

(Aus der Medizinischen Klinik der kgl. ungar. Franz Joseph-Universität
in Szeged, Ungarn [Vorstand: Prof. Dr. *St. Rusznyák*].)

Über klinische Untersuchungen von Typhusbacillenträgern.

Von
Professor **R. v. Engel.**

(Eingegangen am 11. Februar 1935.)

Das Problem der Typhusbacillenträger ist nicht nur für die Hygieniker, sondern auch den Klinikern stets eine aktuelle Frage. Es ist immer ein viel umstrittenes Problem gewesen, ob die Typhusbacillenträger, die oft vollkommen beschwerdefrei und ohne Krankheitssymptome Monate und Jahre hindurch Bacillen in großen Mengen ausscheiden, als krank zu betrachten seien oder gesund sind und somit die Bacillenausscheidung nur aus epidemiologischem Standpunkte von Bedeutung ist. In den letzten 10 Jahren nahm die Zahl der gründlich ausgeführten klinischen Untersuchungen stets zu und es gilt als bewiesen, daß das Vorhandensein eines Typhusbacillenherdes selbst für den Organismus des Bacillenträgers von Belang, ja schädlich ist. Als vollkommen gesund gelten also nur diejenigen Bacillenträger, bei welchen eine alimentäre Bacillenausscheidung besteht, die also die mit der Nahrung aufgenommenen Bacillen wieder ausscheiden, ohne an der betreffenden Infektion zu erkranken. Solche Individuen sind in der Umgebung von Typhuskranken nach *Drigalsky*, *Carnot* und *Seemann* garnicht selten vorzufinden, und die Bacillenausscheidung hört auf, sobald die betreffenden aus der infizierten Umgebung entfernt werden. Kennzeichnend ist es, daß bei diesen Bacillenausscheidern weder die *Widalsche*, noch irgendeine andere Immunitätsreaktion eine überstandene Infektion anzeigt.

Die Untersuchungen von *Krause* haben bewiesen, daß der größte Teil der Bacillenträger mehr oder weniger organische Veränderungen aufweist. In der von ihm begonnenen Monographiensammlung berichtet *Gross* über pathologisch-anatomische Beobachtungen; unter 67 Fällen konnte er nur bei 3 keine ausgeprägten Veränderungen von seiten der Gallenblase (Steinbildung, Entzündung) nachweisen. *Vogelsang* und *Haaland* haben bei jedem operierten Fall bedeutende Veränderungen festgestellt, sie betonen jedoch, daß selbst bei den schwersten anatomischen Befunden der Kranke klinisch vollkommen beschwerdefrei und befundlos sein kann. *Zorn* betrachtet trotzdem jeden Bacillenträger, bei dem eine chronische Gallenblasenentzündung oder Steine nachzuweisen sind als absolut operationsbedürftig.

Zur Ergänzung dieser verhältnismäßig in geringer Zahl vorhandenen Angaben teilen wir in vorliegender Arbeit die Ergebnisse unserer eigenen Untersuchungen an Bacillenträgern mit. Hierbei sind wir, insbesondere

auf die Anamnese, ferner auf das eventuelle Vorhandensein von Symptomen seitens der Gallenblase und der Gallenwege mit Rücksicht gewesen. Blutbilirubin, Harnurobilinogen wurden in jedem Falle untersucht, der Gallenblasenreflex ausgelöst, wobei die A-, B- und C-Galle separat bakteriologisch und auf ihren Zellengehalt geprüft wurden. Intravenöse Cholecystographie, bakteriologische Untersuchung des Stuhles und Harns, ferner Agglutinationsproben ergänzten unsere Untersuchungen.

Von einer ausführlichen Schilderung der einzelnen Fälle wollen wir absehen. Unter den 8 untersuchten Kranken waren 7 Frauen, die die Bacillen alle mit dem Stuhl entleerten und ein Mann, der an Bacillurie litt. Ein Fall war Paratyphus B-Träger. Zwei wußten überhaupt von keiner überstandenen Infektion, die übrigen haben die Krankheit vor 3 Monaten bis 4 Jahren durchgemacht.

Vorangegangene Gallenblasenerkrankung bestand nur in einem Fall, in der Form einer jahrelang bestehenden Cholelithiasis, welche nach der Überstehung des Typhus derartig schwere Symptome verursachte, daß die Kranke operiert werden mußte. Bei der Operation wurden Steine entfernt und die Gallenblase drainiert, zumal totale Cholecystektomie wegen der bestehenden schweren Verwachsungen nicht ausgeführt werden konnte. Die Kranke blieb trotz des Eingriffes Bacillenausscheiderin. Eine Bacillenträgerin litt während der Typhusrekoneszenz an akuter Cholelithiasis, bei einer anderen entwickelte sich nachträglich eine chronische Gallenblasenentzündung.

Das *Blutbild* zeigte keine charakteristischen Abweichungen. Bei normaler Zahl der weißen Blutkörperchen änderte sich auch das qualitative Blutbild auch nicht wesentlich. Die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen bewegte sich stets an der oberen Grenze des Normalen. Die *Serumbilirubinwerte* wurden durchwegs normal gefunden, der Urobilinogengehalt des Harns war niemals erhöht. Die bakteriologische Stuhluntersuchung fiel bei allen Kranken wiederholt positiv aus.

Bei der Ausheberung des Duodenalsaftes ist es uns in 3 Fällen nicht gelungen, den *Gallenblasenreflex* auszulösen. (Unter diesen befand sich auch die operierte Kranke.) In den übrigen Fällen war der Reflex stets leicht auszulösen. Im Duodenalsaft fanden wir ständig ziemlich viel weiße Blutkörperchen, in der Galle B und C meistens wesentlich mehr. Die Typhusbacillen konnten in allen Fällen, meistens in Reinkultur nachgewiesen werden, wobei es auffiel, daß die Blasengalle immer mehr Bacillen enthält.

Unter den 7 ausgeführten *Cholecystographien* füllte sich die Gallenblase nur in einem Falle, bei einem 12jährigen Kinde; auch hier zeigte sich jedoch nur ein blasser verschwommener Schatten, zum Zeichen, daß die Gallenblase das Tetrajod nicht vollkommen konzentrieren konnte. Die Füllung der Gallenblase fehlte selbst in Fällen, bei welchen eine gute Kontraktionsfähigkeit zu beobachten gewesen ist und auch

B-Galle zu gewinnen war. Der Ductus cysticus ist demnach frei gewesen, und so können wir die mangelhafte Füllung der Gallenblase nur mit einer gestörten Resorptionsfähigkeit derselben erklären. Da aber diese Störung fast in jedem untersuchten Fall vorlag, sind wir wohl berechtigt anzunehmen, daß die Gallenblase der Typhusbacillenträger durch die Gegenwart der Typhusbacillen erkrankt und folglich in ihrer Funktion gestört sei.

Es ergibt sich ganz von selbst die Frage, wie sich diese Funktion der Gallenblase bei Typhuskranken, bzw. bei Typhusrekonvaleszenten verhält. Um dieselbe klarzustellen unternahmen wir bei einer langen Reihe Rekonvaleszenten am 3.—24. Tag der Fieberfreiheit Duodenalsaftuntersuchungen und Cholecystographien. Das Resultat zeigte, daß die Galle B und C stets, aber in geringerem Maße auch die Galle A, in jedem Falle Leukocyten enthielt, ferner rote Blutkörperchen, und das Konzentrationsvermögen der Gallenblase wurde auch hier für unvollkommen gefunden, indem die Füllung stets blaß verschwommen blieb.

Die Gallenblasenuntersuchungen jener Kranken, die nur mit dem Urin Typhusbacillen ausschieden, zeigten alle ohne Ausnahme normale Verhältnisse; der Urin enthielt hingegen stets Eiter. Bei einer Kranken, die mit dem Stuhl Bacillen entleerte, hatten wir Gelegenheit, die Gallenwege auch aus pathologisch-anatomischem Standpunkte zu untersuchen. Diese Paratyphus B-Trägerin starb 4 Monate nach ihrer Genesung an einem Shock im Laufe einer antiluischen Kur nach einer Arsenobensolinjektion. Bei der Sektion (Prof. *Jankovich*) wurden in der Gallenblase einige Kubikzentimeter schleimiger Galle gefunden, ferner ein Cholesterinstein von der Größe einer Himbeere in der Gegend des Blasenhalbes. Die Wand der Blase war wässerig, ödematös geschwollen, die Schleimhaut 1 mm dick, von unebener Oberfläche, der Ductus cysticus stark gewunden. Aus der Gallenblasengalle ließen sich in dichter Rein- kultur Paratyphus B-Bacillen züchten. Die histologische Untersuchung der Gallenblase zeigte Ödem der Blasenwand und an vielen Stellen rundzellige Infiltration der Schleimhaut.

Gründlich untersuchten wir auch die *Agglutinationsverhältnisse* sämtlicher Bacillenträger. In früheren Zeiten wurde die Regel als allgemeingültig anerkannt, daß Typhuskranke, deren Agglutinationstiter in 5—6 Monaten nicht abnimmt, verdächtig sind, irgendwo im Organismus einen Herd von virulenten Typhusbacillen zu haben. *Hilgermann* behauptet aufs entschiedenste, daß bei sonst gesunden Individuen eine *Widalsche* Reaktion auf einen derartigen Bacillenherd hinweist, ferner, daß es keine Bacillenträger ohne positive Serumreaktion gäbe, wenn die Agglutination in niedriger Verdünnung (1 : 25) und nach einer Aufbewahrung im Thermostat von 8—16 Stunden abgelesen wird. Diese Behauptung wurde jedoch schon vor langem von *Messerschmidt*, neuerdings von *Gilbert*, *Stewart* und *Owen* widerlegt, die 23 Bacillenträger mit

negativer *Widal*-Reaktion beobachteten, wobei einige höchstens die eigenen Stämme agglutinierten. In Dänemark wurde das Verfahren *Hilgermanns* von *Kristensen* und *Poulsen* wieder erneuert, indem die genannten beiden Forscher eine aus mehreren Stämmen gezüchtete, mit Formalin abgetötete Bouillonkultur als Antigen verwendeten, und mit 5—6fachen Serumverdünnungen arbeitend, das Ergebnis der Reaktion nach einer Aufbewahrung bei 50° C nach 4—5 Stunden feststellten. So fanden sie bei jedem Bacillenträger eine Agglutination. Allerdings ist zu bedenken, daß auf diese Weise 7—10% der zweifellos bacillenfreien Individuen auch eine positive Reaktion ergab. Wenn die Agglutination mit dem eigenen Stamm ausgeführt wird, ist ein noch höherer Titer als mit dem erwähnten Mischantigen von verschiedenen Stämmen zu erlangen.

In unseren eigenen Fällen fanden wir bei 4 von den 8 Bacillenträgern, die die Infektion vor 3—4 Jahren überstanden, mit unseren alten, seit Jahren gebrauchten Laboratoriumsstamm entweder überhaupt keine, oder höchstens nach 12stündiger Beobachtung in 80facher Verdünnung eine nur in Spuren vorhandene Reaktion. Diejenigen Kranken, die erst seit kürzerer Zeit Bacillenträger sind, gaben eine Reaktion in 80 bis 400facher Verdünnung. Als wir ferner in jedem Fall die Reaktion auch mit dem eigenen Stamm anstellten, fanden wir bei den bisher negativen in 320—640facher Verdünnung eine positive Reaktion.

Es ergab sich nun die Frage, ob nicht eventuell Bacillenträger gegenüber aus Bacillenträgern gezüchteten Stämmen eine erhöhte Empfindlichkeit aufweisen. Um der Klarlegung dieser Frage näherzukommen, stellten wir eine Sammlung von Bacillenstämmen zusammen, welche neben unseren eigenen alten und den Laboratoriumsstämmen des staatlichen Institutes für Hygiene die Bacillenträgerstämme, ferner Blut-, Harn- und Duodenalsaftkulturen von frischen Typhusfällen enthielten. Es ist eine alte Erfahrung, daß die alten, seit längerer Zeit in Kulturen gezüchteten Bacillenstämmen im allgemeinen leichter zu agglutinieren sind, als frische Stämme. Mit dem Blutsrum unserer Bacillenträger mußten wir die Erfahrung machen, daß dasselbe von der allgemeinen Regel abweichend, gerade den frisch gezüchteten Bacillenstämmen gegenüber eine erhöhte Agglutinationsfähigkeit aufwies, woher immer dieselben herkommen mögen. Mit solchen frischen Kulturen konnten wir in jedem Falle Agglutinationen in 320—640facher Verdünnung erzielen und waren nicht auf die niedrigen und oft zweifelhaften Verdünnungen von *Kristensen* und *Poulsen* angewiesen, deren Spezifität mit Recht bestritten werden kann. Unsere frischen Stämme verloren diese Eigenschaft selbst nach 8—10facher Weiterimpfung der Kulturen nicht. Die Agglutination dieser Stämme ergab mit Laboratoriumsserum, ferner dem Serum von frischen Typhusfällen und mit Rekonvaleszentenserum annähernd gleiche Werte. Eine Erklärung dieser Erscheinung zu geben

sind wir derzeit nicht in der Lage, die serologische Analyse derselben ist bereits im Institut für Hygiene im Gang. Es ist für wahrscheinlich zu halten, daß die Beobachtung von *Kristensen* und *Poulsen*, ferner von *Gilbert* und seinen Mitarbeitern, daß die Typhusbacillenträger die eigenen Stämme stets besser Agglutinieren, auch auf diese Erscheinung zurückzuführen ist. Wir können schon auf Grund unserer bisherigen Erfahrungen empfehlen, bei Forschungen nach Bacillenträgern diesen ungewöhnlichen Befund in Betracht zu ziehen und neben den Laboratoriumsstämmen stets auch frische Kulturen zu gebrauchen.

Bezüglich der Therapie der Bacillenträger konnten wir keine eingehenderen Versuche anstellen und mußten uns damit begnügen, die Kranken mit allgemeinen hygienischen Ratschlägen zu versehen. Hierbei richteten wir uns nach *Krause*, der ein besonderes Gewicht darauf legt, die Widerstandsfähigkeit der Kranken durch allgemeine Behandlung zu fördern. Von dem Jodtetragnost, welches zur Cholecystographie verwendet wurde, sahen wir in keinem Fall einen Erfolg, ebenso konnten wir nicht die geringste Wirkung der in Serien durchgeführten Röntgenbestrahlungen der Gallenblase und der Lebergegend beobachten.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen sind im folgenden kurz zusammenzufassen:

1. Bei sämtlichen untersuchten Bacillenträgern konnte eine mehr oder weniger ausgesprochene Erkrankung der Gallenblase nachgewiesen werden, in erster Reihe das Fehlen der Fähigkeit, die Galle zu konzentrieren. Diese Erscheinung ist auch bei Typhusrekonvaleszenten zu beobachten, die im allgemeinen dieselben Untersuchungsergebnisse ergeben wie die Bacillenträger.

2. Bei der Suche nach Bacillenträgern kann die *Widalsche* Reaktion uns gute Dienste leisten, insbesondere, wenn sie nicht nur mit Laboratoriumsstämmen, sondern auch mit frischen Kulturen ausgeführt wird, welchen gegenüber das Blutserum der Bacillenträger einen erhöhten Agglutinationstiter zeigt.

Literaturverzeichnis.

Gross: Studien über die Pathologie und Therapie des Typhus und Paratyphusbacillenträger, H. 3. — *Krause*: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 1929. — *Kristensen* u. *Poulsen*: Zbl. Bakt. 128 I. — *Vogelsang* u. *Haaland*: Norsk Maj. Legeridensk. 94. Ref. Kongresszbl. inn. Med. 72. — *Zorn*: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 42.