

Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Straßburg i. Els.
(Direktor: Prof. Erich Meyer.)

Ueber die Hautreaktion beim Typhus.

Von Dr. L. Keck, Assistent der Klinik.

Nachdem die Pirquetsche Tuberkulosereaktion bekannt geworden war, wurde bald auch die Frage erörtert, wie sich die Haut anderen bakteriellen Giftstoffen gegenüber verhalte.

Schick (1908) (1) hat nachgewiesen, daß eine große Anzahl gesunder Menschen, insbesondere auch Säuglinge, die nie an Diphtherie erkrankt gewesen waren, auf die kutane Einimpfung von Diphtherietoxin Hautreaktionen zeigten. Er hat diese Reaktionen daher vor allem auf eine primäre Giftwirkung bezogen. Mit Typhustoxin erhielt v. Pirquet (1908) (2) bei gesunden Personen und sicher typhusfreien Säuglingen ebenfalls positive Kutanreaktionen, Typhusrekonvaleszenten reagierten im ganzen etwas stärker. Auf den prinzipiellen Unterschied dieser Reaktionen gegenüber der Tuberkulinreaktion hat v. Pirquet ausdrücklich hingewiesen.

Kraus, Lusenberger und Russ (1907) (3), Wolff-Eisner (1908) (4), Floyd und Barker (1909) (5), Chauffard und Troisier (1909) (6) kamen bei ihren Untersuchungen über die diagnostische Brauchbarkeit der Typhushautreaktion ebenfalls zu keinen brauchbaren Ergebnissen. Linck (1908) (7), Zupnick (1908) (8), Dechan (1909) (9) berichten über bessere Resultate, die jedoch an einem kleinen Material gewonnen waren.

Gay und Force (1913) (10) untersuchten die Kutanreaktion mit einem von ihnen hergestellten „Typhoidin“ genannten Typhuspräparat. Sie geben an, daß die Reaktion bei Personen, die einen Typhus überstanden hatten, sowie bei typhusgeimpften Personen in einem hohen Prozentsatz sich als spezifisch erwiesen habe. Mit einem ähnlichen Impfstoff bekam Pula y (1915) (11) intrakutane Reaktionen, die unter Berücksichtigung der Dauer ihres Bestehens bei Geimpften und Typhusrekonvaleszenten anscheinend als spezifisch gelten konnten. Altstaedt (1915) (12) fand bei intrakutaner Impfung mit Bazillenemulsion, daß Individuen, die nie einen Typhus überstanden hatten, im allgemeinen nicht reagierten, dagegen erhielt er positive Reaktionen bei solchen Personen, die früher Typhus überstanden hatten oder gegen Typhus geimpft waren. Demgegenüber gibt Bessau (1916) (13) an, daß er bei der Nachprüfung der Altstaedtschen Angaben zu einem durchaus ablehnenden Resultat gekommen sei.

Anläßlich eines gehäufteren Auftretens von Typhuserkrankungen in der Umgebung Straßburgs in den Sommermonaten 1917 hatte ich Gelegenheit, die Hautreaktion beim Typhus in den verschiedenen Stadien der Krankheit zu beobachten.

Als Technik verwandte ich die Stichreaktion, es wurde in wöchentlichen Intervallen 0,1 ccm einer Bazillenemulsion injiziert, die eine Stunde bei 60° abgetötet war. Die Vakzine wurde nach dem Wrightschen Verfahren ausgezählt und nach zehntägigem Stehen in Gebrauch genommen.

Ich injizierte zuerst zehn Millionen Bazillen und konnte beobachten, daß frische Typhusfälle auf diese Dosis häufig keine Reaktion zeigten, während abgelaufene Typhusfälle oder normale Kontrollpersonen zum Teil stark positiv reagierten. Ich versuchte sodann, ob beim Heruntergehen mit der Impfdosis ein Unterschied zwischen der Impfreaktion bei Typhusrekonvaleszenten und bei gesunden Menschen zu erzielen sei. Bei zwei Millionen Keimen reagierten beide mit nur schwachen Infiltraten, ich habe daher für meine Versuchsreihe die Dosis von vier Millionen verwandt, die bei einem Teil der Rekonvaleszenten, aber auch bei manchen Kontrollpersonen noch stark positive Reaktionen hervorrief. Bei dieser Dosierung war dann zu erwarten, daß etwaige Unterschiede der einzelnen Hautreaktionen im Verlauf der Krankheit besser zum Vorschein kommen würden als bei Verwendung der größeren Vakzinedosen.

Die Reaktionen wurden nach 24 Stunden abgelesen und nach 48 Stunden nachkontrolliert. Sie wurden unterschieden in negative (0) und zweifelhafte [(+)] Reaktionen, deutliche Infiltrate bis 15 mm Durchmesser wurden als positiv (+), Infiltrate, die darüber hinausgingen, als stark positiv (++) bezeichnet. In einzelnen Fällen traten bis handtellergröße Infiltrate auf (+++). Die Infiltrate waren nach 48 Stunden meist schon zurückgegangen, nur in wenigen Fällen hatten sie noch an Größe zugenommen. Eine gegenseitige Beeinflussung der einzelnen Impfungen im Sinne einer Steigerung oder einer Abschwächung der Hautreaktionen konnte ich bei der hier angewandten Dosierung keinesfalls beobachten.¹⁾

Mit der gleichen Impfdosis wurden zur Kontrolle gesunde Personen und Patienten der Klinik geprüft, die nie einen Typhus durchgemacht hatten; infektiöse Fälle, insbesondere Tuberkulose, wurden von der Kontrolluntersuchung ausgeschlossen. Von 37 Kontrollfällen reagierten:

7 mit ++,
7 mit +,
13 mit (+) und
10 mit 0 Reaktionen.

Die Reaktion war also in 19% der Fälle stark positiv.

Weitere Kontrolluntersuchungen an positiv reagierenden Typhuspatienten mit der entsprechenden Dosis einer Kolivakzine (18 Fälle) zeigten, daß die Reaktionen auf den Koliimpfstoff fast immer mit den Typhusreaktionen übereinstimmten, nur in drei Fällen war die Koli-reaktion deutlich schwächer.

Schließlich habe ich noch 14 Fälle von Y-Ruhr mit der Typhusvakzine geimpft, dabei zeigte sich die bemerkenswerte Tatsache, daß vier frische Dysenterien mit starken Durchfällen negativ, die übrigen, die sich in der Rekonvaleszenz befanden, zum Teil stark positiv reagierten.

Von 45 fieberhaften Typhusfällen reagierten in der Zeit vor der Entfieberung 29 stets nur negativ oder zweifelhaft, 9 Fälle (20%) reagierten in dieser Zeit stark positiv, 7 deutlich positiv. Dabei verhielten sich die schweren Erkrankungen, insbesondere die zum Exitus kamen (8 Fälle), stets negativ oder zweifelhaft, aber auch ein Teil der mittelschweren und leichteren Typhusfälle reagierte im Fieberstadium nur negativ oder zweifelhaft, bis dann nach der Entfieberung stark positive Reaktionen auftraten. In einem Fall konnte ich beob-

¹⁾ Auf die Veröffentlichung der ausführlichen Belegtabellen habe ich mit Rücksicht auf den Raumangel verzichten müssen.

achten, wie eine Reaktion, die am dritten Krankheitstag stark positiv war, in den nächsten Wochen zurückging und in der vierten Krankheitswoche (Kontinua um 40%) völlig verschwand; in der Rekonvaleszenz traten dann wieder stark positive Reaktionen auf. Auch in einem anderen Fall wurde nach anfangs leichterem Krankheitsverlauf die stark positive Reaktion der zweiten Woche nach einem erneuten Fieberanstieg abgeschwächt, auch hier wurden dann in der Rekonvaleszenz wieder stark positive Reaktionen beobachtet.

Demgegenüber zeigten in der Rekonvaleszenz unter 59 Fällen 29 (49%) stark positive Reaktion, darunter waren einzelne besonders starke Reaktionen (+++), wie sie unter den Kontrollfällen nicht beobachtet wurden. 13 Fälle waren negativ oder zweifelhaft, 17 Fälle reagierten deutlich positiv.

Von 36 Fällen, die im Fieberstadium und in der Rekonvaleszenz beobachtet werden konnten, reagierten vor der Entfieberung 20 Fälle negativ oder zweifelhaft, 7 reagierten deutlich, 9 stark positiv. Unter diesen letzteren wurden 5 erst in der Woche vor der Entfieberung stark positiv, in 2 Fällen wurde, wie erwähnt, eine frühzeitige, stark positive Reaktion im weiteren Verlauf der Krankheit stark abgeschwächt. In der Rekonvaleszenz wurden bei denselben Patienten nur 11 negative oder zweifelhafte Reaktionen, dagegen 14 ++ und 11 + Reaktionen gezählt. Es sei bemerkt, daß sich die positiven Reaktionen in der Rekonvaleszenz fast immer konstant verhielten, nur in vereinzelten Fällen traten bei den Intervalluntersuchungen zweifelhafte oder schwächere Reaktionen zwischen den stark positiven auf.

Diese Zahlen zeigen eine relative Zunahme der positiven Reaktionen in der Rekonvaleszenz gegenüber dem Fieberstadium; auch im Vergleich zu den Kontrollfällen reagieren die Typhusrekonvaleszenten bis zu einem gewissen Grade häufiger und gelegentlich auch stärker positiv. Auffallend ist das Verhalten der Hautreaktion im Fieberstadium: in einem Teil der Fälle ist hier, wie soeben gezeigt, eine deutliche Abschwächung der Reaktion bemerkbar.

Hieraus folgt weiter, daß, wenigstens für unsere Technik, die Typhushautreaktion insbesondere für frische Typhusfälle keinen diagnostischen Wert besitzt; auch in der Rekonvaleszenz ist die Reaktion nicht als spezifische Immunreaktion verwertbar, da sie auch in einem gewissen Prozentsatz der Kontrollfälle positiv ausfällt.

Ob die Zunahme der Reaktion in der Rekonvaleszenz, die ich bei manchen Fällen beobachtet habe, etwas Gesetzmäßiges darstellt, wie weit insbesondere auf eine Steigerung der Empfindlichkeit dem Impfstoff gegenüber geschlossen werden darf, möchte ich dahingestellt lassen. Gay und Forcé vertreten die Anschauung, daß für ihren Impfstoff die Kutanreaktion beim Typhusgeimpften und bei solchen Personen, die einen Typhus überstanden haben, spezifisch sei und als der Ausdruck des jeweiligen Immunitätszustandes des betreffenden Individuums angesehen werden könne. In ähnlichem Sinne äußert sich Altstaedt, der die positive Intrakutanreaktion in solchen Fällen auf eine erhöhte „zelluläre Reaktivität“ gegen das Typhusvirus zurückführt. Aus den gleichen Gründen, wie es schon v. Pirquet getan hatte, lehnt auch Bessau die Deutung der Typhushautreaktion als eine spezifische Ueberempfindlichkeitsreaktion ab; auch eine Zunahme der Empfindlichkeit als Folge der Impfung oder einer Typhuserkrankung sei nicht anzunehmen. Im Gegenteil habe er bei der Intrakutanreaktion beim Typhusgeimpften in der Mehrzahl der Fälle „eher eine gewisse leichte Abschwächung“ wahrgenommen, die wahrscheinlich mit dem Auftreten endotoxinabbauender Immunstoffe im Sinne Pfeiffers in Zusammenhang zu bringen sei.

Auch in unseren Fällen würde man für die Abschwächung der Hautreaktion im Fieberstadium, namentlich bei den mittelschweren und leichteren Fällen, zunächst vielleicht an gewisse immunisatorische Vorgänge denken. Es wäre aber auch denkbar, daß das Ausbleiben der Reaktion in diesen Fällen, besonders aber bei den schweren, zum Teil zum Exitus führenden Erkrankungen, durch die allgemeine Kachexie im Fieberzustand, also durch eine nicht spezifische Ursache, bedingt wäre. Mit dieser Auffassung würden auch die Befunde im Tierversuch von Kraus, Löwenstein und Volk (1910) (14) übereinstimmen. Diese Autoren zeigten, daß beim Meerschweinchen bei schweren, z. B. durch Choleragift bewirkten Kachexien es überhaupt nicht möglich ist, Hautreaktionen zu erzielen.

Eine frühzeitig, vielleicht schon im Fieberstadium auftretende positive Hautreaktion würde, besonders wenn sie wiederholt beobachtet wird, uns also dann lediglich anzeigen, daß in solchen Fällen der Allgemeinzustand nicht besonders

schwer beeinträchtigt ist. Insofern wäre die positive Hautreaktion prognostisch günstig zu bewerten; tatsächlich sind auch unter unseren Fällen diejenigen mit stark positiver Hautreaktion durchweg günstig verlaufen. Natürlich darf von dem negativen Ausfall nicht das Entgegengesetzte ausgesagt werden. Immerhin sei darauf hingewiesen, daß in vier Fällen von Typhusrezidiv vor dem Eintreten des Rezidivs nie eine positive Hautreaktion beobachtet wurde, mit Ausnahme einer stark positiven Reaktion in der zweiten Krankheitswoche.

Literatur. 1. M. m. W. 1908 Nr. 10. — 2. W. kl. W. 1908 Nr. 17. Erg. d. Inn. M. 1. 1908. — 3. W. kl. W. 1907 Nr. 45. — 4. Beitr. z. Klin. d. Tbc. 9. — 5. Americ. Journ. of medic. science Vol. 138. 1909 S. 188. — 6. Compt. rend. soc. Biol. 1909, T. 66. — 7. M. m. W. 1908. — 8. M. m. W. 1908 Nr. 8 (Ref.). — 9. Univ. of Pennsylv. Medic. Bull. Vol. 22. 1909. Ref. Zbl. f. Bakt. 44 S. 808. — 10. Ref. Bakt. Zbl. Ref. 1914. — 11. W. kl. W. 1915 Nr. 44. — 12. B. kl. W. 1915 Nr. 26. — 13. D. m. W. 1916 S. 499. — 14. D. m. W. 1911 Nr. 10.