

MITTHEILUNG AUS DER KLINIK FÜR INTERNE MEDIZIN DES
PROF. DR. SIGMUND PURJESZ IN KOLOZSVÁR.

Klinische Beobachtungen über den Werth der Widal'schen Serodiagnose.

Von den Klinischen Assistenten Dr. *N. Jancsó* und Dr. *M. Rosenberger*.

Gruber demonstrierte bereits im Jahre 1895, dass der Einfluss des Blutserum von mit Typhus immunisirten Thieren auf Typhus-Bouillon-Culturen, nicht allein diesem Serum, sondern auch jenem von nicht immunisirten Thieren zukomme; nur ruft ersteres Serum schon in äusserst geringen Mengen die Reaction hervor, letzteres erst in unverhältnissmässig grösseren. Auch wies *Gruber* darauf hin, dass das menschliche Blutserum auf viele Bakterienarten agglutinirend wirke.

Nach *Widal* bildet Blutserum und Typhus-Culturen im Verhältnisse von 1 : 10 die äusserste Grenze, bei der die Reaction mit dem Blutserum von nicht Typhuskranken noch möglich ist; bei einer stärkeren Verdünnung giebt nur das Blutserum von Typhuskranken eine positive Reaction.

Die Untersuchungen der beiden Verfasser erstreckten sich hauptsächlich darauf in welcher Verdünnung das Blutserum von Typhuskranken noch agglutinirende Wirkung besitzt, welche Veränderungen die Reaction während des Krankheitsverlaufes zeigt, ob ein Unterschied in derselben bei leichten und schweren Fällen nachweisbar ist und schliesslich ob dieselbe durch eventuelle Complicationen des Leidens, oder durch therapeutische Eingriffe beeinflusst wird.

Hervorgehoben soll werden, dass stets Bouillons von neutraler Reaction verwendet wurden, dass die Culturen nur 24 Stunden alt, oder selbst noch jüngere waren. Zu mikroskopischen Untersuchungen

wurden 6—10 Stunden alte Bouillon-Culturen gebraucht und galt es als Regel, dass bei jeder Gelegenheit typhöses und nicht typhöses Blut zugleich, in derselben Stunde, mit den nämlichen Culturen untersucht wurde.

Zu aller Versuchen wurde das Blut der Fingerspitze entnommen.

Die am meisten verbreitete Untersuchung besteht darin, dass der Typhus-Bouillon Cultur, Blutserum in einem gewissen Verhältnisse zugesetzt wird, worauf nach längerer oder kürzerer Zeit, die trübe Cultur sich aufhellt, durchsichtig wird und sich ein weisser flockiger Niederschlag bildet.

Das Blut wurde in einer engeren Eprouvette, den Spritzflaschen ähnlich montirt, derart gesammelt, dass das äussere freie Ende, der bis an den Boden der Eprouvette reichenden schmalen Glasröhre, in den Blutropfen getaucht und derselbe durch Saugen mittelst eines an der zweiten kurzen Röhre angebrachten Kautschuk-schlauches in die Eprouvette befördert wurde. War eine genügende Menge Blutes beisammen, so wurden die freien Ende beider Glasröhren zugeschmolzen, die Eprouvette in stark schräger Lage an einem kalten Orte aufbewahrt. Selbstredend wurde der kleine Apparat vor Gebrauch stets sorgfältigst sterilisirt.

Von dem auf diese Weise gewonnenen Blutserum wurden mit einer Glaspipette von ca. $\frac{1}{2}$ mm. innerem Durchmesser, 1—2 Tropfen, zu einer, mittelst Burette genau gemessenen, nur 24 Stunden alten, oder noch jüngeren Bouillon-Cultur gegeben; 1—2 Tropfen, je nach dem die Verdünnung ausfallen sollte. Stärkere Verdünnungen als 1:20 wurden so erreicht, dass das Blutserum erst mit einer sterilen physiologischen Kochsalzlösung in einem bestimmten Grade verdünnt wurde. Die 0.5%-ige Chlornatr-Lösung verhält sich der Widal'schen Reaction gegenüber vollkommen indifferent; fast bei jeder Untersuchung wurden ein paar Tropfen dieser Lösung controlshalber der Bouillon-Cultur zugesetzt, doch zeigte diese weder bei makro- noch bei mikroskopischer Untersuchung auch nur die geringste Veränderung der intacten Bouillon-Cultur gegenüber.

Bei allen Beobachtungen suchten Verfasser jene grösstmögliche Verdünnung, bei welcher die Reaction noch eine positive war, d. h. solange in den Culturen eine Aufhellung und Bildung eines Niederschlages der Controlkultur gegenüber bemerkbar war.

Bevor zu den eigentlichen Versuchen geschritten wurde, orientirten sich die Verf. darüber, in wie weit die durch die angewandte Titrimethode erhaltenen Daten, sich der bei den chemischen Titrations gewohnten Genauigkeit nähern, wobei gefunden wurde, dass erstere zwar mathematisch genaue Resultate nicht liefert, diese jedoch immerhin als ganz verlässliche gelten dürfen.

Es folgt nunmehr eine detaillirte Zusammenstellung von 54 Untersuchungen, bei 45 nicht Typhuskranken, die das Resultat ergaben, dass das vom Widal angegebene Verdünnungsverhältniss von 1:10 nicht den Grenzwert hiebt, da selbst bei einer Verdünnung von 1:40 der Eintritt der Reaction noch durchaus nicht unmöglich ist. Bei einer solchen von 1:60 trat die Reaction nie auf und so scheint die Grenze zwischen 40 und 60 zu liegen; was dem von *Fränkel* und *Ziemke* angegebenen Verhältnisse entspricht. Nicht ausgeschlossen scheint es jedoch, dass bei ausgedehnteren Untersuchungen der Grenzwert sich als ein noch höherer herausstellen wird.

Eine zweite Zusammenstellung bezieht sich auf 97 Untersuchungen bei 26 Typhuskranken. Dieselben lagen auf der Klinik, wurden genau beobachtet und die Untersuchungen in den verschiedensten Phasen der Erkrankung vorgenommen. Aus dieser Zusammenstellung geht hervor, dass das Blutserum von Typhuskranken in der grossen Ueberzahl der Fälle, d. i. in 95% in einer bedeutend grösseren Verdünnung (mitunter in einer mehrhundertfachen) die Reaction ergibt, als das Blutserum von nicht Typhuskranken.

Von mehreren Beobachtern wird behauptet, dass die Virulenz der Typhusculturen auf die Reaction von Einfluss sein kann; so fand *Kollé* dass die Bacillen minder virulenter Culturen mehr agglutinirt werden, als solche von virulenteren. Um sich hierüber Ueberzeugung zu verschaffen, wurden mit Culturen, aus der Milz von 2 verstorbenen Typhuskranken gezüchtet, Versuche vorgenommen. Mit der älteren und der einen frischen Cultur war die Reaction des Blutserums von 26 nicht Typhuskranken und 33 Typhuskranken gleichzeitig beobachtet, während alle 3 Culturen (1 ältere, 2 frische) mit dem Blutserum von 6 nicht Typhuskranken und 13 Typhuskranken versucht wurden und das Resultat ergaben, dass zwischen den einzelnen Culturen wohl geringe, aber keineswegs wesentliche

Unterschiede gefunden wurden. Als wichtig muss bei diesem Theile der Untersuchungen hervorgehoben werden, dass von dem Blutserum von nicht Typhuskranken nur ein einziges u. zw. das einer Pneumonie in Reconvalescenz bei 40facher Verdünnung eine bedeutende Aufhellung und Niederschlagbildung verursachte; während bei einer 60fachen und stärkeren Verdünnung alle drei Culturen nur vom Blutserum Typhuskranker aufgehellt wurden.

Eine weitere Art der Untersuchung bildet die mikroskopische Beobachtung der mit Blutserum gemengten Cultur. Bei positiver Reaction hört die Bewegung der Typhusbacillen auf und diese ballen sich nach längerer oder kürzerer Zeit, welche zwischen einigen Minuten und zwei Stunden schwankt, zu grösseren oder kleineren unregelmässigen Knoten von körnigem Aussehen zusammen.

Diese mikroskopischen Untersuchungen der Verfasser stimmen im Grossen und Ganzen ziemlich mit den Resultaten ihrer makroskopischen Untersuchungen überein. Auch diese Untersuchungen in hängenden Tropfen beweisen es zweifellos, dass es auch nicht typhöses Serum giebt, das in einer Verdünnung von 1:10, wenn auch nicht alsogleich und keine ausgesprochene Reaction ergiebt, doch nach 2—6 Stunden eine genügende Knotenbildung, eine Trägheit in der Bewegung der Bacillen, ja vollkommenes Aufhören der Bewegung veranlasst, während einzelne Serums von Typhuskranken in der gleichen Verdünnung auch keine ausgesprochenere Reaction als jene hervorrufen. Es muss daher entweder der Grad der Verdünnung ein bedeutend stärkerer sein, damit dass das Blutserum von nicht Typhuskranken selbst nach 20—24 Stunden die Reaction nicht zeige, oder es muss die Zeit innerhalb welcher das Eintreffen der Reaction erwartet wird, eine viel geringere, als die von Widal angegebene sein.

Die Verfasser halten ihre Beobachtungen nicht für zahlreich genug, um aus denselben den Grad der Verdünnung oder den Zeitraum genau angeben zu können, heben jedoch folgendes hervor: Dasjenige Blutserum, welches mit der Cultur im Verhältnisse von 1:10 vermischt, die Reaction im hängenden Tropfen alsogleich und ausgesprochen ergab, klärte bei dem Eprovettenversuch die Cultur in einer höheren als 80fachen Verdünnung immer auf; ergiebt der Versuch im hängenden Tropfen bei 1:10 nicht sogleich

die Reaction, so kann daraus gefolgert werden, dass beim Titriren der äussere Grenzwert der Reaction bei der 80fachen Verdünnung, oder nur etwas höher liegt.

Ausser den obigen Untersuchungen beobachteten Verfasser die mikroskopische Reaction mit frisch entnommenen Blute, ferner jene mit auf reinem Objectträger eingetrocknetem Blute. Vortheil des ersteren Verfahren ist die Möglichkeit der raschen Ausführung der Untersuchung, ein Nachtheil dass bei der mikroskopischen Untersuchung die zahlreichen Blutzellen etwas störend wirken. Ein Vortheil des zweiten Verfahrens, dass das Blut auf diese Art gleichsam magazinirt werden kann. Ein Nachtheil beider besteht darin, dass die quantitativen Verhältnisse der Reaction kaum annähernd richtig festgestellt werden können. Um bezüglich dieser quantitativen Verhältnisse einigermaßen orientirt zu sein, wurden Parallelversuche angestellt mit der Wirksamkeit des Blutserums in der Eprouvette, und mit dem bei derselben Blutentnahme eingetrocknetem Blute im hängenden Tropfen; bei diesen Untersuchungen wurde gefunden: Wo das Blut im hängenden Tropfen sogleich oder längstens in einer halben Stunde eine vollkommene Reaction ergibt, giebt das Serum desselben in einer Verdünnung von 100 und mehr die makroskopische Reaction; wo im hängenden Tropfen die Reaction zur vollkommenen Ausbildung bei 2 Stunden bedarf, ergibt das Serum desselben nur bei einer Verdünnung unter 100 die Reaction; bedarf das Blut länger als 2 Stunden um im hängenden Tropfen die Reaction hervorzurufen, so giebt das Serum nur bei einer geringeren als 60fachen Verdünnung die makroskopische Reaction. Gleiche Versuche wurden mit eingetrocknetem Blute angestellt, nach dem man sich noch die Ueberzeugung verschafft hatte, dass der agglutinirende Einfluss der eingetrockneten Präparate nach zwei Monaten genau derselbe war, als im frischen Zustande; die Resultate waren so ziemlich die nämlichen, wie eben beschrieben. Auch bei Vergleich der Reaction im hängenden Tropfen von frischem und eingetrocknetem Blute stellte es sich heraus, dass bei beiden die Reaction so ziemlich in gleicher Zeit und gleicher Intensität erfolgt.

Die sämtlichen Versuche stellten Verfasser bei 75 Typhuskranken und bei 135 anderen Kranken an, die theils des Typhus

verdächtig waren, theils an anderen Erkrankungen litten und stellte es sich heraus, dass das frische Blut und das eingetrocknete, die Reaction im hängenden Tropfen allsogleich oder in längstens zwei Stunden nur in jenen Fällen ergab, bei denen die sonstigen Krankheitssymptome und der Krankheitsverlauf für Typhus sprach. Dagegen zeigte es sich, dass die Reaction wenn auch erst nach einigen Stunden und nicht so deutlich, ab und zu aber ganz schön sich auch unter dem Einflusse von nicht typhösem Blute einstellte.

Derartige wurde bei einem Kranken mit Miliar-Tuberculose bei einer Temperatur von 40.2° und bei einem solchen an Peritonitis tuberculosa leidenden gefunden, dessen Blutserum Typhus-Culturen bei einer 40fachen Verdünnung aufhellte.

Die Untersuchungen im hängenden Tropfen sprechen dafür, dass nur eine sogleich oder innerhalb 2 Stunden auftretende Reaction mit grösster Wahrscheinlichkeit auf Typhus schliessen lässt, wo dann dementsprechend das Serum des untersuchten Blutes die makroskopische Reaction in einer mehr als 80fachen Verdünnung ergab; dagegen bewies sich eine nach einem grösseren Zeitraum eingetretene theilweise, oder vollkommene Reaction zur Feststellung der Diagnose als nicht verlässlich.

Es folgt nunmehr eine genaue Casuistik der Beobachtungen mit Schilderung des Krankheitsverlaufes, des Ausganges, der zu verschiedenen Krankheitsphasen vorgenommenen Blut- und Blutserum Untersuchungen als deren Ergebniss noch folgendes mitgetheilt werden soll.

Die Intensität der Reaction (die grössten Verdünnungen) war in der Ueberzahl der Fälle im 3. Stad. des Typhus die grösste, häufig am Schlusse dieses Stadiums. Doch wurden Fälle beobachtet, wo sie im zweiten Stadium ihr Maximum erreichte; bei einem Fall in der Reconvaescenz (3000fache Verdünnung).

In der grössten Zahl der Fälle zeigte die Intensität der Reaction parallel der Defervescenz eine Verminderung. *Dort wo ein Verschwinden der Reaction verhältnissmässig früh constatirt wurde, handelte es sich um äusserst mild verlaufende Fälle.* Bei einem anderen Theile der Fälle wurde ein derart rasches Abnehmen der Reaction bei Eintritt der Defervescenz ebenfalls

jedoch nur in den ersten Tagen der Reconvalescenz beobachtet, *dann schien die Reaction auf einer gewissen Stufe gleichsam stehen zu bleiben und nahm nur langsam weiterhin ab, so dass sie die Reaction von nicht typhösen Blute selbst nach Wochen und Monaten bedeutend übertraf. Diese Fälle verliefen stets äusserst schwer.*

Ferners wurde in einzelnen Fällen beobachtet, dass der im Verlaufe der Defervescenz bereits verminderte Werth der Reaction, temporär, mitunter nur für ein Paar Tage wieder ein höherer wurde.

Dass dieses eigenthümliche Schwanken der Reaction keinem Fehler in der Untersuchung zugeschrieben werden kann, dafür spricht einerseits die Grösse der Schwankungen, andererseits der Umstand, dass das Ergebniss der Untersuchungen im hängenden Tropfen und der makroskopischen Reaction stets ein congruentes war.

Eine Erklärung dieser Erscheinung können die Verfasser nicht geben, doch finden sie die Aehnlichkeit auffallend, die zwischen der Widal'schen Reaction und zwischen dem Schwanken des specifischen Gewichtes des Blutes beim Typhus besteht; wie dies auch bei den an obiger Klinik durchgeführten Versuchen seinerzeit constatirt wurde, dass das spec. Gewicht des Blutes beim Abdominaltyphus ein geringeres und im Reconvalescenz-Stadium vorübergehend wieder ein höheres wurde. Nachdem es sich ferner herausstellte, dass diese vorübergehende Erhöhung der Widal'schen Reaction beiläufig auf den Beginn der im Reconvalescenzstadium sich einstellenden Polyurie fällt, ist es nicht unmöglich dass zwischen der W.-schen Reaction und der Polyurie irgend ein Zusammenhang besteht.

Bei einem der Kranken stellte sich am 36 Tage eine schwere Recidive ein, gelegentlich derer eine Steigerung der W.-schen Reaction beobachtet wurde. Diese Erscheinung wird von einzelnen Autoren, die das gleiche beobachteten, dahin erklärt, dass die W.-sche Reaction eigentlich nur eines der Symptome des Abdominaltyphus darstellt. Nachdem jedoch wie bereits erwähnt wurde, eine Erhöhung der Reaction auch nach der Defervescenz sich einstellen kann, ohne dass sich eine Recidive entwickeln würde, *können Verfasser den Umstand, wenn sich nach erfolgter Defervescenz bei abermaligen Fieberbewegungen eine gleichzeitige Erhöhung*

der Widal'schen Reaction bemerkbar macht, keineswegs als ein derartiges Symptom anerkennen, welches allein und für sich die Diagnose einer Typhus-Recidive möglich machen würde.

Im Grossen und Ganzen wurde bemerkt, dass bei ausgesprochenen, schweren und mittelschweren Fällen von Typhus, die Reaction ebenfalls eine ausgesprochenere, und eine ständigere Begleiterin des Leidens war, während in undecidedten und leichteren Fällen die Reaction häufiger ausblieb. Nichtsdestoweniger darf aber keineswegs behauptet werden, dass zwischen der Schwere der Erkrankung und der Intensität der Reaction ein engerer Zusammenhang bestehen würde, dagegen sprächen die gemachten Erfahrungen der Verfasser, die eben bei den nicht am schwersten verlaufenen Fällen die grössten Werthe in der Intensität der Reaction fanden. Daraus ergibt sich gleichzeitig, dass die Intensität der Reaction für die Prognose des einzelnen Falles absolut nicht als Fingerzeig dienen konnte.

Die Beobachtungen, welche die Verfasser bei den Untersuchungen an Kranken aus dem Kinderambulatorium machten, decken sich vollständig mit den Resultaten welche die Untersuchungen, bei Erwachsenen ergaben, namentlich erhielten sie hier wie dort das Resultat, dass während bei positiven Ausfällen der Reaction, die übrigen klinischen Symptome stets auf Typhus deuteten, trotz Fehlens der Reaction, die Symptome des Typhus, wenn auch nur in einzelnen Fällen, doch genügend ausgesprochen waren; d. h. auf Grund der positiven Reaction wäre in jedem einzelnen Falle der Typhus diagnostisierbar gewesen, selbst wenn die Verfasser den betreffenden Kranken nicht zu Gesicht bekommen hätten, während ein negatives Resultat der Reaction noch keineswegs dazu berechtigt haben würde, den Typhus auszuschliessen.

Die Schlussresultate, ihrer hauptsächlich vom klinischen und praktischen Gesichtspunkte durchgeführten Untersuchungen fassen die beiden Autoren in folgenden Sätzen zusammen:

Es muss unbedingt anerkannt werden, dass die agglutinirende und parälysirende Wirkung des typhösen Blutes auf die Ebert'schen Bacillen, eine bei weitem grössere ist als jene des nicht typhösen Blutes.

Vom Gesichtspunkte der Diagnose des Typhus besitzt die Widalsche Reaction denselben Werth, wie die übrigen klinischen Symptome desselben, ja übertrifft dieselben noch in soweit, als sie im Falle des positiven Befundes, die Diagnose viel wahrscheinlicher gestaltet, als jedes andere Symptom des Typhus für sich; doch schliesst das Fehlen der Reaction das Vorhandensein des Leiden ebensowenig aus, als es das Fehlen irgend eines anderen Symptomes thut. Werthvoll gestaltet die Widal'sche Reaction vom Gesichtspunkte der Diagnose noch der Umstand, dass sie mitunter, wenn auch durchaus nicht in jedem einzelnen Falle, sehr lange Zeit, mindestens Monate hindurch bestehen kann und so die Erkennung eines abgelaufenen Typhus zu erleichtern vermag; andererseits kann aber eben dieses lange Bestehen der Widal'schen Reaction gelegentlich auf Irrwege leiten.

Vom Standpunkte der ärztlichen Praxis lässt sich das nämliche sagen, doch muss noch hinzugefügt werden, dass der Werth der Reaction hier dadurch geschmälert wird, dass in der Privatpraxis selbst die einfachste bakteriologische Untersuchung nur sehr schwer durchführbar ist, welche die Herstellung von frischen Culturen, dann die Praeparirung und Vorbereitung des Nährbodens für dieselben u. s. w. erfordert; dieser Umstand erschwert selbst das einfachste Untersuchungsverfahren, nämlich jenes im hängenden Tropfen, umso mehr die makroskopischen Untersuchungen.

Was schliesslich die Bedeutung der Reaction von rein wissenschaftlichem Standpunkte aus anbelangt, so muss sie als werthvoll und wichtig bezeichnet werden, da sie einerseits die bisherigen Errungenschaften der Bakteriologie bereichert, in dem sie die bisher von vielen angezweifelte spezifische pathogenetische Wirkung des Eberth'schen Bacillus in hohen Masse zu beweisen scheint, andererseits bezüglich der Physiologie des Blutes eine neue Erscheinung eröffnet, hauptsächlich aber da sie ein Streiflicht auf diese scheinbar so weit von einander entfernt stehenden beiden Wissenschaften wirft und ist die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass das weitere Studium der Reaction und die möglichst vielseitige Untersuchung derselben, zur Kenntniss immer weiterer und neuerer Erscheinungen in dieser Richtung führen wird.

