stunden, meist nach 20 Stunden gemacht; sie war — positiven Falles — ein Vergleich zu den selbstverständlich jedesmal gleichzeitig angesetzten Kontrollen, stets so deutlich, daß ich über den Ausfall nie im Zweifel gewesen bin. Allerdings befand sich nicht immer ein Ballen in der Spitze des Gläschens, sondern namentlich bei Serumverdünnungen, welche der Agglutinationsgrenze nahe lagen, bemerkte man nur, wie feine Flocken an den schrägen Wänden der Spitze sich niedergeschlagen hatten. Der Vergleich mit der Kontrolle und dem Versuche mit lebenden Typhusbazillen ließ jedoch leicht erkennen, daß diese Erscheinung nur als positive Agglutination aufzufassen sei.

#### Zusammenfassung.

1. Das Agglutinationsphänomen bedeutet für die Typhusdiagnose ein keinesfalls schematisch, nur mit Vorsicht anzuwendendes, aber dann wertvolles Hilfsmittel. Seine Leistungsfähigkeit läßt sich steigern durch regelmäßige Heranziehung auch der „Typhoidbazillen“ zur Agglutinationsprobe. Es ersetzt aber niemals den direkten Nachweis der Typhusbazillen.

2. Dem Fickerschen Verfahren ist im selben Sinne eine den makroskopischen Methoden ganz gleichwertige, daher praktisch vollauf genügende Leistungsfähigkeit zuzuerkennen. Für wissenschaftliche Untersuchungen bleiben auch weiterhin die mikroskopischen Methoden anzuwenden.

3. Das Fickersche Verfahren gibt jedem Arzt die Möglichkeit, selbst — ohne auf klinische oder hygienisch-bakteriologische Institute angewiesen zu sein — die Vorteile des Agglutinationsphänomens diagnostisch auszunutzen.

4. Das Fickersche Verfahren ist nicht nur erweiterungsfähig, durch Anwendung des Prinzips auf die Typhoidbazillen und eventuelle Herstellung eines Mischdiagnosticums, sondern auch vielleicht verbesserungsfähig, dadurch, daß seinen bis-

herigen Vorzügen noch der einer Ermöglichung mikroskopischer Beobachtung hinzugefügt wird.