Über durch Gärtnerbacillen bedingte Massenerkrankung nach Fleischgenuß.

Von

Dr. F. Herzog und Dr. F. Schiff.

(Aus der Medizinischen Klinik [Prof. Morawitz] und dem Hygiene-Institut
[Prof. Friedberger] der Universität Greifswald.)

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 5. Mai 1922.)

I. Klinischer Teil.

Von

Dr. F. Herzog,

Assistent der Klinik.

Zwischen den von den einzelnen Bakterienarten der Paratyphusgruppe [*Schottmüller*¹⁾] hervorgerufenen Erkrankungen ist bis jetzt klinisch meist kein wesentlicher Unterschied gemacht worden. Die klinische Einteilung der Fälle erfolgt nach den Krankheitsformen 1. der Gastroenteritis, 2. der Cholera nostras und 3. des eigentlichen Paratyphus. Neuere Untersuchungen [*R. Müller*²⁾, *Bitter*³⁾, *Wagner*⁴⁾, *Schittenhelm*⁵⁾, *Schiff*⁶⁾, *Gärtner*⁷⁾] haben aber gezeigt, daß sich doch zwischen den einzelnen Arten dieser Erreger Unterschiede feststellen lassen, die sich sowohl aus den kulturellen und serologischen Eigenschaften ergeben als auch in dem epidemiologischen Verhalten und besonders in dem klinischen Verlauf der Erkrankungen hervortreten. So erscheint hierdurch die Möglichkeit einer Einteilung der Erkrankung nach ätiologischen Gesichtspunkten gegeben. Eine Mitteilung von einschlägigen Beobachtungen ist deshalb wohl angebracht.

Wir hatten Gelegenheit 1920 eine Epidemie in der hiesigen Klinik (Medizinische Klinik, Chirurgische Klinik, Klinik für Hals Nasen, Ohrenkranke und Haut- und Geschlechtskrankheiten), die durch den Bac.

¹⁾ *Schottmüller*, Mohr-Stachelin, B., Infektionskrankheiten.

²⁾ *R. Müller*, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, H. 10.

³⁾ *Bitter*, Zentralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk. **85**, H. 2, S. 110.

⁴⁾ *Wagner*, Zentralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenh. Orig. **71**, 1914.

⁵⁾ *Schittenhelm*, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 46, S. 1309.

⁶⁾ *Schiff*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap. **33**, H. 6. 1922.

⁷⁾ *Wolf Gärtner*, Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh. Orig. 1922, H. 7 u. 8, S. 486.

enterit. *Gärtner* hervorgerufen wurde, zu beobachten, und über deren klinische Erscheinungsformen in folgendem kurz berichtet werden soll.

Die Epidemien, die durch den Bac. *Gärtner* erzeugt werden, sind relativ selten. Nach *Mayers*¹⁾ Zusammenstellung waren (1911) in 22 Jahren rund 2000 Fälle bekannt geworden, davon sind 20 gestorben.

Die Übertragung bei den von uns beobachteten Kranken erfolgte durch den Genuß von Kalbslunge und Herz, die zusammen mit gehacktem Fleisch am 26. IX. ausgegeben wurden. Das Kalb war am 22. IX. geschlachtet worden, dabei soll ein Teil der Lunge entzündliche Veränderungen gezeigt haben, weshalb dieser entfernt wurde. Das übrige Kalbfleisch war schon am 24. und 25. IX. verausgabt worden, krankhafte Erscheinungen waren nach dem Genuß desselben nicht beobachtet worden. Erkrankt sind nur diejenigen, welche von *Lunge* und *Herz* gegessen hatten.

Die Zahl der Erkrankungsfälle beträgt 125. Im ganzen hatten, soweit feststellbar, 143 Personen von dem betreffenden Gericht gegessen. Es sind also 87% erkrankt.

Die Inkubationszeit (bei 106 Fällen festgestellt) verteilt sich nach folgender Tabelle:

Stunden	Fälle
3	1
5—7	11
8—11	11
12—15	22
16—18	17
19—21	14
22—24	22
25—27	2
27—30	2
36	3
44	1

Es erfolgten also bei über der Hälfte der Fälle die ersten Erscheinungen in 3—18 Stunden, meist um 12—15 Stunden. Von den länger als 18 Stunden dauernden Inkubationszeiten betragen die meisten 20—24 Stunden. Sowohl in der 12.—15. Stunde als in der 20.—24. Stunde zeigt sich eine besondere Zunahme im Auftreten der ersten Erscheinungen. Beziehungen zwischen der Länge der Inkubation und der Schwere des Verlaufes sind nicht festzustellen, so war z. B. sowohl bei einer Inkubationsdauer von 5 Stunden als auch bei der von 44 Stunden die Erkrankung nur sehr leicht.

Die ersten Erscheinungen waren meist Übelkeit, Erbrechen oder Brechreiz (in 68% der Fälle). Gleichzeitig erfolgten Durchfälle (in 85% der Fälle), die zum Teil von beträchtlichen krampfartigen Leibschermerzen begleitet wurden.

¹⁾ *Mayer*, Vierteljahrsschr. f. öffentl. Gesundheitspfl. **45**, 8. 1913.

Bei 29% der Fälle leitete ein Schüttelfrost die Erkrankung ein. Die Stühle waren dünnflüssig, von fäkulentem Charakter, ohne größere Beimengungen von Blut oder Schleim. Sie erfolgten in den schwereren Fällen bis 20 mal täglich, in den leichteren kam es nur zu 3—4 Ausscheidungen am Tag. Meist traten nach 2—5 Tagen wieder normale Stühle ein. Nur bei einzelnen Kranken waren noch nach 7 und 8 Tagen dünne Stuhlentleerungen vorhanden. Da bei verdächtigen Erscheinungen Kalomel sofort gegeben wurde, ist wohl ein Teil der Durchfälle auch auf das Abführmittel zurückzuführen.

In 92% der Erkrankungen trat Fieber auf. Gewöhnlich wurden nur an 2—3 Tagen erhöhte Temperaturen gemessen; das Fieber hielt sich auf mittlerer Höhe, 38—39°, in 11 Fällen überstieg die Temperatur 40°, in einzelnen Fällen wurden nur geringfügige Temperaturerhöhungen — 37,6° festgestellt. Die Temperatur fiel dann kritisch ab.

Die Erkrankung verlief also in der Regel unter dem Bilde einer fieberhaften Gastroenteritis von etwas wechselnder Stärke. Ein dem Typhus gleichendes Krankheitsbild kam dabei nicht zur Beobachtung.

Von Seiten der übrigen Organe traten eine Reihe von Symptomen hinzu. Fast alle Erkrankten klagten über starke Kopfschmerzen; in einem Fall stellten sich zu Beginn allgemeine klonische Krämpfe ein, die kurze Zeit anhielten. Fast in allen Fällen zeigte sich eine Rötung der Rachenschleimhaut, die Zunge war meist weißlich belegt und trocken. Brennen und Trockenheit im Hals wurde sehr häufig angegeben. In 5 Fällen trat ein Katarrh mit Rötung der Augenbindehäute auf, der jedoch rasch verschwand. Herpes labialis fand sich in 8 Fällen. 2 mal stellten wir ein Erythem zu Beginn der Erkrankung fest, das ein scarlatinaähnliches Aussehen hatte. In 2 weiteren Fällen kam es nach Abklingen der akuten Erscheinungen zu einem urticariaähnlichen Hautausschlag.

Die *Milz* war in 13 Fällen deutlich palpabel. *Eiweiß*ausscheidung im Urin wurde während des Fiebers häufig gefunden, doch zeigten sich nur in 3 Fällen Symptome einer schwereren Nierenreizung, hyaline, granulierte Zylinder und rote Blutkörperchen, die aber ebenfalls wieder nach Rückgang der Gastroenteritis verschwanden. Die Diazoreaktion war negativ. Indican fand sich regelmäßig.

Die Leukocytenzahlen waren etwas wechselnd. Von 17 Untersuchungen ergaben 7 normale Zahlen, bei den übrigen fanden sich Leukocytosen; in 7 Fällen zwischen 10 und 15 000, in 3 Fällen Zahlen über 20 000 (höchster Wert 26 000). Wichtiger ist das Differentialbild. Die eosinophilen Leukocyten fehlten entweder ganz oder waren nur in geringer Zahl (1%) vorhanden. Ebenso fehlten die basophilen fast völlig. Die neutrophilen L. waren meist relativ vermehrt (— 87%). Die Lymphocyten traten in den Verhältniszahlen zurück. Nur in einem

Fall von perniziöser Anämie blieben sie erhöht (44%). An den großen Mononucleären ließen sich keine wesentlichen Veränderungen auszählen.

Die Pulsfrequenz zeigte in den Fällen, die nicht durch andere Erkrankungen kompliziert waren, eine mäßige Erhöhung. Beträchtlich erhöhte Pulszahlen fanden sich bei manchen Herzkranken oder solchen, die schwere Erkrankungen, Pneumonie, Ruhr, überstanden hatten. Der Blutdruck war nur in 2 Fällen auffallend niedrig, 75, 85 mm Hg. R. R., sonst in normaler Höhe (24 Fälle untersucht). Von seiten des Genitaltractus kamen, abgesehen von einer einmal zu früh einsetzenden Menstruation, keine pathologischen Abweichungen vor. Durch die Erkrankung zeigten alle Patienten, die stärkeren Durchfall hatten, nachher eine beträchtliche Gewichtsabnahme von 2—3 Kilo, in einzelnen Fällen auch 4 bis 5 Kilo. Die Folge dieses Flüssigkeitsverlustes war starker Durst, über den alle Kranken klagten.

Von dem eben geschilderten Verlauf kamen einige Abarten vor. Bei einer geringen Anzahl von Personen kam es nicht zu Durchfällen, es traten nur 1 oder 2 Tage leichte Fiebersteigerungen ein. In einem Fall setzte ein Schüttelfrost ein mit geringem, eintägigem Fieber, weitere Symptome blieben aber aus. Durchfälle ohne Fiebertemperaturen wurden nicht beobachtet. Neben diesen leichten Fällen kam es bei einer Reihe von Kranken durch Komplikationen mit schon bestehenden Erkrankungen zu einer schweren Verlaufsart. Bei einem Kranken K., der eine Ruhr überstanden hatte, hielten die Durchfälle 10 Tage lang an, dabei war in den ersten Tagen eine bedenkliche Herzschwäche vorhanden, subjektiv fühlte sich der Patient äußerst matt und elend. Doch erholte sich K. wieder vollkommen. Bei einem anderen Kranken R., der wegen Myokarditis mit Arythmia perpetua in Behandlung stand, traten mit der Gastroenteritis wieder stärkere Unregelmäßigkeiten der Schlagfolge auf, sie gingen aber ebenfalls nach einigen Tagen wieder zurück. Während leichtere Herzklappenfehler keine Beeinflussung zeigten, traten bei einer chronischen Endokarditis, Frau T., mit Mitral- und Aorteninsuffizienz sehr beträchtliche Kreislaufstörungen auf, die nach einer kurzdauernden Besserung von 8 Tagen nach dem Abflauen der Gastroenteritis sehr schwer wurden und ad exitum führten.

Von seiten der Lungen waren keine Komplikationen zu beobachten, auch bei Fällen mit chronischer Bronchitis trat keine Verschlimmerung des Lungenbefundes auf, dagegen trat bei einer Kranken, die kurz zuvor eine Pneumonie überstanden hatte, ein schwerer Herzkollaps auf. Subacidität des Magensaftes, Carcinom des Magens oder Oesophagus zeigte keinen ungünstigen Einfluß auf den Verlauf, im Gegenteil, die Erkrankungen waren durchweg leichter Natur. Auch in einem Fall von Ulcus ventriculi ergaben sich keine Nachwirkungen.

Schwere Lungenphthisen waren nicht unter den Infizierten, leichtere Fälle von Lungentuberkulose oder Knochentuberkulose zeigten nur eine leichte Gastroenteritis, ohne daß die Primärerkrankung beeinflußt wurde. In einem Fall von Cystitis trat eine kurzandauernde Nierenreizung ein, weitere Fälle von Cystitis zeigten keine deutliche Beeinflussung, ebensowenig Neuralgien, Ischias, primäre chronische Arthritis oder sekundäre chronische Arthritis nach akuter Polyarthrit oder Gonorrhöe.

Bei einem Kranken an Morbus Biermer sanken vorübergehend der Hämoglobingehalt und die Werte der roten Blutzellen, doch war die Wirkung nur vorübergehend, ohne daß die Remission verhindert wurde. Im weißen Blutbild blieben, wie erwähnt, die hohen Zahlen

Abb. 1.

der Lymphocyten unverändert. Einen langwierigen Verlauf nahm die Erkrankung bei einer Patientin mit Morbus Basedow. Durchfälle bestanden hier noch nach 11 Tagen, auch war 8 Tage lang eine auffallende Pulsbeschleunigung konstant vorhanden. Der Urin war frei von Eiweiß und Zucker, das Fieber stieg am 1. Tag über 40° und verschwand erst am 4. Tag.

Sehr schwer verlief die Erkrankung bei der Patientin Kr. Sie erkrankte 14 Tage vor der Aufnahme mit Ausschlag im Gesicht und fleckigen Rötungen an beiden Händen. Dabei sollen Schmerzen im Hals und eine Entzündung der Augenbindehäute bestanden haben. Bei der Aufnahme am 17. IX. bestand ein Hautausschlag in der Form des Erythema exsudativum multiforme mit hohem Fieber und Gelenkschmerzen ohne deutliche Schwellung derselben und einer Leukocytose von 18000 (bas. 1%, neutroph. 68%, Lympho. 28%, g. Mono. 3%). Daneben fand sich eine Affektion der Mundhöhle, die wegen der hochgradigen Kieferklemme sich nicht genauer feststellen ließ, und eine

eitrige Blepharo-conjunctivitis. An den inneren Organen war kein pathologischer Befund zu erheben. Im Laufe der Behandlung ging das Erythem zurück, das Fieber fiel ab. Im Anschluß an die Fleischvergiftung am 26. IX. abends stieg die Temperatur erneut an, es stellten sich Durchfälle ein, die aber nach 5 Tagen allmählich wieder seltener wurden, dagegen blieb die Temperatur erhöht und zeigte einen intermittierenden Typ. Am 22. IX. bereits wurde eitriger Ausfluß aus dem linken Ohr festgestellt, in dem *Pyocyaneus* nachweisbar war. In den Blutkulturen vom 4. X. wurde sowohl *Bac. pyocyaneus* als *Bac. enteritidis* Gärtner nachgewiesen. Am 30. IX. wurden über beiden Lungen bronchitische Geräusche festgestellt. Am 6. X. waren besonders im linken Unterlappen bronchopneumonische Herde nachweisbar. Leukocyten: 17 000 (bas. 1%, eos. 1%, neutroph. 65%, Lymph. 25%, Mono. 6%). Im Urin Eiweiß und hyaline und granulierte Zylinder. Unter zunehmendem Verfall erfolgte am 8. X. der Exitus letalis.

Bei der Sektion fanden sich bronchopneumonische Herde in beiden Lungen, die eine putride Einschmelzung erkennen ließen; putride Bronchitis. Die Milz zeigte Verwachsungen mit dem Zwerchfell, war jedoch nicht sonderlich vergrößert. Im Darm waren keine Ulcerationen vorhanden, nur eine mäßige Gefäßinjektion. Aus dem Herzblut konnte *Bac. pyocyaneus* und *Bac. enteritidis* Gärtner, aus der Milz, Leber, Niere, Hiluslymphdrüsen der *Bac. enteritidis* Gärtner, aus der Lunge *Bac. pyocyaneus* gezüchtet werden.

Es handelt sich in dem Fall um eine Allgemeininfektion, bei der sowohl der *Bac. pyocyaneus* wie der *Bac. enteritidis* Gärtner beteiligt sind. Es entsteht die Frage, ob schon primär eine *Pyocyaneus*infektion anzunehmen sei.

Nach *Jochmann*¹⁾ gehören *Pyocyaneus*allgemeininfektionen bei Erwachsenen zu den größten Seltenheiten. Eines der Hauptsymptome ist nach ihm ein pustulös hämorrhagisches Exanthem, der Verlauf ist ein sehr akuter, von wenigen Tagen Dauer, doch kann sich das Leiden auch über längere Zeit hinziehen. Das Fieber zeigt einen remittierenden Typ. *Werner Müller*²⁾ hat aus Anlaß unseres Falles über die bei *Pyocyaneus* auftretenden Hautaffektionen, sowohl bei Lokal- wie bei Allgemeininfektionen, in seiner Inauguraldissertation berichtet. Nach ihm sind bisher 9 einwandfreie Fälle von *Pyocyaneus*allgemeininfektion bekannt, *Blum*³⁾, *Rüberg, de la Camp*⁴⁾, *Rolly*⁵⁾, *Fränkel*⁶⁾,

¹⁾ *Jochmann*, Lehrb. d. Infektionskrankh. 1914.

²⁾ *Werner-Müller*, Inaug.-Diss. Greifswald 1922, Prof. Schönfeldt.

³⁾ *Blum*, Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh. **25**, 119. 1899.

⁴⁾ *de la Camp*, Charité Anal. **28**, 92. 1904.

⁵⁾ *Rolly*, Münch. med. Wochenschr. 1906, S. 1399; 1907.

⁶⁾ *Fränkel*, Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **183**, 405. 1906; Zeitschr. f. Hyg. **84**, 369. 1917.

*Dold*¹⁾); von diesen sind 6 durch einen hämorrhagischen Charakter des Exanthems ausgezeichnet, bei 3 fehlt dieser. Von den Erkrankungen verliefen 6 tödlich, bei 3 Fällen (*Dold*) trat Genesung ein. Von besonders langer Krankheitsdauer ist der von *de la Camp* beschriebene Fall, der mehrere Monate beobachtet wurde, dessen erste Erscheinungen aber schon ein Jahr vor der Krankenhausaufnahme aufgetreten sein sollen. In letzter Zeit ist von *Fränkel*²⁾ ein weiterer 10. Fall von *Pyocyaneus*-allgemeininfektion beschrieben worden, der vom Intestinaltraktus ausging, bei dem Hautaffektionen anscheinend fehlten. In dem Fall Kr., der also der 11. wäre, war ein weit verbreitetes Exanthem ebenfalls vorhanden, doch zeigte dasselbe keinen hämorrhagischen Charakter. Im Gesicht und an den Ohren war die Haut ödematös geschwollen und mit gelblichen Krusten bedeckt, unter die sich ein gelbgrünes, stinkendes Sekret abgesondert hatte. Am übrigen Körper fand sich ein follikulär angeordnetes, aus rotbraunen, stecknadelkopfgroßen, knötchenförmigen Efflorescenzen bestehendes Exanthem. An den Händen finden sich neben einer ödematösen Schwellung der Hände symmetrisch angeordnete, livide verfärbte, markstückgroße, blasenartige Erhabenheiten, die denen bei *Erythema exsudativum multiforme* gleichen. Außerdem war auch ein bei *Pyocyaneus*infektion mehrfach als Ausgangspunkt erwähnter Befund bei Patient Kr. vorhanden, nämlich eine eitrige Mittelohrentzündung mit *Pyocyaneus* im Sekret, die sich wahrscheinlich an die entzündliche Erkrankung des Nasen-Rachenraumes anschloß. Bakteriologisch wurde der kulturelle Nachweis am 4. X. erbracht, doch bestand schon in den ersten Tagen des Aufenthaltes an der Hautklinik übelriechender Ausfluß aus beiden Ohren, der in der Krankengeschichte am 22. IX. zum ersten Male notiert ist, nachdem ein Teil der Borken entfernt war; am 30. IX. ist die grüngelbe Farbe des Ausflusses aus dem linken Ohr besonders auffallend gewesen (am 26. IX. erfolgte die Fleischvergiftung). Am 4. X. wurden dann auch im Blut *Pyocyaneus* und *Bac. enterit.* Gärtner kulturell nachgewiesen. Eine histologische Untersuchung der Haut, bei der nach *Fränkel* sich für *Pyocyaneus* sehr charakteristische Veränderungen nachweisen lassen, war nicht gemacht worden.

Diese mit den bekannten Fällen von *Pyocyaneus*sepsis sehr übereinstimmenden Symptome machen doch wahrscheinlich, daß die Erkrankung schon vor der Infektion mit dem Fleischvergifter als eine durch *Pyocyaneus* hervorgerufene Allgemeininfektion aufzufassen ist. Auch die Infektion mit dem *Bac. enterit.* Gärtner zeigte Besonderheiten; während wir nämlich sonst bei keinem Falle eine Verbreitung im Blut nachweisen konnten, wurde am 4. X. der Fleischvergifter im Blut kulturell

¹⁾ *Dold*, Arch. f. Schiff- u. Tropenhyg. **22**, 365. 1918.

²⁾ *Fränkel*, Zeitschr. f. Hyg. **95**, H. 1. 1922.

nachgewiesen, obwohl die Gastroenteritis zu der Zeit bereits fast völlig abgeklungen war, ebenso erwies das Sektionsergebnis (s. o.) die Verbreitung über zahlreiche Organe, dabei zeigte sich seit der Fleischvergiftung am 26. IX. ein typisch septischer, intermittierender Temperaturverlauf bis zum Exitus. Der *Bac. enteritidis* Gärtner hat also in diesem Falle gemeinsam mit dem *Bac. pyocyaneus* ein sepsisartiges Krankheitsbild hervorgerufen.

Neben diesen schweren, oder durch Komplikationen ausgezeichneten Erkrankungen fehlten bei einer kleinen Zahl von Personen trotz des Genusses der gleichen Speise jegliche Erscheinungen (18, im ganzen 12%). Während ein Teil keine recht erkennbare Ursache für dieses Verhalten zeigte, schien in einem anderen Teil der Fälle ein besonderer Zusammenhang mit einer überstandenen Typhusinfektion zu bestehen. Es zeigte sich nämlich, daß die Rekonvaleszenten auf der Absonderungsbaracke für Typhus, die, soweit feststellbar, das gleiche Abendessen aus gehacktem Fleisch bekommen hatten, nicht erkrankten. Es muß aber erwähnt werden, daß die Schwester der Baracke, die angeblich von dem Essen gekostet hatte, ebenfalls gesund blieb, so daß eben möglicherweise doch keine Fleischvergifter in der Nahrung vorhanden waren. Dagegen beobachteten wir ein gleiches Verhalten bei einer Kranken in der Ohrenklinik, die ebenfalls ganz kurz zuvor einen Typhus überstanden hatte und wegen einer Mittelohreiterung auf der Ohrenklinik sich befand; in diesem Fall sind jedoch zahlreiche Personen, die von der gleichen Speise gegessen hatten, sehr heftig erkrankt. Unter den übrigen Erkrankten konnten wir keine Typhusrekonvaleszenten, wohl aber zahlreiche Männer, die im Felde gegen Typhus geimpft waren, feststellen. *Löhle*¹⁾ führt in seiner zusammenfassenden Arbeit über Paratyphus an, daß in der Literatur sich keine Anhaltspunkte für eine Schutzwirkung durch Überstehen einer Typhuserkrankung ergeben. Aber bei den von ihm angeführten Fällen *Watt*²⁾ und *Rinssel*³⁾ handelt es sich um Paratyphus-B-Bacillen, nicht um *Bac. enterit. Gärtner*, der ja, nach der hohen Agglutinationsfähigkeit durch das Serum Typhuskranker zu schließen, dem Typhusbacillus näher steht. Die Befunde in dieser Epidemie fordern jedenfalls auf, dieser Frage besondere Aufmerksamkeit künftig zu schenken.

Wir hatten in der Einleitung auf die neuerdings verfochtene Ansicht hingewiesen, daß epidemiologische Unterschiede innerhalb der Paratyphusbacilleninfektionen sicher bestehen. *Bitter*, der die von *R. Müller*

¹⁾ *Löhle*, Lubarsch-Ostertag, *Ergebn. d. allg. Pathol. u. Pharmakol.* 1915, I. Abt., S. 638.

²⁾ *Watt*, *Münch. med. Wochenschr.* 1913, S. 2695.

³⁾ *Roussel*, *Zit. bei Löhle*, *Bull. Soc. Med. Jg. 12*, 204. 1912; *Bull.* 1913, S. 275.

1914 mit den gleichen Ergebnissen durchgeführten Untersuchungen aufnahm, hat darauf hingewiesen, daß der Infektionsmodus des Paratyphus-B-Bacillus von dem des Bac. enteritidis Gärtner und dem Bac. enterit. Breslau vollkommen verschieden sei; die Kontaktinfektion, die bei der Verbreitung des Paratyphus B-Bacillus die Hauptrolle spiele, trete bei der Gärtnerbacillenerkrankung völlig in den Hintergrund. Wir konnten bei dieser Epidemie ebenfalls eine Kontaktinfektion nicht mit Sicherheit feststellen, die Infektion erfolgte, wie bei den Gärtnerepidemien meist, durch den Genuß von Teilen eines erkrankten Tieres. *Bitter* konnte bezüglich des zeitlichen Auftretens eine Jahreskurve ermitteln, die mit der Jahreskurve der Typhuserkrankungen parallel geht, während bei den durch Bac. enterit. Gärtner hervorgerufenen Krankheiten eine solche Übereinstimmung nicht zu finden ist.

Von besonderer Bedeutung sind die von ihm betonten Differenzen im klinischen Verlauf der Erkrankungen. Während die Infektion mit Bac. enterit. Gärtner stets unter dem Bilde einer Gastroenteritis, eventuell Cholera nostras, jedoch nie als typhöse Erkrankung verläuft, soll sich gerade die durch die Paratyphus-B-Bacillen hervorgerufene Erkrankung durch ein typisch typhöses Krankheitsbild auszeichnen, und eine Gastroenteritis soll hier nicht vorkommen. Die Beobachtungen aus unserer Epidemie decken sich hiermit bis auf den einen Fall von Mischinfektion mit *Pyocyaneus* vollkommen. Es sei hier angeführt, daß wir in allerletzter Zeit zufällig nochmals eine kleine Epidemie (5 Fälle) von Gärtnerinfektion beobachten konnten, die durch den Genuß einer Leberwurst entstand, aus der der bakteriologische Nachweis möglich war. Die Erkrankung verlief in allen Fällen mit einer Gastroenteritis leichten Grades und Fieber von 2—4 Tagen Dauer. Auch hier stimmen unsere Befunde mit *Bitters* Ansicht überein.

Bei Durchsicht der mir zugänglichen Literatur konnte ich hinsichtlich des klinischen Verlaufs der Erkrankung mit Gärtnerbacillen, der allerdings zumeist sehr summarisch beschrieben ist, die Angaben *Bitters* weiterhin bestätigen. Nur *Breckle*¹⁾ teilt mit, daß bei seinen Kranken sich ein typhöses Krankheitsbild gefunden hätte. Nach der weiteren Beschreibung ergibt sich jedoch, daß ein dem Typhus entsprechender Verlauf nicht vorhanden war, sondern daß es sich um eine 4—6 Tage dauernde Erkrankung handelte, die zumeist wie eine Gastroenteritis verlief, in einzelnen Fällen aber auch mit Obstipation einherging.

Eine weitere Klärung der Frage der Paratyphuserkrankung ist durch eine in jüngster Zeit erschienene Arbeit von *Gärtner* erreicht

¹⁾ *Breckle*, Münch. med. Wochenschr. 1910, H. 48, S. 1227.

worden, der mit genauer Berücksichtigung der Literatur auf die Infektionen mit dem eigentlichen Paratyphus-B-Bacillus eingeht, bei welchen klinisch sowohl Gastroenteritis als ein typhöses Krankheitsbild beschrieben wurde. Er kommt dabei zu dem Schluß, daß *der eigentliche Paratyphus durch den Paratyphus-B-Bacillus* bedingt ist, während bei der *Gastroenteritis als Erreger der dem Paratyphus-B-Bacillus außerordentlich ähnliche Bac. enterit. Breslau in Betracht kommt*, so daß also neben der Gruppe des Bac. enterit. Gärtner und dem Bac. Paratyphus B eine 3. Gruppe Bac. enterit. Breslau zu unterscheiden ist, deren serologische Unterscheidungsmöglichkeit von *Schiff* gezeigt wurde. Auf denselben Standpunkt wie *Gärtner* hat sich schon früher *Schittenhelm* gestellt, als er über die Klinik der durch den Bac. enterit. Breslau hervorgerufenen Erkrankung anlässlich einer durch den Genuß von geräucherten Makrelen entstandenen Epidemie berichtete; sie zeigt mit der Erkrankung durch Gärtnerbacillen (akute fieberhafte Gastroenteritis) weitgehende Übereinstimmung. Zweifellos spielt bei dieser akuten Erkrankung, wie *Schittenhelm* nach dem klinischen Bilde, *Gärtner* vom bakteriologischen Standpunkt aus betont, die toxische Komponente gegenüber der bakteriellen eine wesentliche Rolle. In unserer Epidemie war ein gleiches Verhalten zu beobachten, nur diejenigen Fälle, die eine abnorm lange Inkubationszeit hatten (3 Fälle 36 Stunden, 1 Fall 48 Stunden), lassen sich schwieriger durch die Wirkung von bereits vorgebildetem Gift erklären. Es liegen bei dem einen Fall (48 Stunden) insofern besondere Verhältnisse vor, als ein stenosierendes Ca. des Oesophagus mit Retention bestand, so daß der Übergang in den Magen jedenfalls nur langsam erfolgte und damit vielleicht die lange Dauer der Inkubation wie die leichte Art der Erkrankung — es erfolgte nur leichter Schüttelfrost mit etwas Übelkeit — sich erklären läßt. Bei den anderen Fällen konnten wir keine sichere Erklärungsmöglichkeit gewinnen.

Die Diagnose der Infektion mit Bac. enterit. Gärtner bei unserer Epidemie stützte sich auf den Nachweis des Erregers im Hackfleisch selbst, ferner wurde er bei 12 Erkrankten aus dem Stuhl gezüchtet. Im Urin gelang der Nachweis nie, im Blut nur bei der atypischen Erkrankung Patient Kr., die oben beschrieben ist; über die serologischen Befunde wird im folgenden berichtet.

II. Serologischer Teil.

Von

Privatdozent Dr. F. Schiff,

Assistent am Hygiene-Institut Greifswald.

Bei der vorstehend nach der klinischen Seite geschilderten Epidemie bot sich die Gelegenheit, einigen serologischen Fragen nahezutreten, auf die die Aufmerksamkeit durch die bedeutsamen Arbeiten von *Weil* und seinen Mitarbeitern¹⁾ gelenkt war.

Weil und *Felix* nehmen auf Grund umfassender Untersuchungen bei den Bacillen der Typhus-Paratyphus-Gruppe (wie übrigens auch in der Gruppe der Proteusbacillen) 2 durch ihre ungleiche Hitzeempfindlichkeit scharf geschiedene Typen von Rezeptoren an („thermostabile“ und „thermolabile“), denen 2 verschiedenartige Agglutinine entsprechen („fein“- und „grob“-flockige“). Unter Berücksichtigung dieser Verhältnisse ist es ihnen gelungen, über die gegenseitigen Beziehungen der Bakterien der Typhus-Paratyphus-Gruppe neue Aufschlüsse zu gewinnen. Insbesondere haben *Weil* und *Gruschka* das Verhältnis des Gärtnerbacillus zum Typhusbacillus scharf präzisieren können. Es war zwar schon längst bekannt, daß hier enge serologische Beziehungen bestehen und daß insbesondere Typhusimmunserum oft auch Gärtnerbacillen agglutiniert, aber eine Gesetzmäßigkeit war bisher nicht zu erkennen gewesen. Nach *Weil* und *Gruschka* sind nun bei Typhus- und Gärtnerbacillen die *thermostabilen* Rezeptoren identisch, also jene, die nach den

Abb. 2.

Untersuchungen von *Weil* und *Felix* durch die sogenannten feinflockenden Agglutinine beeinflusst werden, die thermolabilen dagegen verschieden. Die Verhältnisse seien nebenstehend durch eine schematische Skizze erläutert.

Bei der Gärtnerepidemie in Greifswald konnte nun einerseits eine Anzahl von frisch aus dem

Körper gezüchteten Gärtnerstämmen auf das Verhalten ihres Rezeptorenapparates genauer untersucht werden, andererseits standen eine Reihe von Patientenseris zur Verfügung. Diese letzteren waren von

¹⁾ *Weil* u. *Felix*, Wien. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 36. — *Weil*, *Felix* und *Mützenmacher*, ebenda 1918, Nr. 46; *Weil* u. *Felix*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap. **29**. 1920. — *Gruschka*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap. **30**, 209. 1920. — *Rotky*, Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Orig., **87**, 16, 1921.

besonderem Interesse, da über die Agglutinintypen von Gärtnerpatientenseriis Untersuchungen bisher noch nicht vorlagen.

Die Untersuchungen über den Receptorenapparat der gezüchteten Gärtnerstämme können kurz zusammenfassend mitgeteilt werden, da sie in ihren Ergebnissen mit den Feststellungen von *Weil* und *Felix* durchaus übereinstimmen.

Es standen im ganzen 15 Stämme zur Verfügung, 2 davon waren aus Fleischproben gewonnen, die anderen stammten von Patienten und waren aus dem Stuhl, von einem Patienten daneben auch aus dem Blut gezüchtet.

Die Stämme wurden durchweg nicht nur von Gärtnerimmunsrum hoch agglutiniert, sondern auch von verschiedenen Typhusantiseriis, und zwar sowohl von Kaninchenimmunsrum wie von dem Serum Typhuskranker.

Sowohl bei lebenden Bacillen wie bei auf 100° erhitzten waren Unterschiede in der Titerhöhe, die eine diagnostische Differenzierung mit Sicherheit erlaubt hätten, zwischen Typhus- und Gärtnerbacillen nicht vorhanden.

Dies Verhalten entspricht der von *Weil* und *Gruschka* angegebenen *Identität der thermostabilen* Receptoren. Für Gärtner und Typhus jeweils spezifisch sollen nach *Weil* und *Gruschka*, wie bereits erwähnt, nur die *grobflockenden* Agglutinine wirken, die ich wegen ihrer Beziehung zu den thermolabilen Receptoren auch als labilotrope¹⁾ Agglutinine bezeichnet habe.

Die spezifischen Unterschiede zwischen Typhus- und Gärtnerbacillen ließen sich demgemäß mit Sicherheit nachweisen, wenn nach dem Vorgang von *Weil* und *Felix* nicht einfach die reine Titerhöhe der Immunsra, sondern der „grobflockige Titer“ des Serums, d. h. der Titer der labilotropen Agglutinine, berücksichtigt wurde.

Als Methode kommt hierfür entweder die direkte Beobachtung des Agglutinintypus in Frage oder die Auswertung des Serums nach Entfernung der stabilotropen Agglutinine durch Ausfällung mit erhitzten Bakterien. Oft werden beide Methoden mit Vorteil nebeneinander herangezogen. Zur Ausfällung können an Stelle der erhitzten homologen Bakterien (z. B. bei Gärtnerimmunsrum Gärtnerbacillen) auch die erhitzten oder lebenden heterologen Bakterien (Typhusbacillen) dienen.

Bei Anwendung dieser Methoden ergab sich, daß die von uns gezüchteten Stämme den Gärtnerimmunsrum *sämtliche* Agglutinine, nämlich die stabilotropen *und* die labilotropen entzogen, während durch Typhusbacillen nur die stabilotropen Agglutinine des Gärtner-serums gebunden wurden.

¹⁾ *Schiff*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap. **33**, 511. 1922.

Das Spiegelbild zu diesen Versuchen bildeten solche mit Typhusimmunseris vom Kaninchen. Als Beispiel diene der folgende Versuch.

Versuch 1. Typhusimmun-Kaninchenserum geprüft auf grob- und feinflockende Agglutinine für Typhus- und Gärtnerbacillen vor und nach Ausfällung mit Gärtnerbacillen.

Bakterien	Typhusimmun-Kaninchenserum							
	unbehandelt				ausgefällt mit Gärtnerbacillen			
	Typhus		Gärtner		Typhus		Gärtner	
	lebend	30' 100°	lebend	30' 100°	lebend	30' 100°	lebend	30' 100°
Agglutinationstiter	1/5000	1/5000	1/5000	1/2000	1/1000	1/200	1/200	1/100
Agglutinationstypus	grob u. fein	grob	fein	fein	grob	fein	fein	fein

Ablegung des Titers nach 20 Stunden, des Typus nach 15–30 Minuten.

Das Typhusimmunserum agglutiniert hier lebende Typhus- und Gärtnerbacillen gleich hoch. Ein Unterschied besteht aber darin, daß Typhusbacillen grob und fein, Gärtnerbacillen nur in feinen Flocken agglutiniert werden. Die Ausfällung mit Gärtnerbacillen hat das feinflockende Agglutinin für Typhus und gleichzeitig für Gärtnerbacillen zum größten Teil entfernt; dagegen bleiben die labilotropen grobflockenden Agglutinine für Typhusbacillen im Serum erhalten.

Die vorstehenden Versuche liefern eine völlige Bestätigung der Angaben von *Weil* und *Felix* und von *Gruschka*. Die geschilderten Beziehungen der Gärtnerbacillen zu den Typhusbacillen sind regelmäßig vorhanden, und es ist unter Umständen möglich, sie auch diagnostisch zu verwerten.

Praktisch handelt es sich bei Nahrungsmittelvergiftungen, bei denen als Erreger Bacillen der Paratyphusgruppe nachgewiesen werden, fast stets um die Differentialdiagnose zwischen Gärtnerbacillen und den echten Paratyphusbacillen serologisch nahestehenden Enteritiskakterien vom Typus Breslau. Die serologische Diagnose kann unter Umständen, und zwar gerade auch bei Anwendung hochwertiger Sera, auf Schwierigkeiten stoßen, besonders dann, wenn zur Diagnose nicht selbst hergestellte Sera zur Verfügung stehen, sondern nur von auswärts bezogene, bei denen es in der Regel nicht bekannt ist, welche und wie viele verschiedenartige Stämme zur Immunisierung gedient hatten¹⁾. Einzelne dieser Sera, die als „Paratyphussera“ bezeichnet sind, agglu-

¹⁾ Es kommt hier in Betracht, daß die Gesichtspunkte für die Diagnose der Stämme noch nicht ganz einheitlich sind; ferner ist auch bei einwandfrei diagnostizierten Stämmen mit Änderungen im Rezeptorenapparat zu rechnen (vgl. z. B. die sog. Umwandlung von Bacillen des Aertryck-Typus in Gärtner, *Sobernheim* u. *Seligmann*), und schließlich scheint bei der Herstellung von Paratyphus-B-Immunseris gelegentlich noch der in der älteren Literatur wiederholt gemachte Vorschlag befolgt zu werden, möglichst verschiedenartige Stämme der Paratyphusgruppe zwecks Erzielung einer größeren Titerbreite zur Immunisierung heranzuziehen.

tinieren Gärtnerstämme ebenso hoch wie Paratyphus, andere, die die Bezeichnung Gärtnerimmunserum tragen, agglutinieren nur Paratyphus- und Breslaustämme. In solchen Fällen kann schon vor der Beschaffung einwandfreier spezifischer Immunsera die Prüfung eines fraglichen Stammes mit Typhusimmunserum wertvolle Anhaltspunkte geben. Zeigt sich hierbei eine *völlige Identität* der thermostabilen Rezeptoren mit denen der Typhusbacillen, so kann mit großer Wahrscheinlichkeit angenommen werden, daß es sich um *Gärtnerbacillen* handelt. Der Bac. enteritidis Breslau kann zwar durch Typhusimmunserum ebenfalls in feinen Flocken agglutiniert werden; die Gemeinsamkeit der thermostabilen Typhus- und Breslaurezeptoren ist aber stets nur eine partielle.

Es war nun weiter von Interesse festzustellen, wie sich die *Sera* der erkrankten *Patienten* verhielten. Die gleichen Verhältnisse wie bei Kaninchenimmunseris konnten nicht ohne weiteres erwartet werden. Denn es können, wie aus verschiedenen Untersuchungen der letzten Jahre hervorgeht, Unterschiede zwischen dem Serum eines *Patienten*, der eine natürliche Infektion durchgemacht hat, und dem des künstlich immunisierten Tieres bestehen. Besonders in der Diskussion über die Bedeutung des *Weil-Felix*schen Bacillus beim Fleckfieber (*Weil, Braun* u. a.) spielt jener Unterschied eine erhebliche Rolle.

Die Sera Typhuskranker wurden unter diesen Gesichtspunkten neuerdings von *Rotky*¹⁾, diejenigen *Paratyphuskranker* von *Schiff*²⁾ untersucht.

Bei *Gärtner*infektionen liegen Beobachtungen über den Gehalt der Krankensera an stabilotropen und labilotropen Agglutininen noch nicht vor.

Uns standen die Sera von 16 der an Fleischvergiftung Erkrankten zur Verfügung. Sie waren sämtlich am 12. Tag nach der Infektion entnommen.

Der folgende Versuch gibt zunächst die Agglutinationstiter der Patientensera für Gärtner-, Typhus- und Paratyphusbacillen wieder.

Versuch 2. Agglutinationstiter der Parasitensera für Gärtner-, Typhus- und Paratyphusbacillen.

Sera: Patientensera 1—16; normale Kontrollsera I und II.

Bakterien: Gärtnerstamm Krohn aus der Milz eines in der Epidemie Verstorbenen.

Typhusstamm Weil 901.

Paratyphus-B-Stamm L (aus Blutgalle im Institut gezüchtet).

¹⁾ *Rotky*, Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Abt. I, Orig. 87, 16. 1921.

²⁾ a. a. O. S. 533.

Sera	Bakterien		
	Gärtner	Typhus	Paratyphus B
1	1:2000	1:500	1:200
2	5000	5000	2000
3	500	200	100 $\pm$
4	2000	2000	100
5	500	200	50 —
6	500	200	100 $\pm$
7	500	500	50 —
8	200	500	50 —
9	500	500	200
10	2000	5000	2000
11	20000	1000	100 $\pm$
12	20000	5000	1000
13	5000	2000	200
14	10000	5000	1000
15	5000	5000	500
16	1000	2000	500 $\pm$
Kontrollserum I	$\frac{1}{50}$ —	$\frac{1}{50}$ —	$\frac{1}{25}$ —
Kontrollserum II	$\frac{1}{50}$ —	$\frac{1}{50}$ —	$\frac{1}{25}$ —

Ablesung nach 2 Stunden 37°.

Alle untersuchten Patienten haben Agglutinine für die Bacillen der Infektion gebildet. Etwa ebenso hoch wie diese Stämme wurden andere Gärtnerstämme (in der Tabelle nicht aufgeführt) und Typhusbacillen agglutiniert.

Der in den Versuchen der Tabelle aufgeführte Typhusstamm wird gelegentlich sogar stärker agglutiniert als der Gärtnerstamm. Hierzu ist zu bemerken, daß es sich um den von *Weil* und *Felix* gezüchteten und untersuchten Typhusstamm 901 handelt, der sich durch besonders große Empfindlichkeit gegenüber feinflockenden Agglutininen auszeichnet.

Unregelmäßig verhielten sich Paratyphusbacillen. Zum Teil wurden sie in der Verdünnung 1 : 100 überhaupt nicht agglutiniert, sonst fast stets erheblich schwächer als Gärtnerbacillen, niemals stärker.

Ersindjanbacillen [die von *Neukirch*¹⁾ so bezeichneten Erreger paratyphusähnlicher Erkrankungen aus der Supestifergruppe (*Bac. paratyphi* β *Weil* und *Saxl*)] wurden von der Serumverdünnung 1 : 100 niemals ausgeflockt.

Der Typus der Agglutination war meist deutlich zu erkennen. Die Gärtnerstämme wurden grob- und feinflockig agglutiniert, die Typhusstämme ebenso wie die Paratyphus-B-Stämme dagegen nur feinflockig²⁾.

¹⁾ *Neukirch*, Zeitschr. f. Hyg., **85**, 103. 1918.

²⁾ Schwierigkeiten in der Beurteilung machten nur einige hochwertige Sera, bei denen die Agglutination für Typhus so stark war und so rasch auftrat, daß zunächst Zweifel über den Agglutinationstypus entstanden. Im Bindungsversuch mit erhitzten Bakterien (60° auf 100°) ließen sich sämtliche Agglutinine gegen Typhusbacillen entfernen. Die Sera enthielten also für Typhusbacillen lediglich stabiltrope Agglutinine.

Es war danach zu erwarten, daß die Sera auch gegenüber erhitzten Bakterien wirksam sein würden.

Der folgende Versuch zeigt die Agglutination frischer und erhitzter Bakterien durch 2 Patientensera.

Versuch 3. Agglutination frischer und erhitzter Gärtner-, Typhus- und Paratyphus-B. Bacillen durch 2 Patientensera.

Bakterien	Patientenserum 14 Serumverdünnung				Patientenserum 15 Serumverdünnung			
	$\frac{1}{100}$	$\frac{1}{1000}$	$\frac{1}{100}$	$\frac{1}{1000}$	$\frac{1}{100}$	$\frac{1}{1000}$	$\frac{1}{100}$	$\frac{1}{1000}$
	lebend	30'	100 °		lebend	30'	100 °	
Gärtner-Krohn	+++ (+)	++ ±			+++ +++	+	(+)	
Typhus Weil 901	+++ +	++ (+)			++ +	+	(+)	
Typhus Bock	+++ ++	++ (+)			++ ++	+	±	
Typhus Giessen	++ +	++ (+)			++ +	+	±	
Paratyphus B „L“	++ —	+	+		+	—	+	(+)

Ablesung nach 20 Stunden. (+) Agglutination nur mit Agglutinoskop deutlich, + mit bloßem Auge deutlich erkennbar, ++ starke, +++ sehr starke Agglutination.

Der Versuch zeigt, daß die Patientensera *erhitzte* Gärtner- und Typhusbacillen agglutinieren, also unzweifelhaft stabilotrope Agglutinine für Gärtner- und Typhusbacillen enthalten.

Diese Agglutinine sind identisch, wie es den Feststellungen von *Weil* und *Felix* für den Receptorenapparat der beiden Bakterien entspricht. Das ergab sich aus *Ausfällungsversuchen* mit frischen und erhitzten Bakterien.

Der folgende Versuch 4 zeigte zunächst die Wirkung der Ausfällung eines Patientenserums mit lebenden Typhus- und Gärtnerbacillen.

Versuch 4. Gärtnerpatientenserum, ausgefällt mit Typhusbacillen und mit Gärtnerbacillen.

Patientenserum 16: 6,0 ccm der Serumverdünnung 1 : 100.

Bakterien: 2 Schrägagarkulturen werden mit zusammen 2,0 ccm physiol. NaCl-Lösung abgeschwemmt und 45 Minuten im Wasserbad bei 60° gehalten. Die Abschwemmungen werden zentrifugiert und der Satz mit der Serumverdünnung gemischt.

Digestion 2 Stunden bei 37°.

Nach der Digestion wird zentrifugiert. Auswertung der Abgüsse gegen Typhus-, Gärtner- und Paratyphus-B. Bacillen.

Serum- verdünnung	Serum unbehandelt			Serum ausgefällt mit					
				Gärtnerbacillen			Typhusbacillen		
	Typhus	Gärtner	Parat. B	Typh.	Gärtner	Parat. B	Typh.	Gärtner	Parat. B
$\frac{1}{100}$	+++ f	+++ g f	(+) f	—	±	±	—	++ g	(+) f
$\frac{1}{200}$	++	++	(+)	—	—	—	—	(+) g	(±)
$\frac{1}{500}$	++	+	—	—	—	—	—	—	—
$\frac{1}{1000}$	+	(+)	—	—	—	—	—	—	—
$\frac{1}{2000}$	(+)	—	—	—	—	—	—	—	—
$\frac{1}{5000}$	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Ablesung nach 2 Stunden 37°. g = grobe Flocken, f = feine Flocken.

Die Vorbehandlung mit Gärtnerbacillen hat das Serum fast völlig unwirksam gemacht. Nach Ausfällung mit Typhusbacillen sind in dem Serum noch Agglutinine für den Gärtnerstamm zurückgeblieben, und zwar *grob flockend*. Das Patientenserum enthält also grobflockende Agglutinine, und zwar für *Gärtner* bacillen streng spezifische. Der Titer dieser spezifischen Agglutinine ist in diesem Fall erheblich niedriger als der der unspezifischen feinflockenden.

Der folgende Ausfällungsversuch wurde mit *erhitzten Gärtner* bacillen angestellt.

Versuch 5. Gärtnerpatientenserum, ausgefällt mit erhitzten Gärtnerbacillen, geprüft gegen Gärtner- und Typhusbacillen (Gärtner Krohn, Typhus Weil 901).

Technik wie Versuch 4. Patientenserum 13.

Die zur Ausfällung verwandten Bakterien wurden 60 Minuten im Wasserbad gekocht.

Serum- verdünnung	Serum unbehandelt		Serum, ausgefällt mit Gärtnerbacillen 100°	
	Gärtner	Typhus	Gärtner	Typhus
$\frac{1}{100}$	+++	+++	+	—
$\frac{1}{200}$	++	++	(+)	—
$\frac{1}{500}$	++	+	(+)	—
$\frac{1}{1000}$	++	+	+	—
$\frac{1}{2000}$	+	(+)	—	—
$\frac{1}{5000}$	(+)	—	—	—

Die *Typhus* agglutinine werden durch Vorbehandlung mit *erhitzten* Bakterien völlig gebunden. Das Serum enthält also für Typhusbacillen keine labilotropen (grob flockenden) Agglutinine.

Ebenso verhielt sich ein zweites Patientenserum. Hier wurde neben der Ausfällung mit erhitzten *Gärtner* bacillen auch die Wirkung der Vorbehandlung mit erhitzten *Typhus* bacillen untersucht. In der Tabelle ist diesmal nicht der Agglutinationstiter, sondern der Typus der Flockung angegeben.

Versuch 6. Gärtnerpatientenserum 2 ausgefällt mit erhitzten Gärtner- und erhitzten Typhusbacillen.

Geprüft gegen frische und erhitzte Gärtner- und Typhusbacillen sowie gegen Paratyphus-B-Bacillen der typhösen und der enteritischen Form.

Technik der Ausfällung wie Versuch 4 und 5. Serumverdünnung 1:100.

Die Versuche zeigen, daß das unbehandelte Patientenserum grob- und feinflockende Agglutinine besitzt. Gegenüber den Typhus- und Paratyphus-B-Bacillen sowie gegenüber dem auf 100° erhitzten Gärtnerstamm kommen nur die letzteren zur Geltung. Ausfällung des Serums mit erhitzten Gärtnerbacillen entfernt sämtliche stabilotropen (feinflockenden) Agglutinine. Genau so wirkt Ausfällung mit erhitzten Typhusbacillen. Nach der Ausfällung reagiert das Serum nur

Zu Versuch 6.

Bakterien	Patientenserum		
	unbehandelt	ausgefällt mit	
		Gärtner 100°	Typhus 100°
Gärtner Stamm Krohn	g ¹⁾	g	g
„ „ Gent	g ¹⁾	g	g
„ „ Lampeter	g ¹⁾	g	g
„ „ Krohn 100°	f	—	—
Typhus Weil 901.	f	—	—
„ „ „ 100°	f	—	—
Paratyphus-B-Stamm L	f	—	—
Bac. enterit. Breslau Ges. A.	f	—	—
„ „ Aertryck	f	—	—

g = grobe, f = feine, — = keine Agglutination.

noch mit den unerhitzten Gärtnerstämmen. Es ist also streng spezifisch geworden. Der Agglutinationstypus ist nunmehr rein grobflockig.

Stichproben mit einigen anderen Patientensera fielen entsprechend aus.

Verhalten der Gärtnerpatientensera gegen Paratyphus-B-Bacillen.

Aus Versuch 2 ist zu entnehmen, daß unsere Gärtnerpatientensera sich gegenüber Paratyphus-B-Bacillen sehr ungleich verhalten.

Immerhin weisen die gegen Gärtnerbacillen hochwertigen Sera auch für Paratyphus B einen Titer über 1000 auf.

Auswertung mit erhitzten Paratyphus-B-Bacillen sowie Bindungsversuche ergaben, daß gegen Paratyphus B lediglich feinflockende Agglutinine gebildet waren. Für die Sera 14 und 15 zeigt die letzte Zeile von Versuch 3, daß die erhitzten Bakterien sogar etwas stärker als die frischen beeinflusst wurden.

Im folgenden Versuch wurden die Paratyphus-B-Agglutinine eines Gärtnerpatientensera im Ausfällungsversuch geprüft.

Versuch 7. Auswertung eines Gärtnerpatientensera gegenüber Gärtner- und Paratyphus-B-Bacillen.

Ausfällung des Serums mit Paratyphus-B-Bacillen.

Technik: wie Versuch 4.

Patientenserum 16.

Die Vorbehandlung mit Paratyphus-B-Bacillen hat den Titer für Gärtner und ganz in demselben Maße für Typhus herabgemindert.

Die Agglutinine für Paratyphus B, die das Serum enthält, sind also gleichzeitig auch gegen Gärtner- und Typhusbacillen gerichtet. Nun

¹⁾ Die Anwesenheit von feinflockenden Agglutininen ist hier in den Fällen nicht besonders angemerkt, wo neben den feinflockenden gleichzeitig die grobflockenden Agglutinine auftraten, weil es nicht immer möglich ist, neben den rasch auftretenden groben Flocken die feinen Flocken bestimmt herauszuerkennen. Klarheit geben dann in zweifelhaften Fällen Versuche mit erhitzten Bakterien.

Zu Versuch 7.

Serumverdünnung	Patientenserum					
	unbehandelt			ausgefällt mit Paratyphus B		
	Gärtner	Paraty. B	Typhus	Gärtner	Paraty. B	Typhus
$\frac{1}{100}$	+++	(+)	+++	+++	—	+++
$\frac{1}{200}$	++	(+)	++	++	—	++
$\frac{1}{500}$	+	±	++	(+)	—	(+)
$\frac{1}{1000}$	(+)	—	+	—	—	—
$\frac{1}{2000}$	—	—	(+)	—	—	—
$\frac{1}{5000}$	—	—	—	—	—	—

sind nach den früheren Versuchen die Agglutinine, die gleichzeitig gegen Gärtner und Typhus reagieren, feinflockend. Wir können also auch nach dem Ausfall des Bindungsversuches schließen, daß das Patientenserum gegen Paratyphus-B-Bacillen nur feinflockende Agglutinine enthält.

Dies steht in Übereinstimmung zu den Feststellungen von *Weil* und *Felix* über die Receptoren der Paratyphus-B- und der Typhusbacillen. Sie fanden, daß Typhus- und Paratyphus-B-Bacillen, wenn überhaupt, nur thermostabile Receptoren gemeinsam haben.

Zusammenfassend ergibt sich für die hier untersuchten *Patientensera*, daß sie grob- und feinflockende Agglutinine enthalten. Die groben Agglutinine sind spezifisch für Gärtner, die feinen Agglutinine wirken in gleicher Weise gegen die nach den Untersuchungen von *Weil* und seinen Mitarbeitern ja identischen thermostabilen Receptoren von Gärtner- und Typhusbacillen. Agglutinine, die für Paratyphus-B-Bacillen vorhanden sein können, sind rein stabilotrop.

Das hier festgestellte Verhalten der Gärtnerpatientensera dürfte so charakteristisch sein, daß es sich unter Umständen auch zu einer retrospektiven Diagnose, insbesondere zur Abgrenzung gegenüber Infektionen mit Fleischvergiftungen der Paratyphus-B-Gruppe [Breslau-Typus¹⁾] verwenden läßt: enthält das Serum grobflockende Agglutinine gegen Gärtnerbacillen, nicht aber gegen Paratyphus-B-Bacillen, so handelt es sich um eine Gärtnerinfektion. Diese Annahme wird weiter bestätigt, wenn das Serum Gärtner- und Typhusbacillen auch in erhitztem Zustande erheblich agglutiniert und wenn sich diese Agglutinine zwar durch Ausfällung mit Typhus- oder Gärtnerbacillen, nicht aber gleich gut durch Ausfällung mit Paratyphus-B-Bacillen entfernen lassen²⁾.

¹⁾ Zusatz bei der Korrektur: Neuerdings konnten auch einige Sera von Enteritis-Breslau-Patienten untersucht werden. Die hier gebildeten Agglutinine entsprechen völlig denjenigen, die ich bereits früher im Kaninchenimmenserum nachgewiesen habe.

²⁾ Es wäre denkbar, daß gewisse Paratyphus-B-Stämme mehr Receptoren enthalten. Dann wäre die Trennung nicht durchführbar.

Eine Ergänzung fanden die Versuche über das Verhalten der Gärtnerpatientensera durch die gleichzeitig ausgeführte Prüfung der Sera von Typhuskranken mit unseren Gärtnerstämmen.

In der folgenden Tabelle sind die Agglutinationstiter für 6 Sera von Typhuskranken für Typhus-, Paratyphus-B- und Gärtnerbacillen aufgeführt, und zwar unter Berücksichtigung des Agglutinationstypus.

Versuch 8. Agglutinationstiter der Typhuspatientensera für Typhus-, Paratyphus-B- und Gärtnerbacillen.

Typhus-Patient.-Serum. Nr.	Typhus	Paratyphus B	Gärtner
3639	2500 g + f	250 f	5000 $\pm$ f
3641	100 g + f	100 f	5000 f
3643	2000 g + f	50 f	1000 f
3674	1000 g + f	50 f	1000 f
3706	2000 g + f	100 f	2000 f
3784	2000 g + f	500 f	2000 f

g = grobe, f = feine Agglutination

Es besteht eine völlige Analogie zu den Gärtnerpatientenseras des Versuchs Nr. 2. Die Agglutinine für Gärtner und für Paratyphus B sind auch hier lediglich stabilotrop. Der Titer ist für Paratyphus B nur niedrig, für Gärtner ebenso hoch oder sogar höher als für Typhus.

Die *stabilotropen* Agglutinine der Typhuspatientensera, nicht aber die *labilotropen* lassen sich durch Gärtnerbacillen völlig entfernen, und zwar ebensowohl durch frische wie durch erhitzte Bakterien.

Auf die Wiedergabe der Versuche kann bei der Übereinstimmung mit dem Verhalten der Gärtnerpatientensera verzichtet werden.

Serologisch boten unsere Fälle nun noch von einem anderen Gesichtspunkt aus Interesse. Dem Kliniker war es aufgefallen, daß von der Erkrankung eine ganz bestimmte Gruppe von Patienten verschont geblieben war, nämlich die Typhuskranken und Typhusrekonvaleszenten. Es liegt natürlich am nächsten, anzunehmen, daß das infizierte Fleisch gar nicht auf die Typhusstation gelangte oder daß diese Patienten von dem Fleisch nur sehr geringe Mengen genossen hatten. Diese Annahme wurde durch genaue Ermittlung nicht bestätigt, so daß wir doch immerhin mit der *Möglichkeit* rechnen müssen, daß das *Überstehen des Typhus eine Immunität gegen die Gärtnerinfektion gesetzt hat*.

Es müssen weitere Erfahrungen abgewartet werden, ehe die vorstehende Beobachtung in diesem Sinne verallgemeinert wird. Daß eine solche Immunisierung aber durchaus im Bereich der Möglichkeit liegt, kann seit der Klärung des Verhältnisses zwischen Gärtner- und Typhusbacillen durch *Weil*, *Felix* und *Gruschka* nicht mehr von der Hand gewiesen werden.

Nach der Anschauung dieser Autoren ist es wahrscheinlich, daß die den beiden Bakterienarten gemeinsamen Rezeptoren ihren Sitz in der „Leibessubstanz“ haben, die differenten Rezeptoren ihren Sitz in den Geißeln. Trotz der Gemeinschaft sehr wesentlicher Rezeptoren ist nun das Verhalten im menschlichen Körper durchaus nicht gleichartig, denn Typhus abdominalis und akute Fleischvergiftung sind zwei klinisch und nach ihrer lokalen Verbreitung grundverschiedene Krankheiten, die eigentlich nur den Weg der Infektion per os gemeinsam haben. Es liegt nun die Frage nahe, ob ein auf dem Wege der Immunisierung erworbener Schutz gegen die „Leibesrezeptoren“ ausreichend ist, um die Infektion mit biologisch andersartigen Bakterien, die aber dieselben Rezeptoren der Leibessubstanz besitzen, hintanzuhalten.

Die Frage ist von grundsätzlicher Bedeutung. Für ihre Beantwortung sind Beobachtungen am Menschen, die nicht immer eindeutig ausfallen werden, weil man auf zufällige Beobachtungen angewiesen ist, weniger beweisend als das Tierexperiment.

Das gegebene Verfahren zur experimentellen Prüfung war der *Pfeiffersche Versuch*. Einer der beiden möglichen Wege, die aktive Immunisierung, wurde mit Rücksicht auf die Unsicherheit der Ergebnisse und den voraussichtlich sehr großen Tierverbrauch nicht gewählt. Dagegen bot der zweite Weg, die passive Versuchsanordnung, Aussicht auf ein klares Ergebnis. Er hatte außerdem den Vorzug, daß er die Prüfung der vom typhuskranken Menschen selbst gebildeten Agglutinine ermöglicht.

Ein solcher Versuch ist im folgenden wiedergegeben:

Versuch 9. 1. Meerschweinchen Nr. 336, Gewicht 240 g, erhält i. p. Normalmenschenserum 0,1 + 1 Öse Gärtnerbacillen (Volumen 1,0).

Nach einer Stunde in der Bauchhöhle sehr zahlreiche Bakterien. Das Tier stirbt über Nacht. Im Peritonealexsudat massenhaft Bakterien.

2. Meerschweinchen Nr. 340, Gewicht 240 g, erhält i. p. Typhuspatientenserum 0,001 + 1 Öse Gärtnerbacillen (Volumen 1,0).

Nach einer Stunde in der Bauchhöhle keine Bakterien mehr, nur noch ganz vereinzelte Granula, reichlich Leukocyten. Das Tier bleibt am Leben.

Das Typhusrekonvaleszentenserum vermag also im Gegensatz zum Normalmenschenserum gegen eine tödliche Infektion mit *Gärtnerbacillen* zu schützen.

Dies Verhalten ist für künstliche *Immunsera* nicht ganz unbekannt. In der älteren Literatur finden sich gelegentlich entsprechende Angaben¹⁾.

Durch die Erkenntnis über die ganz feste serologische Beziehung zwischen Gärtner- und Typhusbacillen gewinnt eine derartige immunologische Beziehung erheblich an Interesse, denn es eröffnen sich damit auch Ausblicke auf die Methodik der Immunisierung, und zwar

¹⁾ z. B. *Kutscher* u. *Meinicke*, Zeitschr. f. Hyg. **52**, 380, 390. 1906.

nicht nur beim Typhus, sondern überhaupt bei solchen Krankheiten, wo die Immunisierung mit abgetöteten Erregern nicht voll befriedigt hat, während die Immunisierung mit lebenden Erregern wegen der zu großen Gefahr unterbleiben mußte.

Gerade der Abdominaltyphus ist eine solche Krankheit. Sind doch selbst heute, nachdem Millionen von Schutzimpfungen an Menschen ausgeführt wurden, die Ansichten über die Wirksamkeit der Impfung nicht übereinstimmend. Die Erfahrungen an Tieren weisen darauf hin, daß von einer Impfung mit lebenden Erregern am ehesten ein Schutz zu erwarten ist [*Friedberger*¹⁾]. Demnach liegt es durchaus im Bereich des Möglichen, daß nicht nur Überstehen einer Typhusinfektion gegen Gärtnerbacillen schützt, sondern daß auch umgekehrt eine Gärtnerinfektion Immunität gegen Typhus verleiht.

Ließe sich auf dieser Grundlage eine Immunisierung gegen Typhus mit Hilfe von lebenden Bacillen aufbauen?

An eine Vorbehandlung mit lebenden *Gärtner* bacillen ist trotz deren relativen Harmlosigkeit nicht zu denken. Nach den Untersuchungen von *Gruschka* gibt es aber noch einen anderen Bacillus, der mit Typhus- und Gärtnerbacillen die Leibesreceptoren gemeinsam hat. Das ist der Bacillus des Hühnertyphus. Falls dieser Bacillus für den Menschen nicht pathogen wäre, könnte man daran denken, mit ihm die Immunisierung zu versuchen und so mit Hilfe *lebender* Bacillen eventuell in Kombination mit abgetöteten Typhusbacillen eine Immunisierung gegen Typhus durchzuführen. Zunächst erscheint es wünschenswert, im Tierexperiment zu prüfen, wie weit das hier dargelegte Prinzip für die Zwecke einer wirklichen Immunisierung in Frage kommt.

¹⁾ *E. Friedberger*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 28, 119. 1919.