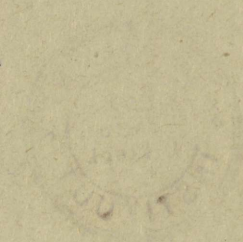






Der Flecktyphus



Faint, illegible text impression, possibly a title or subtitle, centered on the page.

Est. A-14893

Dr. Lien

Der Flecktyphus

Eine bakteriologische Untersuchung
nebst klinischer Beobachtung während
der Flecktyphus-Epidemie in Estland
in den Jahren 1919 und 1920



In. r. *A/118.R.*
439



Dorpat

Ed. Bergmann's Buchdruckerei

1920

Aus der Flecktyphusabteilung und dem Laboratorium
des I. Revaler Militärhospitals in Joachimstal.



Handwritten markings: a checkmark, the number '811', and the number '132'.

201316080

Es ist nicht unwahrscheinlich, dass der Flecktyphus im Altertum bekannt war und schon Hypokrates soll ihn als besonderes Krankheitsbild differenziert haben. Eingehendere schriftliche Schilderungen der Krankheit finden sich erst in der Literatur des Mittelalters vor, wobei aber der Flecktyphus nicht selten mit der Pest verwechselt wird. —

Damals wie auch jetzt galten als Bedingung für das epidemische Aufflammen der Krankheit Krieg, Revolution, Hunger und sonstige die Völker heimsuchende Notstände. Daneben fordert die Krankheit ihre Massensopfer auch ausserhalb genannter Völkernkatastrophen stets dort, wo Armut und niederer Kulturstand das sanitäre Niveau herabdrückten. Hierin liegt der Grund für das endemische Vorhandensein des Flecktyphus in manchen Gebieten Russlands, Asiens, Nord-Afrikas etc. Jedoch gab es früher auch Flecktyphus-epidemien in Irland und in Ungarn, Gebieten einer relativ hohen Kultur. Dagegen sind die Kulturländer Mitteleuropas, Deutschland und Frankreich, vom Flecktyphus fast verschont geblieben. Endemisch ist die Krankheit, wie bereits bemerkt, in Russland auch vor dem Weltkriege vorhanden gewesen, bald hier, bald dort in dessen weiten Ländergebieten aufflackernd. Dieser Tatsache zufolge haben fast allein russi-

sche Ärzte die Möglichkeit gehabt, die Krankheit am Krankenbette zu beobachten, während sie den westeuropäischen Ärzten fast nur aus den Lehrbüchern bekannt wurde. Letzteren ist sie nun auch durch die Erfahrungen des Weltkrieges zur unmittelbaren Beobachtung gelangt. Um nun zu einer grundlegenden Vorstellung von der Natur der Krankheit zu gelangen, waren es deutsche Ärzte, welche zuerst zu ihrer experimentellen Untersuchung schritten. Diese führte auch sehr bald zur Überzeugung, dass es nur und ausschliesslich die Laus sein könne, welche das Virus überträgt, die anderen beim Menschen vorkommenden Parasiten erwiesen sich dagegen als unschädlich und vollkommen ungefährlich. Auch durch einfache Berührung mit dem Flecktyphuskranken ohne Vermittlung der Laus war die Übertragung in keinem Falle möglich und diejenigen experimentellen Fälle, wo die infizierte Laus als Überträgerin des Virus benutzt wurde, ohne die Krankheit hervorzurufen, konnten nur erklärt werden durch Immunität des Versuchsobjekts; in den meisten Fällen aber, bei denen der Kranke die Möglichkeit der Übertragung durch Läuse für sich bestreitet, hat sich diese denn doch untrüglich nachweisen lassen. Die grosse Abneigung der Kranken, das Einwandern dieses unsauberen Gastes bei sich zuzugeben oder selbst die Möglichkeit dieser Übertragungsform anzuerkennen, hat sogar bei einzelnen Volksschichten zu der kuriosen Vorstellung geführt, als könne die Laus auf der Körperhaut des Menschen autochton entstehen. Ist nun die Laus wirklich die Überträgerin des Virus, so müsste sich dieses logischerweise auch bei ihr selbst vorfinden. Der Franzose Nicolle war es, welcher zuerst vor etwa 10 Jahren durch Experimente am Affen während einer Epidemie in Tunis die Ansicht aussprach, dass die Laus die

Überträgerin des Flecktyphus sein könnte, und zwar dass die Übertragung nicht früher stattfindet als nach 5—7 Tagen, nachdem sie sich mit dem Blute des Flecktyphuskranken vollgesogen hat. Diese seine Prioritätsbeobachtung wurde nun von deutschen Ärzten während des Weltkrieges bestätigt und ohne Ausnahme als Regel festgestellt.

Es entsteht nun die Frage nach dem Erreger des Virus; ist dieser etwa nur ein Mikrobe, oder haben wir es mit einem zu höherer Entwicklung gelangten, etwa einem einzelligen Mikroorganismus (einem Protozoon), zu tun, welcher seine Entwicklungsstadien in der Laus durchmacht (5—7 Tage); oder braucht die Laus, nachdem sie sich einmal vollgesogen, eine Reihe von Tagen zur Verdauung, während welcher Zeit sie für ihren neuen Wirt ungefährlich ist, und erst dann, indem sie sich auf diesem von neuem vollsaugt, vermittelt sie die Übertragung? Zur Entscheidung dieser Frage habe ich folgende experimentelle Beobachtungen machen können. Nachdem die Laus auf ihren Wirt, den menschlichen Körper übertragen war, wurde sie hier beobachtet und es erwies sich, dass sie sich im Laufe des Tages nicht nur einmal; sondern viele Male, durchschnittlich 2—3 mal, mitunter auch mehr, vollsaugte. Diese Beobachtungen, die öfters wiederholt, immer dasselbe Resultat feststellen liessen, musste mich zu folgenden Schlüssen führen. Wenn es sich bei der Übertragung um einen Mikroben handeln würde, so müsste die Ansteckung gleich an demselben Tage der Übertragung stattfinden, infolge welcher der Versuchswirt nach Ablauf der Inkubationszeit erkranken müsste, wie etwa beim Rückfallfieber, welches bekanntlich auch durch die Laus übertragen werden kann. Aber sie erfolgte im Laufe der von Nicolle aufgestellten 5—7 Tagen nicht; wird aber dieselbe Laus nach Ab-

lauf dieser Zeit auf einen anderen, gesunden Körper übertragen und hat sie sich hier vollgesogen, dann erkrankt der neue Wirt, denn die Übertragung vollzieht sich nun sofort und der Ausbruch der Krankheit erfolgte jetzt nach Ablauf der Inkubationsperiode.

Nach der Meinung einiger Autoren könnte es sich hier nun auch um eine Läusekrankheit *sui generis* handeln. Es entsteht dieser Annahme gegenüber daher die Frage, wie können wir beweisen, dass diese Annahme zutrifft oder nicht, dass also eine Fleckfieberlaus auch selbst von dieser Krankheit befallen und erkrankt ist oder nicht. Diesen Beweis direkt zu erbringen ist kaum möglich, vielleicht aber könnte es gelingen, diesem Beweise indirekt nahe zu kommen. Es gibt bekanntlich gewisse, allen Infektionskrankheiten gemeinsame, bei allen warmblütigen Wesen stets vorhandene Krankheitssymptome, wie z. B. Appetitmangel, Temperatursteigerung und verminderte Bewegungslust.

Es wurden nun 2 gesunde, d. h. gesunden Menschen entnommene Läuse zur Beobachtung genommen. Eine derselben wurde einem Fleckfieberkranken appliziert. Diese hatte sich sogleich vollgesogen. Sie wurde 6 Stunden an ihrem Orte belassen, dann wurde sie zur anderen auf den gesunden Menschen übertragen. Beide Versuchsparasiten verbrachten stets die Nacht im Brutschranke im Probierröhrchen auf Watte — bei einer Temperatur von ca. 25°, die derjenigen der Kleidung des menschlichen Körpers entspricht. Am Morgen wurden sie herausgenommen und auf den Vorderarm ausgeschüttet, woselbst sie sich stets höchst munter und zufrieden tummelten und auch gleich zu saugen begannen, welcher Beschäftigung sie sich mit anhaltender Energie und lebhafter Sachkenntnis hingaben, bis sie sich völlig vollgesogen hatten, um sich dann wieder mit derselben Munterkeit im Haarwalde des Vorder-

armes ihres zeitweiligen Ernährers herumzutummeln, beide augenscheinlich mit derselben Lebensfreude. Bei keiner von ihnen waren hierbei die geringsten Anzeichen irgendwelcher pathologischer Erschlaffung oder Trägheit zu beobachten, obgleich diese Beobachtungen mehrmals täglich wiederholt wurden und 5—15 Minuten andauerten. Die Zwischenzeit verbrachten die Tierchen wieder in ihrem Probierröhrchen, welches den Tag über in der Westentasche des Experimentators, also bei Körpertemperatur, untergebracht war. Da sich beide Rüsseltierchen in ganz gleicher, ihrem physiologischen Charakter entsprechenden Weise benahmten und auch im Saugen den gleichen Appetit entwickelten, so darf daraus wohl geschlossen werden, dass beide während der ganzen Zeit der Beobachtung, die sich über eine ganze Woche erstreckte, vollkommen gesund waren, trotzdem die eine von ihnen das Flecktyphusgift in sich aufgenommen hatte. Eine Lauskrankheit *sui generis* kann also wohl ausgeschlossen werden. Solche und ähnliche Versuche, von denen sich jeder auf etwa 1—2 Wochen erstreckte, wurden etwa 8 durchgeführt. Nicht alle Versuche wurden in der oben geschilderten Weise veranstaltet. Eine andere Methode bestand darin, dass die dem Flecktyphuskranken applizierte Laus auf dem Körper des letzteren mit einem Uhrglase bedeckt wurde, unter welches ein kleines Marlistückchen geschoben war, als Schlupfwinkel für die Bewohner. Das Uhrglas wurde am Körper durch Heftpflasterstreifen fixiert und die Laus darin etwa 2 Stunden belassen, dann herausgenommen, ins Probierröhrchen versetzt und der Versuch, wie oben geschildert, weiter durchgeführt. Diese so vorbereiteten Geschöpfchen wurden wieder auf den gesunden Körper übertragen, dann als Kontrolle wiederum mehrmals zurück auf den Typhuskörper und wieder

zurück auf den gesunden Körper in Intervallen von 1—2 Tagen. — Alle diese Kontrollbeobachtungen ergaben immer dasselbe Resultat, die volle Überzeugung, dass zwischen infizierten und nicht infizierten Läusen in der Gesundheits- und Lebensenergie kein Unterschied bestand. Es haben diese Beobachtungen in mir die volle Überzeugung befestigt, dass die Laus in der Ätiologie des Flecktyphus ausschliesslich die Rolle des Zwischenwirts spielt, selbst aber der Wirkung des Erregers dieser Krankheit nicht zugänglich ist.

Es fragt sich nun, welcher Mikroorganismus als Erzeuger des Flecktyphus zu beschuldigen ist. Als solche wurden in der Literatur sehr verschiedene Mikroorganismen beschrieben: bald sind es Kokken, bald Bazillen u. andere. Von amerikanischen Autoren werden s. g. Pyroplasmen, welche beim Texasfieber vorkommen, auch als Erreger des Flecktyphus angesehen, eine Vermutung, welche wiederum von anderen zurückgewiesen wird. v. Provazek berichtet über Zelleneinschlüsse bei Flecktyphuskranken und Rocha-Lima meint, er habe in der Darmwand der infizierten Laus lanzett- und hantelförmige Einschlüsse gesehen, die er „*Rickettsia provazeki*“ benennt. Nach anderen Autoren wiederum sind solche Einschlüsse in der Darmwand auch bei der nicht infizierten Laus angetroffen worden.

Ich komme jetzt zur Beschreibung der Bilder, welche die mikroskopische Blutuntersuchung liefert.

Macht man ein Strichpräparat aus dem Blute des Flecktyphuskranken, fixiert es 1—2 Minuten in Alkohol oder Aether-Alkohol, spült in 0,3—0,5% Essigsäurelösung, fixiert nochmals 10—15 Minuten in Alkohol oder Aether-Alkohol und färbt das Präparat mit starken Farbstoffen, etwa Ziehlschem Fuchsin 1:10, so zeigt das Mikroskop bei einer Vergrösserung von 1:1000 in den Erythrocyten eingeschlossen

halbmondförmige Körperchen, die an beiden Enden verdickt und viel stärker gefärbt sind als in der Mittelpartie. Färbt man nach Giemsa (ohne Essigsäure), so färben diese halbmondförmigen Körperchen sich blau. Ausser diesen werden aber in solchen Präparaten auch noch andere, gonokokkenähnliche Körperchen verschiedener Grösse angetroffen, die ebenfalls nach Giemsa sich blau färben. Auch ausserhalb der Erythrocyten werden diese halbmondförmigen Körperchen frei angetroffen. Eines sah ich sogar zur Hälfte im Körper des Erythrocyten, die andere Hälfte schwebte ausserhalb frei im Präparat. Die gonokokkenähnlichen Körperchen dagegen kommen fast nur frei, nicht im Körper der Erythrocyten eingeschlossen vor. Hat man diese Körperchen im Strichpräparate angetroffen, so findet man sie auch, und noch leichter, im Zentrifugat. Letzteres wird hergestellt aus einer Mischung von 2 cm³ Blut und 10 cm³ einer 0,3%–0,5% Essigsäurelösung, weil die Erythrocyten sich in der Essigsäure bekanntlich auflösen und darum die eingeschlossenen Körperchen freigeben. Dieselbe Auflösung der Erythrocyten erfolgt beiläufig auch, wenn statt der Essigsäure destilliertes Wasser genommen wird. Noch vorteilhafter ist es sich einer 5% citrinsauren Natronlösung zu bedienen, 10 cm³ auf 2 cm³ Blut, weil in dieser Lösung die Koagulation des Blutserums verhindert wird und dadurch das Präparat an Klarheit gewinnt. Diese Mischung wird nun wieder zentrifugiert etwa 10 Min., solange bis die Erythrocytenmasse sich am Boden abgesetzt hat. Dann wird von dieser Mischung die obere Schicht mittelst der Pipette entfernt, der Bodensatz wiederum mit Essigsäure behandelt und zentrifugiert. In dem Zentrifugat sind dann die halbmondförmigen, aber auch die gonokokkenähnlichen Körperchen leichter zu finden, namentlich, wenn man nach Giemsa gefärbt hat (Abb. № 1 und 2).

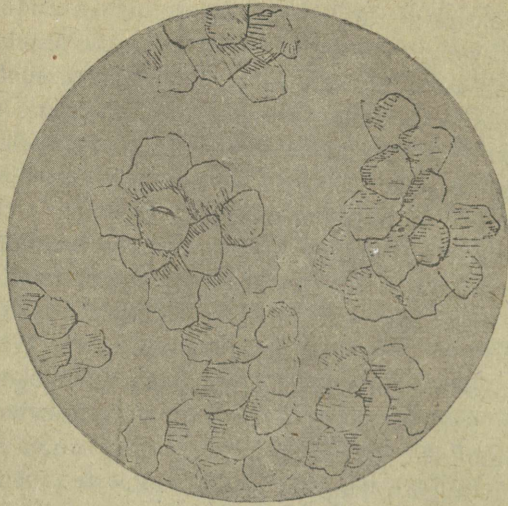


Abb. 1. Strichpräparat aus dem Blute eines Flecktyphuskranken.

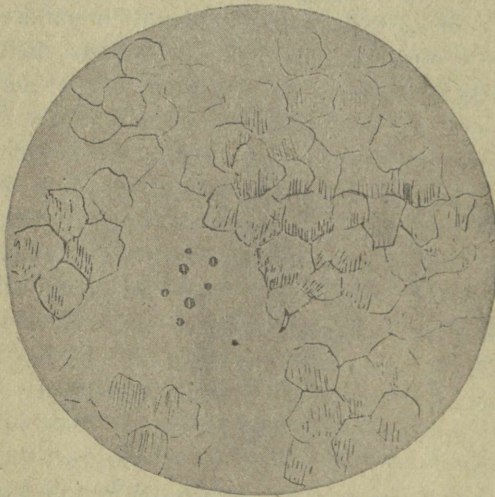


Abb. 2. Strichpräparat aus dem Blute eines Flecktyphuskranken
2 Tage vor dem Tode.

Am ehesten findet man noch die Körperchen im Strichpräparate aus einer Scarifikatmasse, die man am Orte eines Fleckens dem Kranken entnommen hat. Die Körperchen finden sich in solchen Präparaten sowohl intra- als auch extrazellulär.

Zum Symptomenkomplex des Fleckfiebers gehört bekanntlich, wie bei den meisten Infektionskrankheiten, auch der Bronchialkatarrh. Einige Beobachter wollen nun gefunden haben, dass die Übertragung des Fleckfiebers auch durch das Sputum möglich ist. Ich habe keine Körperchen im Sputum finden können, will aber die Möglichkeit einer solchen Übertragung nicht zurückweisen, da die Körperchen hier noch schwerer zu finden sein mögen, und zwar weil ihre Zerfallsmöglichkeit hier grösser ist. Auch in dem steril entnommenen Exsudat einer den Flecktyphus komplizierenden Pleuritis fand ich diese Körperchen, und zwar frei im Exsudat schwimmend. Ebenso habe ich sie in der Milz an Flecktyphus Verstorbener gefunden, hier meist die gonokokkenähnlichen Körperchen, aber auch halbmondförmige. Es muss nun a priori angenommen werden, dass wenn diese Körperchen die Erreger des Flecktyphus sein sollen, diese auch bei der Laus selbst zu finden sein müssen. In der Tat finden sie sich bei dieser vor, jedoch nicht früher als am 4.—8. Tage, nachdem die Laus sich auf dem Fleckfieberkranken vollgesogen hat. Wie es scheint, sind sie am ehesten in den Organen des Abdomens der Laus zu finden, wenn man es unternimmt, diese isoliert zu untersuchen; sie finden sich aber auch in der Gesamtmasse der zerdrückten Laus hier und da in Zellen eingeschlossen. Über den Prozess der Entwicklung dieser Körperchen im Organismus der Laus ist es schwer etwas Konkretes festzustellen, es sei denn, dass man auf die Tatsache Gewicht legen will, dass ich in Läusen,

welche nicht früher als 2 Wochen nach der Krisis dem Kranken entnommen wurden, diese Körperchen nicht mehr habe finden können.

Es könnte mir nun der Einwurf gemacht werden, dass die von mir gesehenen Körperchen, namentlich die halbmondförmigen, nichts anderes seien als die bekannten s. g. Bizozzeros-Blutplättchen, die ja in der Tat den beschriebenen Körperchen ähnlich sehen.

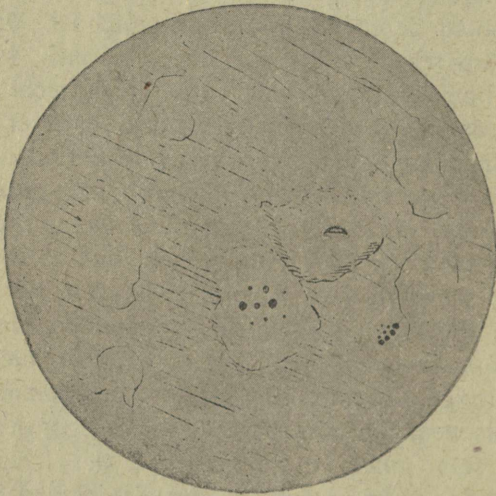


Abb. 3. Strichpräparat einer dem Flecktyphuskranken entnommenen Laus.

Diese sind jedoch nie so ausgesprochen halbmondförmig gekrümmt, wie die Fleckfieberkörperchen, auch werden Bizozzeros-Blutplättchen als halbmondförmige Körperchen niemals intrazellulär gefunden. Zudem färben sich diese Blutplättchen bei einfacher Färbung nicht so intensiv dunkel, wie die Fleckfieberkörperchen. Auch werden in der hungrigen Laus, welche tagelang kein Blut mehr gesaugt hat, Bizozzeros-Blutplättchen

nie gefunden, wohl aber können in einer solchen Laus halbmondformige Körperchen gefunden werden, wenn sie einmal Fleckfieberblut gesaugt hat. Endlich könnte als charakteristischer Unterschied noch angeführt werden, dass sich hier die s. g. Bizozzeros-Blutplättchen nach Giemsa kaum merklich rot oder blauviolett färben, die beschriebenen Körperchen aber bei dieser Methode stets die blaue Färbung annehmen.

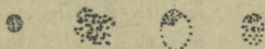
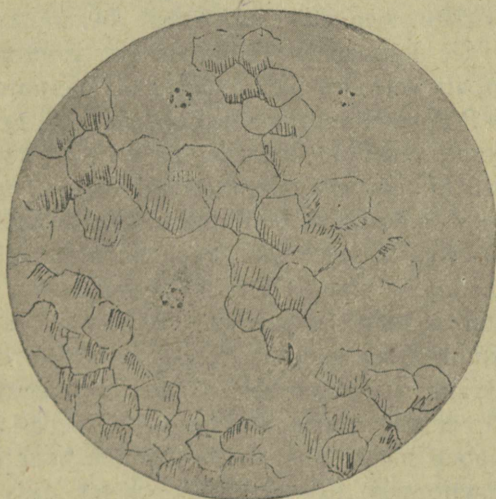


Abb. 4. Verschiedene Formen der Staphyloidkörper.

Diese Körperchen sind nicht immer im Blutstrom peripherer Körperteile anzutreffen. Zu welcher Zeit sie aber dort zu finden sind, ist mir nicht gelungen festzustellen. Es scheint, dass man diese Körperchen am ehesten 1—2 Tage vor dem Erscheinen des Exanthems nachweisen kann.

Ferner möchte ich noch derjenigen Körperchen erwähnen, welche sich nach Giemsa rot färben, die aber auch in der Ätiologie des Flecktyphus eine Rolle spielen. Nehmen wir in der gewohnten Weise Blut eines Flecktyphuskranken und färben es nach Giemsa, so sehen wir Gruppen punktförmiger Körperchen verschiedener Grösse traubenförmig zusammenliegen. Nach der äusseren Form erinnern diese Körperchen an Staphylokokken, mit denen sie aber nichts gemein haben, denn sie entwickeln sich nicht auf bisher bekannten Nährböden. Sie können im Präparate den Eindruck hervorrufen, als seien es nichts weiter als Verunreinigungen des Präparats mit Farbentrümmern; bei genauerer Betrachtung gelangt man aber zu der Überzeugung, dass man es hier mit organisierten Körperchen zu tun hat. Sie werden extra- und intrazellulär (hauptsächlich in Erythrocyten) angetroffen. Auch ist an ihnen oft eine kaum merkliche blaue Hülle zu beobachten.

Dann werden noch sowohl im Blute des Flecktyphuskranken, als auch im Abdominalinhalte der dem Typhuskranken entnommenen Laus diplokokkenähnliche Körper angetroffen, welche auch Rocha-Lima gesehen haben muss, aber er beschreibt hauptsächlich nur hantelförmige Körper. Mir scheint, dass Rocha-Lima sich hier geirrt hat, denn hantelförmige Körperchen kommen im Blute des Flecktyphuskranken nicht vor. Wohl werden solche Körperchen in der normalen, nicht infizierten Laus angetroffen, diese sind aber mindestens zehnmal grösser als die diplokokkenähnlichen Körperchen im Flecktyphusblute und eigentlich mit diesen garnicht zu verwechseln.

Nehmen wir Blut vom Flecktyphuskranken etwa 2—3 cm³ und lassen es im sterilen Probierröhrchen einen Tag im Brutschranke stehen, so können wir im hängenden Tropfen des Serum dieses Blutes die diplo-

kokkenähnlichen Körperchen in lebhafter molekularer Bewegung beobachten. Im Serum des einem Rekonvaleszenten 14 Tage nach der Krisis entnommenen Blutes sind diese Körperchen gewöhnlich nicht mehr vorhanden. Ich habe nun dieses letztere Blutserum mit physiologischer Lösung verdünnt und zwar in Konzentrationen von 1:10, 1:25, 1:50, 1:100. Ich nahm dann eine Platinöse des obigen Flecktyphuserums und verdünnte es auf dem Deckgläschen sukzessive mit je einer Öse dieser Lösungen, so dass ich Verdünnungen 1:20, 1:50, 1:100, 1:200 hatte. Auch in diesen Präparaten, die 2—12 Stunden im Brutschranke bei 37° standen, war die molekuläre Bewegung der diplokokkenähnlichen Körperchen noch vorhanden, vielleicht in etwas verminderter Lebhaftigkeit. Ich hatte im nächsten Versuche das Blut einem Rekonvaleszenten nach sehr schwerer Krankheitsform auch am 14. Tage nach der Krisis in obiger Menge entnommen. Im hängenden Tropfen dieses Serums konnte ich noch einzelne diplokokkenähnliche und auch wenige halbmondförmige Körperchen entdecken. Beide Arten waren in lebhafter Bewegung. Stand aber dieses Blut im Brutschranke 12—16 Stunden, so war in seinem Serum jegliche Bewegung dieser Körperchen vollständig erloschen. Dies beweist wohl, dass nicht in allen Fällen schon nach 14 Tagen das Blut des Rekonvaleszenten gefahrlos ist. Ein anderer Versuch bestand in folgendem. Es wurde Blut vom normalen, gesunden Menschen genommen und das Serum zur Vorsicht noch bei 60° sterilisiert. Im hängenden Tropfen erwies sich dieses Serum frei von jeglichen Mikroorganismen. In dieses Serum wurden 2 Ösen diplokokkenreichen Serums vom Blute eines Flecktyphuskranken eingeführt und 2 Tage im Brutschranke bei 37° gehalten. Ich habe

nun die Möglichkeit gehabt von diesem Serum 2 cm³ einem gesunden Menschen, der sich freiwillig dazu erbot, subkutan zu injizieren. Dieser Mensch blieb drei Wochen unter meiner Beobachtung, d. i. die längste Zeitdauer der Inkubation, und erkrankte nicht, sondern wurde nach dieser Beobachtungszeit vollkommen gesund entlassen. Ich muss gestehen, dass es mir schwer wird, eine befriedigende Erklärung dieser experimentellen Tatsache zu geben. Vielleicht wäre es möglich sie so zu deuten, dass eine Infektion mit Flecktyphusgift nur möglich ist direkt vom lebenden Organismus zu lebendem Organismus, eine solche aber unmöglich wird, wenn das Gift eine gewisse Zeitlang ausserhalb eines solchen verweilt und gewisse Veränderungen erleidet, die es unschädlich machen. Zur Begründung dieser Hypothese gehören aber weit mehr Beobachtungen und Experimente, als ich sie bisher anstellen konnte. Behufs weiterer Begründung meiner bisher erreichten Resultate, d. h. dass in der Tat diese bisher beschriebenen Körperchen es sein können, welche den Flecktyphus hervorrufen, habe ich mit Flecktyphusblut an Meerschweinchen zu experimentieren versucht. Meerschweinchen scheinen indessen auf das Gift in anderer Weise zu reagieren als der menschliche Organismus. Man beobachtet an ihnen nur allgemeine Depression, verbunden mit Steigerung der Körpertemperatur. Einem 680 gr. wiegenden Meerschweinchen wurden intraperitoneal 5 cm³ Flecktyphusblut eingespritzt und alle 6 Stunden, am Morgen nach 12 Stunden, wurden vom Blute des Tieres Strichpräparate nach Giemsa angefertigt. Erst nach 30 Stunden, nicht früher, hatten sich diplokokken- und gonokokkenähnliche Körperchen entwickelt und waren im Präparate zu sehen, und zwar hauptsächlich eingeschlossen in Ery-

trozyten, beide Arten in blauer Färbung. Am dritten Tage, nach 52 Stunden waren in den Erythrozyten auch halbmondförmige Körperchen zu beobachten und die diplokokkenähnlichen Körperchen waren weit reichlicher vorhanden als in den jüngeren Präparaten. Nach 64 Stunden war das Bild dasselbe, nur waren Staphyloidkörperchen hinzugekommen, anfangs auch nur in Erythrozyten eingeschlossen. Nach 88 Stunden waren die halbmondförmigen Körperchen nicht mehr vorhanden, auch diplokokkenähnliche Körperchen fanden sich in noch geringer Anzahl vor, überaus reichlich aber Staphyloidkörperchen. In den darauffolgenden Präparaten zeigten sich nur die letzteren und nur noch einige wenige diplokokkenähnliche Körperchen. Nach einer Woche konnte ich nur Staphyloidkörperchen feststellen, die nun an Zahl auch abzunehmen schienen. In welchen Terminen die Staphyloidkörperchen ganz verschwinden, kann ich nicht sagen. Nach Verlauf von drei Wochen konnte ich keine mehr finden. — Einem Meerschweinchen wurden 15 cm³ Blut in derselben Weise injiziert. Der Verlauf unterschied sich in nichts von dem eben beschriebenen, alle Erscheinungen, sowohl klinische als auch bakteriologische hatten aber einen mehr oder weniger vergrößerten, beschleunigten Charakter. Dieses Tierchen hatte im Verlaufe des Prozesses 60 gr. an Körpergewicht verloren; letzteres war von 730 grm. auf 670 grm. abgefallen.

Ich bin nun geneigt anzunehmen, dass wir es hier mit einem Regenerationsprozess, einem Regenerationscirculus zu tun haben, der im Körper sowohl des Flecktyphuskranken als auch der Laus vor sich geht und zwar derart, dass die diplokokkenähnlichen Körperchen in weiterer Entwicklung sich umformen zu Staphyloidkörperchen. Letztere können in diplo-

kokkenähnliche Körperchen zerfallen, aus deren einzelnen Gliedern dann wieder Staphyloïdkörperchen entstehen und so fort in endloser Reihe bis zur Infektionsfähigkeit. In einer Laus kann diese Entwicklung 5—7 Tage dauern. Die gonokokkenähnlichen und halbmondförmigen Körperchen scheinen nur dagegen als eine seltenere Modifikation anzutreffen.

Im Blute des Flecktyphuskranken begegnen wir den gewöhnlichen eosinophilen und neutrophilen Leukozyten; nicht immer aber scheint ihr Zustand ein physiologischer zu sein. In manchen Fällen ähneln die Granulationen in ihrer Form sehr den diplokokkenähnlichen Körperchen.

Zum Schluss will ich noch bemerken, dass die sämtlichen bisher beschriebenen Körperchen überhaupt schwer die Farbe annehmen. Äusserst häufig ja bis 90% der Präparate verschwinden die im hängenden Tropfen deutlich in Bewegung gesehenen Körperchen nach der Färbung vollständig und im ganzen Präparate ist kein einziges mehr zu entdecken.

Versuche ich nun die Resultate dieser Untersuchungen zusammenzufassen, so gelange ich zu folgender Formel: Der Erreger des Flecktyphus ist aller Wahrscheinlichkeit nach ein der Protozoaklasse angehörender Mikroorganismus, der im besonderen der Unterklasse der Chlamydozoa angehört. Prowazek hat als erster den Chlamydozoaterminus eingeführt, nachdem er als erste Vertreter dieser neuen Klasse solche Körperchen im Trachomkörnchen entdeckte und beschrieb. Auch Prowazek gelangte schon damals zu der Vermutung, dass ein Vertreter der Chlamydozoaklasse auch der Erreger des Flecktyphus sein könnte. Es muss für diese Klasse als Charakteristikum hervorgehoben werden, dass die einzelnen Vertreter in der Form veränderlich sind; einzelne von

ihnen nehmen auch die Farbe nach Giemsa in vom gewöhnlichen abweichender Schattierung an. So verschiedengestaltig aber alle diese Körperchen auch sind, sie darum rundweg für Zellreaktionen zu erklären, das erscheint mir ganz unmöglich. Denn sie erscheinen ja ganz in denselben Formen auch in der infizierten Flecktyphuslaus, welche ja überhaupt keinem Krankheitsprozess unterliegt und gegen das Gift immun ist. Woher stammen denn diese s. g. Zellreaktionen in der Flecktyphuslaus, welche in keiner gesunden Laus zu finden sind?

* * *

Ich komme nun zur Schilderung des klinischen Bildes des Flecktyphus.

Nach Ablauf eines kürzeren oder längeren Inkubationsstadiums setzt das Krankheitsbild mit seinem charakteristischsten Symptome, der Temperatursteigerung, ein. Diese springt plötzlich gleich schon am ersten Tage in die Höhe und erreicht am 2.—3. Tage ihre Maximalhöhe von $39,5^{\circ}$ bis über 40° . Auf dieser Höhe hält sie sich während des ganzen Verlaufes der Krankheit bis zur Krisis mit nur ganz geringen Morgenremissionen von nicht über 1° . Haben wir es dagegen mit einer Mischinfektion, etwa mit Rückfalltyphus zu tun, dann wird die Fieberkurve zunächst beherrscht durch das eben geschilderte charakteristische Bild des Fleckfiebers, sehr bald aber macht sich die Wirkung der Mischinfektion geltend durch plötzliches und steiles Abfallen der Temperatur bis zu 36° ja bis 35° , worauf nach etwa 12 Stunden die Temperatur wieder auf die Anfangshöhe zurückspringt. Dieser Abfall entspricht der für den Rückfalltyphus charakteristischen ersten Remission, die bekanntlich bei dieser Infektion, wie auch hier etwa nach einer Woche

eintritt. Während aber bei reinem Rückfalltyphus diese Remissionen sich wiederholen, bleibt es bei der Mischinfektion bei einer einzigen und die Temperatur hält sich von hier ab dem Charakter der Flecktyphuskurve entsprechend bis zur Krisis fortgesetzt auf gleicher Höhe. Am 3.—7. Tage tritt die Roseola auf, rosafarbige Flecken auf der Haut des ganzen Körpers ohne Prädilektionsstellen, nur das Gesicht bleibt stets frei. Bei einem Patienten, dem der Haarwuchs des Kopfes fast gänzlich fehlte, bemerkte ich die Flecken hier zuerst auftreten, vor dem allgemeinen Ausbruch derselben am übrigen Körper. Die Flecken können durch Streichen mit der Hand für kurze Zeit zum Verschwinden gebracht werden, in anderen Fällen wiederum nicht, sondern die Röte verharrt unter der streichenden Hand. Für diese Fälle ist es auch charakteristisch, dass die Farbe der Flecken keine lebhaft rosarote zu sein pflegt, sondern sie haben einen mehr schmutzvioioletten Farbenton angenommen. Die Prognose dieser Fälle ist stets eine schlechte. In leichten Fällen habe ich oft ein sehr frühes Verschwinden der Roseola beobachtet. Gleich zu Beginn der Krankheit, noch vor dem Auftreten der Roseola stellt sich als häufigste Komplikation der Lungenkatarrh in seinen verschiedenen Formen ein. Es kann dies bis zur Lungenentzündung gehen, wobei sowohl das Parenchym der Lunge in toto als auch die Bronchien allein ergriffen sein können mit oder ohne Beteiligung des Brustfells. Der Kranke klagt ferner über Schmerzen in den Gelenken und Knochen, über Kopfschmerzen, es treten hinzu katarhalische Entzündungen der Augenbindehaut, ferner meist nach Ablauf der Krisis, auch Entzündungen im Uvealtraktus, der Iris und Chorioidea mit einhergehenden Glaskörpertrübungen und Herabsetzung der

Sehschärfe. Weitere Komplikationen betreffen das Herz und den Blutkreislauf. Mit einem Herzfehler oder Muskelschwäche des Herzens behaftete Kranke überlebten selten den Flecktyphusprozess. Auch das Nervensystem bietet eine Anzahl schwerer Komplikationen, die indessen, wie wir sehen werden, wohl auch nur als Folge gewisser Störungen im Gefäßsystem anzusprechen sind. Ein psychisch schon vor der Erkrankung pathologisch mehr oder weniger affiziertes Nervensystem namentlich beim weiblichen Geschlecht unterliegt beim Hinzutreten des Flecktyphusprozesses den allerschwersten Gefahren. Psychische Störungen bis zu völligem Verluste des geistigen Gleichgewichtes, Paranoia, ferner Entzündungsprozesse in den Gehirnhäuten, Meningitis etc. sind nicht seltene Komplikationen des Flecktyphus. Seltener sind Lähmungen einzelner Nervenplexus, brachialis, facialis u. a. Es kann als Folge solcher Affektionen zu Lähmungen ganzer Glieder kommen mit einhergehender Atrophie des Gliedes mit oder ohne Gangrän, Erscheinungen, die ihre Ursache in Störungen innerhalb des ernährenden Gefäßgebiets zu haben scheinen. Auch das Gehörorgan ist nicht selten mitbeteiligt, namentlich wenn in ihm schon früher ein pathologischer Prozess bestanden hat, der unter dem Einfluss des Flecktyphusprozesses aufs neue angeregt wird. Aber auch ohne solche kommen Erkrankungen im Gehörapparate vor, wie Otitis med. und interna, und es ist nicht unwahrscheinlich, dass letztere auf die Meningen übergreifen und zur Ursache psychischer Störungen werden können.

Gangranöse Prozesse als Komplikationen des Flecktyphus habe ich beobachten können nur an den Unterextremitäten, und zwar in der Form begrenzter tiefgreifender Gangränä sicca am Fussrücken und an der

grossen Zehe des einen Beines sowie lokaler Abszesse des Oberschenkels einer Seite. Es wären noch anzuführen Klagen einiger Kranken über neuralgische Schmerzen in streng begrenzten Gewebs- und Organteilen sowie die Tatsache, dass in diesen Partien sowie in den von Schmerzen und Lähmungen betroffenen Extremitäten die lokale Temperatur gegenüber der gesunden Seite stets mehr oder weniger herabgesetzt war. Diese wie alle übrigen bisher geschilderten Komplikationsformen sind, wie gesagt, stets einseitig und dieser lokale und einseitige Charakter lässt mich vermuten, dass sie sich alle werden zurückführen lassen auf eine und dieselbe Ursache, auf Störungen in die ergriffenen Partien ernährenden Arteriengebiete. Es scheint mir, dass es sich hierbei um lokalisierte entzündliche Prozesse an der Intima des zuführenden Gefässstammes handeln könnte, die eine allmähliche unvollständige oder totale Trombosierungen des Gefässstammes hervorruft und hierdurch zu Ernährungsstörungen in dem von ihm versorgten Gebiete Veranlassung gibt. Derartige durch lokale Erkrankung der Intima hervorgehende Trombosierungen der Arterien mit nachfolgender Gangränä sicca der Unterextremitäten sind nachgewiesen als Komplikation des Abdominaltyphus. Auch hier sind sie stets einseitig, meist nur auf einen Unterschenkel beschränkt. Es ist nicht unwahrscheinlich, dass es sich bei den gleichfalls stets einseitig und stets mehr weniger lokal auftretenden Komplikationen des Flecktyphus um ähnliche Vorgänge handelt, um ein Analogon der Abdominaltyphuskomplifikationen. In beiden Typhusformen machen sich die Komplifikationen stets bemerkbar erst nach der Krisis, im Rekonvaleszenzstadium, während welches der lokale Entzündungsprozess an der Intima irgend eines Arterien-

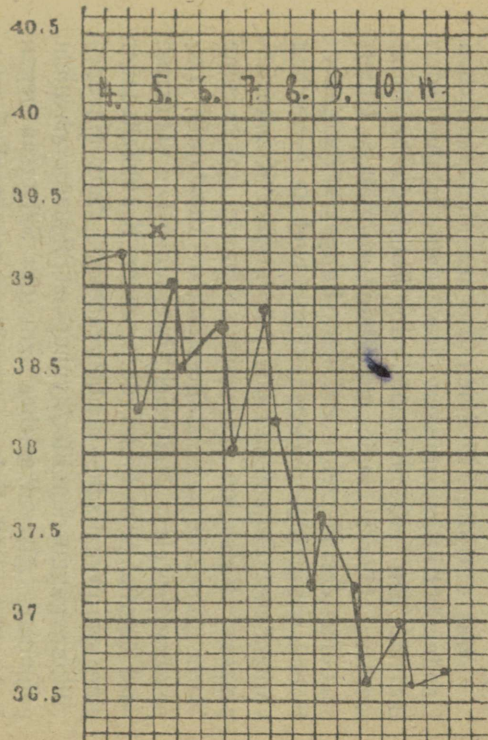
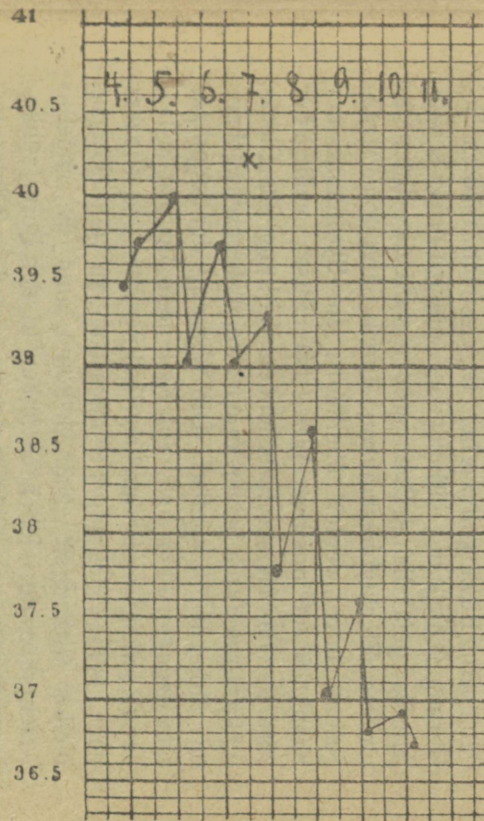


Abb. 5. Temperaturkurve nach Einspritzung von Methylenblau \times .

stammes zur Entwicklung und Ausbildung gelangen mag.

Was nun die Prinzipien unseres therapeutischen Handelns betrifft, so müssen diese zunächst durch den individuellen Kräftezustand des Patienten bestimmt werden. Aller Therapie muss eine sorgfältige Untersuchung des Herzens und der Lungen vorhergehen. Haben wir in diesen Organen irgendwelche Anzeichen vorhandener Organfehler oder chronischer Krankheitsprozesse feststellen können, so muss sofort eine Vorbeugungstherapie eingeschlagen, Exzitantia, Expektorantia etc., verabreicht werden. Die Therapie wird überhaupt während der ganzen Krankheitsdauer eine symptomatische bleiben müssen, denn ein Spezifikum gegen den Flecktyphus ist bisher noch nicht gefunden. Als ein solches kann das Salversan gegen Spirochäten bei Rekurrenstyphus angesprochen werden, beim Flecktyphus aber ist es nach meinen Erfahrungen nicht nur wirkungslos, sondern direkt schädlich ja gefährlich. Denn weder wird die Temperatur des Flecktyphuskranken durch Salversan herabgesetzt noch werden überhaupt die Symptome der Krankheit in positiver Weise beeinflusst, wohl aber wird der das Herz schwächenden Wirkung des Flecktyphusvirus durch Salversan ein zweites herzschwächendes Moment hinzugefügt. Die Wirkung der Jodpräparate dagegen (Tra Jodi, Sol. Kalii jod., Lugolsche Lösung) scheint eine durchaus indifferente, den Prozess nach keiner Richtung beeinflussende zu sein. Ebenso bleiben wirkungslos Natr. kakodyl. und die anderen Arsenpräparate. Ich habe ferner in der Form subkutaner Injektionen Chininpräparate in Anwendung genommen, die ja als Spezifika bei Malariainfektion gelten. Man erreicht mit ihnen wohl eine sehr geringe, nicht mehr als 1° betragende Temperaturherabsetzung,

die aber gleich am anderen Tage verloren geht. Die Wirkung der Chininpräparate auf das Herz ist aber auch eine überaus schlechte. Puls und Herztöne werden fast bis zum Verschwinden geschwächt. Mehr als die bisher erwähnten Mittel schien das Methylenblau zu versprechen. Dieses wurde in Dosen von 0,1 angewandt, anfangs per os in Kapseln, später als subkutane, dann auch als intravenöse Injektionen in wässriger Lösung. Bei innerlicher Darreichung erfolgte oft schon nach $\frac{1}{2}$ Stunde so heftiges Erbrechen, dass Bett und sämtliche Krankenwäsche von dem Erbrochenen förmlich überschüttet und blau gefärbt wurden. Es wurden darum jetzt, wie erwähnt, Einspritzungen versucht, täglich 2—4 Mal zu 0,1 in verschiedener Konzentration der Lösung. Ich muss nun konstatieren, dass ich mit diesen Injektionen einige positive Resultate erreichen konnte. Etwa am zweiten bis fünften Tage der Einspritzung fiel die Temperatur nicht unbedeutend, wie die beiliegende Kurve zeigt, das Allgemeinbefinden schien sich zu bessern und die Krankheitsdauer um einige Tage abgekürzt zu werden.

Ich will nicht sagen, dass meine Versuche mit dem Methylenblau zum Abschluss gebracht sind und dass ich in Bezug auf dieses Mittel zu einer festen Stellungnahme gelangt bin. Die Zahl der Versuche war doch nicht gross genug, um das Methylenblau für ein Spezifikum gegen Flecktyphus zu proklamieren, jedenfalls aber habe ich mit ihm einige positive Erfolge gehabt und keine schädlichen Wirkungen beobachten können. Ein entscheidendes Urteil muss also weiteren Versuchen mit dem Methylenblau bei Flecktyphus vorbehalten bleiben. Ich muss aber hier ausdrücklich bemerken, dass ich die geschilderten günstigen Wirkungen nur mit einem Methylenblaupräpa-

rate bekommen habe, welches aus der Vorkriegszeit stammte. Auch mit Trypanblau, welches mir von anderer Seite günstig empfohlen wurde, habe ich einen Versuch angestellt. Ich bemerke von vornherein, dass die Patientin den Flecktyphus gut durchmachte. Ich hielt sie trotzdem zwei Monate auf der Station zur Beobachtung zurück. Es waren ihr zwei Einspritzungen gemacht worden, welche aber den überraschenden Effekt hatten, dass die Haut des ganzen Körpers sich blau verfärbte, ähnlich wie bei Stauungszyanose. Diese künstliche Zyanose verschwand nicht während zweier Monate der Beobachtung auf der Station, und mit ihr musste die Patientin entlassen werden, die im übrigen sich vollkommen wohl und gesund fühlte.

Nicolle hat während der Epidemie in Tunis mit Blutserum von flecktyphusrekonvaleszenten Affen an Affen experimentiert. Er hatte Affen durch Läuse mit Flecktyphus infizieren lassen, andere durch Einspritzen von Flecktyphusblut. Diese kranken Tiere behandelte er darauf mit Blutserum rekonvaleszenter Affen mit gutem Erfolge. Den rekonvaleszenten Affen entnahm er das Blut am 9.—11. Tage nach der Krisis und spritzte das Serum den kranken Tieren ein meist in der ersten Woche des Fiebers in einer Dosis von 20—25 cm³. Nach seinen Angaben wurden die so behandelten Tiere schneller gesund als die anderen, die kein Rekonvaleszentenenserum bekommen hatten. Einige Ärzte haben diese Versuche an Menschen während des Weltkrieges wiederholt mit dem Unterschiede, dass bei ihren Experimenten keine so grossen Dosen, nicht mehr als 10 cm³—15 cm³, in Anwendung kam. Das Blut entnahmen sie den Kranken ebenfalls etwa am 9.—11. Tage nach der Krisis. Die Resultate seien nicht befriedigend gewesen. Auch ich habe mit

Rekonvaleszentenserum vom Menschen experimentiert. In der Voraussetzung, dass der Misserfolg der genannten Ärzte auf die von ihnen verwendeten zu geringen Dosen pro Einspritzung zurückzuführen sein könnte, habe ich diese gesteigert und andererseits das Blut den Rekonvaleszenten erst am 14—20-ten Tage nach der Krisis entnommen. Ich entnahm 150—160 cm³ Blut, zentrifugierte es bis zur völligen Klarheit und erhielt davon 45 cm³ Serum. Diese ganze Dosis wurde auf eine einmalige Einspritzung verwandt, und zwar gleichfalls in der ersten Krankheitswoche. Ich muss gestehen, die Resultate dieser Methode waren die besten von sämtlichen bisher in Anwendung gebrachten: die Temperatur fiel auf die Norm und zwar schon 1—2 Tage nach der Einspritzung und blieb auf der normalen Höhe ohne wieder hinauf zu gehen, das Allgemeinbefinden besserte sich merklich und die Krankheitsdauer wurde abgekürzt. Augenscheinlich haben die Schwierigkeiten der Beschaffung des Rekonvaleszentenblutes die genannten Ärzte veranlasst die Dosierung herabzusetzen und es mit geringeren Quantitäten von Menschenblut zu versuchen als die von Nicolle angewandten. Bei meinen Versuchen waren diese Schwierigkeiten natürlich noch grösser, da ich mich entschloss grosse Dosen in Anwendung zu bringen. Die Rekonvaleszenten nach Flecktyphus sind eben alle mehr oder weniger blutarm und ihr Ernährungsstand äusserst reduziert, so dass man selten einen findet, bei dem man das Experiment mit gutem Gewissen riskieren möchte. Trotz der guten Resultate, die diese Methode gibt, wird sie sich deshalb auch wohl kaum einbürgern können.

92.

Est A-14893

R